

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI

INSUFICIÊNCIA DA RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA
E VOLUME SISTÓLICO REDUZIDO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE
INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA INCLUINDO
SÍNCOPE E PRÉ-SÍNCOPE

CURITIBA

2016

ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI

INSUFICIÊNCIA DA RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA
E VOLUME SISTÓLICO REDUZIDO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE
INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA INCLUINDO
SÍNCOPE E PRÉ-SÍNCOPE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.
Orientador: Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha.
Co-orientadora: Dra. Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta.

CURITIBA

2016

Magajevski, Adriano Senter

Insuficiência da resistência vascular periférica e volume sistólico reduzido: mecanismos fisiopatológicos de intolerância ortostática incluindo síncope e pré-síncope / Adriano Senter Magajevski. -

Curitiba, 2014.

58 f.; tab.; il.; gráf.; color.; 30 cm.

Orientadora: Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Síncope. 2. Disautonomia 3. Resistência vascular. 4. Volume sistólico.
I. Cunha, Cláudio Leinig Pereira da. II. Título.

NLM WG 500

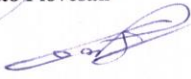


Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da Resolução da UFPR-Resolução nº 65/09 - CEPE

Aos vinte e oito dias do mês de janeiro do ano de dois mil e dezesseis, no horário das oito horas e trinta minutos no Auditório do Departamento de Clínica Médica no 11º andar do Prédio Central do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão do mestrado do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná**, do aluno concluinte **ADRIANO SENTER MAGAJEVSKI** intitulada: **“INSUFICIÊNCIA DA RESISTÊNCIA VASCULAR PERIFÉRICA E VOLUME SISTÓLICO REDUZIDO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA INCLUINDO SÍNCOPE E PRÉ-SÍNCOPE”**. A sessão foi aberta pelo Professor Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e do aluno concluinte que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: **Dr. Dalton Bertolim Precoma (PUC-PR)**, **Dr. Élcio Juliato Piovesan (UFPR)** e **Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha – Orientador (UFPR)**. O candidato dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir, com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos, com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse, na forma do que se legalmente institui foi a presente ata lavrada por mim Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.


Dr. Dalton Bertolim Precoma


Dr. Élcio Juliato Piovesan


Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

Aos meus pais Hélio Magajevski (*in memoriam*) e Elisete Senter Magajevski.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, pelos seus exemplos de carinho e amor transmitidos, permitindo que eu tivesse a capacidade emocional para enfrentar as dificuldades diárias.

À toda a minha família, por serem meus pilares nos momentos de dificuldade e de alegria.

À minha querida esposa Danielle Trein Romanelli, por me fornecer seu amor e carinho.

Ao meu filho Pedro, por me ensinar o amor incondicional de ser pai.

Ao meu orientador, professor doutor Cláudio Leinig Pereira da Cunha, pela orientação e por ter aberto as portas para que eu pudesse realizar este trabalho. Ao senhor, meu especial respeito profissional e agradecimento pela confiança em mim depositada.

À minha co-orientadora, Doutora Maria Zildany Pinheiro Távora Mehta por disponibilizar o método de avaliação não invasivo dos parâmetros hemodinâmicos no Hospital de Clínicas da UFPR, assim como a introdução do estudo da disautonomia na cardiologia. Além da paciência, dos ensinamentos e orientação, bem como pela disponibilidade para análise dos dados, agradeço a valiosa cooperação.

A todo o grupo da Eletrofisiologia Cardíaca do Paraná e em especial ao Dr. Niraj Mehta, que me acolheu e me orientou no campo da arritmia cardíaca.

Às enfermeiras, técnicas de enfermagem e funcionários da Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Aos colegas da área de saúde que se voluntariaram para permitir a realização deste trabalho.

Aos funcionários do serviço de Arquivo do HC-UFPR pela ajuda na coleta de dados.

E a todos que por meio de grandes ações ou pequenos gestos, permitiram a realização deste trabalho.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Fundamento: A síndrome de intolerância ortostática (IO) corresponde a um grupo de distúrbios relacionados com perfusão cerebral insuficiente em posição ortostática (1,2). Esses sintomas muitas vezes não estão associados às alterações na (FC) ou pressão arterial (PA). Assim, o mecanismo fisiopatológico envolvido nestes pacientes ainda permanece obscuro.

Objetivo: Investigar a resposta da resistência vascular periférica total (RVPT) e do volume sistólico (VS) durante teste de inclinação (tilt teste) em indivíduos com sintomas de IO, incluindo síncope ou pré-síncope.

Pacientes e Métodos: Foram incluídos 61 pacientes (pts) consecutivos, com sintomas de IO (síncope e/ou pré-síncope), que apresentaram um tilt teste a 70° negativo (20 minutos livre de drogas). Os pts foram divididos em dois grupos de acordo com a resposta da RVPT durante o tilt teste. Ambos os grupos foram comparados a um grupo controle de indivíduos saudáveis. Os parâmetros hemodinâmicos (PHemo) foram obtidos de forma não invasiva por um monitor hemodinâmico (Task Force® Monitor), utilizando variações da bioimpedância torácica. Os valores médios dos PHemo foram analisados em três períodos: posição supina (S); 5 a 10 (tilt 10'); e 15 a 20 (tilt 20') minutos de inclinação. Os grupos foram comparados em relação aos resultados em cada momento de avaliação e em relação às diferenças ocorridas entre a posição S, tilt 10' (delta) e tilt 20' (delta). Nesta análise, os resultados foram ajustados para idade. Foram utilizados o Ancova e o teste de Anova para amostras independentes ($p < 0,05$) e avaliação de correlação entre VS e RVP utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados: Durante o tilt teste, observou-se em 33 pts (56 ± 18 anos, 21 mulheres) elevação da RVPT, que se manteve em valores acima dos obtidos em posição S (grupo I) durante inclinação. Em 28 pts (56 ± 22 anos, 15 mulheres) observou-se redução da RVP, caracterizando uma insuficiência da RVPT ou disautonomia (grupo II). Tanto o grupo I como o II, comparados com o grupo controle, respectivamente apresentaram, valores em posição supina significativamente inferiores de VS ($81,8 \pm 14,8$ vs. $66,4 \pm 14,9$ vs. $101,5 \pm 24,2$) e de DC ($5,7 \pm 1,5$ vs. $4,5 \pm 0,8$ vs. $6,95 \pm 1,57$) e mais elevados de RVPT (1424 ± 404 vs. $1750,5 \pm 442$ vs. $974,4 \pm 230$), assim como em posição ortostática, tanto para VS ($65,5 \pm 11,3$ vs. $64,1 \pm 14,0$ vs. $82,8 \pm 15,6$) como DC ($5,06 \pm 1,0$ vs. $5,02 \pm 0,84$ vs. $7,13 \pm 1,3$) e RVPT (1725 ± 1441 vs. 1576 ± 324 vs. 1155 ± 222), respectivamente. Comparando grupo I com o II observou-se diferença em posição supina: VS e DC significativamente inferiores e RVPT mais elevada. Na análise de correlação, entre o VS e a RVPT, observou-se uma correlação inversa significativa nos três grupos em posição supina que não é mantida durante tilt 10' no grupo de disautonomia.

Conclusões: 1. Os pacientes deste estudo apresentaram VS e DC significativamente inferiores e RVPT significativamente mais elevada tanto em posição S como ortostática em relação ao grupo C; 2. Entre os pacientes, 45,9% apresentaram disautonomia. Estes apresentaram menores VS e DC e maior RVPT em posição supina em relação aos demais pacientes; 3. Em posição ortostática, observou-se perda da correlação inversa entre VS e RVPT durante tilt 10' no grupo com disautonomia.

Palavras-chave: Intolerância ortostática; tilt teste; síncope; volume sistólico; resistência vascular periférica; disautonomia.

ABSTRACT

Background: orthostatic intolerance syndrome corresponds to a group of disorders defined by the appearance of symptoms that may be related to inadequate cerebral perfusion by assuming the standing position (1,2). These symptoms are often not associated with changes in heart rate (HR) or blood pressure (BP). So that the pathophysiological mechanism involved in these patients remains unclear.

Objective: To investigate the response of Total Peripheral Resistance (TPR) and stroke volume (SV) during tilt test in patients with symptoms of orthostatic intolerance (OI), including syncope and/or near syncope.

Patients and Methods: We included 61 consecutive patients (pt), with syncope and/or pre-syncope, which had a negative 70 °head-up tilt test (HUT) (20 minutes drug free). The pt were divided into two groups according to the TPR response during tilt test. Both groups were compared to a control group of healthy volunteers. Hemodynamic parameters (HP) were obtained noninvasively by a hemodynamic monitor (Task Force® Monitor). The mean values of HP were analyzed in three periods: supine (S); 5 to 10 (tilt10'); and 15 to 20 (tilt20') minute interval. The groups were compared to the results in each moment of evaluation and in respect of which occurred between the S position and tilt10'. In this analysis the results were adjusted for age. They used the Ancova and Anova test for independents samples ($p < 0.05$). It was also carried out assessment of correlation between SV and TPR (Pearson correlation coefficient).

Results: During tilt test, was observed in 33 pt (56 ± 18 years, 21 females) increase in TPR which remained at levels above those obtained on position S (Group I) throughout the period of inclination. In 28 pt (56 ± 22 years, 15 females) was observed progressive reduction in TPR, featuring a TPR failure or dysautonomia (group II). Both the group I as II, compared with the control group, respectively presented, values in the supine position significantly lower of SV (81.8 ± 14.8 vs. 66.4 ± 14.9 vs. $101.5 \pm 24, 2$) and cardiac output (CO) ($5,7 \pm 1,5$ vs. $4,5 \pm 0,8$ vs. $6,95 \pm 1,57$) and higher TPR (1424 ± 404 vs. $1750,5 \pm 442$ vs. $974,4 \pm 230$), as well as in the standing position, for SV ($65.5 \pm 11.364.1 \pm 14.0$ vs vs 82.8 ± 15.6), CO ($5,06 \pm 1,0$ vs $5,02 \pm 0,84$ vs. $7,13 \pm 1,3$) and TPR (1725 ± 1441 vs 1576 ± 324 vs. 1155 ± 222), respectively. Comparing group I to II there was difference in the supine position: SV and CO significantly lower and higher TPR. There was a significant inverse correlation in the three groups in supine position. However, it was not maintained during tilt10' in the group with dysautonomia.

Conclusions: 1. Patients in this study had SV and CO significantly lower and higher TPR, in S and standing position compared to C group; 2. Among the patients, 45.9% presented dysautonomia. They showed less SV and CO and increased TPR in S position compared to the other patients; 3. In the standing position, there was loss of inverse correlation between SV and TPR duritn tilt10' in the group with dysautonomia.

Keywords: Orthostatic intolerance; tilt test; syncope; stroke volume; peripheral vascular resistance; dysautonomia.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	AVALIAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS EM RELAÇÃO A IDADE, PESO, ALTURA, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E SUPERFÍCIE CORPORAL.....	35
TABELA 2 –	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DE SEXO, SINTOMAS DE SÍNCOPE OU PRÉ-SÍNCOPE E DOENÇAS ASSOCIADAS, CONSIDERANDO A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) E DIABETE MELITO (DM) DE ACORDO COM O GRUPO.....	35
TABELA 3 –	PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (MÉDIA DP) DURANTE TILT TESTE EM 10' E 20' NA FASE LIVRE DE DROGAS.....	36
TABELA 4 –	DIFERENÇA DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (MÉDIA DP) ENTRE O PERÍODO DE 5 A 10' DURANTE TILT TESTE E A POSIÇÃO SUPINA (10'-S) E ENTRE O PERÍODO DE 15 A 20' E A POSIÇÃO SUPINA (20'-S).....	40

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	REGISTRO PELO MONITOR HEMODINÂMICO (TASK FORCE)..31
FIGURA 2 –	REGISTRO PELO MONITOR HEMODINÂMICO (TASK FORCE)..32
FIGURA 3 –	MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS MÉDIAS DE VS AJUSTADO PARA IDADE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM CADA MOMENTO DE ANÁLISE (SUPINA, TILT 10' TILT 20').....37
FIGURA 4 –	MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS MÉDIAS DE DC AJUSTADO PARA IDADE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM CADA MOMENTO DE ANÁLISE (SUPINA, TILT 10' TILT 20').....37
FIGURA 5 –	MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS MÉDIAS DE RVPT AJUSTADO PARA IDADE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM CADA MOMENTO DE ANÁLISE (SUPINA, TILT 10' TILT 20').....38
FIGURA 6 –	MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS MÉDIAS DA PAM AJUSTADA PARA IDADE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM CADA MOMENTO DE ANÁLISE (SUPINA, TILT 10' TILT 20').....39
FIGURA 7 –	MÉDIAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS MÉDIAS DE FC AJUSTADA PARA IDADE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM CADA MOMENTO DE ANÁLISE (SUPINA, TILT 10' TILT 20').....39
FIGURA 8 –	DIAGRAMAS DE DISPERSÃO PARA VS E RVPT EM POSIÇÃO SUPINA; R: COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON.....41

FIGURA 9 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO PARA VS E RVPT EM 10' DURANTE TILT TESTE; R: COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON.....42

LISTA DE SIGLAS

ANCOVA	– Análise de Covariância
ANOVA	– Análise da Variância
ContBP	– Monitorização Contínua da Pressão Arterial
DC	– Débito Cardíaco
DP	– Desvio Padrão
FC	– Frequência Cardíaca
HC	– Hospital de Clínicas
IO	- Intolerância Ortostática
LSD	– <i>Least Significant Test</i>
MmHg	– Milímetros de Mercúrio
PAM	– Pressão Arterial Média
Pts	– Pacientes
RVPT	– Resistência Vascular Periférica Total
VS	– Volume Sistólico
SNM	– Síncope Neuro-Mediada
STOP	– Síndrome da Taquicardia Ortostática Postural
TCILE	– Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido
UFPR	– Universidade Federal do Paraná

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 SÍNCOPE	18
2.1.1 Aspecto Conceitual.....	18
2.1.2 Epidemiologia.....	19
2.1.3 Morbidade e Mortalidade.....	19
2.1.4 Causas de Síncope	20
2.1.5 Fisiopatologia da Síncope	21
2.1.6 Tilt-Test	23
2.1.7 Tilt Teste Hemodinâmico.....	24
2.1.8 Motivação do Estudo.....	25
3 OBJETIVOS	27
4 MÉTODOS	28
4.1 TIPO DE ESTUDO	28
4.2 CASUÍSTICA.....	28
4.3 PROTOCOLO	29
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.5 ASPECTOS ÉTICOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS.....	33
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÕES	47
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	48
9 IMPLICAÇÕES CLÍNICA	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO 1	55

ANEXO 2.....	57
---------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A síncope é conceitualmente definida como perda transitória da consciência secundária a redução global do fluxo sanguíneo cerebral. Suas causas costumam ser divididas em síncope neuralmente mediada, hipotensão ortostática e síncope cardíaca (FREEMAN, 2013).

A síncope neuralmente mediada compreende um grupo heterogêneo de distúrbios autonômicos que são caracterizados por uma mudança transitória da resposta reflexa responsável pela manutenção da homeostase cardiovascular. Vasodilatação (ou perda do tônus vasoconstritor) e bradicardia ocorrem em várias combinações.

Entretanto, pacientes com hipotensão ortostática devida à insuficiência autonômica, apresentam reflexos homeostáticos cardiovasculares cronicamente debilitados (FREEMAN, 2013).

Sabe-se que mais de 500 000 americanos apresentam intolerância ortostática, sendo mais acometidas as mulheres. Envolvem uma gama de condições como a síndrome da taquicardia ortostática postural (STOP), disautonomia parcial, hipovolemia idiopática e intolerância ortostática crônica (FARQUHAR, *et al.*, 2000).

Muitos pacientes não apresentam alterações da frequência cardíaca ou da pressão arterial na vigência de sintomas ortostáticos. Inclusive, muitos deles com episódios frequentes de SNM também apresentam sintomas ortostáticos entre os episódios de síncope (BLOMQUIST, 1984). O mecanismo fisiopatológico envolvido nestes pacientes ainda permanece obscuro.

Até 39% dos pacientes, na década de 80, não tinham a causa da síncope diagnosticada após avaliação com anamnese, exame físico e eletrocardiografia (KAPOOR, 2000). Com o surgimento do tilt-teste e do estudo eletrofisiológico, observa-se 27% dos casos sem elucidação diagnóstica (KRAHN, *et al.*, 1995).

Considerando que muitos pacientes com síncope prévia, não têm seu diagnóstico confirmado por meio de exames complementares, e desta forma gerando apreensão e incertezas (LINZER, 1991), este trabalho, poderá ser fundamental para a elucidação de distúrbios hemodinâmicos que podem estar presentes nos casos até agora sem resposta, ajudando a preencher uma lacuna do tratamento e compreensão da síncope e da intolerância ortostática.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SÍNCOPE

2.1.1 Aspecto Conceitual

A síncope consiste na perda transitória da consciência devido à hipoperfusão cerebral global transitória, caracterizando-se por início rápido, curta duração e recuperação espontânea e completa. Esta definição engloba todas as condições com perda transitória de consciência, sem revelar o mecanismo da síncope (MOYA, 2009).

Diferenciar síncope verdadeira de condição “não síncope” associado com real ou aparente perda transitória de consciência é geralmente o primeiro desafio diagnóstico e influencia na estratégia diagnóstica subsequente (BRIGNOLE, 2004).

Em algumas formas de síncope, pode haver um período prodrômico, com uma ampla gama de sintomas (por exemplo: tonturas, náuseas, sudorese, fraqueza e distúrbios visuais) alertando que a síncope é iminente. Muitas vezes, porém, a perda de consciência ocorre sem aviso prévio (BRIGNOLE, 2004).

Síncope típica é breve, durando não mais do que 20 segundos. Contudo, raramente pode ser mais longa, com vários minutos. Nestes, o diagnóstico diferencial entre síncope e outras causas de perda de consciência tende a ser difícil (MOYA, 2009).

A recuperação da consciência tende a ser completa, portanto raramente ocorre amnésia retrógrada. Esta última mais encontrada em idosos. Às vezes, na recuperação pode ser observado fadiga (MOYA, 2009).

A pré-síncope é caracterizada por sintomas premonitórios de síncope, sem que ocorra a perda de consciência, existindo dúvidas se os mecanismos envolvidos são os mesmos da síncope (MOYA, 2009).

2.1.2 Epidemiologia

O padrão de incidência de síncope reflexa na população em geral é bimodal, com picos nos adolescentes e nos idosos (COLMAN, *et al.*, 2004). Na população geral, a taxa anual de episódios de síncope é de 18,1 a 39,7 por 1.000 pacientes, com alta prevalência entre os 10 e 30 anos de idade e após os 70 anos, com incidência de 11,1 episódios anuais por 1.000 indivíduos entre os de 70 e 79 anos (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013).

No jovem, a quase totalidade dos casos é devido ao reflexo vaso-vagal. A recorrência da síncope em mulheres jovens é de aproximadamente 50%, e nos homens de aproximadamente 25%, nos primeiros dois anos subsequentes ao episódio (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013; COLMAN, *et al.*, 2004).

Nos idosos, causas cardíacas, hipotensão ortostática e pós-prandial e os efeitos dos medicamentos são mais comuns, no entanto, a síncope reflexa continua a ser a causa mais comum de síncope (COLMAN, *et al.*, 2004).

2.1.3 Morbidade e Mortalidade

A lesão física está presente em 29% dos pacientes com síncope, com trauma maior em 4,7% destes. Nos idosos, com síncope por hipersensibilidade do seio carotídeo, a prevalência de trauma pode chegar até 43%. Além do problema físico, há um impacto social, com a piora da qualidade de vida, mental, funcional e econômica (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013). Estima-se um custo anual de 2,4 bilhões de dólares nos Estados Unidos para abordagem hospitalar de pacientes com síncope (SUN, 2013).

A mortalidade se altera conforme a causa, variando entre 18% e 33% dentro de um ano, caso o motivo seja cardíaco e, entre 0% e 12% se a causa não é cardíaca (SAVAGE, *et al.*, 1985; KAPOOR, 2002). Não há diferença de mortalidade entre sexos e etnias, mas, nos idosos, há um aumento da taxa de mortalidade em decorrência de arritmias e cardiopatias, sobretudo a isquêmica (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013).

A perda transitória de consciência é dividida nas formas traumáticas e não traumáticas. A presença de trauma, torna o risco de confusão do diagnóstico limitada. As não traumáticas são divididas em síncope, crises epilépticas, pseudo-síncope psicogênica e miscelâneas raras (por exemplo a cataplexia) (MOYA, 2009).

2.1.4 Causas de Síncope

A identificação da causa de síncope é imperativa para a estratificação de risco e tratamento (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013).

A causa de síncope mais frequente é a vaso-vagal (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013). São fatores precipitantes o ortostatismo ou posição sentada prolongada, estresse emocional, dor, calor, uso de álcool, desidratação, punção venosa e período pós-prandial (MOYA, 2009). Quando a síncope neuromediada ocorre em situações que desencadeiam a manobra de Valsalva, como micção, defecação, tosse, dor visceral, pós-prandial e ao carregar peso, a síncope é caracterizada como situacional (MOYA, 2009).

Outro quadro de síncope neuromediada é a hipersensibilidade do seio carotídeo. É mais frequente em idosos, diabéticos, com aterosclerose de carótida e coronárias (HEALEY; CONNOLLY; MORILLO, 2004).

Dentro do quadro das arritmias de origem cardíaca, as bradiarritmias e as taquiarritmias são as mais comuns. Outras causas são as cardiopatias estruturais (cardiopatias isquêmicas, insuficiência cardíaca), estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica, dissecção aórtica, tamponamento cardíaco, mixoma cardíaco, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar (MOYA, 2009) e a catalepsia.

A hipotensão postural é caracterizada pela queda maior ou igual a 20 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica, dentro de 3 minutos de ortostatismo (ZIMMERMANN; SILVA; PIMENTEL, 2013). Pode ocorrer na disautonomia primária (alterações no sistema nervoso central ou periférico), e na disautonomia secundária (diabetes Melitus, doença de Chagas, Vírus da imunodeficiência humana, deficiência da vitamina B12 e doenças autoimunes). Seus fatores predisponentes são fármacos, desidratação, álcool, desnutrição, período pós-prandial e falta de condicionamento físico (JHANJEE, *et al.*,

2006).

2.1.5 Fisiopatologia da Síncope

Desde que os antecessores da raça humana assumiram a postura ortostática, houve uma maior vulnerabilidade do corpo humano para os efeitos da gravidade sobre a circulação sanguínea. Em indivíduos normais, os principais achados após aproximadamente cinco minutos de posição ortostática (comparado com a posição supina) são a redução de aproximadamente 30% do volume sanguíneo torácico e do volume sistólico, aumento da frequência cardíaca entre 15% e 30%, acompanhada de redução no débito cardíaco em torno de 20% (BLOMQVIST, 1984; ROWELL, 1993).

Com o propósito de manter a pressão arterial e a perfusão cerebral independentes dos efeitos da gravidade, uma série de mecanismos cardiovasculares regulatórios ou reflexos são ativados. Para conseguir esse objetivo, a frequência cardíaca, o volume sistólico (e, portanto, o débito cardíaco) e a resistência vascular periférica são moduladas, tendo a pressão arterial como variável controlada (SMIT; HALLIWILL; LOW, *et al.*, 1999; WIELING; KAREMAKER, 2007).

Os sistemas responsáveis pelo controle do sistema cardiovascular incluem: o sistema neurocardiovascular ou neural, o sistema humoral cardiovascular ou humoral (renina-angiotensina e vasopressina), o sistema capilar e o sistema de fluxo renal (aldosterona e hormônio anti-diurético). Em indivíduos normais a estabilidade circulatória é obtida dentro de 30 segundos a 2 minutos ao assumir a posição ortostática. A estabilidade hemodinâmica na fase inicial da pressão arterial (30 segundos a 2 minutos) é obtida principalmente pelo sistema nervoso (BLOMQVIST, 1984; ROWELL, 1993; SMIT; HALLIWILL; LOW, *et al.*, 1999). A atividade do nervo simpático muscular aumenta com a mudança de posição, resultando em vasoconstrição mediada pelo baroreflexo (QI FU; LEVINE, 2004). A sensibilidade baroreflexa simpática aumenta durante mudança da postura, mas continua inalterada enquanto persiste a posição ortostática. De modo que, existe uma relação positiva entre a RVPT e a atividade do nervo simpático muscular que indica que o controle do nervo simpático vasomotor é ainda importante em pelo menos 45

minutos de posição ortostática (QI FU; SHOOK; OKAZAKI, *et al.*, 2006). Também tem sido observado que o aumento da atividade do nervo simpático muscular está associado com uma redução do volume sistólico (QI FU; SHOOK; OKAZAKI, *et al.*, 2006).

A posição ortostática não apenas causa um desvio dos fluídos dentro do sistema vascular, como também influencia largamente a pressão intravascular; a pressão intravascular decresce acima do ponto de indiferença hidrostática e aumenta abaixo deste. Esse é o ponto na árvore vascular onde a pressão venosa é independente da postura (se mantêm constante com a mudança de posição). Em humanos, o ponto de indiferença hidrostática venosa fica ao nível da intersecção xifoide/diafragma (BLOMQUIST, 1984; ROWELL, 1993). O grande aumento da pressão transmural capilar abaixo do ponto de indiferença hidrostática produz contínua filtração de fluídos para o espaço tissular. Recentes estimativas baseadas em alterações do hematócrito indicam que a transferências de fluidos transcapilares se equilibram em aproximadamente 10 minutos após assumir a posição ortostática (SMIT; HALLIWILL; LOW, *et al.*, 1999).

Distúrbios da regulação dos vasos de capacitância e resistência podem ocorrer devidos a anormalidades estruturais ou funcionais, ou por ação de drogas. As anormalidades funcionais são comumente referidas como síncope reflexas ou neuralmente mediadas. Para deflagrar o reflexo é necessário que o sistema nervoso autônomo funcione adequadamente. Ao contrário do que se observa em pacientes com hipotensão postural em que se observa insuficiência autonômica devido a anormalidades estruturais do sistema nervoso autônomo (HARMS; COLIER; WIELING, *et al.*, 2000)

A síndrome de intolerância ortostática corresponde a um grupo heterogêneo de desordens de regulação hemodinâmica e tem sido definida pelo aparecimento de sintomas que podem estar relacionados com perfusão cerebral insuficiente ao assumir a posição ortostática (KANJUWAL; SHEIKH; KARABIN, *et al.*, 2010; MEDOW; STEWART, 2007). Os pacientes desenvolvem sintomas frequentes de tontura, turvação visual, fraqueza, fadiga, náuseas, pré-síncope ou síncope durante posição ortostática prolongada, resultando em comprometimento importante na qualidade de vida (KANJUWAL; SHEIKH; KARABIN, *et al.*, 2010; FUCÀ; DINELLI; SAZZANI, 2006).

Intolerância ortostática crônica ocorre em indivíduos com a síndrome da

taquicardia ortostática postural (STOP), definida pelo aumento na frequência cardíaca em mais de 30 bpm, ou atinge valores acima de 120 bpm, nos primeiros 10 minutos de posição ortostática e em alguns indivíduos que apresentam síncope neuro-mediada (SNM) deflagrada por reflexo-vaso-vagal de repetição.

A hipotensão postural precoce ou tardia também é uma causa comum de intolerância ortostática. A pressão arterial necessita ser adequadamente mantida, não apenas durante a posição ortostática em repouso, como também durante diversas atividades diárias, quais sejam: exercício físico, estresse mental e digestão.

A incapacidade de manter a pressão arterial, especialmente em posição ortostática pode resultar em redução da perfusão sistêmica, em especial para o cérebro que fica posicionado num nível acima do coração (BRIGNOLE; BENDITT, 2011). Essas condições têm sido habitualmente investigadas por meio do teste de inclinação ou tilt teste.

2.1.6 Tilt-Test

O Tilt test foi primeiramente descrito em 1943 (HELLEBRANDT; FRANSEEN, 1943), mas necessitou de mais de 40 anos para ter seu emprego reconhecido na investigação de síncope de etiologia desconhecida (KENNY, *et al.*, 1986).

O ambiente do laboratório deve ser calmo e a temperatura confortável. O paciente deve permanecer em jejum nas 8 horas anteriores ao exame. Todas as medicações não essenciais devem ser interrompidas previamente. A mesa de inclinação deve ter suporte para os pés e permitir mudanças rápidas e suaves da angulação. Equipamento para a monitorização eletrocardiográfica contínua e aferição não-invasiva da pressão arterial deve estar disponível. O acesso vascular deve ser evitado, pois pode alterar a especificidade do exame. Material e drogas devem estar presentes, se necessário (BOMFIM, *et al.*, 2014).

O teste de inclinação, apesar de apresentar diferentes metodologias e protocolos, apresenta-se dividido, em sua maioria, em duas fases: uma fase passiva a 60° ou 70° seguida, se negativa, de uma fase em uso de medicação, sendo as mais comuns o isoproterenol ou nitroglicerina. Pode ser utilizado o protocolo sem

medicações, com longos períodos de inclinação, também conhecido como protocolo de *Westminster* (BRIGNOLE; BENDITT, 2011).

Evidências recentes sugerem que o emprego de nitroglicerina sublingual aumenta a sensibilidade do teste de inclinação com taxas falso-positivas semelhantes aos testes induzidos por períodos prolongados de inclinação (BARTOLETTI, *et al.*, 2000).

Testes com ângulos pouco acentuados, como 30° a 45°, não causam estresse postural suficiente e resultam em testes de baixa sensibilidade (FITZPATRICK, *et al.*, 1991). Já testes com inclinação maior que 70°, apesar de apresentarem uma maior sensibilidade, provocam desconforto no paciente e ainda, dificultam prender o paciente na mesa de exame (BOMFIM, *et al.*, 2014).

Sua especificidade na maioria dos estudos aponta para aproximadamente 90%, na ausência de provocação farmacológica (KAPOOR; SMITH; MILLER, 1994). A sensibilidade, quando medida contra uma história “clássica”, varia entre 32% e 85% (BENDITT, *et al.*, 1991).

Em pacientes sem doença cardíaca estrutural e com história médica sugestiva, embora não clássica, um tilt teste positivo pode ser considerado diagnóstico, e nenhum outro exame é necessário (BRIGNOLE; BENDITT, 2011).

Conforme a classificação VASIS existem várias respostas esperadas de resultados para o tilt teste que estão divididas em: resposta vaso-vagal tipo I (mista); vaso-vagal do tipo IIa (cardioinibitória), na qual não ocorre assistolia; vaso-vagal tipo IIb (cardioinibitória), na qual ocorre assistolia; vaso-vagal do tipo III (vasodepressora); resposta disautônômica e síndrome da taquicardia ortostática postural (BRIGNOLE, *et al.*, 2000).

2.1.7 Tilt Teste Hemodinâmico

O Task Force® Monitor (TFM) é um recém-desenvolvido, equipamento comercialmente disponível para a monitorização contínua da pressão sanguínea (contBP) através da utilização de técnica de alívio vascular. Realiza análise do volume sistêmico, batimento a batimento, medido por meio de impedância cardiográfica. A ContBP é automaticamente corrigida pelo método Oscilométrico

obtido no braço contralateral. Adicionalmente, um ECG de dois canais é incluso para determinação do intervalo RR.

Além disso, estes valores de batimento a batimento são usados para um cálculo em tempo real da frequência cardíaca (FC) e da variabilidade da pressão arterial por um modelo auto-regressivo, os quais são apresentados como um espectro deslizante de 3 dimensões. Adicionalmente, uma avaliação automática de sensibilidade reflexa dos barorreceptores é avaliada pelo método sequencial e é disponível em tempo real. (FORTIN, *et al.*, 2001)

Outras empresas produzem equipamentos desta natureza existem, como a empresa holandesa FMS que produz o Finapres.

O Finapres® NOVA é um sistema de monitorização hemodinâmica de vanguarda. É um monitor de pressão arterial contínua não-invasivo que pode ser expandido a qualquer momento com vários módulos de *hardware* e aplicativos de sua escolha de *software*, permitindo que se defina o monitor de forma adequada para suas operações diárias (The Finapres® NOVA, 2012).

Estes equipamentos fornecem informações mais precisas da variação da pressão arterial para análise dos barorreceptores (LAUDE, *et al.* 2003). Desta forma, sua utilização ocorre há anos na realização do tilt teste.

2.1.9 Motivação do estudo

Até 39% dos pacientes, na década de 80, não tinham a causa da síncope diagnosticada após avaliação com anamnese, exame físico e eletrocardiografia (KAPOOR, 2002). Com o surgimento do tilt-teste e do estudo eletrofisiológico, observa-se que ainda ocorrer 27% dos casos sem elucidação diagnóstica (KRAHN, 1995).

Apesar de já existirem explicação hemodinâmica para algumas alterações disautonômicas, como

Sabe-se que muitos pacientes não apresentam alterações da frequência cardíaca ou da pressão arterial na vigência de sintomas ortostáticos. Inclusive, muitos pacientes com episódios frequentes de SNM também apresentam sintomas ortostáticos entre os episódios de síncope (BLOMQVIS; STONE, 1984).

O mecanismo fisiopatológico envolvido nestes pacientes ainda permanece obscuro e esperamos a partir deste estudo esclarecer as causas hemodinâmicas

para a aparente falta de alterações em exames solicitados rotineiramente para a elucidação do desconforto ortostático de alguns pacientes.

3 OBJETIVOS

O objetivo principal dessa pesquisa é estudar as respostas da resistência vascular periférica total e do volume sistólico ao assumir a posição ortostática, em indivíduos com sintomas de intolerância ortostática, incluindo síncope ou pré-síncope de etiologia obscura, comparando-os com um grupo controle de indivíduos saudáveis assintomáticos.

Como objetivos secundários objetiva-se avaliar qual a relação do VS e da RVPT em posição supina entre os grupos e por último uma análise comparativa entre o grupo de pacientes com disautonomia frente aos outros pacientes sem disautonomia.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo tipo caso controle, planejado sob a forma de um desenho transversal para os grupos de pacientes nos quais se estuda os parâmetros hemodinâmicos, comparativos com um grupo controle de pacientes saudáveis que foram avaliados de forma transversal e de abordagem quantitativa. Estudos transversais, apesar das limitações como impossibilidade de estabelecer a direção temporal das relações encontradas, têm sido muito utilizados nas pesquisas em que se pretende examinar a relação entre eventos. Além disso, também é um método rápido, simples, de baixo custo e objetivo na coleta de dados (PEREIRA, 1995), sendo um tipo de desenho mais utilizado na epidemiologia atual (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 1992).

4.2 CASUÍSTICA

População estudada: Os pacientes foram recrutados do Laboratório de Síncope e Desordens Autonômicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de fevereiro de 2013 a maio de 2014. De um total de 138 pacientes encaminhados para realização de teste de inclinação, foram incluídos prospectivamente 61 pacientes com sintomas de intolerância ortostática, incluindo síncope e/ou pré-síncope e que apresentaram uma resposta negativa na fase livre de drogas, tanto para reação vaso-vagal, quanto para a síndrome da taquicardia ortostática postural e para hipotensão postural.

Critérios de Exclusão: Foram excluídos um total de 77 pacientes, sendo 21 pacientes que apresentaram um teste de inclinação positivo nos primeiros 20 minutos na fase livres de drogas. Os demais pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: 11 pacientes idade inferior a 18 anos, 9 por doença cardíaca prévia (disfunção ventricular documentada, valvopatias, coronariopatia obstrutiva ou

arritmia supra-ventricular ou ventricular sustentada documentadas), 5 por doença sistêmica debilitante ou com expectativa de vida reduzida (menor que um ano), 6 por doença neurológica ou quadro convulsivo; 12 por ausência de sintomas que caracterizassem síncope ou pré-síncope, 13 por indivíduos com diversos distúrbios primário do sistema nervoso autônomo, por exemplo, insuficiência autonômica pura e doença de Parkinson.

4.3 PROTOCOLO

Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao teste de inclinação a 70 graus, após 6 horas de jejum, no protocolo de 20 minutos livre de drogas, e quando negativo neste período, foram sensibilizados com nitroglicerina 0,4 mg sublingual e mantido em inclinação por mais um período de até 15 minutos. O teste de inclinação foi interrompido, caso deflagrasse uma reação vaso-vagal, caracterizada por queda da FC e/ou PA associada a sintomas de síncope e/ou pré-síncope, a qualquer momento do exame. A temperatura da sala foi mantida entre 23 e 25 graus celsius. Drogas com ação betabloqueadora foram suspensas por pelo menos 5 meias vidas antes do exame e drogas diuréticas tiveram a orientação de suspensão por 3 dias prévios ao exame.

Para realização do exame foi utilizado um monitor hemodinâmico (Task Force), com medida contínua da pressão arterial (PA) batimento por batimento, da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (VS) pelo método de bioimpedância. A resistência vascular periférica (RVP) foi calculada pelo aparelho, utilizando-se a fórmula da pressão arterial, onde $PA = FC \times VS \times RVPT$, sendo a $RVPT = PA / VS \times FC$ e o débito cardíaco também foi calculado pelo aparelho de acordo com a seguinte fórmula, onde $DC = FC \times VS$.

Durante a realização do exame foram obtidas médias dos valores a cada 5 minutos: em posição supina e durante inclinação na fase livre de drogas (de 0 a 5; de 5 a 10; de 10 a 15 e de 15 a 20 minutos). Foram analisadas, a média dos valores dos parâmetros hemodinâmicos referidos acima, nos seguintes momentos do exame: 1. posição supina; 2. período de 5 a 10 minutos de inclinação (10') e, 3. no período de 15 a 20 minutos de inclinação (20').

O grupo de pacientes foi dividido em outros dois grupos, de acordo com a resposta da RVPT durante o teste de inclinação: grupo I, corresponde aos pacientes que apresentaram elevação da RVPT, ao assumir a posição ortostática e está se manteve durante todo período de 20 minutos de inclinação livre de drogas, em valores acima da média obtida nos 5 minutos em posição supina (figura 1); grupo II, corresponde aos pacientes que apresentaram em um dos intervalos estudados durante o período de inclinação, média de valores inferiores aos observados em posição supina (figura 2). Estes pacientes, por não serem capazes de elevar ou de manter a elevação da RVPT no período de inclinação de 20 minutos livre de drogas, foram considerados por apresentarem insuficiência da RVPT (disautonomia). Ambos os grupos de pacientes foram comparados a um terceiro grupo de controle de indivíduos saudáveis e assintomáticos (figura1).

Inicialmente, os grupos foram comparados em relação aos resultados em cada momento de avaliação e, em relação às diferenças ocorridas de um momento para outro (deltas). Para isso, para cada variável, em cada momento (supina, 10' e 20') e para cada diferença entre momentos (supina – 10', supina – 20' e 10' – 20'), foi testada a hipótese nula de que as médias são iguais nos três grupos, *versus* a hipótese alternativa de que pelo menos um grupo tem média diferente da dos demais. Se houve diferença significativa entre os grupos, estes foram comparados dois a dois. Nesta análise, a idade foi incluída como covariável, ou seja, os resultados são ajustados conforme a idade.

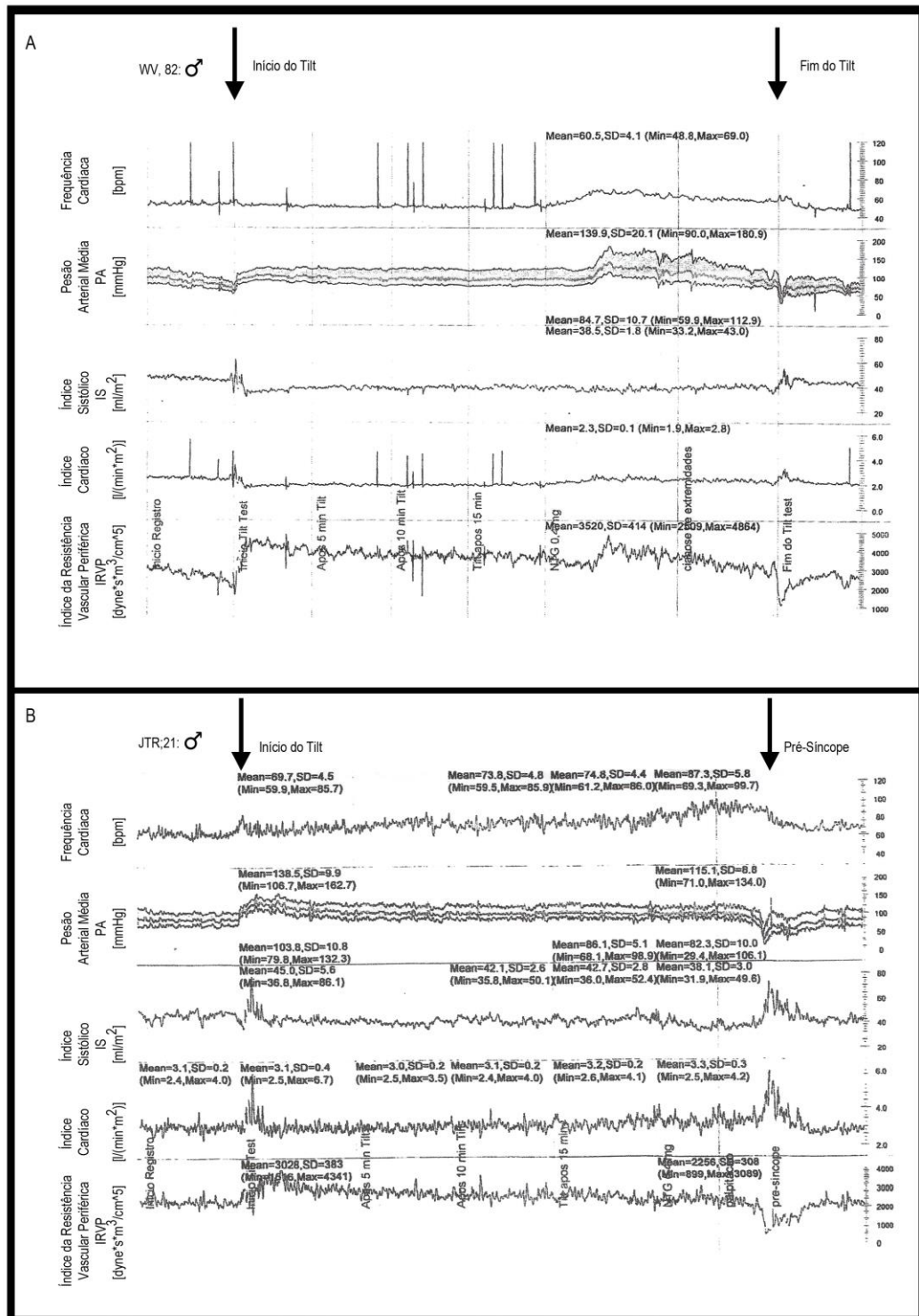


FIGURA 1. Registro pelo monitor hemodinâmico (task force): Observa-se elevação esperada da RVPT logo após o início do tilt que se mantém acima dos valores obtidos em posição supina, na fase livre de drogas. Painel A - Paciente do grupo I Painel B - Indivíduo do grupo controle,

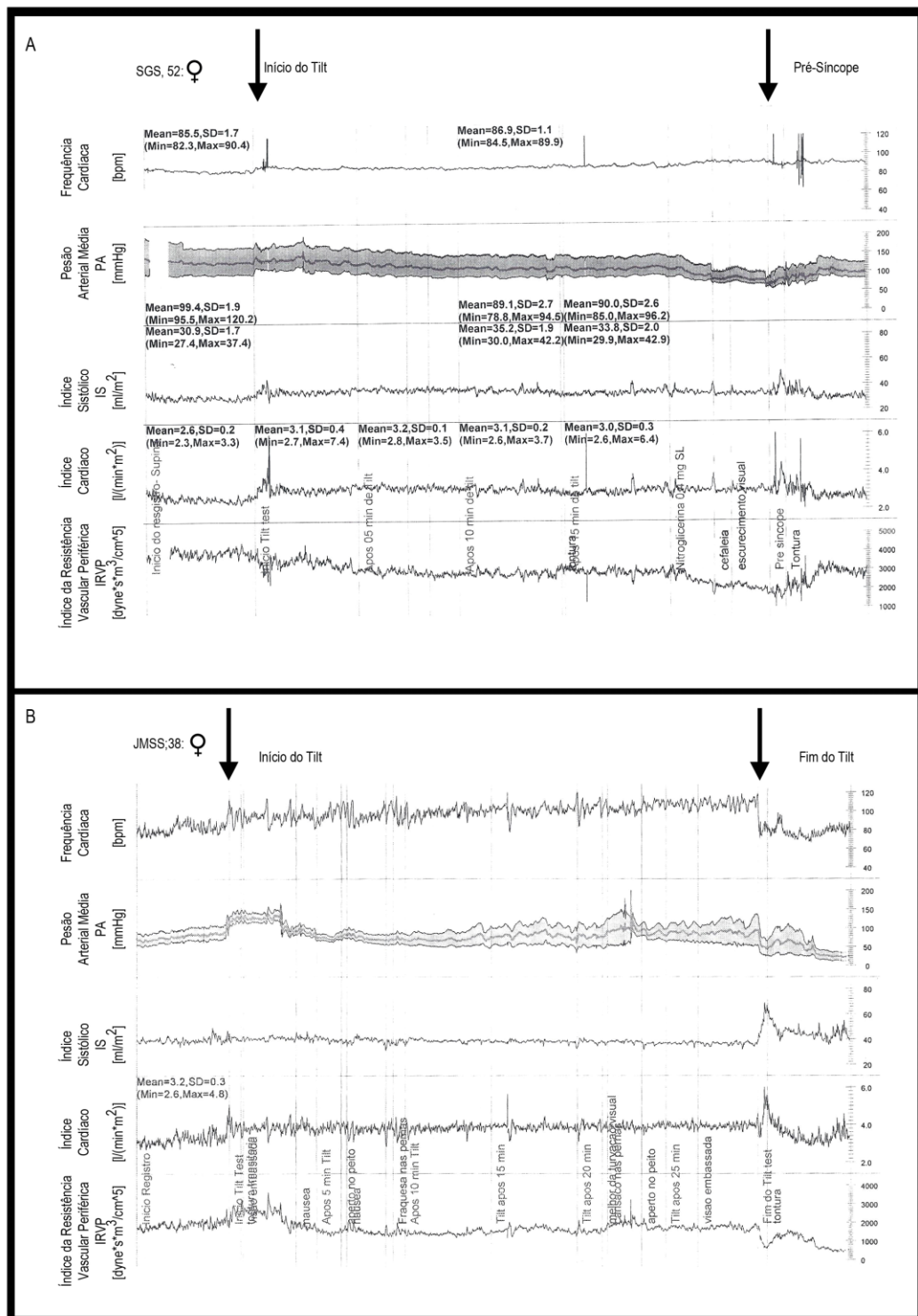


FIGURA 2. Registro pelo monitor hemodinâmico (task force): Em ambos traçados observa-se redução da RVP logo após o início do tilt, caracterizando uma disautonomia (pacientes do grupo II), compensada com elevação da FC e ausência de redução do IS na fase livre de drogas. Painel A – Nestes pacientes, logo após o paciente ter sido posicionado em posição ortostática, já observamos a queda dos valores da RVPT. Painel B - Neste, o índice de RVPT em posição ortostática se mantém inferior a 2000 após 5' de tilt, associado a aparecimento de sintomas de intolerância ortostática na fase livre de drogas, sem deflagra reação vaso-vagal.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Para a comparação dos momentos de avaliação (supina, tilt 10' e tilt 20'), dentro de cada grupo, foi considerado o modelo de análise da variância com medidas repetidas. Para a comparação dos grupos em relação às avaliações supina, tilt 10' e tilt 20', em relação às diferenças entre os momentos de avaliação (tilt 10' – supina, tilt 20' – supina e tilt 20' – tilt 10'), foi considerado o modelo de análise de covariância (ANCOVA) incluindo-se a idade como covariável. Para comparações múltiplas (*post hoc*) foi usado o teste LSD (*least significant test*). Em relação às variáveis idade, altura, peso e superfície corporal os grupos foram comparados usando-se o modelo da análise da variância (ANOVA) com um fator. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* e a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de *Levene*. Para avaliação da associação entre VS e RVP foi estimado o coeficiente de correlação de Pearson. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

O projeto foi apresentado ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e aprovado pela Câmara Departamental. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR (ANEXO 1).

Os pacientes do grupo em estudo tiveram autorização para liberação do Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido (TCILE) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas. Já os pacientes do grupo controle, todos assinaram o TCILE, em duas vias, nos termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e todos os preceitos éticos para pesquisa com seres humanos foram contempladas (BRASIL, 2000).

Os dados coletados foram de exames consecutivos realizados no período de fevereiro de 2013 a dezembro de 2014 no Laboratório de Síncope e Desordens Autonômicas do HC-UFPR, os quais foram selecionados de forma retrospectiva. Já os 24 pacientes do grupo controle tiveram seus exames realizados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa no mesmo laboratório e nas mesmas condições.

5 RESULTADOS

As características demográficas dos grupos estudados estão dispostas na tabela 1. Os grupos de pacientes e suas características quanto ao sexo, sintomas de síncope e/ou pré-síncope, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus encontram-se disponíveis na tabela 2.

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos estudados, os dados obtidos em posição supina e na fase de inclinação, nos períodos estudados (10 e 20 minutos), encontram-se na tabela 3.

TABELA 1. Avaliação da homogeneidade dos grupos em relação a idade, peso, altura, índice de massa corporal e superfície corporal.

Variável	Resultados			Valor de P*
	Grupo I (n33)	Grupo II (n28)	Controle (n24)	
Idade	56,2 +-16,9	57,4 +-22,6	27,6 +-6,2	<0,001
Altura	165,5 +-7,8	168,4 +-8,9	170,2 +-10,9	0,161
Peso	70,6 +-12,6	75,3 +-15,4	71,5 +-15,5	0,433
IMC	25,7 +-3,4	26,6 +-5,1	24,4 +-3,0	0,157
Superfície corporal	1778,0 +-182,2	1845,6 +-196,5	1739,3 +-361,0	0,298

*ANOVA com um fator, $p < 0,05$.

IMC: Índice de Massa Corporal

TABELA 2. Estatística descritiva de sexo, sintomas de síncope e doenças associadas, considerando a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabete melito (DM) de acordo com o grupo de pacientes.

	Grupo I	Grupo II	Controle	Valor de p
Sexo Feminino	21(63,6%)	15(53,57%)	12(50%)	0,550*
Sintoma Síncope	21(63,6%)	15 (53,5%)	-	0,597**
HAS associada	13(39,39%)	9(32,14%)	-	0,60**
DM associada	3 (9,09%)	0(0%)	-	0,24**

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$. **teste exato de Fisher (grupo I x grupo II), $p < 0,05$.

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Melitus.

TABELA 3. Parâmetros hemodinâmicos (média DP) em posição supina e durante tilt10' e tilt 20' na fase livre de drogas

	Grupo I	Grupo II	Controle (C)	Valor de p (IxIxC)	Valor de p (IxII)	Valor de p (I x C)	Valor de p II x C
FC Supina	69,5±11	70,0±11,7	70,4±9,7	0,63	NS	NS	NS
(tilt 10')	78,3±13,0	80,3±15,2	87,2±11,9	0,75	NS	NS	NS
(tilt 20')	81,6±13,5	84,7±15,9	84,7±15,9	0,51	NS	NS	NS
PAM Supina	96,6±11,4	97,7±15,7	84±8,7	0,13	NS	NS	NS
(tilt 10')	105,6±10,6	99,4±15,3	102,1±10,0	0,13	NS	NS	NS
(tilt 20')*	103,4±12,2	94,7±12,5	98,9±9,1	0,01	0,01	0,005	0,01
VS Supino*	81,8±14,8	66,4±14,9	101,5±24,2	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
(tilt 10')	65,5±11,3	64,1±14,0	82,8±15,6	0,003	0,705	<0,001	0,70
(tilt 20')	61,4±8,6	62,4±14,4	79,6±16,6	0,007	0,76	<0,001	<0,001
DC Supino*	5,71±1,57	4,53±0,81	6,95±1,56	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
(tilt 10')	5,06±1,0	5,02±0,84	7,13±1,3	<0,001	0,86	<0,001	<0,001
(tilt 20')	5,03±1,0	5,11±0,92	7,33±1,43	<0,001	0,75	<0,001	<0,001
RVP Supino*	1424±404	1750±442	974,4±230	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
(tilt 10')	1725±441	1576±324	1155±222	0,003	0,08	<0,001	0,08
(tilt 20')	1704±466	1482±323	1089±207	0,001	0,011	<0,001	<0,001

*ANCOVA ajustada para a idade, $p < 0,05$; NS – diferença não significativa na análise dos três grupos. FC: Frequência cardíaca; PAM: Pressão arterial média; VS: Volume Sistólico; DC: Débito Cardíaco; RVPT: Resistência Vascular Periférica.

Em posição supina, observou que o VS e o DC se encontravam significativamente mais reduzidos no grupo de pacientes com disautonomia (grupo II) em relação ao grupo I e este, por sua vez, se encontrava mais reduzido que o grupo controle (figuras 3 e 4). O contrário foi observado com relação a RVP, que se encontrava mais elevada no grupo com disautonomia em relação ao grupo I e neste

mais elevada que no grupo controle (figura 5). Observando-se assim, uma correlação inversa entre o VS e a RVP nos três grupos estudados (figura 6). Enquanto não se observou diferença significativa entre os grupos com relação a PA média e a FC em posição supina.

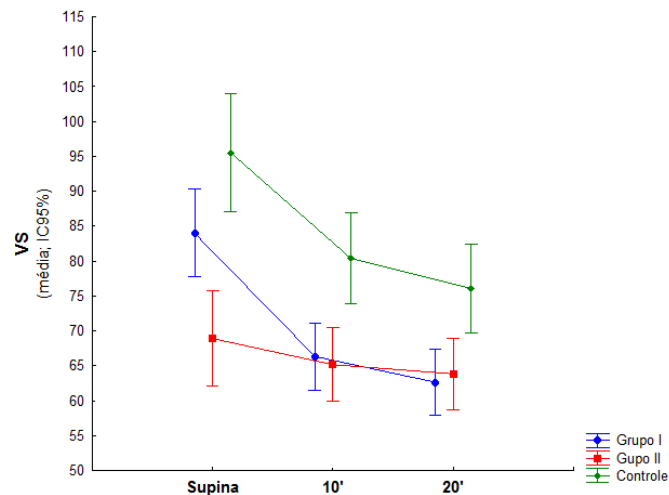


FIGURA 3. Médias e intervalos de confiança de 95% para as médias de VS ajustado para idade: comparação entre os grupos em cada momento de análise (supina, tilt 10' tilt 20').

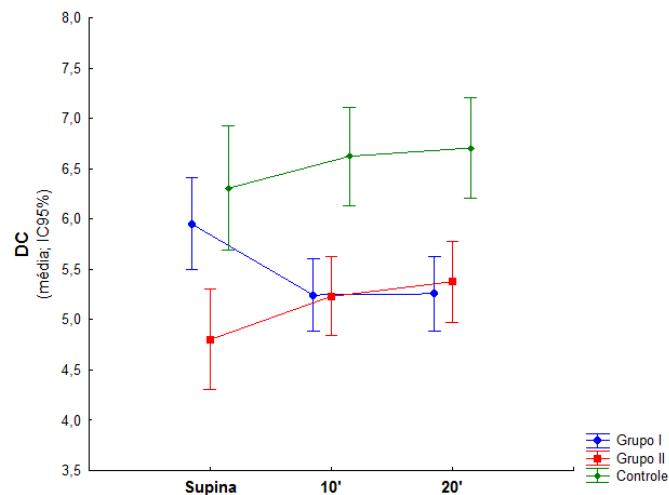


FIGURA 4. Médias e intervalos de confiança de 95% para as médias de DC ajustado para idade: comparação entre os grupos em cada momento de análise (supina, tilt 10' tilt 20').

Com relação a análise realizada durante inclinação (tabela 3), como no grupo com disautonomia, ocorre redução progressiva da RVPT (figura 2), enquanto no grupo I, ocorre elevação da RVPT (figura 1), observa-se que não há diferença no valor médio da RVPT entre esses dois grupos no período de 10' de inclinação. Neste momento, também não se observa diferença entre grupo I e o II em nenhum dos

demais parâmetros estudados, vindo a se observar diferença significativa com relação à RVPT no período de 20', mas ao contrário da que se notou em posição supina, neste momento, a RVPT se encontra menor no grupo II, com disautonomia (figura 5).

Quando comparado com o grupo controle, tanto o grupo I como o grupo II apresentaram VS e DC significativamente inferior e RVP significativamente mais elevada em todos os momentos do exame (tabelas 3 e 4). Mas quando analisamos apenas a PA, não se observou diferença com relação a PA média dos grupos I e II comparado com o controle (figura 6). A única diferença na PA observada nesta análise foi entre o grupo I e II no período de 20' de inclinação, decorrente da redução progressiva da RVP observada em posição ortostática no grupo com disautonomia. Assim como também não se observa diferença significativa com relação a FC entre os 3 grupos estudados em nenhum dos momentos analisados (figura 7).

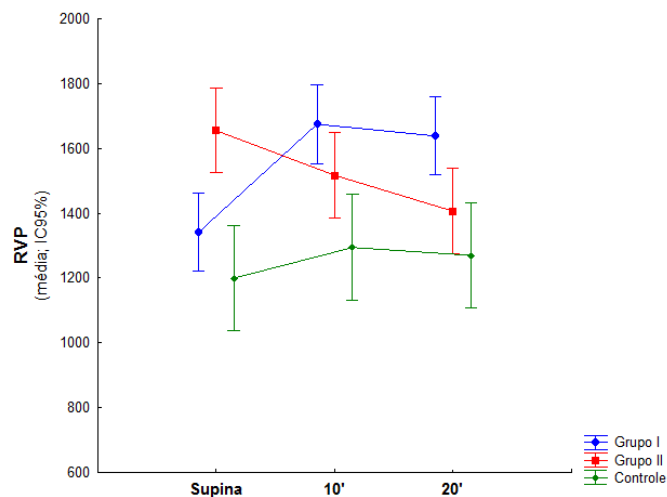


FIGURA 5. Médias e intervalos de confiança de 95% para as médias de RVP ajustado para idade: comparação entre os grupos em cada momento de análise (supina, tilt 10' tilt 20').

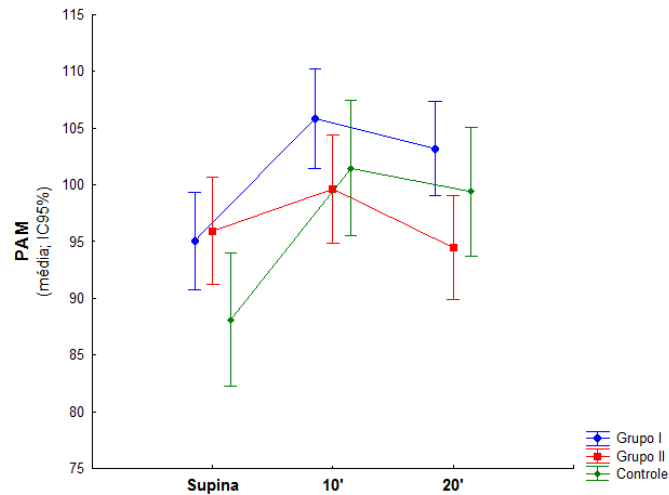


FIGURA 6. Médias e intervalos de confiança de 95% para as médias da PAM ajustada para idade: comparação entre os grupos em cada momento de análise (supina, tilt 10' tilt 20').

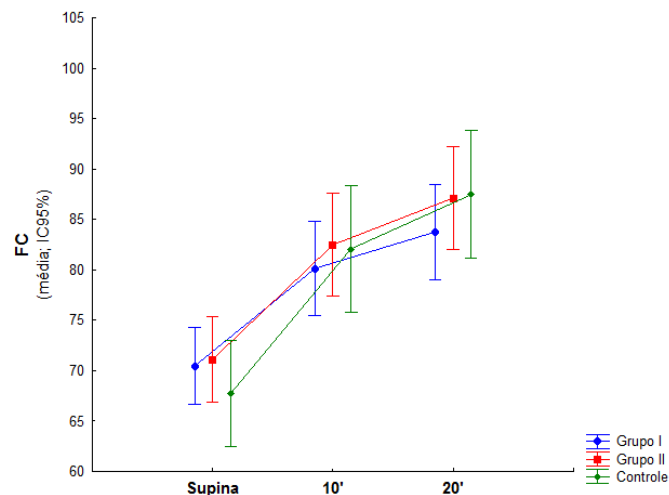


FIGURA 7. Médias e intervalos de confiança de 95% para as médias de FC ajustada para idade: comparação entre os grupos em cada momento de análise (supina, tilt 10' tilt 20').

Na análise das diferenças entre os valores médio dos primeiros 10 minutos de posição ortostática e a posição supina observou-se que o grupo II, com disautonomia, apresenta uma diferença significativa na RVPT em relação aos outros dois grupos. No grupo com disautonomia, a RVPT reduz, de modo que o delta é negativo, enquanto nos outros dois grupos a RVPT se eleva, de modo que o delta é positivo.

Compensatoriamente, o grupo com disautonomia apresentou queda do VS significativamente menor em relação ao grupo I e ao grupo controle. Com relação a pressão arterial, observou-se que nos últimos 5 minutos de inclinação, a diferença das médias da PA em relação a posição supina (delta) no grupo com disautonomia

tornou-se negativa, enquanto nos demais grupos, a diferença se manteve positiva até o final do período de inclinação (tabela 4).

TABELA 4. Diferença dos parâmetros hemodinâmicos (média DP) entre o período de 5 a 10' durante tilt teste e a posição supina (10'-S) e entre o período de 15 a 20' e a posição supina (20'-S)

	Grupo I	Grupo II	Controle (C)	(I x II) p	(I x C) p	(II x C) p
FC (10'-S)	8,8±7,2	10,3±7,8	16,8±6,6	NS	NS	NS
(20'-S)*	12,1±7,6	14,7±9,4	22,8±8,3	0,38	<0,001	0,0001
VS(10'-S)*	-16,3±12,1	-2,2±1,2	-18,8±18,4	<0,001	0,50	<0,001
(20'-S)*	-20,4±10,1	-4,0±1,2	-22,0±18,2	<0,001	0,66	<0,001
RVPT(10'-S)*	301±218	-174±328	180±260	<0,001	0,09	<0,001
(20'-S)	280±176	-268±266	115±190	<0,001	0,005	<0,001
PAM(10'-S)*	9,1±8,6	1,7±15,4	18,1±9,4	0,010	0,003	<0,001
(20'-S)*	6,8±10,6	-3,0±15,3	14,9±4,9	0,001	0,008	<0,001

*ANCOVA ajustada para idade, p<0,05

FC: Frequência Cardíaca; VS: Volume Sistêmico; RVPT: Resistência Vascular Periférica Total; PAM: Pressão Arterial Média.

Na análise de correlação, entre o VS e a RVP, observou-se uma correlação significativa nos três grupos em posição supina (figura 8).

Entretanto, no período de 10 minutos de tilt, a correlação está presente no grupo controle e no grupo I, mas no grupo II, com disautonomia, não existe mais a correlação (figura 9).

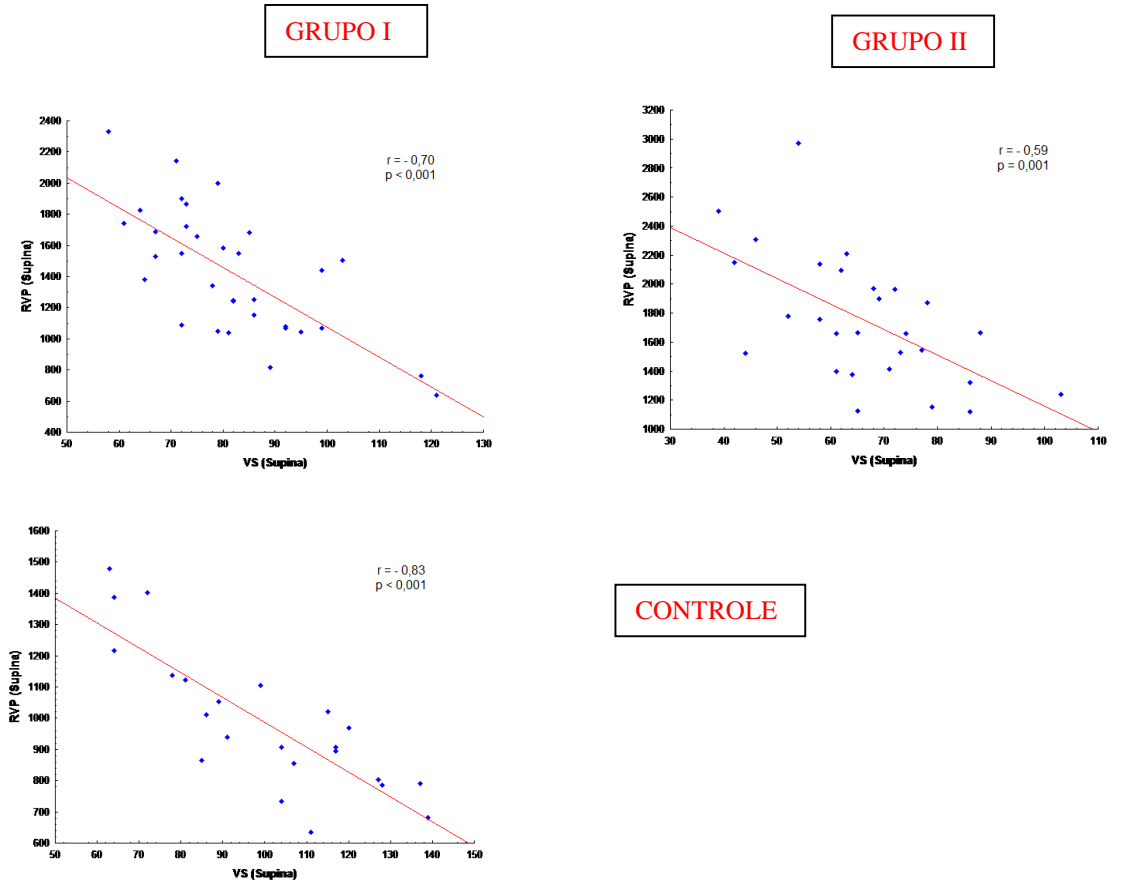


FIGURA 8. Diagramas de dispersão para VS e RVP em posição supina; r: coeficiente de correlação de Pearson.

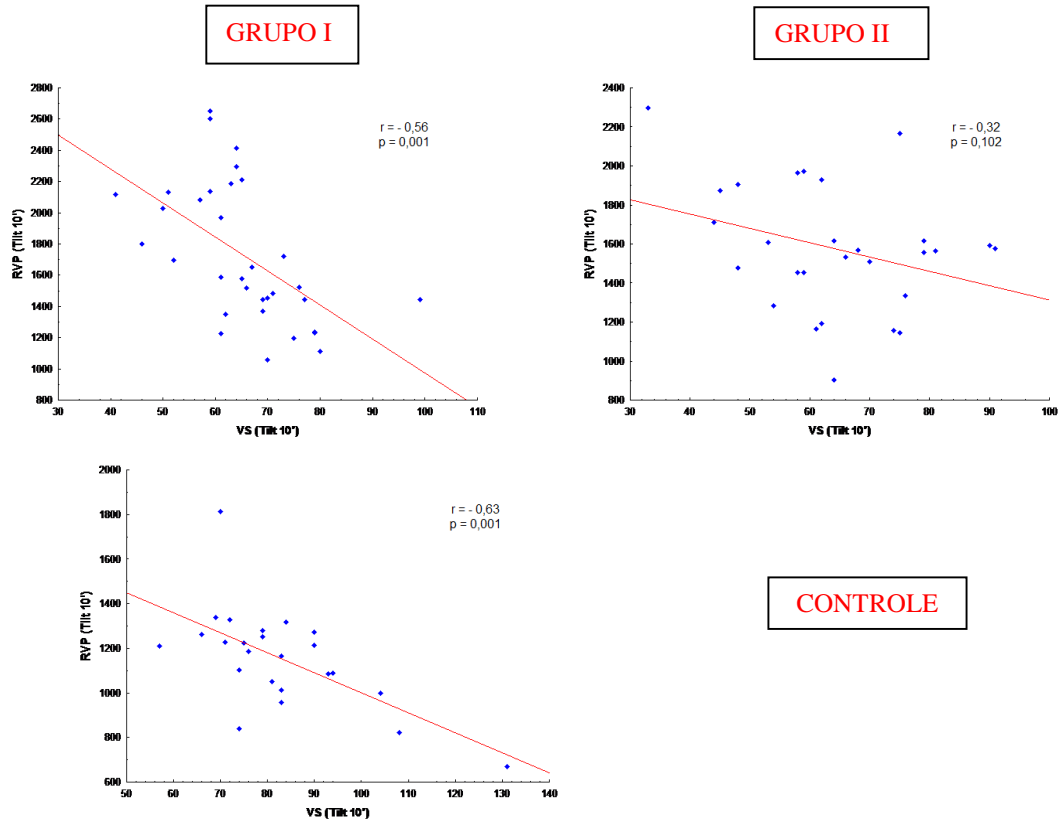


FIGURA 9. Diagramas de dispersão para VS e RVP em 10' durante tilt teste; r: coeficiente de correlação de Pearson.

6 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a observação de VS reduzido no grupo de pacientes com sintomas de intolerância ortostática, incluindo síncope e/ou pré-síncope em relação ao grupo controle, tanto em posição supina com em posição ortostática.

Tem sido postulado que todas as formas de intolerância ortostática podem ser resultado de hipovolemia central, mesmo sem taquicardia (MEDOW; STEWART, 2007). Hipovolemia central em posição ortostática tem sido um achado constante em pacientes com STOP (STEWART JM, 2004; RAJ SR; YAMHURE; BLACK, *et al.*, 2005), assim como VS reduzido (SANDRONI; OPFER-GEHRKING; SHEN, 1996; QI FU; GALBREATH, *et al.*, 2010), e mesmo após o VS ter sido ajustado para a superfície corporal (TÁVORA-MEHTA, *et al.*, 2012). Também foi observado, que pacientes com sintomas de intolerância ortostática, mas sem STOP, apresentam valores similarmente reduzido de VS (GUZMAN, 2012). Portanto, VS reduzido em indivíduos com sintomas de intolerância ortostática é um achado que parece ser consistente, mesmo em indivíduos que não desenvolvem taquicardia ortostática ou colapso hemodinâmico durante o teste de inclinação.

Em indivíduos normais relatados na literatura, os principais achados após aproximadamente 5 minutos de posição ortostática (comparado com a posição supina) foram a redução de aproximadamente 30% do volume sanguíneo torácico e do VS, aumento da FC em 15 a 30%, acompanhada de redução no DC em torno de 20% (BLOMQUIST; STONE, 1984 ;Rowell, 1993), semelhantes ao que se observou no grupo controle do presente estudo, exceto com relação ao DC. Neste, a redução do VS observada ao assumir a posição ortostática se mostrou ser adequadamente compensada pelo aumento da FC, de modo que não se observa redução do DC durante o tilt teste.

Com o propósito de manter a PA e a perfusão cerebral independente dos efeitos da gravidade uma série de mecanismos cardiovascular regulatórios ou reflexos são ativados. Para conseguir esse objetivo, a FC e o VS (e, portanto, o DC) e a RVPT são moduladas, tendo a PA como variável controlada (SMIT; HALLIWILL; LOW, *et al.*, 1999; WIELING; KAREMAKER, 2007). Neste estudo, ao assumir a posição ortostática, observou-se elevação da PA nos primeiros 10 minutos de

inclinação, que se manteve acima dos valores médios obtidos em posição supina durante todo o período de inclinação, exceto para o grupo com disautonomia. Neste, observou-se PA média inferior à posição supina somente após 10 minutos de inclinação, quando esta se tornou significativamente inferior em relação aos demais grupos. Tanto em posição supina, quanto nos primeiros 10 minutos de inclinação, observou-se que ambas, a FC como e a PA, não eram diferentes em relação ao grupo controle, as diferenças se encontram com relação aos dados de VS e RVPT. Sendo que no grupo controle o VS era bem mais elevado e no grupo de pacientes com disautonomia a RVPT mais elevada. Considerando a seguinte fórmula: $PA = DC \times RVPT$, onde $DC = FC \times VS$, tendo a FC similar entre controle e pacientes, a PA passa a ser mais dependente de volume no grupo controle de indivíduos saudáveis e da RVPT no grupo de pacientes com sintomas ortostáticos. Desse modo, não bastaria reduzir a RVP para tratar esses pacientes, mas concomitantemente proporcionar elevação do volume sistólico. Qi Fu e Galbreath, demonstraram que a atividade física é um dos meios de se conseguir elevar VS em pacientes com STOP que sabidamente apresentam VS reduzido (QI FU; GALBREATH, *et al.*, 2010).

No presente estudo observou-se uma correlação inversa significativa entre RVPT e VS em todos os grupos em posição supina. No grupo II, com disautonomia, em que foi observado VS mais reduzido em relação a grupo I, também foi observada RVPT mais elevada em posição supina.

Desse modo, mesmo com a redução da RVPT ao assumir a posição ortostática, que se observou no grupo II, esta atinge valores similares em relação ao grupo I nos primeiros 10 minutos, vindo a se tornar significante menor somente após esse período. Neste grupo, a correlação inversa significativa entre VS e RVPT não foi observada nos primeiros 10 minutos de inclinação, de modo que a RVPT não se eleva proporcionalmente à redução do volume sistólico, revelando que este grupo além de apresentar volume sistólico reduzido, não apresenta a capacidade de compensá-lo adequadamente pela RVPT. Portanto, a RVPT mais elevada em posição supina, no grupo com disautonomia em relação aos demais pacientes, pode funcionar como um dos mecanismos de compensação para permitir maior tolerância à posição ortostática neste grupo de pacientes.

Na literatura, estudos em pacientes com disautonomia que apresentam grave repercussão hemodinâmica ao assumir a posição ereta, apresentam além da

insuficiência em elevar a RVPT uma redução exagerada no débito cardíaco, comparado com indivíduos saudáveis, em decorrência de um aumento da capacitância venosa e resposta cronotrópica inapropriada (MATHIAS, 1995; LOW; SLETTEN, 2008).

Entretanto, os pacientes do presente estudo não apresentaram repercussão hemodinâmica apesar da presença de disautonomia. Observou-se neste grupo de pacientes uma redução discreta do VS (diferença entre a posição supina e ortostática) ao assumir a posição ortostática, de modo que o delta do VS neste grupo foi significante menor do que no grupo controle e também em relação ao grupo I.

Portanto, a redução da complacência venosa neste grupo de pacientes foi outro fator que influenciou para a estabilidade hemodinâmica, de modo que elevação da FC foi suficiente para manter a pressão arterial, apesar da redução da RVPT durante a posição ortostática. Como parte do protocolo para realização do teste de inclinação é incluída a retirada do uso de beta-bloqueadores por pelo mesmo 5 meia-vida. É possível que na vigência de beta-bloqueador muitos desses pacientes apresentem mais repercussão hemodinâmica devido ao mecanismo de compensação de elevar a FC esteja bloqueado pelo uso de beta-bloqueador. Por outro lado, também é esperado que estes pacientes sem o uso de beta-bloqueador refiram sintomas de palpitação, já que a elevação da atividade simpática e da FC fazem parte do mecanismo de compensação da insuficiência da RVPT.

Capacidade prejudicada de elevar a resistência vascular ao assumir a posição ortostática causada por anormalidades no sistema nervoso autônomo é a principal causa de hipotensão postural ou síncope em paciente com diversos distúrbios primário (por exemplo, insuficiência autonômica pura e doença de Parkinson) e secundário (por exemplo, diabetes melito e uremia) (WIELING; LIESHOUT, 2008). Nestes pacientes, com insuficiência adrenérgica, observou-se durante o teste de inclinação redução progressiva da pressão arterial e da pressão de pulso podendo a resposta da frequência cardíaca ser atenuada ou aumentada quando a inervação cardíaca se encontra preservada. Aumento nas oscilações da FC e PA são indicativos de que os mecanismos compensatórios ainda se encontram intactos, mas também indicam anormalidades por representarem que o sistema se encontra sob estresse (LOW; SLETTEN, 2008). Redução da sensibilidade alfa-adrenérgica vascular tem sido observada em pacientes com sintomas de intolerância ortostática, sendo a resposta mais comprometida nos pacientes portadores de STOP

em que se observou um comprometimento maior da elevação da RVPT durante estresse ortostático (MEHTA, *et al.*, 2012). A redução da sensibilidade dos receptores vasculares alfa-adrenérgicos durante o estresse ortostático pode ser uma das hipóteses para as alterações da resposta da RVPT observadas nos pacientes com disautonomia do presente estudo.

Apesar dos pacientes deste estudo terem se mantido estáveis hemodinamicamente, por um período de 20 minutos de posição ortostática, nos pacientes do grupo II com disautonomia, observou-se PA média e RVPT significativamente inferior em relação ao grupo I nos últimos 5 minutos de inclinação.

A redução progressiva da RVPT passa a não ser adequadamente compensada em períodos mais prolongados de posição ortostática vindo a se refletir em maior redução da PA neste grupo de pacientes. Além disso, é possível que a redução da relação VS/RVPT possa vir a comprometer a perfusão periférica incluindo a perfusão cerebral, assim como o suprimento de oxigênio para o cérebro e outros órgãos, mesmo quando hemodinamicamente estáveis.

Portanto, a redução do volume sistólico associada a redução da relação RVPT/VS pode ser um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos sintomas de intolerância ortostática sem colapso hemodinâmico ou taquicardia ortostática.

7 CONCLUSÕES

1. Os pacientes estudados com sintomas de intolerância ortostática, incluindo síncope e/ou pré-síncope, apresentaram VS significativamente inferior e RVPT significativamente mais elevada, tanto em posição supina, quanto em posição ortostática em relação ao grupo controle, sem diferença em relação a PA ou FC em ambas as posições.

2. Entre os pacientes estudados, 45,9% apresentaram disautonomia durante o tilt teste. Estes apresentaram menor VS e maior RVPT em posição supina em relação aos demais pacientes estudados.

3. Em todos os grupos estudados, tanto em posição ortostática como em supina, observou-se uma correlação inversa entre o VS e a RVPT. A exceção ocorreu no grupo com disautonomia, aos 10 minutos de inclinação, quando se observa a perda dessa correlação inversa, de modo que a RVPT não se encontra elevada de forma proporcional ao valor reduzido do VS.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo, pelo fato de ser retrospectivo, a quantificação dos sintomas de síncope ou pré-síncope ficou prejudicada. Os sintomas de IO, tais como, dor precordial atípica, cansaço, mal-estar, náuseas, palpitação ou tontura transitória, não foram avaliados por meio de questionários específicos para disautonomia. Assim, não sendo possível determinar se um grupo de pacientes era mais sintomático do que o outro.

Além disso, pelo estudo ter ocorrido em hospital terciário, pode ter ocorrido um viés de seleção dos pacientes.

O pequeno número de pacientes foi outro problema constatado.

9 IMPLICAÇÕES CLÍNICA

O diagnóstico de VS reduzido nos pacientes com sintomas de IO pode auxiliar na compreensão do mecanismo envolvido nos sintomas. O VS reduzido pode vir a comprometer a perfusão periférica, principalmente em períodos maiores de posição ortostática, quando há redução do retorno venoso e durante exercício, quando a demanda se encontra aumentada, justificando muitos dos sintomas relatados. No grupo com redução da RVPT em posição ortostática, observa-se que a elevação da FC é um dos mecanismos de compensação para a manutenção da PA. Assim, justificando os sintomas de palpitação decorrente de taquicardia sinusal, observados nesses pacientes. Neste caso, o controle da FC com medicamentos pode resultar em piora dos sintomas clínicos. Desse modo, o conhecimento da fisiopatologia dos sintomas pode auxiliar no manuseio terapêutico.

Esse conhecimento também explica o fato de que um dos pilares do tratamento desse quadro consiste na manutenção de uma ingestão hídrica adequada, sem o uso de diuréticos ou outras substâncias que promovam uma diurese aumentada tais como o uso acentuado de cafeína e xantinas.

Outra grande contribuição desse estudo implica em fortalecer a orientação de atividade física aeróbica, que tem sido um dos principais métodos eficazes em elevar o VS e com comprovação científica. Além disso, nos pacientes com redução progressiva da RVPT em posição ortostática, passa a ser indicado assumir periodicamente a posição supina por um período de 5 a 10 minutos que é o tempo requerido para recuperação da RVPT, com o intuito de reiniciar o processo e assim reduzir os episódios sintomáticos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO N.; ROUQUARYOL, M. Z. **Introdução à Epidemiologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 1992.

BARTOLETTI, Angelo, *et al.* **The Italian Protocol**: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*: Florence, 10/2000. Caderno 2, p. 339-342.

BENDITT, David G., *et al.* **Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope**: rationale and proposed protocols. *Pacing Clinical Electrophysiology*. Dallas, 1991. Caderno 14, p. 1528-1537.

BLOMQUIST, C. G., STONE, H. L. Cardiovascular adjustments to gravitational stress. *In.*: SHEPHERD J. T.; ABOUD F. M., eds. **Handbook of Physiology**: The cardiovascular System, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Bethesda: American Physiological Society, 1984, . p. 1025-1063.

BOMFIM, Alfredo de Souza, *et al.* **Teste de Inclinação**: fundamentos e aplicação clínica. *Revista Brasileira de Cardiologia*. Rio de Janeiro, v. 17 (semestral), n. 4, p. 243-250.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 196/96 e outras). Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

BRIGNOLE, Michele; BENDITT, David G. Orthostatic Intolerance: Orthostatic Hypotension and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *In.*: BRIGNOLE, Michele; BENDITT, David G. **A textbook Syncope. An evidence-Based Approach**. New York: Springer London Dordrecht Heidelberg, 2011.

BRIGNOLE, Michele *et al.* **Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – Update 2004**: The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. Amsterdã, 2004. Caderno 25, p. 2054-2072.

_____. Tilt-table testing. *In.*: BRIGNOLE, Michele; BENDITT; David G. **Syncope: An evidence-based approach**. New York: Springer, 2011. Cap. Indications for and interpretation of laboratory diagnostic tests. p. 86-88.

BRIGNOLE, Michele *et al.* **New classification of haemodynamics of vasovagal syncope:** beyond the VASIS classification: Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*. Borzonasca, 2000. Caderno 2, p. 66-76.

COLMAN, N. *et al.* **Epidemiology of reflex syncope.** *Clinical Autonomic Research*, Berlin, v. 14 (anual), n. 1, p. 9-17. 10/2004.

FARQUHAR, William B. *et al.* **Abnormal Baroreflex Responses in Patients With Idiopathic Orthostatic Intolerance.** *Circulation*. Boston, 09/2000. Caderno 102, p. 3086-3091

FITZPATRICK, Adam P., *et al.* **Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope.** *American College of Cardiology*. London, 1991. Caderno 17, p. 125-130.

FORTIN, J. *et al.* **Validation and Verification of the task Force® Monitor.** Vienna: extrenal paper, 2001.

FREEMAN, Roy. **Disfunção do sistema nervoso: Síncopa.** *In: LONGO, Dan L. et al. Medicina Interna de Harrison*. 18. ed. Nova Iorque: Artmed, 2013. Cap. 27. p. 142-144.

FUCÀ, G.; DINELLI, M.; SAZZANI, P., *et al.* **The venous system is the main determinant of Hypotension in patients with vasovagal syncope.** *Europace*, 2006.

GRUBB, B. P.; KOSINSKI, D. J. **Syncope resulting from autonomic insufficiency syndromes associated with orthostatic intolerance.** *Med Clin North Am*, 2001.

HEALEY J.; CONNOLLY S. J.; MORILLO C. A. **The management of patients with carotid sinus syndrome:** is pacing the answer? *Clinical Autonomic Research*, 2004. Caderno 14 (suplemento 1): p. 80-86.

HARMS, H. P.; COLIER, W. N.; WIELING, W., *et al.* **Orthostatic Intolerance, cerebral oxygenation, and blood velocity in human sympathetic failure.** *Stroke*, 2000.

HELLEBRANDT, F. A.; FRANSEEN, E.B. **Physiologic study of vertical stance in man.** *Physiologic reviews*. Bethesda, 1943. Caderno 23, p. 220-225.

JHANJEE R., *et al.* **Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy.** *Pacing Clinical Electrophysiology*, 2006, p. 1160-1169.

KANJUWAL, K.; SHEIKH, M.; KARABIN, B., *et al.* **Neurocardiogenic syncope coexisting with postural orthostatic syndrome in patients suffering from orthostatic intolerance: a combined form of autonomic dysfunction.** *Pace*, 2010.

KAPOOR, Wishwa N. **Current Evaluation and Management of Syncope.** *Circulation*. New York, 2002. Caderno 106, p. 1606-1609.

KAPOOR, Wishwa N.; SMITH, Melanie A.; MILLER, Nancy L. **Upright tilt testing in evaluating syncope: A comprehensive literature review.** *The American Journal of Medicine*. Pittsburgh, 1994. Caderno 97, p. 78-88.

KENNY, Rose Anne, *et al.* A., Ingram. **Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope.** *Lancet*. London, 1986. Caderno 327, p. 1352-1355.

KRAHN, Andrew D. *et al.* **The Etiology of Syncope in Patients With Negative Tilt Table and Electrophysiological Testing.** *Circulation*. New York, 1995. Caderno 92, p. 1819-1824.

LAUDE, Dominique, *et al.* **Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study).** *American Journal of Physiology*. Paris, 2003. Caderno 286, p. 226-231.

LINZER, Mark, *et al.* **Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope.** *Journal of Clinical Epidemiology*. Boston, 1991. Caderno 44, p. 1037-1043.

LOW, P. A.; SLETTEN, D. M. **Laboratory Evaluation of Autonomic Failure.** *In.*: LOW, Phillip A.; BENATTOCH, Eduardo, eds. **Clinical Autonomic Disorders.** Third Edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

MATHIAS, C. J. **Orthostatic Hypotension: causes, mechanisms and influencing factors.** *Neurology*, 1995.

MEDOW, M. S.; STEWART, J. M. **The Postural Tachycardia Syndrome, eds: Cardiology in review.** Lippincott williams & Wilkins, inc., 2007.

MEHTA, N. *et al.* **Reduced alpha-adrenergic vascular response:** the physiological link between postural orthostatic tachycardia syndrome and neurally mediated syncope. *Clin Auton Res*, 2012.

MOYA, Angel, *et al.* **Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009):** The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Oxford: European Society of Cardiology, 2009. p. 2631-2671. v. 30. Disponível em: <<http://eurheartj.oxfordjournals.org/>>. Acesso em: 25/11/2015.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia:** teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

QI FU; VANGUNDY, T. B.; GALBREATH, M. M., *et al.* **Cardiac Origin of the Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome.** *Journal of the American College of Cardiology*, 2010.

QI FU; WITKOWSKI; LEVINE B. D. **Vasoconstrictor reserve and sympathetic neural control of orthostasis.** *Circulation*, 2004.

QI FU; SHOOK R. P.; OKAZAKI K., *et al.* **Vasomotor sympathetic neural control is maintained during sustained upright posture in humans.** *J Physiol* 2006.

RAJ, S. R.; ROBERTSON, D. **Blood volume perturbation in the postural tachycardia syndrome.** *Am J Med Sci*, 2007.

RAJ, S. R.; BIAGGIONI I.; YAMHURE P.; BLACK B., *et al.* **Renin-Aldosterone Paradox and Perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome.** *Circulation*, 2005.

ROWELL, L. B. **Human Cardiovascular Control.** Oxford: Oxford University Press, 1993.

SANDRONI, P.; OPFER-GEHRKING, T. L.; BERNARROCH, E. E.; SHEN, W. K.; LOW P. A. **Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome.** *Clinical Autonomic Research*, 1996.

SAVAGE, Daniel D. *et al.* **Epidemiologic features of isolated syncope:** the Framingham Study. *New York: Stroke*, v. 16 (mensal), n. 4, p. 626-629. 09/1985.

SMIT, A. A.; HALLIWILL J. R.; LOW, P. A., *et al.* **Topical review:** Patophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol*, 1999.

STEWART, J. M.; MONTGOMERY, L. D. **Regional blood volume and peripheral blood flow in postural orthostatic tachycardia.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004.

SUN, Benjamin C. **Quality-of-Life, Health Service Use, and Costs Associated With Syncope.** *Progress in Cardiovascular Diseases*. Portland, 2013. Caderno 55, p. 370-375.

TÁVORA-MEHTA, Maria Zildany Pinheiro et al. NEW INSIGHTS INTO THE MECHANISMS OF POSTURAL ORTHOSTATIC TACHYCARDIA SYNDROME. *Heart Rhythm*. Boston, 09/05/2012. vol. 9, Suplemento 5 , p. S85.

THE FINAPRES® NOVA. **Finapres Medical Systems | Finapres NOVA 2012.** Disponível em: <http://www.finapres.com/uploads/2_900751-592-41_NOVA%20Folder.pdf>. Acesso em: 01/12/2015.

WIELING, W.; KAREMAKER, J. M. Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbance in neurocardiovascular control. *In.*: MATHIAS C. J., Bannister R, eds. **Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system.** 4th ed. Oxford University Press, 2007.

_____. Maintenance of Postural Normotension in Humans. *In.*: LOW, Phillip A.; BENARROCH, Eduardo E. **Clinical Autonomic Disorders.** Third Edition: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

ZIMMERMANN, Leandro Ioschpe; SILVA, Rose Mary Ferreira Lisboa da; PIMENTEL, Maurício. *In.*: LORGA FILHO, Adalberto Menezes; MAGALHÃES, Luiz Pereira de; CINTRA, Fátima Dumas. **Síncope.** São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. Como estratificar o Risco de Pacientes com síncope. p. 1-1.

_____. Morbidade e Mortalidade. *In.*: FILHO, Adalberto Menezes Lorga; MAGALHÃES, Luiz Pereira de; CINTRA, Fátima Dumas. **Síncope.** São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. Como estratificar o Risco de Pacientes com síncope. p. 1-2.

_____. Causas de síncope. *In.*: FILHO, Adalberto Menezes Lorga; MAGALHÃES, Luiz Pereira de; CINTRA, Fátima Dumas. **Síncope.** São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. Como estratificar o Risco de Pacientes com síncope. p. 1.

ANEXO 1



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Insuficiência da Resistência Vascular Periférica em Pacientes com Sincope e/ou Pré-Síncope de Etiologia Desconhecida

Pesquisador: Adriano Senter Magajevski

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41606715.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.001.808

Data da Relatoria: 16/03/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme já relatado no parecer anterior do CEP, número 961.508 de 23/02/2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências solicitadas pelo Comitê de Ética foram devidamente atendidas pelos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.001.808

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam todas as pendências de forma adequada.
Projeto considerado aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 27 de Março de 2015

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Adriano Senter Magajevski, Maria Zildany Távora Mehta, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor ou a Senhora, assintomáticos e sem doenças orgânicas conhecidas a participar de um estudo intitulado “ Insuficiência da Resistência Vascular Periférica em Pacientes com Síncope e/ou Pré-Síncope de Etiologia Desconhecida”, o qual tem sua importância na tentativa de elucidar casos de síncope(desmaios) no qual o teste de inclinação convencional não foi possível esclarecer.

O objetivo desta pesquisa é estudar os parâmetros hemodinâmicos e em especial a resistência vascular periférica ao assumir a posição de inclinação a 70º,e analisar se algumas alterações poderiam ser o motivo de síncope não esclarecida apesar da utilização de vários exames cardiológicos (Holter, Tilt teste, ecocardiografia, teste de esforço).

Caso você participe da pesquisa, será necessário a análise dos resultados dos parâmetros hemodinâmicos obtidos pelo monitor hemodinâmico (Task Force) durante o Teste de Inclinação, que analisará a Resistência Vascular periférica, a frequência cardíaca, o volume sistólico e a pressão arterial de forma contínua. O exame exigirá um jejum de 6 horas e terá uma duração média de 30 minutos.

Para tanto você deverá comparecer no 2º andar do Hospital de Clínicas da UFPR, na sala de Ergometria/Tilt Teste para ser submetido ao exame que ocorrerá em um único dia.

É possível que alguns participantes experimente algum desconforto, principalmente relacionado a queda da pressão arterial, como tonturas, escurecimento visual, náuseas, vômitos, palpitações, cefaleia, parestesias e até síncope.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: a descoberta de alterações hemodinâmicas(circulatórias) que justifiquem um seguimento clínico, que se dará no ambulatório de arritmias do Hospital de Clínicas do Paraná.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: esclarecer episódios de desmaios em que os exames atuais não eram suficientes para o esclarecimento da condição. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Adriano Senter Magajevski e Maria Zildany Távora Mehta, médicos cardiologistas, puderam ser contactados de segunda a sextas-feiras, em horário comercial no telefone fixo (41)30247296 ou pelo celular (41)91352006 ou no endereço Avenida Senador Souza Naves, 522, Alto da XV, Curitiba, Paraná, para esclarecer eventuais dúvidas que o Sr. ou a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Neste estudo os seus resultado serão comparados ao do grupo de pacientes que apresentam

alterações/sintomas, sendo assim, o senhor(a) será um grupo controle.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (O Sr Cláudio Pereira da Cunha, orientador do trabalho, a Sra. Maria Zildany Távora Mehta, co-orientadora e Adriano Senter Magajevski, investigador principal). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.**

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exame) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que problemas como: alterações hemodinâmicas descobertas decorrentes do estudo serão tratados no ambulatório de arritmias do Hospital de Clínicas da UFPR.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha e fui informado que serei atendido sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)
Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

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

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)
Local e data

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____