

RESUMO

A intolerância ortostática é um tema pouco conhecido e mal esclarecido.

A intolerância ortostática é definida como o aparecimento de sintomas quando os indivíduos assumem a posição erecta com alívio quando retomam a posição de decúbito. Embora o uso do termo intolerância ortostática implique logicamente a presença de alterações na posição erecta, normalmente, de variações da regulação da frequência cardíaca, fluxo sanguíneo e pressão arterial (PA), estas também poderão ser estudadas na posição de decúbito dorsal ou sentado, mas habitualmente exigem um equipamento especial para as detectar e, portanto, podem não ser facilmente evidentes. A manutenção óptima da homeostasia cardiovascular requer uma fina interacção do volume de sangue, sistema nervoso autónomo, actividade neuro-humoral, e factores vasculares que permanentemente compensem os efeitos da gravidade. Sob condições normais, a actividade neuro-humoral não tem capacidade para uma actuação rápida pelo que a resposta inicial à posição erecta não pode ser compensada através deste sistema, mas pode desempenhar um papel importante durante a intolerância ortostática crónica ou no ortostatismo prolongado.

A intolerância ortostática não é contudo sempre devido a disfunção autonómica e pode ser devido a respostas inadequadas de mecanismos compensatórios a estímulos ambientais. Por exemplo, alguém que está francamente desidratado pode ser incapaz de se levantar, com sintomas incapacitantes, e sem se observar qualquer grau de disautonomia, em vez disso, o sistema nervoso autónomo apesar de íntegro não é suficiente para compensar a perda de volume sanguíneo. Por outro lado, a verdadeira causa disautonómica de intolerância ortostática, em que os restantes factores de compensação são insuficientes, é a falência autonómica pura, em que a disautonomia é claramente detectável em todas as posições posturais. Portanto, intolerância ortostática engloba diversas condições que são mais facilmente demonstráveis durante o estímulo ortostático, mas que podem estar presentes mesmo durante outras posturas. Sob tais circunstâncias, a intolerância ortostática pode ser a descoberta mais notável, mas poderá ser apenas a manifestação mais evidente de uma deficiência mais generalizada do fino controlo da homeostasia cardiovascular em humanos.

Para esclarecer estas questões estudamos durante quatro anos, a prevalência e a caracterização do quadro clínico de doentes orientados para nossa Clínica de Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo, que tivessem algum tipo de intolerância ortostática (IO) e, posteriormente, em grupos especiais de doentes (controlos saudáveis, doentes com disfunção autonómica, em doentes assintomáticos com Polineuropatia Amiloidótica Familiar TTR met30+, doentes com Síndrome de Taquicardia Postural, doentes com síncope neurocardiogénica e teste de tilt (TT) positivo, doentes com síncope e TT na fase passiva negativo e um grupo de indivíduos idosos saudáveis) foi utilizado um protocolo

extenso, incluindo avaliação hemodinâmica, autonómica, humoral, estudo de parâmetros cardíacos e cerebrovasculares, entre outros, com o objectivo de contribuir para o esclarecimento das diferentes síndromas de intolerância ortostática.

Concluiu-se que as síndromas de intolerância ortostática são frequentes e observadas entre todas as idades. Muitos doentes estão mal diagnosticados, em especial com epilepsia, antes da sua referenciação para uma clínica de síncope.

A intolerância ortostática antes de ser diagnosticada e devidamente tratada tem repercussão significativa na qualidade de vida dos doentes.

Doentes com cardiopatia devem ter inicialmente exclusão de causa cardíaca para a síncope, mas a etiologia neuromediada sobretudo em doentes mais jovens, e a hipotensão ortostática (HO) e a hipersensibilidade do seio carotídeo em doentes mais idosos, não são causas raras de perda de consciência neste grupo de doentes com cardiopatia.

A síncope neurocardiogénica é a etiologia mais frequente de intolerância ortostática, especialmente no sexo feminino e jovens. A hipersensibilidade do seio carotídeo é uma causa de síncope prevalente em doentes idosos, do sexo masculino. A hipotensão ortostática parece ser mais rara do que previamente se supunha como causa de intolerância ortostática, especialmente se não existirem drogas com acção vasodepressora ou os doentes não tenham disautonomia. Em jovens, não observamos HO como uma causa da IO. A síndrome da taquicardia postural também é uma causa rara da IO, e quase só observada no sexo feminino. A pseudo-síncope psiquiátrica por reacção conversiva pode ser desencadeada pelo teste de *tilt* e também é mais prevalente no sexo feminino.

O teste de *tilt* (TT) é o *gold standard* para o diagnóstico da síncope neurocardiogénica e outras IO desde que se reproduza os sintomas durante o teste. O tempo médio para a positividade do teste foi de 21 minutos durante a fase passiva e se existia indução farmacológica, especialmente a utilização de nitratos sublinguais, que aumenta significativamente a sensibilidade do teste, o tempo para o reflexo neurocardiogénico é de 4 minutos. A massagem do seio carotídeo, deve também ser realizada na posição ortostática, uma vez que a sensibilidade do teste aumenta em quase 100%. A massagem deve ser realizada com monitorização contínua do ECG e da pressão arterial, para o diagnóstico do componentes vasodepressor associado ao cardioinibidor.

O sexo feminino e a idade são factores de risco para a positividade do teste de *tilt*, contudo, a cardioinibição como resultado do reflexo vasovagal durante o TT é mais prevalente no sexo masculino. Após o ajustamento necessário para idade e sexo, a visão turva e a hiper-sudorese quando precedem a perda de consciência sugerem que a etiologia seja vasovagal. Além disso, o facto de o doente referir palpitações antes do evento sugere que a síncope tenha outra etiologia, ou seja, síncope cardíaca. Na síncope, a referência a fadiga e palidez após a recuperação da consciência também sugere causa neurocardiogénica. No entanto, a existência de traumatismo associado à síncope prediz outra causa de síncope.

Os doentes com hipotensão ortostática são os mais sintomáticos, não só porque a sua doença é crónica e com frequentes episódios nas suas vidas, mas também porque tinham menor tolerância ortostática (tempo médio do TT inferior a 6 minutos).

Os doentes com HO e idosos foram seleccionados após exclusão de envolvimento cardíaco, no entanto, observamos que eram os que tinham mais extrassístoles (ventriculares e supraventriculares) na monitorização de Holter em relação ao grupo de controlos. Doentes com disfunção autonómica e HO, como esperado, tiveram valores muito diminuídos da variabilidade da frequência no domínio do tempo na monitorização electrocardiográfica de 24 horas. Curiosamente, os doentes assintomáticos com polineuropatia amiloidótica familiar TTR met30+ tinham já redução do parâmetro vagal da VFC no domínio do tempo em gravações de Holter (NN50%), pelo que esta avaliação poderá ser usada no futuro para observar o envolvimento precoce da actividade vagal nesta doença incapacitante mesmo em doentes assintomáticos. A variabilidade da frequência cardíaca no Holter e na monitorização da pressão arterial de 24 horas (MAPA) também está reduzida nos idosos, sugerindo que o envelhecimento afecta progressivamente a função autonómica.

Os doentes com POTS tiveram valores mais elevados de frequência cardíaca máxima no Holter e MAPA durante o dia, mas valores semelhantes à noite durante o sono e na posição supina. Doentes com HO apresentaram valores mais baixos de pressão arterial sistólica (PAS) durante o dia e padrão dipper invertido da PA durante a noite, sugerindo que esta ferramenta simples, e não invasiva, é útil no estudo de doentes com disfunção autonómica.

Observamos boas correlações da frequência cardíaca e da pressão arterial no Holter e MAPA com os valores observados em laboratório com o Finapres®. Os valores em supino correlacionando-se com os valores durante a noite e os valores durante o ortostatismo com os observados durante o dia.

O diâmetro da veia cava inferior é menor em doentes com POTS, sugerindo hipovolemia crónica. Os doentes com POTS, os idosos e doentes com disautonomia tinham níveis mais baixos de concentração de sódio urinária, sugerindo uma ingestão insuficiente de sal ou uma alteração do sistema simpato-suprarenal. Apenas os doentes com disautonomia tiveram menor osmolaridade urinária, confirmando que a disautonomia grave se acompanha habitualmente por uma deficiente retenção de sódio, sobretudo na posição ortostática.

As simples manobras clássicas de Ewing (Valsalva e respiração profunda) para avaliação do sistema nervoso autónomo, utilizando a monitorização contínua dos sinais biológicos, são razoáveis para discriminar a VFC em doentes com intolerância ortostática, ou seja, em doentes com PAF TTR met30+ sintomáticos e assintomáticos e em idosos.

Observamos correlação inversa entre a osmolaridade urinária e peptídeos natriuréticos (ANP e BNP). Os doentes com POTS tinham níveis muito baixos de ANP e BNP sugerindo hipovolemia crónica e função ventricular esquerda normal ou hipercontrátil. Doentes com PAF sintomáticos e idosos apresentaram valores normais de BNP, mas

superior aos outros grupos, sugerindo algum grau de insuficiência cardíaca subclínica, apesar de se ter excluído doença cardíaca estrutural por ecocardiograma antes do recrutamento.

O ortostatismo prolongado reduz ainda mais o ANP em todos os grupos, confirmando que existe hipovolemia progressiva provocada pelo aumento da pressão venosa hidrostática decorrente do efeito da gravidade, devido à transudação capilar para o espaço extravascular, que esta manobra parece provocar. Por outro lado, não observamos nenhuma alteração do BNP com o ortostatismo prolongado, sugerindo que este marcador é mais dependente da função ventricular esquerda do que da volemia, pelo menos em humanos.

Doentes com síncope neurocardiogénica tiveram um aumento marcado dos níveis de adrenalina, minutos antes do desenvolvimento do reflexo, sugerindo um papel importante no desencadeamento do reflexo. Mesmo em doentes com síncope, mas com TT negativo na fase passiva (antes da indução farmacológica), observou-se já níveis elevados de adrenalina, quando comparados a indivíduos normais, sugerindo que se o teste de *till* fosse mais prolongado, provavelmente, iríamos observar uma resposta positiva, mesmo sem a administração de drogas.

A noradrenalina estava muito reduzida em doentes disautonómicos, com uma resposta atenuada após o estímulo ortostático, facto também observado mas de modo menos marcado em assintomáticos com PAF TTR Met 30+. Os doentes com POTS apresentaram valores normais de noradrenalina em decúbito, mas observou-se um aumento substancial na fase inicial do TT. Este facto terá necessariamente impacto sobre a avaliação e tratamento destes doentes.

Os idosos foram os únicos que apresentaram níveis mais elevados de dopamina, independentemente da posição, o que reflecte a dependência desta hormona com o envelhecimento.

O débito cardíaco (DC) e volume sistólico diminuíram com o estímulo ortostático e continuam a cair com ortostatismo prolongado. Após o ortostatismo os doentes com POTS tiveram uma redução de DC semelhante aos outros grupos, porque a maior redução observada no volume sistólico é compensada por um aumento exagerado da frequência cardíaca.

O estímulo ortostático aumenta as resistências vasculares periféricas (RVP) e a frequência cardíaca (FC) em todos os grupos, mas de um modo significativamente atenuado nos doentes com disautonomia. O envelhecimento reduz a frequência cardíaca em decúbito dorsal ou na posição ortostática. Doentes com POTS tiveram um aumento muito marcado da FC com o ortostatismo, sem se observar uma redução do tempo de ejeção ventricular (TEV), de modo que o tempo diastólico é significativamente reduzido nestes doentes, o que poderá levar a uma redução do fluxo coronário durante o estímulo ortostáticos neste grupo de doentes. Doentes com disautonomia tiveram um aumento da FC atenuado ao estímulo ortostático. Após o ortostatismo, os idosos e doentes

com disautonomia, tiveram valores de TEV mais prolongados em relação aos controlos normais, para um valor de frequência cardíaca semelhante. Este dado sugere a existência de disfunção sistólica do VE subclínica nestes doentes com o ortostatismo, sugerindo que uma actividade simpática preservada será condição necessária para a manutenção da integridade da hemodinâmica cardiovascular durante a estimulação ortostática.

Todos os grupos apresentaram valores semelhantes de pressão arterial (PA) durante o repouso na posição supina. O TT induz hipotensão nos doentes com disautonomia. A PA sistólica mantém-se inalterada, mesmo em doentes com síncope neurocardiogénica pelo menos até ao início do reflexo, o que contrasta com as alterações mais precoces observadas na dinâmica cerebrovascular.

Os doentes disautonómicos, como esperado, apenas tinham actividade autonómica residual (tónico ou reflexa). Os idosos saudáveis tinham um declínio na função autonómica, quer em supino quer após estímulo ortostático em comparação com o grupo de jovens normais. Os doentes POTS tinham função autonómica normal, enquanto na posição supina, mas sofrem um grande aumento da actividade simpática e uma redução profunda na actividade vagal com a estimulação ortostática. Os doentes com síncope neuro-mediada tinham função autonómica normal em supino e durante a fase inicial de inclinação, mas alguns minutos antes de se iniciar a resposta neurocardiogénica, observou-se uma queda abrupta no ganho dos baroreceptores (actividade reflexa vagal) que poderá ser um dos mecanismos desencadeadores deste complexo reflexo. Os doentes assintomáticos com PAF tinham actividade vagal reduzida comparados aos controlos. A actividade vagal tónica foi afectada antes da actividade vagal reflexa. A actividade simpática, avaliada através do componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica, está marcadamente reduzida em pacientes disautonómicos. Os idosos tinham função simpática vasomotora preservada enquanto em supino, mas tiveram uma resposta atenuada ao estímulo ortostático. Os doentes POTS tinham actividade simpática normal, enquanto em supino, mas observou-se um aumento brusco e marcado com o início do estímulo ortostático. Doentes com síncope neurocardiogénica tiveram um pequeno aumento da actividade simpática vasomotora nos primeiros minutos de ortostatismo, como os normais, mas momentos antes do reflexo neurocardiogénico observamos um aumento significativo não observado durante a estimulação ortostática prolongada em controlos normais.

O componente LF_{RR} da variabilidade da frequência cardíaca não é uma medida segura da actividade simpática, nem o LF_{nu}. Os componentes normalizados da variabilidade da frequência cardíaca (LF_{nu} e HF_{nu}), como sugerem os investigadores italianos, não são válidos para quantificar a função autonómica, em nossa opinião, especialmente quando esta actividade é muito reduzida, como em doentes com disautonomia.

Em conclusão, os achados desta tese sugerem que os parâmetros que melhor se correlacionam com a actividade tónica vagal foram o componente de alta frequência da VFC (HF_{RR}), com a actividade vagal reflexa foi o ganho dos baroreceptores (GBR) e com a actividade simpática, o sistema que controla a vasomotricidade simpática, o componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica (LF_{PAS}).

As conclusões mais relevantes observadas nesta tese, no subestudo com *doppler* transcraniano (DTC), do comportamento da hemodinâmica cerebral nas diversas síndromas de intolerância ortostática foram os seguintes:

Doentes com disautonomia (PAF): Existiu uma resposta compensatória vasodilatadora cerebral esperada antes da diminuição da pressão arterial sistémica, mostrando que os mecanismos de regulação cerebrovascular ajudam a compensar a grave disfunção do sistema nervoso autónomo na adaptação ao estímulo ortostático. No entanto, se existir uma redução excessiva dos valores da pressão arterial sistémica, além da pressão de encerramento crítico, leva rapidamente ao colapso vascular e, conseqüentemente, à ocorrência de síncope. No entanto, nas fases iniciais da disfunção autonómica, a resposta ao estímulo ortostático parece estar amplamente conservada, consistente com a ausência de sintomas. Nesses indivíduos, e na posição de decúbito, porém, demonstrou-se que já existe uma falha na vasoconstrição cerebral, sugerindo que a auto-regulação cerebral (CA) está deficiente perante níveis elevados de pressão arterial. Este resultado inesperado leva-nos a pensar que o sistema nervoso autónomo tem um papel importante no desempenho da regulação do tónus vascular cerebral, mas é complexo e existe em estreita interacção dinâmica com outros mecanismos.

Doentes com Síndrome da Taquicardia Postural (POTS): Estes pacientes apresentaram uma vasoconstrição cerebral excessiva durante o estímulo ortostático, sendo um dos factores fundamentais para explicar as características sintomas ortostáticos, estando em consonância com o estado hiperadrenérgico relatados na literatura e confirmado nesta tese.

Doentes com síncope neurocardiogénica (SNC): Neste grupo de doentes a auto-regulação cerebral (AC) parece estar já comprometida, mesmo na posição supina, mas com maior impacto durante a posição de ortostatismo prolongado. A resistência vascular cerebral não se alterou após o estímulo ortostático, sugerindo a existência de disfunção cerebrovascular nesses indivíduos. Parece haver uma resposta mais gradual ao ortostatismo, o que poderá ser detectado nos estágios iniciais. No entanto, nos minutos que precedem o reflexo que origina a síncope neurocardiogénica, e mesmo quando ainda existem valores estáveis de pressão arterial sistémica, ocorre um rápido aumento na resistência vascular cerebral e uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, sugerindo a existência de disfunção vascular cerebral, de etiologia ainda não totalmente esclarecida, e que pode ajudar a desencadear nestes indivíduos a síncope vasovagal.

Idosos: No grupo de idosos saudáveis, embora assintomáticos, existe uma diminuição da reserva vascular cerebral durante o ortostatismo prolongado, sobretudo quando comparado com a posição de decúbito, o que poderá tornar os idosos mais susceptíveis à ocorrência de síncope quando em ortostatismo prolongado, juntamente com o declínio da função autonómica observado e já descrito.