

Aspectos da Classificação, Diagnóstico e Tratamento das Síndromes de Disfunção Autonômica Associadas a Intolerância Ortostática

Blair P. Grubb, Sérgio do Carmo Jorge

Toledo, Ohio – São Paulo, SP

A síncope é uma das mais antigas doenças da literatura médica, sendo de Hipócrates o primeiro relato. A palavra síncope é de origem grega (*syncopein* – desmaio rápido) e define a perda transitória da consciência e do tônus postural. É um sintoma e também uma síndrome que tem como causa uma variedade de situações clínicas. Especial atenção tem sido dirigida à síncope vasovagal, componente comum de um grupo amplo de doenças ou situações que comprometem o sistema nervoso autônomo, causando hipotensão e intolerância ortostática, que culminam com a síncope.

O sistema nervoso autônomo

Uma vez que estas desordens nervosas resultam de distúrbios das funções autonômicas, parece-nos apropriado fazer uma breve revisão da estrutura e da função normais. O sistema nervoso humano tem dois componentes básicos que, embora anatomicamente separados, estão funcionalmente interconectados: o sistema nervoso central, composto pelo cérebro e medula espinhal¹, e o sistema nervoso periférico, formado por grupos de neurônios, designados gânglios, e pelos nervos, que saem do cérebro e da medula espinhal. O sistema nervoso periférico é dividido em somático e autônomo: a parte somática é responsável, principalmente, pelas informações sensoriais sobre o meio físico que nos cerca, como também pela posição dos músculos e dos membros inferiores. A divisão autônoma (sistema nervoso autônomo) é, na verdade, o sistema motor das vísceras, musculatura lisa do corpo (especialmente dos vasos) e das glândulas exócrinas. O sistema nervoso autônomo é composto por três partes distintas, ou seja, os sistemas simpático, parassimpático e nervoso entérico. O sistema simpático é fundamental no controle das reações do corpo ao estresse, enquanto o parassimpático restaura e mantém as

condições de equilíbrio e repouso. O sistema nervoso entérico controla as funções dos intestinos. Os órgãos e sistemas governados pelo sistema nervoso autônomo funcionam, em geral, independentes de nossa vontade, embora algumas vezes possam ser afetados por impulsos voluntários ou emocionais. Incluem os sistemas cardiorrespiratório, gastrointestinal e geniturinário. O sistema nervoso autônomo é vital na manutenção da homeostase, porque regula a pressão arterial, o balanço hidroeletrolítico e a temperatura corporal.

A adoção da postura bípede do *homo sapiens* só foi possível pela participação, eficiência e integridade do sistema nervoso autônomo que, utilizando toda uma cadeia de reflexos, mantém a pressão arterial estável apesar das variações posturais. O cérebro, órgão que define realmente nossa condição humana, não está em uma posição privilegiada quanto à perfusão vascular e à oxigenação. É o sistema nervoso autônomo que governa, a curto e médio prazos, as modificações necessárias para adaptação da pressão arterial e da frequência cardíaca às mudanças posturais, sem colocar em risco a boa perfusão cerebral². Normalmente, em torno de 25% do volume total do nosso sangue está no tórax. Imediatamente após assumirmos a posição ortostática, a gravidade desloca cerca de 500ml de sangue para o abdome e membros inferiores; aproximadamente metade dessa quantidade é redistribuída em segundos. Quase um quarto do volume total do sangue pode ser envolvido nesse processo. Ao ficarmos em pé, o retorno venoso para o coração é reduzido, diminuindo significativamente a pressão de enchimento, podendo causar um decréscimo de cerca de 40% do volume sistólico. O ponto de referência para determinação dessas mudanças é conhecido como ponto de pressão hidrostática indiferente, que representa a parte do sistema vascular onde a pressão não se modifica com a mudança postural. Nos humanos, o ponto de pressão hidrostática indiferente venoso encontra-se na altura do diafragma, enquanto o arterial está no nível do ventrículo esquerdo. O ponto de pressão hidrostática indiferente venoso é algo dinâmico, pois pode ser alterado por modificações da complacência venosa decorrentes da atividade muscular³. Após ficar em pé, o indivíduo normal alcança a estabilidade ortostática (um processo ativo), diferente daquela que reproduzi-

The Medical College of Ohio, Toledo, Ohio, USA

Correspondência: Sérgio do Carmo Jorge - Rua Tuim 523/151 - 04514-102 - São Paulo, SP - Email: sergio@doctormail.com,

Recebido para publicação em 3/8/99

Aceito em 2/2/00

mos nos *tilt-test – head up*, um processo passivo. Logo que se iniciam as mudanças circulatórias para assumirmos a posição ortostática, ocorre normalmente uma queda na pressão arterial e na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Essa queda desencadeia um reflexo que estimula receptores de pressão elevada nas carótidas e arco aórtico, assim como receptores de pressão baixa localizados no coração (mecanorreceptores) e nos pulmões. Os mecanorreceptores que estão dentro do coração são conectados por aferentes vagais não mielinizados, tanto nos átrios como nos ventrículos¹⁻⁴; essas fibras têm sido responsabilizadas por ações inibitórias contínuas nas áreas vasculares da medula (o núcleo do trato solitário)¹. A queda do retorno venoso pela posição ortostática diminui a pressão nesses receptores, permitindo liberação de seus impulsos, os quais alcançam o tronco cerebral, provocando um aumento de carga simpática que resulta em vasoconstrição sistêmica. Ao mesmo tempo, os receptores pressóricos do seio carotídeo estimulam o coração para a elevação da frequência cardíaca. Esses reflexos, nos primeiros momentos da adoção da postura ortostática, causam um aumento de 10 a 15bpm na frequência cardíaca e de 10mm/Hg na pressão diastólica, com pouca ou nenhuma alteração na pressão sistólica. Uma vez completados todos estes ajustes, volume de sangue torácico e débito cardíaco são 30% menores na posição ortostática que no estado supino, assim como a frequência cardíaca é, em média 10 a 15 batimentos maior. Descrições detalhadas desse processo estão disponíveis em outras publicações².

Com a persistência em posição ortostática há ativação também de resposta neuro-humoral, cuja intensidade depende do estado volumétrico (quantidade de líquidos corporais). Como regra, quanto menor o volume, maior o grau do envolvimento do sistema renina-angiostensina-aldoste-

rona². Qualquer dificuldade ou problema nesse intrincado processo, que impeça seu funcionamento adequado ou coordenado, pode, potencialmente, resultar numa falha da resposta com hipotensão que, por sua vez, pode ser suficientemente importante para levar à hipoperfusão cerebral, hipóxia e perda de consciência.

Desordens do controle ortostático

Várias desordens do controle ortostático já foram identificadas e, embora compartilhando certas características, são basicamente uma desordem única. Devemos lembrar que, ao observar a natureza, interpretamos os fatos de acordo com nossas crenças e conhecimentos, inseridos numa determinada época ou tempo. Por exemplo, a taquicardia ventricular era considerada entidade única e, só mais tarde, viu-se que era composta por múltiplos subtipos. Para dar alguma coerência ao caos aparente que é a natureza, tentamos classificá-la num sistema que coincida com as nossas expectativas. Assim sendo, todo e qualquer sistema de classificação é, de alguma maneira, arbitrário e, portanto, aberto ao debate. A classificação, a seguir, está em concordância com a desenvolvida pela Sociedade Autonômica Americana, datada de 1966, e cujo diagrama pode ser visto na figura 1. Muitos investigadores preferem discriminar essas desordens em primárias e secundárias. As primárias tendem a ser idiopáticas e são divididas em agudas e crônicas, enquanto as secundárias costumam se associar a determinadas doenças ou são decorrentes de uma alguma anormalidade bioquímica conhecida.

Síncope reflexa

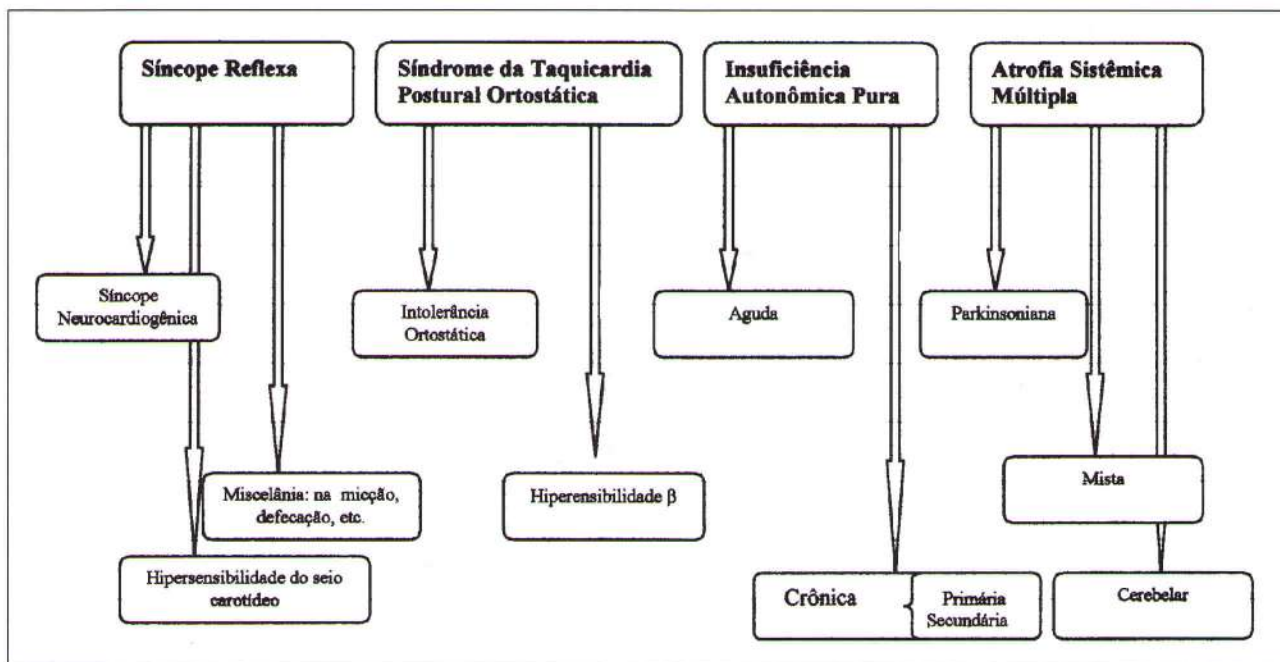


Fig. 1 – Desordens do controle autonômico com intolerância ortostática.

Por ser a causa mais freqüente de síncope, os médicos, de uma maneira geral, estão bem familiarizados com ela e, por isso, nossa discussão sobre esse tópico não será tão extensa³. Primeiramente descrita por Gower e Lewis como síncope vasovagal, é conhecida e designada hoje como síncope neurocardiogênica ou neurodependente. Embora com apresentação clínica diversa, é mais freqüente nos jovens e é caracterizada por pródromos distintos de duração variável, seguidos por perda súbita da consciência. A recuperação é rápida, e freqüentemente, não acompanhada por estado pós-ictal. Esses episódios são interpretados com resposta exacerbada de um sistema nervoso autônomo "hipersensível" a diferentes estímulos. São vistos, usualmente, durante a posição ortostática prolongada, quando pode haver uma diminuição tão precipitada do retorno venoso para o ventrículo direito, cujo aumento do inotropismo ativa os mecanorreceptores que, normalmente, só seriam acionados em caso de distensão ventricular (pressão elevada de enchimento do ventrículo direito por exemplo)⁴. Esse aumento súbito do tráfego para o tronco cerebral mimetiza as condições vistas na hipertensão, provocando um reflexo, aparentemente paradoxal, de inibição simpática que resulta em hipotensão, bradicardia ou síncope. É importante salientar que estímulos como intensa emoção ou crise epiléptica podem provocar respostas idênticas, sugerindo que esses indivíduos tenham um aumento característico e inerente de sensibilidade a tais estímulos. Durante o *tilt test - head up* os pacientes costumam apresentar uma queda profunda na freqüência cardíaca, algumas vezes chegando à assistolia.

Sutton e Petersen observaram que as respostas percebidas na síncope cardiogênica e no seio carotídeo hipersensível são muito similares e podem ser aspectos diferentes da mesma desordem⁵. De fato, num indivíduo predisposto, a ativação rápida do mecanoreceptor, proveniente de qualquer lugar (sangue, bexiga, tosse) pode desencadear respostas similares (descrições mais detalhadas encontram-se em outros textos⁶).

O que parece distinguir essas desordens das demais (descritas a seguir) é que, entre os episódios, esses pacientes são normais, e queixam pouco, a não ser de outros sintomas. De fato, o seu sistema nervoso autônomo parece funcionar, normalmente, apesar de "hipersensíveis", ao contrário de outras condições em que o sistema nervoso autônomo parece ser falho, incompetente, com pouca resposta, hipossensível.

Desordens primárias da falência do sistema nervoso autônomo

Crônicas - As formas crônicas de falência do sistema nervoso autônomo são mais observadas na prática médica diária do que as agudas. O primeiro relato de insuficiência crônica do sistema nervoso autônomo foi feito por Bradbury e Eggleston que a designaram como "hipotensão ortostática idiopática" devido a uma aparente falta de componentes neurológicos na sua constituição⁷. No entanto, desde então, ficou cada vez mais aparente a participação da

disfunção generalizada do sistema nervoso autônomo, manifestada por hipotensão ortostática e síncope, como também, por distúrbios na função da bexiga, aparelho digestivo, termoregulação, função sexual e suor.

A Sociedade Autonômica Americana denominou essa desordem como insuficiência autonômica pura⁸. Enquanto suas causas permanecem desconhecidas, muitos investigadores têm postulado que é uma degeneração do neurônio periférico pós-ganglionar autonômico. É mais comum na velhice, o que não significa que outras idades não possam ser atingidas, inclusive a infância.

Um outro tipo de insuficiência autonômica foi descrito por Shy e Drager⁹. Ao contrário da insuficiência autonômica pura, esta é uma situação clínica mais grave que se manifesta por hipotensão ortostática severa, incontinência urinária e retal, ausência de suor, atrofia da íris, paralisia-ocular externa, impotência, rigidez e tremores. Tanto a fasciculação quanto a fraqueza musculares de características periféricas (distal) podem ser percebidas, mais tardiamente nesta doença. Para melhor identificação, como desordem complexa multissistêmica, a Sociedade Autonômica Americana a designou como atrofia sistêmica múltipla e foi dividida em três subgrupos menores¹⁰: 1º) pacientes com tremores que, surpreendentemente, são semelhantes aos que ocorrem na doença de Parkinson. Alguns autores preferem se referir a esse grupo como pacientes que têm degeneração da conexão eferente do *striatum* com a substância negra (striatonigral); 2º) pacientes, principalmente, com sintomas cerebelares ou piramidais (alguns os designam como forma atrofica ou degenerativa olivopontocerebelar); 3º) pacientes possuindo aspectos das duas outras formas. Como já foi dito, a atrofia sistêmica múltipla pode parecer de forma surpreendente com a doença de Parkinson. Num estudo de autópsia recente, observou-se entre 7% e 22% das pessoas, que inicialmente pareciam apresentar a doença de Parkinson, na verdade, tinham achados neuropatológicos compatíveis com o diagnóstico de atrofia sistêmica múltipla. Enquanto a grande maioria de pacientes com atrofia sistêmica múltipla não costumam manifestar a doença antes da 5ª e a 7ª décadas de vida, alguns indivíduos desafortunados podem apresentar as manifestações já a partir do final da 3ª década.

Recentemente, redobrada atenção tem sido dirigida a uma forma mais branda da insuficiência autonômica crônica, a síndrome da taquicardia ortostática postural¹¹. A maior característica desta síndrome é a taquicardia persistente, quando o paciente está na posição ortostática (algumas vezes alcança 160bpm ou mais), acompanhada de fadiga severa, pré-síncope, vertigens, tonturas e intolerância ao exercício. Muitos se queixam de que estão sempre com frio e, ao mesmo tempo, têm intolerância ao calor extremo. *Notilt test* esses pacientes devem mostrar um aumento maior que 30bpm, nos primeiros 5min, ou alcançarem uma freqüência cardíaca máxima de 120bpm associada a uma pequena redução da pressão arterial.

O mecanismo subjacente a esta condição parece ser uma insuficiência do sistema vascular periférico de vasoconstricção apropriadamente como uma resposta compensa-

tória à posição ortostática e, dessa maneira, o organismo lançaria mão de aumento da frequência cardíaca que pode alcançar níveis bastante elevados. Muitos autores acham que a síndrome da taquicardia ortostática postural, na verdade, representa uma manifestação precoce ou, os primeiros sinais e sintomas da disfunção autonômica e, mais tarde, alguns desses pacientes evoluem para a insuficiência autonômica pura. É muito importante reconhecer esta desordem, porque já tivemos a oportunidade de presenciar alguns pacientes com síndrome da taquicardia ortostática postural, erroneamente diagnosticados como portadores de uma taquicardia sinusal imprópria, e que foram submetidos, em outros centros, à modificação por rádio frequência do seu nódulo sinusal. Após o aparente sucesso da eliminação da "taquicardia sinusal" eles entraram em profunda hipotensão ortostática. Esses pacientes podem também ser erroneamente diagnosticados como portadores da "síndrome da fadiga crônica". Artigos recentes têm sugerido que pode haver uma grande interseção entre estas duas entidades¹².

Disfunção autonômica aguda

Embora seja infreqüente, a neuropatia autonômica aguda produz hipotensão e síncope de apresentação dramática¹³. Esta desordem é aguda, na maioria das vezes, e se deve a uma falência generalizada dos sistemas simpático e parassimpático, enquanto as fibras somáticas estão intactas. Muitos desses pacientes são jovens e antes da manifestação da doença eram absolutamente saudáveis. O desenvolvimento da disfunção autonômica aguda é surpreendentemente rápido, e os pacientes freqüentemente são capazes de dizer o dia exato em que os sintomas apareceram. Como observação, muitos deles têm, em passado recente, um quadro febril (presumivelmente viral), dando a idéia de que pode haver um componente auto-imune na etiopatogenia.

O sistema nervoso simpático está tão comprometido que a hipotensão postural pode chegar ao ponto de o paciente não conseguir sequer sentar-se na cama sem que tenha tontura ou pré-síncope. Os pacientes freqüentemente perdem a habilidade de suar e têm disfunção intestinal e vesical; muitas vezes há náuseas, vômitos, distensão e dor abdominais. A obstipação é freqüente e quase sempre se alterna com diarreia. Um dado notável é que a frequência cardíaca mantém-se fixa em torno de 40 a 50bpm associada com a complexa incompetência cronotrópica. As pupilas estão quase sempre dilatadas e respondem pouco ao estímulo luminoso. Os pacientes experimentam vários episódios e, a longo prazo, a evolução é muito variável: alguns se recuperam completamente, enquanto outros evoluem para doença crônica incapacitante.

Causas secundárias da disfunção autonômica

Um grande número de desordens pode levar a graus variados de distúrbio autonômico, situações apresentadas na tabela I. É importante para o médico reconhecer quando a

Tabela I: Desordens Autonômicas Associadas a Intolerância Ortostática

<p>I - Disfunção Autonômica Primária</p> <p>A) Pandesautonomia Aguda</p> <p>B) Insuficiência Autonômica Pura</p> <p>C) Atrofia Sistêmica Múltipla</p> <p>1- Parkisoniano</p> <p>2- Piramidal / Cerebelar</p> <p>3- Mista</p> <p>D) Síncope Reflexa</p> <p>1. Neurocardiogênica</p> <p>2. Hipersensibilidade de seio carotídeo</p> <p>II - Disfunção Autonômica Secundária</p> <p>1) Origem Central</p> <p>a) Tumor cerebral</p> <p>b) Esclerose múltipla</p> <p>c) Senilidade</p> <p>d) Siringomielia</p> <p>2) Formas periféricas</p> <p>1) Aferente</p> <p>a) Síndrome Guillain-Barré</p> <p>b) Tabes dorsalis (sífilis)</p> <p>c) Síndrome Holmes-Adie</p> <p>2) Eferente</p> <p>a) Diabetes Mellitus</p> <p>b) Deficiência do fator de crescimento do nervo</p> <p>c) Deficiência de dopamina beta-hidroxilase</p> <p>3) Aferente / Eferente</p> <p>a) Desautonomia familiar</p> <p>4) Coluna vertebral</p> <p>a) Mielite transversa</p> <p>b) Siringomielia</p> <p>c) Tumores vertebrais</p> <p>5) Outras causas</p> <p>a) Insuficiência renal</p> <p>b) Síndromes Paraneoplásica</p> <p>c) Autoimunes-doenças do colágeno</p> <p>d) Imunodeficiência</p> <p>e) Amiloidosis</p>

disfunção autonômica é apenas parte de alguma doença maior. Em alguns pacientes, podem coexistir distintas condições cujo efeito sinérgico, em última instância, leva à disfunção autonômica. Na última década, foram identificadas várias anormalidades enzimáticas que podem causar distúrbio do sistema nervoso autônomo. Dentre essas, há a síndrome da deficiência da beta hidroxilase dopamina, uma condição facilmente tratada, em nossos dias, com a reposição enzimática. Há também síndromes por diminuição ou ausência de substâncias que podem resultar em insuficiência autonômica e hipotensão: fator de crescimento dos nervos, monoamino oxidase, L-aminodecarboxilase aromática e alguns neuropeptídeos sensoriais. Doenças sistêmicas como insuficiência renal, câncer e a AIDS também podem causar hipotensão e síncope. Tem sido demonstrada ligação entre hipotensão ortostática e doença de Alzheimer¹⁴. É importante lembrar a vasta quantidade de drogas que pode piorar ou causar uma hipotensão ortostática. (tab. II), especialmente os vasodilatadores periféricos: inibidores da enzima de conversão; prazosin, hidralazina e a guanetidina. Os betabloqueadores também podem provocar síncope em alguns pacientes. Ultimamente, temos observado um aumento de frequência de síncope por desautonomia em pacientes com insuficiência

Tabela II - Agentes farmacológicos que podem causar ou piorar a Intolerância Ortostática

D r o g a s	Inibidores da enzima de conversão
	Bloqueadores dos receptores alfa
	Bloqueadores dos canais de cálcio
	Betabloqueadores
	Fenotiazidas
	Antidepressivos tricíclicos
	Bromocriptina
	Etanol
	Opiáceos
	Diuréticos
	Hidralazina
	Agentes bloqueadores ganglionares
	Nitratos
Sildenafil-citrato	
Inibidores da MAO	

cardíaca congestiva. Neste grupo, a combinação de débito cardíaco baixo, depleção volumétrica, devido ao uso de diuréticos e terapêutica vasodilatadora, podem interferir nos mecanismos normais de adaptação à posição ortostática. Drogas com ação central, como os antidepressivos tricíclicos, reserpina e metildopa, também podem exacerbar uma hipotensão até então moderada e desencadear a síncope.

Quadro clínico

A principal característica dessas condições é um distúrbio na regulação do sistema cardiovascular que, na via final, resulta em hipotensão postural. Embora hipotensão ortostática seja definida como uma queda maior que 20mmHg na pressão sistólica em 3min após assumirmos a posição ortostática, reduções pressóricas menores, desde que associadas a sintomas, podem ser consideradas significativas e valorizadas. Grande proporção desses pacientes revela queda mais prolongada da pressão arterial (cerca de 10 a 15min) que também pode ser muito sintomática. A velocidade com que houve a queda da pressão arterial é mais importante que o seu valor absoluto. A perda de consciência na desautonomia tende a ser lenta e gradual, freqüentemente quando o paciente está andando ou parado em pé. No entanto, muitos pacientes, mais idosos, parecem não perceber esse declínio na pressão e relatam pouco ou quase nenhum sintoma (pródromo) antes da síncope, que descrevem como episódio de queda súbita. Os que experimentam pródomos relatam uma variedade de sintomas como vertigens, embaçamento da visão, escotomas cintilantes e visão em "túnel". Uma distinção entre a síncope neurocardiogênica e a desautonômica é que, nessa última, a bradicardia e a sudorese são incomuns. A síncope por desautonomia tende a ser mais comum nas primeiras horas do dia. Qualquer fator que aumente o continente venoso periférico, como o calor extremo, fadiga ou ingestão alcoólica, exacerbará a hipotensão. Com o passar do tempo, alguns pacientes podem desenvolver uma freqüência cardíaca fixa que, em última análise, mostra ausência de resposta ao exercício ou à mudança postural. Outros pacientes podem desenvolver uma síndrome caracte-

rizada por alternância entre hipertensão supina e hipotensão ortostática, presumivelmente devido à insuficiência dos mecanismos de vasodilatação, quando em posição supina; pacientes com essa combinação são difíceis de tratar.

A distinção entre os vários subgrupos pode ser difícil, porque em um número considerável de casos há a interseção entre as diversas formas de apresentação (fig. 2).

Avaliação dos pacientes

Os dados mais importantes são obtidos através da história clínica detalhada e do exame físico. Algumas questões são mandatórias na anamnese: quando os episódios ou pré-síncope iniciaram?; quão freqüentes eles são?; há algum padrão ou evento ou algum fato predisponente?; como o paciente vê ou sente os episódios acontecerem (descrição exata) e como ele é visto por alguém que presenciou os episódios?; existe algum órgão ou sistema envolvido?; qual outro sintoma, além da síncope ou pré-síncope, que mais incomoda o paciente?

Uma história clínica cuidadosa e exame físico detalhado (que deve incluir exame neurológico conciso), costumam ajudar mais no diagnóstico do que a realização de múltiplos exames, muitas vezes complexos e dispendiosos. Os exames de laboratório devem ser solicitados de maneira a corroborar a impressão médica diagnóstica, já feita através da história clínica e do exame físico.

O propósito deste artigo está longe de ilustrar, analisar ou rever todas as desordens possíveis do sistema nervoso autônomo e os vários testes usados na sua avaliação. O leitor interessado poderá consultar outros textos^{8,15-18}.

Um ponto a ser enfatizado é que toda e qualquer droga que o paciente estiver usando e que possa produzir hipotensão arterial, deve ser prontamente identificada (tab. II). As medicações podem não ser apenas aquelas conhecidas do arsenal terapêutico tradicional, mas também outras medicações como chás, ervas, etc.

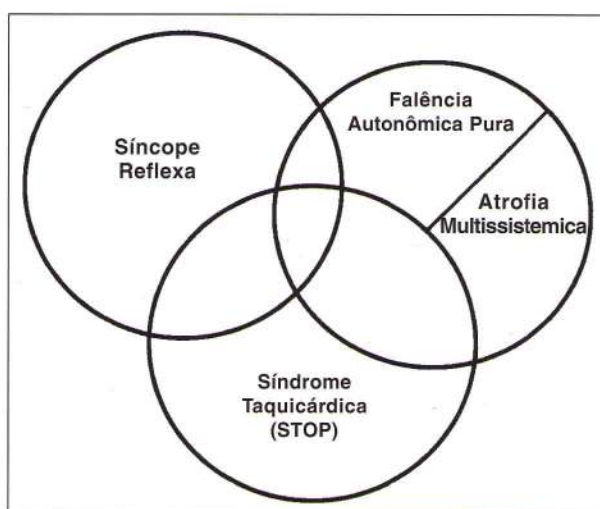


Fig. 2 - Interseção entre as formas de desordem autonômica.

No paciente jovem, com sintomas de disfunção autonômica, a utilização de drogas ilícitas deve ser considerada como uma das causas possíveis da doença. Nas mulheres, os sintomas podem variar durante o ciclo menstrual, como também a disfunção autonômica pode ser mais freqüente na menopausa.

Como as áreas autonômicas do cérebro não são acessíveis a medidas diretas de função, devemos medir de maneira indireta, isto é, pelas respostas dos vários órgãos e sistemas às alterações farmacológicas e fisiológicas a eles impostos. Recentes avanços têm permitido a dosagem de certos neuromoduladores autonômicos e neurotransmissores no líquido cérebro-espinhal e na urina. No entanto, o mais importante é a determinação da pressão arterial e freqüência cardíaca, nas mudanças posturais, quando o paciente está deitado, sentado ou em pé. O grau de alteração da pressão arterial que pode ser considerado significativo ainda está em discussão, mas considera-se como hipotensão uma queda de pressão de 20-30mmHg, na medida sistólica, e de 10 a 15mmHg, na diastólica.

Devemos lembrar também que, quando na posição ortostática, a pressão deve ser medida com o braço horizontalmente ao chão e perpendicularmente ao corpo para evitar o possível efeito hidrostático da coluna de líquido do braço. Como a resposta do corpo, ao mudar de posição postural, é diferente daquela que procuramos provocar com *otilt test-head-up*, que é passivo, isto é, não há, por exemplo, participação da massa muscular das pernas no aumento do retorno venoso, mesmo assim freqüentemente utilizamos esse exame na avaliação desses pacientes¹⁹(fig. 3). Um número significativo de testes pode ser realizado e de muita utilidade para determinados pacientes¹⁵⁻¹⁸.

Opções terapêuticas

Um dos mais importantes esforços do médico é identificar se a hipotensão e a síncope são primárias ou secundárias, na sua natureza, e avaliar se existe alguma causa potencial reversível, como anemia, drogas, depleção de volume e outras. É igualmente importante educar o paciente e sua família para a natureza do problema. Eles devem ser orientados, na tentativa de não expor o paciente a fatores predisponentes e agravantes como o calor excessivo, desidratação e consumo de álcool. Também devem ser orientados no reconhecimento de qualquer pródomo, para se precaverem assumindo imediatamente a posição deitada. Essas medidas são extremamente fáceis e podem evitar a síncope.

As medidas não farmacológicas, que são igualmente benéficas, incluem dormir com a cabeceira da cama elevada por mais ou menos 6-12 polegadas, usar meia elástica com até 30-40mmHg de pressão ao nível do tornozelo.

A farmacoterapia deve ser usada com cautela e individualizada de acordo com o paciente, considerando-se a desordem autonômica detectada e os sintomas e doenças coexistentes.

Deve-se também lembrar que, virtualmente, toda e qualquer droga usada no tratamento pode, ocasionalmente,

piorar os sintomas (efeito pró-síncope). Na síncope neurocardiogênica um número significativo de artigos e relatos tem mostrado que a terapêutica betabloqueadora é efetiva, presumivelmente, devido aos efeitos inotrópicos negativos que diminuem o grau de resposta dos mecanorreceptores à diminuição súbita do retorno venoso. O aumento da resistência vascular periférica que decorre do emprego do betabloqueador também pode ser um efeito benéfico, nessas condições. Acreditamos que os betabloqueadores não têm esse mesmo efeito nas formas não neurocardiogênicas de síncope reflexa, e podem inclusive, provocar as síndromes desautonômicas. Uma droga que pode ser útil na síncope desautonômica e em pacientes jovens com síncope neurocardiogênica é o agente mineralocorticosteroide fludrocortisona. Ele não apenas aumenta a retenção hídrica, mas também parece aumentar a pressão via um efeito vasoconstritivo indireto, resultado do aumento da sensibilidade dos receptores alfa-periféricos. Como esta droga pode causar hipocalcemia e hipomagnesemia, os níveis de K⁺ e Mg⁺ no sangue devem ser periodicamente monitorados.

Desde que o comum em todas desordens é a falência de uma vasoconstrição apropriada, as substâncias vasoconstritoras também podem ser empregadas. No início, empregávamos o metilfenidato, uma substância do grupo das anfetaminas com excelentes resultados²⁰. No entanto, esta substância tem efeito estimulante do sistema nervoso central, limitando seu uso numa escala maior. Uma alternativa que consideramos excelente é a substância midrodine, um agente alfa estimulante novo, praticamente livre de efeitos cardíacos e do sistema nervoso central, que promove vasoconstrição periférica semelhante ao metilfenidato. A substância midrodine tornou-se a droga de escolha.

Vários estudos têm demonstrado a eficácia do midrodine, tanto na síncope neurocardiogênica quanto na desordem desautonômica^{21,22}.

Tem-se dito também que a clonidina, um agente bloqueador alfa-2 pode também elevar a pressão arterial em pacientes com hipotensão secundária à lesão severa pós-ganglionar simpática.²³ Em pacientes com insuficiência autonômica severa, os receptores vasculares pós-funcionais alfa-2 (que são muitos no sistema venoso) são realmente hipersensíveis. Embora a clonidina, nos indivíduos normais, atue no sistema nervoso central diminuindo a descarga simpática e a pressão arterial, na insuficiência autonômica, alguns pacientes apresentam pouca ou nenhuma descarga simpática, permitindo assim que as suas ações periféricas se tornem mais manifestas.

Um fato interessante é que muitos pacientes com desautonomia (ou insuficiência autonômica) são anêmicos. Um estudo conduzido por Hoeldtke e Streeten demonstrou que injeções subcutâneas de eritropoetina, além de aumentarem a contagem de glóbulos vermelhos, também produzem aumentos dramáticos na pressão arterial²⁴. Este aumento parece ocorrer independentemente do efeito sobre a contagem globular²⁵.

Uma série de estudos em animais e humanos demonstrou que o neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina)

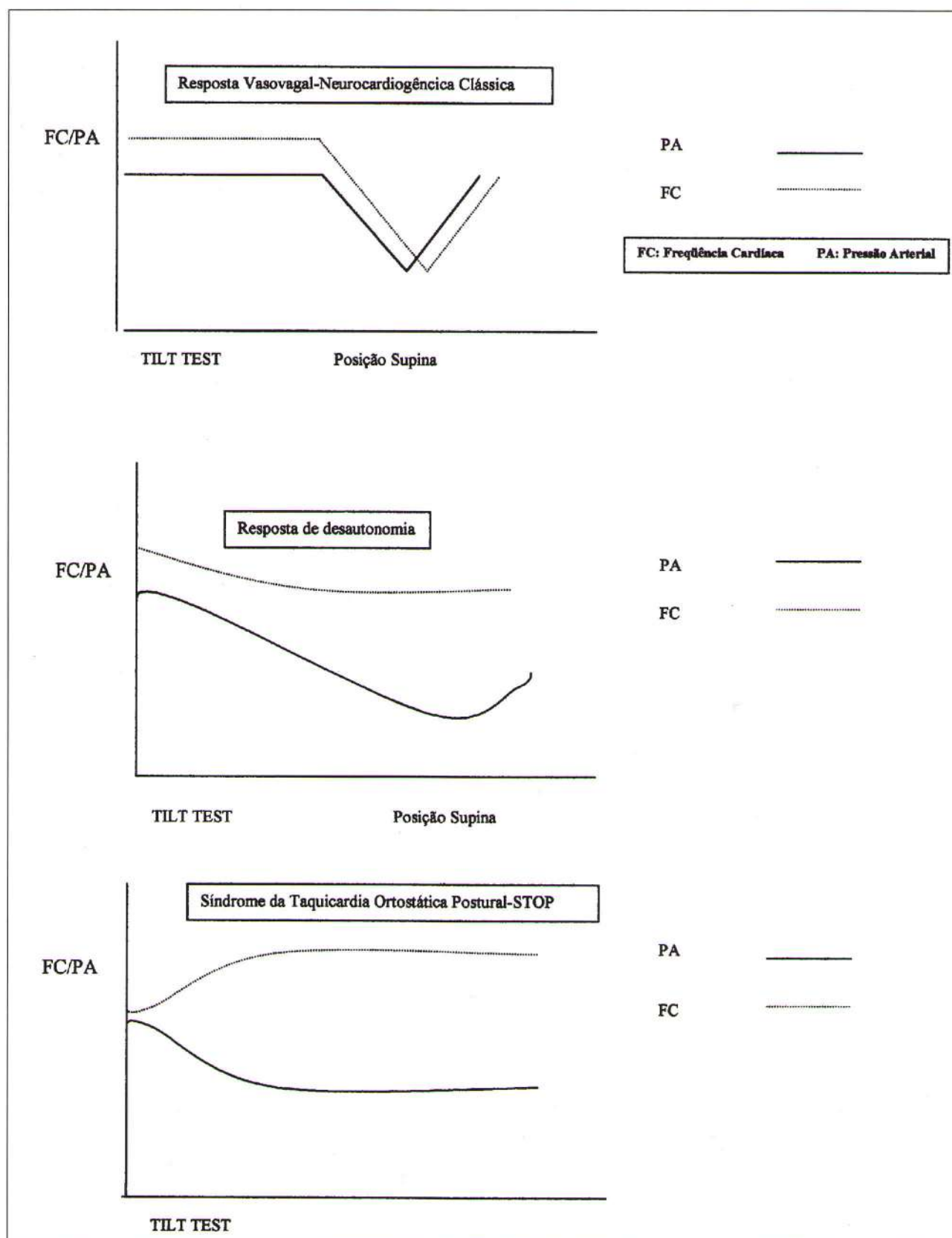


Fig. 3 – Padrões de resposta encontradas no *tilt* test.

mina) tem papel essencial no mecanismo central de regulação da pressão arterial e frequência cardíaca. Já foi postula-

do que os pacientes com desautonomia têm um distúrbio na produção ou na regulação da serotonina pelo sistema

nervoso central²⁶. O que fala a favor dessa teoria é que algumas substâncias, que atuam aumentando a disponibilidade da serotonina, por inibição de sua captação nos receptores, têm se mostrado eficazes no tratamento da síncope neurocardiogênica e na hipotensão ortostática²⁷.

A função exata ou o benefício da utilização de marcapasso nesses pacientes tem sido um assunto controverso. No entanto, alguns investigadores têm relatado que a terapêutica com marcapasso pode ser efetiva em pacientes selecionados, reduzindo os sintomas e, algumas vezes, também diminuindo as síncopes²⁸.

Deve-se ter em mente que, nas desordens desautonômicas (ao contrário da síncope reflexa), a síncope hipotensora é apenas um aspecto de uma larga constelação de sintomas relacionados à insuficiência autonômica. O médico deve estar consciente disso e não dar ao paciente expectativas não realísticas de qual ou quais sintomas poderão ou não ser eliminados e do quanto o paciente vai melhorar com este ou aquele tratamento.

Ambos, médico e paciente, devem estar conscientes de que essa doença pode ser progressiva, e as terapêuticas podem - e freqüentemente o são - alteradas de tempos em tempos.

Referências

1. Bernaloch E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 988-1001.
2. Wieling W, Lieshout J. Maintenance of postural normotension in humans. In: Low P. *Clinical Autonomic Disorders*. (ed). Little Brown Co., 1993: 69-73.
3. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. In: Grubb BP, Olshansky B (eds). *Syncope: Mechanisms and Management*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1998 (in press).
4. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope. *PACE* 1995; 18: 716-21.
5. Sutton R, Petersen M. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 569-76.
6. Kosinski D. Miscellaneous causes of syncope. In: Grubb BP, Olshansky B (eds). *Syncope: Mechanisms and Management*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1998 (in press).
7. Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: A report of three cases. *J Am Heart J* 1925; 1: 73-86.
8. Robertson D, Plinsky E. *A Primer on the Autonomic Nervous System* (eds). San Diego: Academic Press, 1996.
9. Shy GM, Drager GA. A neurologic syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 1960; 3: 511-27.
10. Mathias CJ. The classification and nomenclature of autonomic disorders: ending chaos, restoring conflict, and hopefully achieving clarity. *Clin Auton Res* 1995; 5: 307-10.
11. Grubb BP, Kosinski D, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: A neurocardiogenic variant identified during head up tilt testing. *PACE* (in press).
12. Bou-Halaigh I, Rowe P, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274: 961-7.
13. Grubb BP, Kosinski D. Acute pandysautonomic syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1997; 7: 10-14.
14. Passant V, Warkentin S, Karlson, et al. Orthostatic hypotension in organic dementia: Relationship between blood pressure, cortical blood flow, and symptoms. *Clin Auton Res* 1996; 6: 29-36.
15. Bannister R, Mathias C. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System* (eds). Oxford: Oxford Medical Publications, 1992.
16. Low P (ed). *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: Little Brown Co., 1993.
17. Grubb BP, Olshansky B (eds). *Syncope: Mechanisms and Management*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1997.
18. Robertson D, Biaggioni T. *Disorders of the Autonomic Nervous System*. (eds) London: Harwood Academic Publishers, 1995.
19. Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: Concepts and limitations. *PACE* 1997; 20(PTII): 781-7.
20. Grubb BP, Kosinski D, Mouhaffel A, Pothoulakis A. The use of methylphenidate in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. *PACE* 1996; 19: 836-40.
21. Low P, Gilden J, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurocardiogenic orthostatic hypotension. *JAMA* 1997; 277: 1046-51.
22. Sra J, Maglio C, Biehl M, et al. Efficacy of midodrine hydrochloride in neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 42-6.
23. Robertson D, Davis TL. Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. *Neurologic* 1995; 5: 526-32.
24. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993; 329: 611-15.
25. Grubb BP, Lachant N, Kosinski D. Erythropoietin as a therapy for severe refractory orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1994; 4: 212.
26. Grubb BP, Kosinski D. Serotonin and syncope: An emerging connection? *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1996; 5: 306-14.
27. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, et al. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *PACE* 1993; 16: 801-05.
28. Benditt D, Petersen ME, Lurie, et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995; 122: 204-09.