

Síndromes Neuralmente Mediadas

Neurally Mediated Syndromes

Eduardo Arrais Rocha

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina UFC – CE e Hospital Prontocardio - Fortaleza, CE

A síncope é uma perda temporária de consciência em razão de redução do fluxo sanguíneo cerebral, com perda do tônus postural e rápida recuperação espontânea. Ela representa um problema médico comum, respondendo por até 6% das internações hospitalares, 3% dos atendimentos de emergências e com alta taxa de recorrência (34%)¹. O termo médico “síncope” provém do grego “syncopa”, significando em inglês “*to cut short-faint*”, ou em português, “desmaio”. Hipócrates, mil anos antes de Cristo, relatou que pacientes que sofriam de freqüentes desmaios geralmente faleciam, enquanto no relato de Engel a única diferença entre síncope e morte súbita seria o fato de que, na primeira hipótese, o paciente acorda².

Na avaliação inicial de síncope o médico deve tentar diferenciar causas potencialmente letais, como a miocardiopatia hipertrófica, estenose aórtica, insuficiência coronariana grave, bloqueio atrioventricular total ou avançado, taquicardia ventricular sustentada, passando a investigação posterior na busca de disfunções autonômicas. Sabe-se que as síncopes nos cardiopatas apresentam elevada mortalidade, ao passo que nas síncopes vasovagais observa-se apenas maior morbidade^{1,3,4}.

Vários avanços foram incorporados na investigação das síncopes, como, nas últimas décadas, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da síncope neurocardiogênica e a possibilidade do diagnóstico com o teste de inclinação (“*tilt table test*”). Os exames de imagem de alta resolução, os estudos hemodinâmicos e eletrofisiológicos somam-se à grande variedade de métodos complementares de investigação, podendo tornar essa investigação bastante onerosa. No passado, as síncopes de origem indeterminada respondiam por até 50% dos diagnósticos, tendo essa incidência caído para não mais que 20% a 30% nos dias atuais⁵.

A valorização da história clínica e do exame físico tem sido bastante considerada para elucidação diagnóstica ou direcionamento adequado da conduta, sendo muitas vezes elemento único necessário, principalmente associando-se o eletrocardiograma convencional. Eles podem ser diagnósticos em 25% a 35% dos casos³ e de grande auxílio em 30% a 75%⁵.

A queda na pressão arterial após ortostase de mais de 20/10 mmHg nos primeiros três a cinco minutos é chamada de hipotensão ortostática, sendo quedas menores que essa, acompanhadas de sintomas clínicos, chamadas de intolerância ortostática.

Vários distúrbios no controle autonômico associados com intolerância ortostática foram identificados: as síncopes reflexas (vasovagais ou neurocardiogênicas), a Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática (POTS), a falência autonômica pura (aguda e crônica, primária e secundária) e a atrofia sistêmica múltipla (Síndrome de Shy-Drager)⁴.

Essas entidades apresentam características próprias e tratamentos, muitas vezes, diferenciados. Nas síncopes reflexas, a intolerância ortostática ocorre em pacientes com sistema nervoso autônomo íntegro, apresentando disfunções temporárias por respostas exacerbadas em pacientes suscetíveis. Já nas disautonomias, observam-se falências autonômicas, com dificuldades do organismo em compensar o decréscimo no retorno venoso promovido pela ortostase.

Essas disfunções do sistema nervoso autônomo podem ser acompanhadas de alterações em vários outros órgãos e sistemas, bem como de sinais e sintomas compatíveis com parkinsonismo ou disfunção cerebelar (Síndrome de Shy-Drager).

Nas últimas duas décadas, com o advento e o uso rotineiro do “*tilt test*” na investigação dessas desordens autonômicas, essas entidades passaram a receber maior atenção por parte dos cardiologistas e neurologistas, bem como passaram a ser mais bem compreendidos seus diferentes mecanismos. O teste de inclinação determina a suscetibilidade das pessoas a episódios sincopais ou pré-sincopais por alterações no controle autonômico.

Vários termos na literatura⁴ têm sido descritos para pacientes portadores de intolerância ortostática, como: coração irritável; astenia neurocirculatória; hipotensão ortostática hiperadrenérgica; astenia vasorregulatória; hipovolemia idiopática; síndrome da taquicardia postural ortostática; coração de soldado; disautonomia parcial; disautonomia do prolapso da valva mitral. Muitas dessas síndromes têm manifestações e tratamentos semelhantes, sendo, entretanto, muito importante a individualização no

PALAVRAS-CHAVE

Síncope, vasovagal, disautonomia.

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha • Avenida Padre Antônio Tomás, 3535/1301 - 60190-020 - Fortaleza, CE
Email: eduardoa@cardiol.br

Recebido em 25/8/05 • Aceito em 12/01/06

acompanhamento e tratamento desses pacientes. Alguns apresentam sintomas leves de fadiga, indisposição ou tonturas, enquanto outros apresentam condições clínicas debilitantes, graves com maior morbidade.

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão sobre as síndromes disautônômicas, com suas diferentes entidades clínicas, mecanismos fisiopatológicos e tratamento.

FISIOPATOLOGIA

A evolução das espécies com a aquisição da posição de ortostase trouxe várias implicações para o sistema neurocirculatório. Após adquirirmos a posição de ortostase, a gravidade desloca aproximadamente 500 a 800 ml de sangue para o abdome e extremidades inferiores, o que reduz o retorno venoso e o enchimento ventricular, podendo reduzir o débito cardíaco em até 40%. Em pessoas normais, o equilíbrio pressórico é atingido em menos de um minuto. Essa queda pressórica inicial ativa os receptores de alta pressão aórticos e carotídeos, assim como receptores de baixa pressão pulmonares e cardíacos. Ocorre, portanto, uma redução na estimulação desses receptores, sendo enviados menos sinais aferentes para a medula, onde se comunicam com o núcleo do nervo vago (trato solitário) e o núcleo simpático (área medial e lateral da medula). Como conseqüência, observa-se um aumento no tônus simpático, pressão arterial e freqüência cardíaca.

O coração funciona como parte desse arco-reflexo, pela presença de mecanorreceptores, fibras C não-mielinizadas, presentes principalmente no átrio, na região infero-posterior do ventrículo esquerdo e na artéria pulmonar, comunicando-se com o núcleo do vago. Após a ortostase, ocorre uma redução na estimulação desses receptores, ativando inicialmente uma resposta simpática, levando em conjunto a um aumento na freqüência cardíaca, pressão arterial diastólica (10 mmHg) e leve decréscimo ou manutenção na pressão arterial sistólica. Ocorrem também ativações neuro-humorais nesses reflexos, como do sistema renina-angiotensina, participação da serotonina (já reconhecido como neurotransmissor participante da regulação pressórica)⁶, opióides endógenos e adenosina⁷.

Em pacientes com predisposição a síncope vasovagais (tendências a excessivas retenções volêmicas nas áreas inferiores do corpo), a hiperestimulação adrenérgica mantida ativaria os mecanorreceptores cardíacos, com o ventrículo contraindo-se de forma vigorosa, rápida, com menor volume interno. Isso levaria a uma resposta reflexa final de hiperativação parassimpática e cessação da atividade simpática, com conseqüente queda abrupta na pressão arterial e freqüência cardíaca.

É conhecido que a ativação do sistema límbico deflagrada por emoções ou por forte estímulo, como visão de sangue, pode também desencadear essas respostas vasovagais⁸, levando a hipótese da existência de outros mecanismos centrais envolvidos nesse reflexo. Isso já foi demonstrado com o uso do Doppler transcraniano, em que se pode observar, como evento primário do reflexo,

a redução do fluxo sanguíneo cerebral, com resposta paradoxal de vasoconstrição cerebral^{9,10}.

Kochiadakis e cols.¹¹ demonstraram que as alterações neuro-humorais começam precocemente nos pacientes em posição de "tilt test", sendo observado em indivíduos normais, logo no início do exame, um aumento na atividade simpática e redução na atividade parassimpática. Nos pacientes com "tilt" positivo, essas alterações não ocorrem imediatamente após inclinação, sendo observado um declínio lento e paralelo na atividade simpática e parassimpática, com posterior aumento na atividade simpática antes da positividade e súbita queda posterior¹¹.

Muitos pacientes com formas parciais de disautonomias ou síncope vasovagais têm reduções do tônus dos vasos dos membros inferiores, com certo grau de denervação de membros inferiores e hipersensibilidade a receptores alfa - 1 e beta - 1 adrenérgicos, além de menor atividade de renina plasmática⁷.

Em pacientes com disautonomias parciais ou completas, diferentemente das síncope vasovagais, ocorrem falências dos mecanismos iniciais descritos, que podem ser agravados pelas condições volêmicas do paciente, pela posição em ortostase prolongada e pelo uso de fármacos, como vasodilatadores, hipotensores, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos e alfabloqueadores. Diversas doenças conhecidas também comprometem a integridade do sistema nervoso autônomo, como diabete melito, nefropatias crônicas, neoplasias, doenças neurológicas como a doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, sendo essas disautonomias denominadas secundárias¹².

Existem diferenças circulatórias entre a inclinação passiva do "tilt test" e a aquisição de ortostase ativa. Essa é um processo que envolve contrações musculares das pernas e abdômen, com aumento da resistência vascular periférica (RVP) e pressão do átrio direito, com ativação de receptores de baixa pressão do coração. Isso determina uma redução subsequente na RVS, que pode atingir 40% e da pressão arterial de mais de 20 mmHg em poucos segundos, sendo compensado pelos mesmos mecanismos que durante o "tilt test"¹³ (Tab.1).

SÍNDROMES CLÍNICAS

Síncope vasovagais

As síncope vasovagais, neurocardiogênicas ou reflexas respondem pela maior incidência de síncope na população global não selecionada, representando em alguns trabalhos de 50% a 80% dos episódios⁵. Ocorrem em várias idades, sendo mais comuns em jovens, sem cardiopatia adjacente, podendo ter vários fatores deflagradores conhecidos, que são muito individuais, como calor excessivo, ortostase prolongada, jejum, hipovolemia, uso de bebidas alcoólicas, visão de sangue, medo e cheiro forte. A síncope pode ser única, autolimitada, como em pacientes com diarreia aguda ou infecções agudas debilitantes.

Tabela 1 – Disfunções autonômicas

Disautonomias primárias ou idiopáticas	
	1.0 Pandisautonomia aguda
	2.0 Síncopes reflexas
	2.1 Síncopes vasovagais
	2.2 Hipersensibilidade carotídea
	2.3 Situacionais
	3.0 Falência autonômica pura aguda – crônica
	4.0 Atrofia sistêmica múltipla – cerebelar, parkinsoniana ou mista (Sd. Shy-Drager)
	5.0 Síndrome da taquicardia postural ortostática (POTS)
Disautonomias secundárias	
	1.0 Central
	1.1 Câncer cerebral
	1.2 Idade
	1.3 Tumores cerebrais
	1.4 Esclerose múltipla
	2.0 Periféricos
	2.1 Aferentes
	2.1.1 <i>Tabes Dorsalis</i>
	2.1.2 Guillain-Barré
	2.2 Eferentes
	2.2.1 Diabetes melito
	2.2.2 Deficiências
	2.3 Medular
	2.3.1 Mielite transversa
	2.3.2 Siringomielia
	2.4 Renal
	2.5 Paraneoplásico
	2.6 Doenças do colágeno
	2.7 SIDA
	2.8 Amiloidose
	2.9 Álcool

Alguns pacientes apresentam síncopes reflexas ou situacionais com participação do sistema nervoso autônomo, em situações de tosse repetidas, micção, defecação, deglutição e pós-prandial. Elas provavelmente ocorrem por mudanças abruptas no tônus autonômico, volume intravascular e pressão intracerebral.

O prognóstico é bom, sem aumento de mortalidade; entretanto, grupos com alta recorrência costumam ter piora na qualidade de vida. Esses pacientes, juntamente com aqueles com crises sem pródromos, ou com síncopes com traumas, costumam necessitar abordagem terapêutica farmacológica, visando à redução no número e tipo de episódios. Os pacientes com quadros vasovagais apresentam diversos aspectos que os diferenciam dos pacientes disautonômicos, não devendo, portanto, assim ser rotulados. Não há aumento de mortalidade cardiovascular total nessa população; entretanto, a recorrência pode acontecer em até um terço dos pacientes, principalmente no grupo com mais de cinco episódios¹⁴.

Alguns sinais e sintomas podem sugerir, na abordagem clínica, o diagnóstico de episódios vasovagais como: fator deflagrador nítido, sintomas de mal-estar, escurecimento visual, tonturas não-rotatórias, náuseas ou dor epigástrica precedendo, palidez, sudorese profusa, “suor frio”, sensação do “sangue fugindo”, vômitos e rápida recuperação. A presença de movimentos tônico-clônico não descarta esse diagnóstico, principalmente se ele ocorrer após a síncope e não concomitantemente¹⁵.

Hipersensibilidade do seio carotídeo

A hipersensibilidade do seio carotídeo pode acometer principalmente idosos, que apresentam sintomas de tonturas, escurecimento visual, pré-síncopes e síncope, quando realizam compressões ou manipulações na região do seio carotídeo, como durante o ato de barbear, uso de colarinhos e gravatas apertadas. Durante o exame do “*tilt test*”, costuma-se realizar a manobra diagnóstica de compressão leve e rápida (cinco segundos) na região carotídea, unilateral de cada vez, podendo ser repetida após quinze segundos com pequeno aumento na força, sendo considerada positiva na presença dos sintomas já mencionados, com correlação com pausas maiores que três segundos e/ou hipotensão associada. O procedimento deve ser evitado em pacientes com presença de sopros carotídeos e doença aterosclerótica carotídea relevante. Alguns autores têm preconizado a realização da manobra, já durante a inclinação, visando à potencialização do resultado¹⁶.

As respostas mais comuns costumam ser pausas sinusais ou bloqueio atrioventricular durante a massagem, com desencadeamento de sintomas, o que pode indicar, em alguns casos, a necessidade de implante de marcapasso cardíaco definitivo, em razão de o componente cardioinibitório ser muito relevante nessa síndrome. Esses pacientes com marcapasso podem ter, nessa entidade, mais de 10% de recorrência, em razão do componente vasodepressor.

Alguns pacientes podem ter respostas positivas no teste de compressão do seio carotídeo, sem história clínica de síncopes ou pré-síncopes. A presença de cirurgias cervicais prévias, câncer cervical ou radioterapia nessa região deve ser pesquisada. Por serem súbitas, as pausas podem ser confundidas com a síndrome de Stokes-Adams.

O componente vasodepressor precisa ser aferido por técnicas de medição contínua da pressão, sendo valorizado quedas de mais de 50 mmHg com sintomas associados.

Síncopes disautonômicas

Nessas síndromes ocorrem falências temporárias nos mecanismos responsáveis pelo arco-reflexo. Elas têm origem central ou periférica, secundárias a falências nas alças aferentes ou eferentes do barorreflexo, ou menor

resposta do órgão aos neurotransmissores. Vários desses pacientes apresentam padrão de resposta disautônômica no "tilt test", com lento e gradual declínio na pressão arterial, sem alterações relevantes na frequência cardíaca, com desencadeamento de sintomas de intolerância ortostática. (Gráfico 1).

Parkinson apresentem essa síndrome.

A falência autonômica pura, entidade menos comum e com melhor prognóstico que a anterior, compromete também os sistemas simpático e parassimpático, não costumando ter alterações centrais, e sim envolvimento dos neurônios pós-ganglionares periféricos. Os níveis

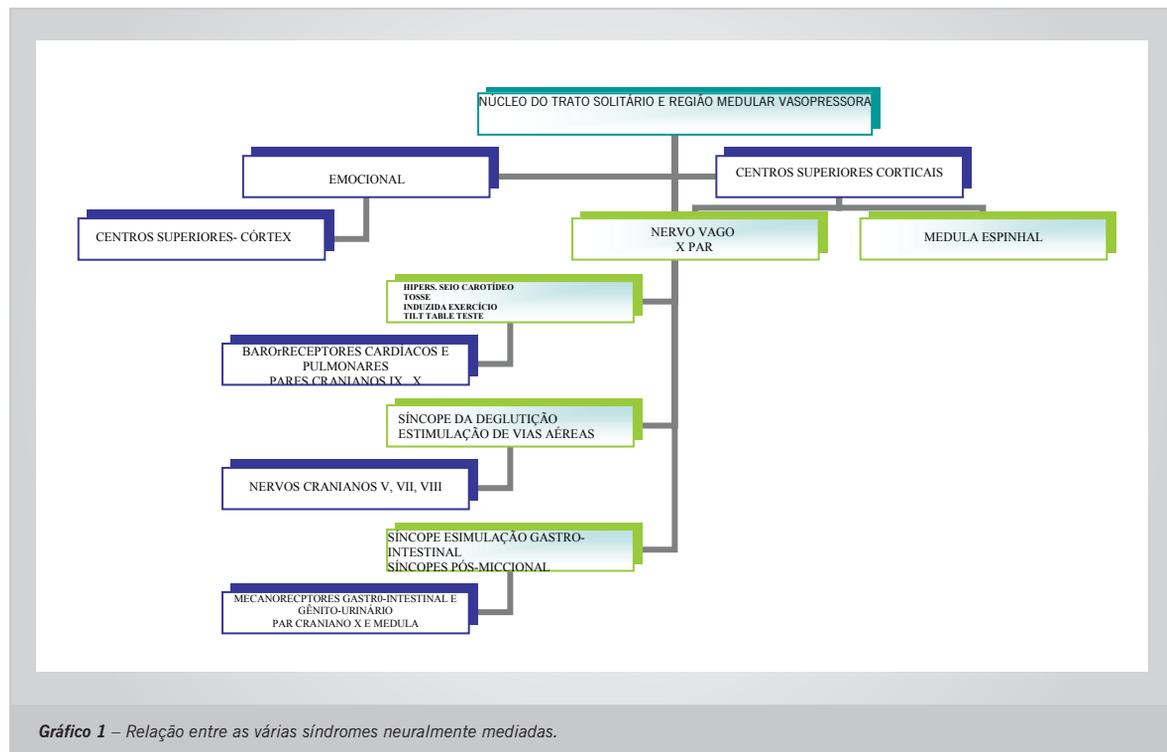


Gráfico 1 – Relação entre as várias síndromes neuralmente mediadas.

Esses pacientes com disautonomia costumam ter maior recorrência e, diferentemente das síncopes vasovagais, costumam apresentar sintomas de comprometimento em outros órgãos, como incontinência urinária, fecal, alterações na motilidade gastrointestinal, anidrose ou hipo-hidrose, impotência e alterações nos reflexos pupilares. Muitos pacientes em fases avançadas apresentam sintomas permanentes e persistentes de intolerância ortostática, com pré-síncope, síncope e incapacidade de deambular¹⁷. O prognóstico desses pacientes costuma ser reservado, principalmente na dependência da etiologia e estágio da doença¹⁸.

A atrofia sistêmica múltipla ou Síndrome de Shy-Drager^{19,20} é uma doença progressiva, degenerativa, com gliose e perda neuronal em várias áreas do sistema nervoso, com manifestações clínicas de tonturas, lipotímias ou síncope, hipotensão postural, com comprometimento das funções cerebelares (degeneração olivopontocerebelar) ou parkinsonianas (degeneração estrionigral), sendo nessa predominantes os sintomas de rigidez e bradicinesia, com menos tremores do que comumente visto nos pacientes com doença de Parkinson. Não respondem bem a levodopa. É possível que muitos pacientes com o diagnóstico até então de doença de

de noradrenalina basal são reduzidos nessa entidade, diferentemente do Shy-Drager; entretanto, ambos têm respostas atenuadas de incremento da noradrenalina durante o teste de inclinação.

As disautonomias agudas são mais raras, com quadros muitas vezes dramáticos, afetando indivíduos mais jovens, podendo ter etiologia auto-imune. Acompanham-se de comprometimentos do trato digestivo, urinário, incapacidade de deambular, náuseas, vômitos, dor abdominal e bradicardia fixa, com incompetência cronotrópica. Observamos esse quadro em um jovem de dezesseis anos, com história de crises de disautonomia aguda severa, sempre necessitando de internação, com descompensações relacionadas a quadros infecciosos recentes, com investigação subjacente demonstrando tratar-se de disfunção autonômica pura com envolvimento exclusivo do sistema circulatório.

Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, apesar de terem como etiologias principais as síncopes de origem cardiovasculares¹⁵, podem, entretanto, ser acometidos de síncopes hipotensivas e disautônômicas, pela deficiência no débito cardíaco em compensar ortostases prolongadas, além do uso de diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores, estados consuptivos cardíacos e alterações neuro-humorais²¹.

Os pacientes com hipertensão e disfunções autonômicas são um desafio terapêutico, pela dificuldade no manuseio clínico e farmacológico. É comum pacientes sem hipertensão prévia, após desenvolverem algumas das síndromes clínicas citadas, apresentarem hipersensibilidade a vasopressores²², ou mesmo grandes oscilações na pressão arterial verificada pela MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial), tornando esse exame complementar extremamente útil no seguimento desses pacientes. O achado de menores níveis plasmáticos de noradrenalina em pacientes com hipertensão supina e hipotensão ortostática sugere o envolvimento de mecanismos pressóricos outros, independentes do sistema nervoso simpático²².

Na abordagem de pacientes com quadros clínicos de síncope/pré-síncope recorrentes, idosos principalmente, deve-se sempre procurar investigar causas comuns dessas disfunções autonômicas, como medicamentos em uso ou doenças subjacentes como quadros demenciais (Alzheimer), doenças neurológicas como Parkinson, disfunção cerebelar, esclerose múltipla, estados infecciosos agudos ou crônicos, diabete melito avançado com neuropatias, insuficiência renal crônica, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência adrenal ou multiglandular, alcoolismo e câncer.

Muitos pacientes idosos podem ter síncope sem pródromos, súbitas, diferentemente do esperado nessas condições, simulando quadros de Stoke-Adams. Isso comumente se confirma no “*tilt test*”, em que, apesar das alterações hemodinâmicas já estarem presentes há vários minutos, muitos não referem sintoma algum, até o desencadeamento súbito da síncope.

Síndrome da fadiga crônica

A síndrome da fadiga crônica manifesta-se por fadiga e cansaço crônico (mais de seis meses)^{23,24}, alterações nas funções cognitivas, mialgia, excessiva indisposição, principalmente após exercícios, ocorrendo em pacientes sem sintomas prévios, sendo afastadas etiologias como hipotireoidismo, depressão, insuficiência adrenal e outras condições clínicas debilitantes.

Os pacientes costumam ter grande dificuldade para manter suas atividades convencionais. Muitos são capazes de informar o dia do início dos sintomas, tendo vários pacientes relatado quadros virais precedentes. Pode ter associação com hipotensão neuralmente mediada²³, com resposta terapêutica para essa entidade, apesar de a maioria manter algum grau de sintomas cronicamente.

Não tem tratamento específico ou exames complementares precisos para o diagnóstico, sendo, entretanto, o “*tilt test*” bastante usado na busca de achados hemodinâmicos e clínicos que possam confirmar o diagnóstico, presentes em mais de 80% dos pacientes com essa condição.

Síndrome da taquicardia postural ortostática (POTS)

Pode representar uma forma de disautonomia parcial, leve, não progressiva na maior parte. Os pacientes apresentam-se com sintomas de fadiga, indisposição, tonturas, taquicardia e palpitações, principalmente posturais, observando-se reprodução dos sintomas durante ortostase ou durante o “*tilt test*”, em que apresentam importantes aumentos na frequência sinusal logo nos primeiros minutos do exame, com apenas leve decréscimo na pressão arterial²⁵.

Nessa entidade ocorre uma falência no aumento da resistência periférica para compensar a perda volêmica promovida pela ortostase, com conseqüente aumento compensatório na frequência cardíaca. Muitos pacientes recebem o diagnóstico errôneo de pânico ou taquicardia sinusal inapropriada, com encaminhamento para estudos eletrofisiológicos. Pode ocorrer após infecções virais²⁶.

Existem evidências demonstrando denervação simpática dos membros inferiores, enquanto em outros pacientes observa-se hipersensibilidade beta-adrenérgica.

O tratamento com betabloqueadores isoladamente pode não ser uma boa opção em razão dos mecanismos fisiopatológicos comentados, podendo a associação com mineralocorticoide ser mais efetiva.

“Tilt table test” ou teste da mesa inclinada

O teste da mesa inclinada (“*Tilt table test*”) é o método utilizado para avaliar causas de síncope e lipotímias, de origem relacionada a disfunções no sistema nervoso autônomo. Foi descrito inicialmente por Kenny e cols.²⁷ em 1986, revelando até 50% das síncope de origem indeterminadas. Esse exame pode reduzir significativamente o número de exames solicitados para pacientes com síncope de provável origem autonômica²⁸.

A sensibilidade do método varia de 53% a 70%, podendo atingir 80% a 85% com isoproterenol^{29,30}, determinando a suscetibilidade individual das pessoas de apresentarem quadros hipotensivos e/ou bradicárdicos, por desencadeamento de reflexos do sistema nervoso autônomo³¹ (reflexo de Bezold-Jarisch). As respostas vasovagais no “*tilt*” podem ser vasodepressora (queda pressórica predominante, sem alterações na frequência cardíaca), cardioinibitória (queda pressórica ocorrendo após ou concomitantemente a bradicardia relevante ou pausas prolongadas) ou padrão misto (ocorrendo alterações na pressão arterial e frequência cardíaca). Outros tipos de respostas descritos são padrão disautônomo, resposta tipo POTS e resposta psicogênica^{4,5}.

Na resposta disautônoma, observa-se lenta e progressiva queda na pressão arterial durante o exame, até o desencadeamento de sintomas. Na resposta tipo Taquicardia Postural Ortostática (POTS), observa-se incremento na frequência cardíaca nos primeiros dez minutos de mais de trinta batimentos, ou atingindo mais

que 120 bpm, com desencadeamento de sintomas de intolerância ortostática. Alguns pacientes são descritos como tendo resposta cerebral ou psicogênica, por apresentarem vários sintomas, incluindo “síncope”, sem correlação com alterações pressóricas. Como já comentado, alguns podem ter sintomas de intolerância ortostática, com alterações na perfusão sanguínea cerebral não mensurada no protocolo convencional do teste; outros, entretanto, têm sintomas apenas em razão de quadros psicossomáticos. O padrão de resposta durante o “*tilt*” pode fornecer informações relevantes no tratamento dos pacientes³².

O exame é realizado em ambiente apropriado, com participação de médico e auxiliar de enfermagem, com condições de temperatura adequadas, com monitorização contínua eletrocardiográfica e pressórica, em mesa própria que permita a inclinação a 60 a 80° (70° mais comum), realizado após vinte minutos de repouso em posição supina e mantido por 45 minutos com a mesa inclinada. Pode ser complementado com sensibilização farmacológica com isoproterenol³⁰ (1-2 µg/min) com intuito de aumento na frequência cardíaca de até 30%, nitratos sublingual (1,25 mg) ou spray (400 µg). Doses mais elevadas podem comprometer a especificidade do teste, que varia de 70% a 92%, com reprodutibilidade de 62% a 77% em até sete dias^{28,31}. O risco do exame é extremamente baixo. O uso do teste de inclinação para avaliar eficácia terapêutica mostra-se controverso em diferentes casuísticas^{31,32}.

Diversas outras metodologias foram descritas e estão em avaliação, como a realização do teste já com

agentes sensibilizadores na primeira fase, ou testes mais curtos (vinte minutos) seguidos de sensibilização farmacológica^{28,33}.

O estresse ortostático induzido durante o “*tilt test*” é diferente daquele apresentado espontaneamente. O estudo “ISSUE” comparou os episódios sincopais induzidos no teste de inclinação com os episódios espontâneos documentados por monitor implantável do ritmo cardíaco (“*looper*” implantável), mostrando que os eventos espontâneos são acompanhados de bradicardias mais importantes³⁴ (Gráfico 2).

CASUÍSTICA

Em trabalho¹⁷ avaliando 152 pacientes com suspeitas de disautonomias primárias ou secundárias encontramos um grupo de quatorze pacientes com respostas disautônômicas no teste de inclinação, com idade média de 73 anos, 44% com acometimento visceral concomitante, sendo 35% portadores da síndrome de Shy-Drager (pandisautonomia primária com sinais neurológicos de parkinsonismo ou disfunção cerebelar) e 23% com falência autonômica pura (componente de hipotensão ortostático exclusivo). Alguns pacientes desse grupo eram portadores de doenças graves, como acidente vascular cerebral, pós-quimioterapia, esclerose múltipla, diabetes melito, alcoolismo, síndrome da imunodeficiência adquirida e insuficiência adrenal, sendo, portanto, a disautonomia secundária. A resposta clínica inicial foi favorável em todos os pacientes; entretanto, a recorrência e a morbidade e mortalidade foram elevadas. Observamos que o quadro clínico inicial avançado foi preditor de

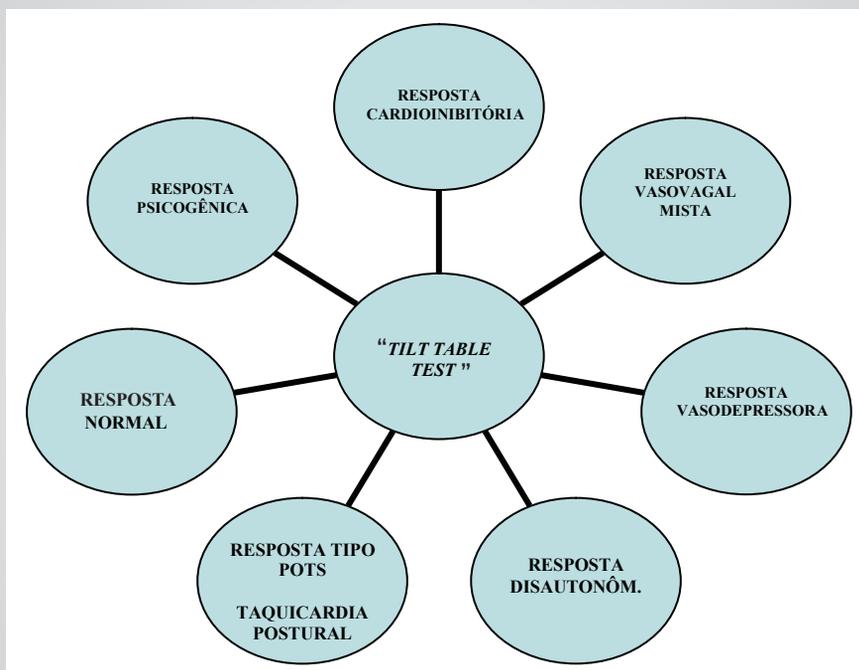


Gráfico 2 – Respostas do tilt table test.

insucesso terapêutico.

Em outro trabalho¹⁵, com população de pacientes avaliados em hospital terciário de cardiologia, avaliamos 117 pacientes, com 285 episódios sincopais, sendo as causas cardíacas mais frequentes (43,5%), com a taquicardia ventricular sustentada (17%), bloqueio atrioventricular avançado (11,9%), a doença do nó sinusal (6,8%), 23% de etiologias indeterminadas e apenas 11,9% de etiologias disautônômicas. A menor incidência dessa última etiologia, diferente da literatura^{3,7}, deveu-se à possível pré-seleção dos pacientes, pelo trabalho ter sido realizado com pacientes que procuravam hospital cardiológico. Esse grupo, como esperado, teve maior mortalidade que nos grupos de pacientes com síncope vasovagais ou no grupo de pacientes disautônômicos^{36,37}.

Observamos também elevada mortalidade para pacientes com síncope de etiologias cardíacas definidas, como na síndrome do QT longo congênito³³ e nas taquicardias ventriculares polimórficas primárias³⁷.

Em trabalho³⁸ avaliando pacientes portadores de marcapassos cardíacos de última geração, demonstramos que esses dispositivos podem auxiliar no diagnóstico de pacientes com sintomas de palpitações, pré-síncope ou síncope, pelo registro dos eletrogramas endocavitários – EGM (eletrocardiogramas armazenados por informações fornecidas pelos eletrodos implantados e resgatadas pelos programadores por telemetria). Com a possibilidade de acionamento desse EGM pelo paciente por meio de um ímã, os diagnósticos desses sintomas com causas arrítmicas podem ser esclarecidos ou excluídos.

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O tratamento necessita ser realizado e individualizado, considerando-se morbidade, recorrência dos episódios e interferência na qualidade de vida, além da grande preocupação dos familiares, principalmente daqueles que presenciaram as crises. Nessa abordagem terapêutica,

devem-se considerar a história clínica, a idade, o diagnóstico da síndrome envolvida, a presença de pródromos, a ocorrência de traumas e as doenças concomitantes como hipertensão. Existem poucas evidências recomendando o tratamento farmacológico na presença de síncope e “*tilt test*” positivo⁹, embora a maioria dos grandes centros o façam nas síncope recorrentes.

As medidas higienodietéticas^{4,9} têm comprovadamente importante papel terapêutico, com orientações adequadas, tranquilização do paciente, reafirmando a benignidade da maioria dessas condições (no caso de vasovagais), ou a possibilidade de melhora clínica no caso das disautonomias. A oferta de líquidos, sal e o uso de meias elásticas têm se mostrado também efetivos no tratamento, bem como a suspensão de agentes ou interrupção de situações potencialmente deflagradoras.

Krediet e cols.³⁹ descreveram manobras eficazes na redução de episódios sincopais, podendo ser realizadas no início dos sintomas vasovagais, como as manobras de “*handgrip*” e “*crossing legs*” – respectivamente, “apertar as mãos” e “cruzar as pernas”. Essas manobras de contração isométrica levariam a aumento na pressão arterial sistêmica.

Recentemente tem sido empregado o “*TILT training*”^{40,41} para redução da recorrência de episódios vasovagais. É utilizado em domicílio, após as cinco primeiras sessões no hospital, com duração de dez a cinquenta minutos, uma vez ao dia, por cinco dias, com aumento de dez minutos por dia, seguido de duas vezes ao dia, com a região escapular do paciente permanecendo apoiada, afastando-se os pés da parede por 15 cm. Pode ser utilizado também durante o sono, colocando-se a região da cabeceira da cama mais elevada (30 a 45°) que a região dos pés⁴² (Fig. 1).

Vários medicamentos têm sido empregados; entretanto, na maior parte, sem evidências científicas fortes, por estudos randomizados, determinando sua eficácia, ou mesmo sem a comparação com grupo controles, condição extremamente importante nessas doenças³⁵.

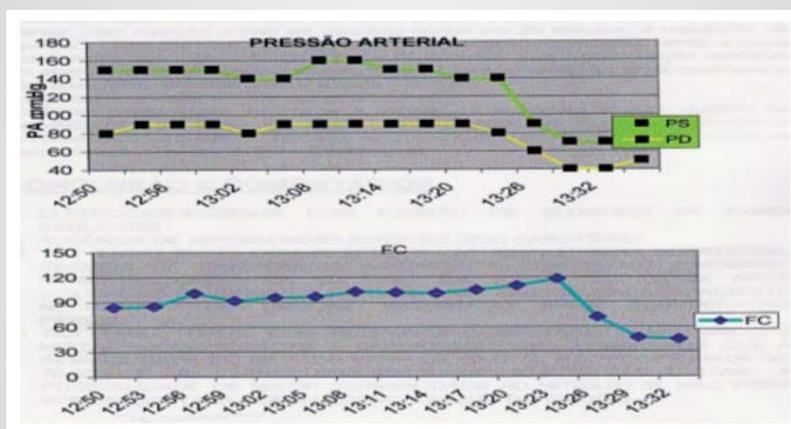


Fig. 1 – “Tilt test” com resposta positiva e padrão misto. O incremento na frequência cardíaca pré-positivação do exame pode sugerir benefício com uso de betabloqueadores. Entretanto, alguns pacientes com bradicardias no TILT pioram com esses agentes (pró-síncope).

Atenolol, midodrine (agonista adrenérgico alfa - 1 de ação direta) e paroxetina têm pelo menos um estudo prospectivo, randomizado, controlado com placebo demonstrando eficácia⁹. Recentemente, no congresso da Sociedade Americana de Arritmia, um estudo com esse perfil foi citado, questionando o efeito do betabloqueador no controle de quadros vasovagais, tendo no grupo de pacientes com menos de 42 anos pior resultado, diferentemente do que fora antes demonstrado⁴³. Os mineralocorticóides, utilizados comumente em pacientes disautônômicos, apresentam-se muito efetivos em várias experiências pessoais, incluindo a nossa; entretanto, não têm grandes estudos controlados. (tab. 2)

Os marcapassos estão sendo menos utilizados para essa condição, sendo restrito para casos selecionados e

refratários. São usados modelos que dispõem de funções específicas para as síncope vasovagais, como a função de "rate drop response" (resposta de queda na frequência). Os estudos VPS I, VASIS e SYDIT, não-randomizados, mostraram eficácia na redução do número de episódios sincopais; entretanto, dois estudos randomizados, duplo-cegos (VPS II e SYNPACE) não demonstraram diferenças significativas^{44,45}. Há evidência em alguns desses estudos, entretanto, de redução de síncope e aumento no tempo dos pródromos. Deve ser restrito para pacientes com componentes cardioinibitórios acentuados ou para a síncope da hipersensibilidade do seio carotídeo.

Recentemente, a idéia de criação de unidades de investigação de síncope tem demonstrado melhora no manuseio desses pacientes, redução na solicitação

Tabela 2 – Tratamento das síndromes neuralmente mediadas

TRATAMENTO	USO / DOSES	EFEITOS ADVERSOS
Ingestão de sal e líquidos, Dieta	> 3 L /dia e 150 a 250 mEq de Na ou ↑ 3 g sal adicional	Pouca aderência, edema, Descomp. de HAS ou ICC
"Handgrip" e "crossing legs"	Início dos sintomas	Evitar paciente deitar-se de imediato. Valor se precoce
Ingestão 200 ml líquido antes de levantar ou durante refeição ⁴⁷	Efeito agudo de aumento na PA nos disautônômicos	
Meias elásticas	30-40 mmHg, até cintura de pref.	Calor, dificuldade de colocar
"Tilt training"	1-2 x /dia	Pouca aderência, traumas
Inclinação da cama	30-45° de inclinação	Escorregar da cama
Exercício aeróbico leve	Melhora retorno venoso	Piora se vigoroso ou ausência de hidratação
Betabloqueadores – atenolol*, propranolol, metoprolol*		Hipotensão, bradicardia, pró-síncope. Não efetivo em jovens
Fludrocortisona	0,1 – 0,2 mg / máx. 0,4 mg. Muito útil na hipotensão ortostática	Hipocalemia, hipomagnesenemia, edema, cefaléia, piora de ICC
Fluxetina, paroxetina*, sertralina	20m / 50 mg /dia	Náuseas, anorexia, insônia
Venlafaxine	75 mg XR	Náuseas, anorexia, hipertensão
Piridostigmina	60 mg 2 x dia	Náuseas, diarreia
Tratamento psicológico ⁴⁸		Melhora auto-estima, confiança
Midodrina*	5-10 mg a cada 4/4	Hipertensão, custo elevado (importado)
Eritropoetina	4.000 SC 2 x semana	Custo elevado, injetável, ↑ hematócrito
Disopiramida	150 mg 2 x ao dia	Pouco efetivo, efeitos anticolinérgicos, pró-arritmia. Em desuso
Teofilina	100 -200 mg 2 x ao dia	Tremor, náuseas, arritmia
Marcapasso cardíaco dupla-câmara com funções de "rate drop sense"	Ativado automaticamente com a redução na frequência cardíaca.	Invasivo, permanente, caro, não isento de complicações. Não previne o componente vasodepressor.

* Avaliado por estudos randomizados.

de exames desnecessários e redução nos custos da investigação⁴⁶.

CONCLUSÕES

Pacientes com síncope comumente têm seu quadro ligado originalmente a alterações no sistema nervoso autônomo, sendo importante a exclusão de etiologias cardíacas como responsáveis, em razão do pior prognóstico dessa condição. O "tilt test" mostra-se exame de grande importância na investigação dos pacientes com disfunções autonômicas, apresentando boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. Ele pode demonstrar alterações hemodinâmicas significativas, permitindo o diagnóstico da síndrome neuromediada envolvida, além de auxiliar na abordagem terapêutica. Nem todos os pacientes com síncope vasovagais necessitam tratamento farmacológico; entretanto, aqueles com ausência de pródromos, com

história de traumas e síncope recorrentes necessitam. O início terapêutico pode ser realizado com medidas higienodietéticas e uso de fármacos (mineralocorticóides, betabloqueadores, bloqueadores de recaptção de serotonina, vasoconstritores periféricos, isolados ou em combinações). Os marcapassos cardíacos ficam restritos para casos muito refratários em pacientes com síncope cardioinibitórias ou hipersensibilidade do seio carotídeo. É fundamental a diferenciação entre pacientes com síncope vasovagais e pacientes com disautonomias primárias ou secundárias, pois existem implicações no tratamento e prognóstico, com maior morbidade na última e, na dependência da etiologia subjacente, maior mortalidade. Alguns pacientes apresentam a Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática (POTS) ou a síndrome da fadiga crônica, entidades relacionadas às síncope neuromediadas, e necessitam abordagem terapêutica específica em razão da grande interferência na qualidade de vida. (Figs. 2, 3 e 4).

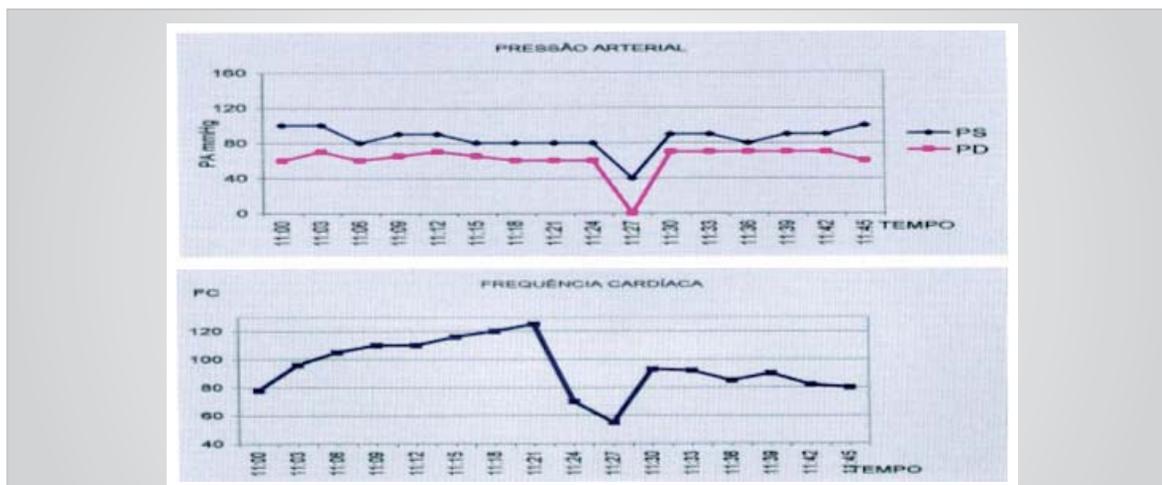


Fig. 2 – Paciente atleta de 22 anos, com história de síncope recorrentes, internada em hospital com hemiparesia transitória e desorientação. Investigação neurológica, hematologia e imunológica normal. TILT francamente positivo. Holter com taquicardia sinusal inapropriada com frequência média 103 e períodos de fc sinusais elevadas em ortostase (compensatória). Grande intolerância ortostática com dificuldade de deambular. Resposta terapêutica com mineralocorticóide e betabloqueador. TILT controle normal. Sem recorrências em dois anos.

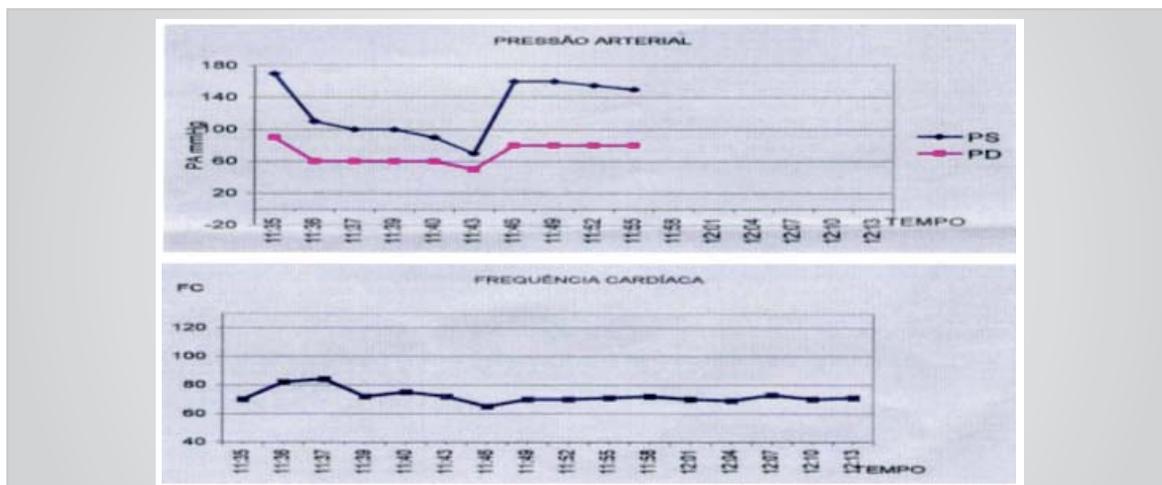


Fig. 3 – Paciente idoso, com lipotímias e síncope com TILT positivo com padrão de resposta disautônoma. Observa-se hipertensão supina, em paciente previamente normotenso, e lento declínio na pressão arterial após inclinação até início dos sintomas. Na investigação, diagnosticado Sd. Shy-Drager.

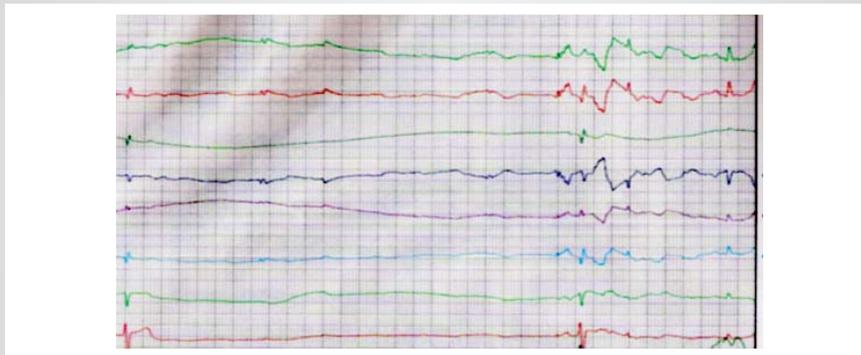


Fig. 4 – Paciente 33 anos, professor, com história de convulsões de início recente. Tratamento neurológico refratário. TILT teste (3x) com resposta cardioinibitória severa com assistolias prolongadas nos quinze minutos de exame, com convulsão. Não aceitou implante de marcapasso definitivo. Está em tratamento com mineralocorticoide e inibidor de recaptação de serotonina. Sem recorrência há um ano.

REFERÊNCIAS

1. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpft M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987; 83: 700-8.
2. Engel GL. Physiologic stress, vasodepressor syncope and sudden death. *Ann Intern Med* 1978; 89: 403-12.
3. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990; 69: 160-75.
4. Bloomfield DM, Sheldon R, Grubb BP, Calkins H, Sutton R. A new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders. *Am J Cardiol* 1999; 84 (8A): 33-9.
5. Kapoor WN. An overview of the evaluation and management of syncope. In: *Syncope: Mechanisms and management*. 1ª ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1998: 1-13.
6. Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res* 1995; 5: 251-5.
7. Grubb BP, Olshanski B. *Syncope: Mechanisms and management*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1998: 73-106.
8. Lofring V. Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus: With specific reference to sympatho-inhibiting mechanisms. *Acta Physiol Scand* 1961; 51 (suppl 184): 5-82.
9. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head upright tilt-induced vasovagal syncope: a paradoxical and unexpected response. *Circulation* 1991; 84: 1157-64.
10. Janasik D, Gomez C, Njemanze P, et al. Abnormalities in cerebral blood flow autoregulation during tilt-induced syncope. *PACE* 1992; 15: 542.
11. Kochiadakis GE, Papadimitriou EA, Marketou ME, et al. Is there any difference between young and older patients in vasovagal syncope? *PACE* 2004; 27 (10): 1371-7.
12. Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470-1.
13. Grubb BP. Neurocardiogenic Syncope and related disorders of Orthostatic Intolerance. *Circulation* 2005; 111: 2997-3006.
14. Savagem DD, Corwin L, Mc Gee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke* 1985; 16: 626-9.
15. Rocha EA, Pachón JCM, Cuellar R, Medeiros P, Pachón E, Albornoz N, et al. Avaliação Clínica e Terapêutica de Pacientes com Síncopes. *Reblampa* 1998; 11: 56.
16. Hammill SC, Holmes DR, Wood DL, et al. Electrophysiological testing in the upright position: Improved evaluation of patients with rhythm disturbances using a Tilt Table. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 65-71.
17. Rocha EA, Farias R, Rocha A, Marques V, Paes FJN, Paes JN. Disautonomias e síndrome de Shy-Drager. *Reblampa* 2003; 16 (3): 107.
18. Oldenburg O, Karljova M, Koeppen S, Weber F, Erbel R, Philipp T, et al. Shy-Drager syndrome: a rare cause of orthostatic hypotension. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 8-12.
19. Quinn NP, Wenning G, Marsden CD. The Shy-Drager syndrome. What did Shy and Drager really describe? *Arch Neurol* 1995; 52: 656-7.
20. Gilman S, Quinn NP. The relationship of multiple system atrophy to sporadic olivopontocerebellar atrophy and other forms of late onset cerebellar atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1197-9.
21. Keim MW, Momper R, Heck KF, Braun B, Hust MH. Neurocardiogenic syncope in patients with implanted pacemakers. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 (33): 953-7.
22. Goldestein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Associations between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42 (2): 136-42.
23. Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, et al. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995; 345: 623-4.
24. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-89.
25. Grubb BP, Klingenhoben T. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): etiology, diagnosis and therapy. *Med Klin* 2000; 95 (8): 442-6.
26. Jacob G, Costa F, Shanon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343 (14): 1008-14.
27. Kenny RA, Ingram A, Bayless J, Sutton R. Head up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 1352-55.
28. Brignole M, Alboni P, Benditt L, et al. Guidelines on the management, diagnosis and treatment of syncope. *Eur Heart J* 2004; 25: 2054-72.
29. Milstein S, Reyes W, Benditt D. Upright body tilt for evaluation of patients with recurrent syncope. *PACE* 1989; 12: 117-24.
30. Morillo CA, Klein G, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-6.
31. Benditt, DG, Ferguson DW, Grubb AP, et al. Tilt Table Testing for Assessing Syncope. *JACC* 1996; 28: 263-75.
32. Hachul D, Scanavaca M, Sosa E. Does a Role Exist for Tilting-Guided

- Therapy in the Management of Neurocardiogenic Syncope? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2002; 78 (2): 167-71.
33. Raviele A, Giada F, Brignole M, Menozzi C, Marangoni E, Manzillo GF, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low dose isoproterenol in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; 85 (10): 1194-8.
 34. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001; 104: 46-51.
 35. Calkins H. Pharmacologic approaches to therapy for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 20-25Q.
 36. Rocha EA, Farias R, Marques V, Rocha A, Pereira T, Scanavaca M, et al. Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen. *Reblampa* 2003; 16 (3): 105.
 37. Rocha EA, Marques V, Farias R, Rocha A, Rodrigues CRM, Paes FN, et al. Papel dos desfibriladores implantáveis nas Taquicardias Ventriculares Polimórficas. *Reblampa* 2001; 14 (3): 176.
 38. Rocha EA, Pereira T, Farias R, Rocha A, Marques V, Ribeiro D, et al. Marcapassos implantáveis com monitores de ritmo cardíaco. *Reblampa* 2005; 18 (4): 181-9.
 39. Krediet P, Vand Kijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope; controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106: 1684-9.
 40. Ector H, Reybrounck T, Heidbuchel H, Gellwig M, Van de Werf F. Tilt Training: A new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998; 21: 193-6.
 41. Girolamo ED, Iorio CD, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a Tilt Training Program for the Prevention of Refractory Neurocardiogenic Syncope in Adolescents. *Circulation* 100; (17): 1798-801.
 42. Maclean AR, Allen EY. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia: Treatment with "head up" bed. *JAMA* 1940; 115: 2162.
 43. Sheldon R. The Prevention of Syncope (POST) results. Paper presented at: Late breaking trials heart rhythm society meeting; May 22, 2004; San Francisco, Calif.
 44. Calkins H. Think Twice Before Using Pacemaker therapy for Vasovagal Syncope. *Journal Watch* 2003; 2 (6).
 45. Montanez A, Hennekens CH, Zebede J, Lamas GA. Pacing in vasovagal syncope: Qualitative overview and meta-analysis of the randomized trials. *Heart Rhythm* 2004; 1 (1S): 55.
 46. Brignole M, Disertori M, Menozzi C, et al. The management of syncope referred for emergency to general hospitals with and without syncope uni facility. *Europace* 2003; 5: 293-8.
 47. Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. The pressor response to water drinking in human: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101: 504-9.
 48. Giada F, Silvestri I, Rossillo A, et al. Psychiatric profile, quality of life and risk of syncopal recurrence in patients with tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*; 2005 (in press)