

Giulliano Gardenghi

**Estudo comparativo entre o tratamento farmacológico,
o treinamento físico moderado e o treinamento postural passivo
em pacientes portadores de síncope neurocardiogênica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tessariol Hachul

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gardenghi, Giulliano

Estudo comparativo entre o tratamento farmacológico, o treinamento físico moderado e o treinamento postural passivo em pacientes portadores de síncope neurocardiogênica / Giulliano Gardenghi. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Denise Tessariol Hachul.

Descritores: 1.SÍNCOPE VASOVAGAL 2.EXERCÍCIO 3.RESULTADO DE TRATAMENTO 4.SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO 5.BARORREFLEXO 6.ANSIEDADE

USP/FM/SBD-055/06

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais Renaldo e Solange, por todo o exemplo de vida que me foi dado nos últimos 29 anos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Denise Tessariol Hachul, pelos ensinamentos, confiança, paciência e amizade durante todo o período desse estudo.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, pela oportunidade que me concedeu, pelo incentivo, pelas cobranças, pelos conselhos, e sobretudo, pelo exemplo de vida.

À Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, por tudo o que me ensinou, pelas orientações que me deu, pela presença durante os experimentos, e pela amizade amadurecida nos últimos anos.

À Profa. Dra. Ana Maria Fonseca Wanderley Braga, pela ajuda concedida sempre que necessário e pelo carinho.

Ao amigo Maurício Maltez Ribeiro, pela competição sadia, que só ajudou a fazer essa tese acontecer.

Ao amigo Alexandre Galvão da Silva, pela alegria proporcionada nos últimos anos.

Ao amigo Mateus Laterza, pela presteza em ajudar sempre que surgiam as dúvidas.

Aos aprimorandos Alessandro Gonçalves e Wladimir Bolani, que participaram ativamente desse trabalho.

Aos médicos estagiários e pós-graduandos da Unidade de Arritmia do InCor, pelo apoio no acompanhamento dos pacientes, em especial à Silvana Cardoso Bastos, Ana Cristina Ludovice e Flávia Pezzin.

Às secretárias da Unidade de Arritmia, Márcia, Roberta e Luciana, por todo o auxílio oferecido.

À Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta, pela amizade, pelo apoio e pelos conselhos.

Aos Profs. Drs. Maurício Scanavacca e Paulo Marchiori, pelas contribuições durante a qualificação desse trabalho.

Às secretárias da pós-graduação do InCor, Eva, Juliana e Neusa, por todo apoio, cordialidade, e sobretudo, pela alegria com que sempre me receberam.

À Luciana Fernandes Balestra, pelo incentivo, críticas, conselhos, e pelo amor.

E a todos os amigos que porventura eu não tenha citado aqui, meu muito obrigado.

SUMÁRIO

I Lista de anexos

II Lista de abreviaturas

III Lista de símbolos

IV Lista de figuras

V Resumo

VI Abstract

1 - Introdução	01
2 - Objetivos	06
3 - Casuística e Métodos	07
3.1 - Amostragem	07
3.2 - Métodos de avaliação	08
3.2.1 - <i>Avaliação da tolerância ortostática através de teste de inclinação</i> ..	08
3.2.2 - <i>Avaliação da capacidade cardiorrespiratória</i>	12
3.2.2.1 - <i>Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial durante exercício progressivo</i>	12
3.2.2.2 - <i>Avaliação da capacidade funcional</i>	13
3.2.2.3 - <i>Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória</i>	14
3.2.3 - <i>Avaliação da atividade nervosa simpática muscular</i>	16
3.2.4 - <i>Avaliação da pressão arterial</i>	17
3.2.5 - <i>Avaliação da frequência cardíaca</i>	17
3.2.6 - <i>Protocolo de avaliação do controle barorreflexo</i>	17
3.2.7 - <i>Questionário para avaliação dos níveis de ansiedade</i>	19
3.2.8 - <i>Protocolo experimental</i>	19
3.2.8.1 - <i>Experimento 1. Atividade nervosa simpática, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória em repouso</i>	19
3.2.8.2 - <i>Experimento 2. Atividade nervosa simpática e frequência cardíaca durante a ativação e desativação dos pressorreceptores arteriais</i>	19

3.3 - Grupo TF - Terapia farmacológica convencional.....	20
3.4 - Grupo TPP - Treinamento postural passivo	20
3.5 - Grupo TFM - Treinamento físico moderado	21
3.6 - Grupo CO - Controle.....	22
3.7- Cronograma.....	22
3.8 - Análise estatística.....	23
4 - Resultados	24
4.1 - Características basais da amostra.....	24
4.2 - Consumo de pico de oxigênio	26
4.3 - Frequência cardíaca em repouso	27
4.4 - Pressão arterial média em repouso	28
4.5 - Atividade nervosa simpática muscular em repouso	29
4.6 - Sensibilidade barorreflexa para frequência cardíaca e atividade nervosa simpática durante ativação e desativação dos pressoreceptores arteriais	32
4.6.1 - <i>Sensibilidade barorreflexa do grupo CO</i>	35
4.6.2 - <i>Sensibilidade barorreflexa do grupo TFM</i>	37
4.6.3 - <i>Sensibilidade barorreflexa do grupo TPP</i>	39
4.6.4 - <i>Sensibilidade barorreflexa do grupo TF</i>	41
4.6.5 - <i>Sensibilidade barorreflexa dos quatro grupos após quatro meses de protocolo</i>	43
4.7 - Índices de ansiedade (IDATE)	45
4.8 - Resposta ao teste de inclinação diagnóstico	47
4.9 - Resposta ao teste de inclinação após quatro meses de protocolo	49
4.10 - Tempo médio até a primeira síncope	51
4.11 - Recorrência de síncope por grupo após as intervenções	52
4.12 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o sexo.....	53
4.13 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com a idade.....	54

4.14 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o teste de inclinação diagnóstico	55
4.15 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com as diferentes intervenções aplicadas	56
4.16 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com a resposta ao teste de inclinação após quatro meses	58
4.17 - Número de síncope antes e após as intervenções	59
4.17.1 - <i>Número de síncope antes das intervenções</i>	59
4.17.2 - <i>Número de síncope após as intervenções</i>	60
4.18 - Número de pré-síncope antes e após as intervenções	62
4.18.1 - <i>Número de pré-síncope prévias</i>	62
4.18.2 - <i>Número de pré-síncope após as intervenções</i>	63
4.19 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o número de síncope prévias	65
4.20 - Probabilidade livre de recorrência de pré-síncope de acordo com a presença de pré-síncope prévias	66
5 - Discussão	67
6 - Conclusões	79
7 - Implicações Clínicas	80
8 - Anexos	81
9 - Referências	111

LISTA DE ANEXOS

Anexo I – Questionário IDATE para avaliação dos níveis de ansiedade.....pág.81

Anexo II – Diários de acompanhamento dos pacientes do grupo TPP.....pág.83

Anexo III – Características clínicas dos pacientes.....pág.85

Anexo IV – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.87

Anexo V – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.88

Anexo VI – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.89

Anexo VII – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.90

Anexo VIII – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.92

Anexo IX – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.94

Anexo X – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.96

Anexo XI – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.98

Anexo XII – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.100

Anexo XVIII – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.102

Anexo XIV – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.104

Anexo XV – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.106

Anexo XVI – Consentimento Livre e Esclarecido.....pág.108

LISTA DE ABREVIATURAS

ANSM	atividade nervosa simpática muscular
CO	controle
CO₂	gás carbônico
FC	freqüência cardíaca
LA	limiar anaeróbio
O₂	oxigênio
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PCR	ponto de compensação respiratória
PetCO₂	pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração
PetO₂	pressão parcial de oxigênio no final de expiração
RER	razão de troca respiratória
SBR	sensibilidade barorreflexa
TF	tratamento farmacológico
TFM	treinamento físico moderado
TI	teste de inclinação
TPP	treinamento postural passivo
VE	ventilação pulmonar
VE/VCO₂	equivalente ventilatório de gás carbônico
VE/VO₂	equivalente ventilatório de oxigênio
VO₂pico	consumo de oxigênio no pico do exercício
vs.	versus

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
μg/Kg	microgramas por quilo
(n)	número de pacientes
bpm	batimentos por minuto
dpm	disparos por minuto
EP	erro padrão
Hz	hertz
mg/dia	miligramas por dia
mg/Kg	miligramas por quilo
min	minuto
ml/kg/min	milímetros por quilograma de peso corporal por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Resposta vasodepressora ao teste de inclinação.....pág.11

Figura 02 – Resposta cardioinibitória ao teste de inclinação.....pág.11

Figura 03 – Resposta mista ao teste de inclinação.....pág.11

Figura 04 – Síndrome postural ortostática taquicardizante ao teste de inclinação.....pág.12

Figura 05 – Teste ergoespirométrico realizado em cicloergômetropág.13

Figura 06 – Determinação do limiar anaeróbio e do ponto de compensação respiratória através de ergoespirometria.....pág.15

Figura 07 – Técnica de microneurografia através do nervo fibular.....pág.16

Figura 08 – Exemplo de regressão linear durante infusão de fenilefrina, onde obtêm-se a equação de $ax+b$ e os valores de R^2pág.18

Figura 09 – Treinamento postural passivo “tilt training”pág.21

Figura 10 – Consumo de pico de oxigênio em indivíduos com síncope neurocardiogênica, após quatro meses de protocolo experimentalpág.26

Figura 11 – Frequência cardíaca em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental.pág.27

Figura 12 – Pressão arterial média em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após período de quatro meses de intervenção.....pág.28

Figura 13 – Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental.....pág.30

Figura 14 – Atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos, em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de intervenção.....pág.31

Figura 15 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo CO durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.35

Figura 16 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo CO durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.36

Figura 17 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TFM durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato, demonstrando aumento da resposta para aumentos e quedas da PA.....pág.37

Figura 18 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TFM durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato, demonstrando aumento da resposta para aumentos e quedas da PA.....pág.38

Figura 19 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TPP durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.39

Figura 20 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TPP durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.40

Figura 21 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TF durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.41

Figura 22 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TF durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.....pág.42

Figura 23 – Sensibilidade barorreflexa para FC dos quatro grupos durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, após quatro meses de intervenção.....pág.43

Figura 24 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM dos quatro grupos durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, após quatro meses de intervenção.....pág.44

Figura 25 – Índices de ansiedade obtidos por questionário IDATE em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental.....pág.46

Figura 26 – Resposta dos grupos ao teste de inclinação diagnóstico.....pág.48

Figura 27 – Resposta dos grupos ao teste de inclinação após quatro meses.....pág.50

Figura 28 – Tempo médio para ocorrência do 1º. episódio de síncope durante o seguimento do protocolo.....pág.51

Figura 29 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o sexo, durante o seguimento do protocolo.....pág.53

Figura 30 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com a idade, durante o seguimento do protocolo.....pág.54

Figura 31 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o teste de inclinação diagnóstico, durante o seguimento do protocolo.....pág.55

Figura 32 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o grupo, durante o seguimento do protocolo.....pág.57

Figura 33 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com a resposta do teste de inclinação após quatro meses, durante o seguimento do protocolo.....pág.58

Figura 34 – Porcentagem de síncope prévias.....	pág.60
Figura 35 - Porcentagem de síncope após as intervenções.....	pág.61
Figura 36 – Porcentagem de pré-síncope prévias.....	pág.63
Figura 37 - Porcentagem de pré-síncope após as intervenções...pág.	64
Figura 38 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o número de síncope prévias, durante o seguimento do protocolo.....	pág.65
Figura 39 – Probabilidade livre de recorrência de pré-síncope, de acordo com o número de pré-síncope prévias, durante o seguimento do protocolo.....	pág.66

RESUMO

Gardenghi G. *Estudo comparativo entre o tratamento farmacológico, o treinamento físico moderado e o treinamento postural passivo em pacientes portadores de síncope neurocardiogênica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 119 p.

INTRODUÇÃO: A síncope neurocardiogênica é caracterizada por uma disfunção autonômica que leva à profunda hipotensão e perda de consciência. Cada vez mais, medidas não farmacológicas, como o treinamento postural passivo (TPP) e o treinamento físico moderado (TFM) vêm sendo considerados como alternativas para o tratamento desta disautonomia. **OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos destas intervenções em pacientes com síncope neurocardiogênica e compará-los com o tratamento farmacológico (TF) e um grupo controle (CO), utilizando parâmetros como a recorrência clínica, os índices de ansiedade, a sensibilidade barorreflexa (SBR) para a frequência cardíaca e a atividade nervosa simpática muscular. **MÉTODOS:** Setenta pacientes com síncope (idade: 23 ± 9 anos, 4 ± 2 síncofes prévias/ano) e teste de inclinação (TI) positivo foram randomizados em quatro grupos: vinte pts no grupo TFM (sessões de exercício de 60 minutos, 3 x semana); 20 pts no grupo TPP (30 minutos de exposição ortostática, 3 x semana); 20 pts no grupo TF (propranolol, fludrocortisona e inibidores de recaptação de serotonina) e 10 pts num grupo controle. Os quatro grupos foram orientados para aumentar da ingesta hidro-salina, reconhecer pródromos e evitar fatores desencadeantes. As variáveis avaliadas antes e após quatro meses foram a resposta ao TI e a SBR para frequência cardíaca (FC) e atividade nervosa simpática muscular (ANSM), obtida por microneurografia, onde utilizaram-se infusões de doses crescentes de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. O seguimento clínico médio dos pacientes foi de 36 meses. **RESULTADOS:**

No grupo TPP, 14 pacientes completaram o protocolo e apenas um apresentou recorrência clínica. Quatro mantiveram TI positivo. No grupo TFM, 11 pacientes terminaram o protocolo e sete apresentaram recorrência e mantiveram TI positivo. No grupo TF, todos os pacientes terminaram o protocolo, seis apresentaram recorrência clínica e 13 mantiveram TI positivo. Seis pacientes do grupo CO apresentaram recorrência e oito mantiveram TI positivo. Apenas um paciente não terminou o protocolo nesse grupo. As quatro intervenções foram efetivas em diminuir a recorrência clínica, quando comparamos ao número de síncope prévias ($p=0,00$). A SBR para FC e ANSM foi melhorada no grupo TFM para as duas infusões ($p=0,02$). Não foram observadas modificações na SBR dos outros três grupos. CONCLUSÕES: Todos os pacientes apresentaram melhora clínica, sendo o grupo TPP o que apresentou melhor resultado. O TFM melhorou a SBR em pacientes com síncope neurocardiogênica. Os índices de ansiedade diminuíram em todos os grupos, com exceção do grupo CO.

Descritores: 1.SÍNCOPE VASOVAGAL 2.EXERCÍCIO 3.RESULTADO DE TRATAMENTO 4.SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO 5.BARORREFLEXO 6.ANSIEDADE

ABSTRACT

Gardenghi G. *Comparative study among the pharmacological treatment, the moderate physical training and the tilt training in neurocardiogenic syncope patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 119 p.

INTRODUCTION: Neurocardiogenic syncope is characterized as an autonomic dysfunction which leads to hypotension and loss of consciousness. Nowadays, non-pharmacological approaches, such as tilt training (TT) and physical training (PT) are being considered as alternative treatments for this disautonomia. **OBJECTIVE:** This research aims to evaluate the effects of these interventions in neurocardiogenic syncope patients and to compare them to pharmacological treatment (PhT), using parameters as clinical recurrence, anxiety levels and baroreflex sensitivity (BRS) for heart rate (HR) and muscle sympathetic nervous activity (MSNA). **METHODS:** Seventy patients with neurocardiogenic syncope (age: 23 ± 9 years, 4 ± 2 previous episodes/year) and positive tilt table test (TTT) were randomized in four groups: Twenty patients in PT group (60 minute exercise sessions, 3 times a week); 20 patients in TT group (30 minutes of orthostatic exposure, 3 times a week); 20 patients in the PhT group (propranolol, fludrocortisone and serotonin reuptake inhibitors) and ten patients in the control group (CO). The four groups were recommended to increase water and salt intake, to recognize prodromic symptoms and to avoid triggers. The variables evaluated before and after four months were the TTT response and the BRS for HR and MSNA, obtained during microneurography, using crescent doses of phenylefrine and sodium nitroprusside infusions. The protocol follow-up was 36 months. **RESULTS:** In TT group, 14 patients completed the protocol, only one presented clinical recurrence and four maintained positive TTT. In PT group 11 patients finished the protocol; seven presented recurrence and

maintained positive TTT. In PhT group all patients completed the protocol, six presented recurrence and 13 maintained positive TTT. Six patients of the CO group presented recurrence and eight had positive TTT. Only one patient did not finish the protocol in this group. The four interventions were effective to decrease clinical recurrence, when the number of syncope was considered ($p=0,00$). BRS for HR and MSNA improved in PT group ($p=0,02$). Modifications in BRS were not observed in the three other groups. CONCLUSIONS: All patients presented a better clinical outcome after interventions, but TT group presented the best results. PT improves BRS in neurocardiogenic syncope patients. Anxiety levels decreased in all groups, except in the CO.

Keywords: 1. VASOVAGAL SYNCOPÉ 2. EXERCISE 3. TREATMENT RESULT 4. AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM 5. BAROREFLEX 6 ANXIETY.

1 - Introdução:

A síncope neurocardiogênica, também chamada de neuromediada ou vasovagal, é a causa mais freqüente de síncope em pessoas jovens e aparentemente normais e, apesar de benigna, tem na sua recorrência freqüente um fator que representa diminuição da qualidade de vida, aumento dos índices de ansiedade e restrições quanto às atividades de vida diária e profissional (1,2).

A fisiopatologia da síncope neurocardiogênica não está totalmente explicada (1,3,4), mas sua ocorrência deve-se basicamente a uma hipovolemia central relativa e insuficiência nos mecanismos reflexos compensatórios responsáveis por manter os níveis de pressão arterial, especialmente em postura ortostática. A resposta vasovagal é constituída pelo desenvolvimento de bradicardia e vasodilatação (4) decorrentes do aumento da atividade vagal e diminuição da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular, cujo principal estímulo deflagrador é a ativação de receptores sensoriais intracardíacos chamados de mecanorreceptores ou fibras C, localizados especialmente na parede ínfero-lateral do ventrículo esquerdo. Estes mecanorreceptores são estimulados em situações onde o retorno venoso se encontra diminuído (posição ortostática) ou hipovolemia.

A síncope neurocardiogênica geralmente se desenvolve com o indivíduo em posição ortostática, quando cerca de 300 – 800 cc de sangue vão para as regiões inferiores do corpo devido à ação da gravidade. A partir deste momento, são desativados os pressorreceptores arteriais e liberada a atividade simpática, resultando em aumento da freqüência cardíaca e vasoconstrição periférica, com a finalidade de regular a pressão arterial. Alguma falha neste mecanismo barorreflexo provoca retenção do sangue nas regiões inferiores do corpo e, conseqüentemente, diminuição do enchimento cardíaco em indivíduos

susceptíveis. O aumento do inotropismo em cavidade ventricular vazia ativa os mecanorreceptores cardíacos, normalmente estimulados na situação oposta, devido à distensão excessiva, quando o volume de sangue no ventrículo esquerdo aumenta muito (1,3,4-10). Este estímulo aferente desencadeia no núcleo do trato solitário a resposta vagal (Reflexo de Bezold-Jarisch), um dos mecanismos responsáveis pela bradicardia e hipotensão que levam à síncope neurocardiogênica, mas que, no entanto, não esclarece totalmente a fisiopatologia dessa síndrome. Comprometimento da sensibilidade barorreflexa, alterações na resistência microcirculatória e falhas do sistema de autorregulação cerebrovascular parecem estar envolvidos no desencadeamento deste sintoma.

Nos últimos anos, trabalhos experimentais foram realizados com o intuito de identificar estes outros fatores fisiopatológicos, centrais e periféricos, responsáveis pelo déficit do controle circulatório nos pacientes com síncope neurocardiogênica. Béchir e colaboradores demonstraram que, durante simulação de estresse ortostático, a sensibilidade barorreflexa para a atividade nervosa simpática muscular e para a frequência cardíaca encontrava-se diminuída em pacientes portadores de síncope neurocardiogênica (11). Wijesundera e colaboradores também relataram disfunção barorreflexa cardíaca em indivíduos com pré-síncope submetidos à câmara de pressão negativa para os membros inferiores (12). Thomson e colaboradores demonstraram que a resistência vascular, medida no antebraço, encontrava-se significativamente diminuída em pacientes com síncope neurocardiogênica, em relação a indivíduos controles no pico do exercício, realizado com os membros inferiores. Estes autores demonstraram também que a resistência vascular no antebraço diminuiu nos pacientes, enquanto aumentou nos controles (13). Gulli e colaboradores sugerem que a resistência vascular periférica em pacientes com síncope apresenta-se alterada, estando diminuída comparativamente aos indivíduos normais, quando os mesmos são submetidos ao teste de inclinação ortostática (14).

Estes estudos, visando definir o perfil autonômico destes pacientes, vêm sendo desenvolvidos na tentativa de se encontrar melhores formas de abordagem terapêutica para essa disautonomia, muitas vezes resistente aos tratamentos propostos até o momento.

Uma variedade de medidas terapêuticas têm sido propostas para prevenção de recorrências, desde orientações gerais não farmacológicas (reconhecimento dos pródromos e fatores desencadeantes, aumento da ingesta hidro-salina, prevenção de exposição postural prolongada, meias elásticas, etc...) até tratamento específico, nos casos de recorrências freqüentes, pródromos curtos ou ausentes e nos profissionais de risco (motorista, pilotos, atletas) (02,15).

Os fármacos utilizados foram sugeridos de acordo com suas ações sobre os mecanismos fisiopatológicos conhecidos. Os beta-bloqueadores têm ação relacionada à diminuição da atividade simpática sobre o coração, minimizando a ativação de seus receptores mecânicos. A fludrocortisona é um mineralocorticóide que age não somente no aumento da volemia, como também tem ação alfa-agonista em vasos de capacitância, promovendo vasoconstrição e melhorando o retorno venoso (16). Sua utilização é limitada em idosos e pacientes com hipertensão arterial. Outras opções terapêuticas são o midodrine, um alfa-agonista periférico exclusivo e inibidores de recaptção de serotonina, que podem ser associados ou mesmo utilizados como opção em caso de falha no tratamento com as primeiras duas drogas (17-21). A avaliação da eficácia da terapia farmacológica, até o momento, dispõe de poucos estudos randomizados e que envolvem na maioria, pequeno número de pacientes. Fato é que, muitas vezes, a terapia farmacológica para o tratamento desta disautonomia não apresenta resultados efetivos (22).

Programas de reabilitação ou “condicionamento postural”, utilizando testes de inclinação seriados (tilt training) em pacientes com síncope

neurocardiogênica e intolerância ortostática, promoveram redução dos sintomas e desaparecimento da síncope na grande maioria dos casos estudados. Ector e colaboradores (23), Di Girolamo e colaboradores (24) e Numata e colaboradores (25) observaram que a exposição prolongada do sistema cardiovascular ao estresse gravitacional (ortostático) pode ter um efeito terapêutico, devido a um possível “recondicionamento” do sistema de regulação postural.

Ao treinamento postural é atribuído um aumento do retorno venoso por uma melhora na condição da musculatura esquelética em bombear o sangue de volta à região central do corpo, além de diminuir o fluxo de sangue para os membros inferiores. Além disso, Morillo e colaboradores sugeriram a ocorrência de aumento da sensibilidade barorreflexa com o treinamento postural realizado de forma constante (26,27).

Com referência ao treinamento físico, Mtinangi e Hainsworth (28,29) e Carrol e colaboradores (30) demonstraram aumento da tolerância à posição ortostática em pacientes portadores de síncope neurocardiogênica que foram submetidos a exercícios físicos por três meses. Aumentos no volume sanguíneo e redução dos níveis de vasopressina circulante foram observados nesses pacientes. Convertino e colaboradores demonstraram aumentos significativos no volume de plasma circulante em indivíduos submetidos ao treinamento físico aeróbio, numa intensidade moderada (31). Outro potencial efeito do exercício físico no sentido de aumentar a tolerância ortostática está relacionado ao aumento da massa muscular, particularmente nos membros inferiores, melhorando assim o retorno venoso, pelo mecanismo de bomba muscular (32).

Sabe-se que o mecanismo barorreflexo está intimamente relacionado com o adequado controle da circulação, tanto durante estresse ortostático, como na prática de exercícios físicos, sejam eles agudos ou crônicos (33). Gava e colaboradores demonstraram que o treinamento físico atenua o tônus simpático

sobre o coração em ratos espontaneamente hipertensos (34), o que poderia influenciar na diminuição das respostas cronotrópicas e inotrópicas do coração, responsáveis pelo desencadeamento do reflexo de Bezold-Jarisch, quando em situações de queda do retorno venoso por estresse gravitacional. Brum e colaboradores e Justo e colaboradores demonstraram que o treinamento físico tem a capacidade de aumentar a sensibilidade barorreflexa em ratos normotensos e hipertensos (35,36). Mais recentemente, Liu e colaboradores demonstraram diminuição da atividade nervosa simpática e aumento da função barorreflexa em coelhos portadores de insuficiência cardíaca induzida por marcapasso (37). O treinamento físico também é responsável por um aumento no volume diastólico final e no volume sistólico (38), o que pode interferir com a estimulação das fibras C ventriculares, fatores desencadeantes da síncope neurocardiogênica.

Por todas estas razões, o exercício físico pode ser considerado um “tratamento ideal” para portadores desta disautonomia, já que interfere em vários pontos de seu mecanismo fisiopatológico. Pacientes com síncope neurocardiogênica são na maioria das vezes jovens e resistentes ao uso crônico de medicamentos. Programas de reabilitação cardiovascular têm sido cada vez mais indicados, passando a fazer parte do arsenal terapêutico das síncopes disautonômicas. No entanto, estudos específicos prospectivos e randomizados, avaliando sua eficácia são escassos.

2 - Objetivos:

2.1 - Primários:

Comparar o efeito da terapia farmacológica convencional, do treinamento postural passivo, e do treinamento físico de intensidade moderada, sobre a recorrência clínica de síncope neurocardiogênica.

Testar a hipótese de que as intervenções promoverão o aumento da sensibilidade barorreflexa arterial nos indivíduos portadores de síncope neurocardiogênica.

2.2 - Secundário:

Avaliar o efeito das intervenções sobre os níveis de ansiedade dessa população.

3 - Casuística e Métodos:

3.1 - Amostragem

Foram selecionados setenta pacientes com diagnóstico de síncope neurocardiogênica (teste de inclinação positivo + história clínica sugestiva), de ambos os sexos, com síncope recorrentes (dois ou mais episódios, sendo o último em até seis meses antes do início do protocolo), encaminhados para o ambulatório de síncope do InCor. Todos os pacientes eram refratários a medidas gerais (aumentar a ingesta hidro-salina, usar meias elásticas, alimentar-se fracionadamente, evitar fatores desencadeantes e reconhecer sintomas prodrômicos). Foram excluídas as causas cardíacas e neurológicas (15). Os setenta pacientes foram randomizados por sorteio em quatro grupos distintos. O número de indivíduos por grupo está disposto na tabela 3.1.

Tabela 3.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPO E NÚMERO DE DESISTÊNCIAS.

GRUPO	Pacientes (n)	Desistência(s)	Total (n)
CO	10	01	09
TPP	20	06	14
TFM	20	09	11
TF	20	00	20

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TFM – grupo treinamento físico moderado

TF – tratamento farmacológico convencional

Todos os indivíduos foram acompanhados clinicamente no ambulatório de síncope do InCor, em retornos mensais e receberam orientação para entrar em contato com o pesquisador em caso de recorrência ou de quaisquer dúvidas que viessem a surgir durante o período do protocolo. Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 10/07/2001, sob número 278/01. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo. (anexo XVI).

3.2 - Métodos de avaliação

Inicialmente esses indivíduos foram submetidos a um teste de inclinação diagnóstico (tilt teste) no Laboratório de Avaliação Autônoma da Unidade Clínica de Arritmia do InCor. Os indivíduos selecionados realizaram, na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, a ergoespirometria para determinação da capacidade cardiorrespiratória, a microneurografia para avaliação da atividade nervosa simpática muscular e a avaliação do controle barorreflexo através da infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. Antes da realização de todos os exames os indivíduos receberam os devidos esclarecimentos.

3.2.1 - Avaliação da tolerância ortostática pelo teste de inclinação (tilt teste)

O teste de inclinação foi realizado após jejum de pelo menos seis horas. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal sobre uma maca motorizada basculante com suporte para os pés (COLIN)) e atados à mesma através de dois cintos de segurança. Procedeu-se então à

monitorização da pressão arterial contínua não-invasiva com pletismógrafo digital (Finapres 2300 - Ohmeda) ou tonômetro de pulso (COLIN - 7000) e do eletrocardiograma com polígrafo Hewlet Packard. O registro dos sinais eletrocardiográficos, da curva de frequência cardíaca e da curva pressórica foi realizado por um sistema de aquisição de sinais por microcomputador acoplado ao polígrafo (Sistema Labele), desenvolvido no setor de informática do Instituto do Coração. O laboratório dispõe de iluminação regulável e a intensidade da luz foi diminuída durante todo o período de monitorização. Os pacientes permaneceram em repouso por 20 minutos em decúbito dorsal horizontal para medida dos parâmetros basais, com o mínimo de estímulos ambientais. A maca foi então inclinada até 70 graus em postura ortostática, em menos de 10 segundos e a monitorização prolongada por até 40 minutos, ou interrompida imediatamente se o paciente apresentasse sintomas pré-síncope ou síncope, associados ao reflexo vasovagal. Neste caso, procedeu-se ao rápido reposicionamento da maca para postura horizontal ou para posição de *Trendelenburg*, quando necessário.

A resposta positiva ao teste de inclinação foi classificada em quatro subgrupos de acordo com as modificações pressóricas e de frequência cardíaca observadas durante a exposição ao decúbito ortostático (15).

- Resposta vasodepressora: queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 30 mmHg, sem alteração significativa da frequência cardíaca (Figura 01)
- Resposta cardioinibitória: pausa sinusal súbita maior ou igual a 3 segundos acompanhada de hipotensão arterial (Figura 02)

- Resposta mista: queda da pressão arterial maior ou igual a 30 mmHg com concomitante queda da frequência cardíaca (Figura 03).
- Síndrome postural ortostática taquicardizante - SPOT: aumento da frequência sinusal superior a 30 bpm em relação à basal, durante os 40 minutos de monitorização em decúbito ortostático, ou o desenvolvimento de taquicardia sinusal maior ou igual a 120 bpm nos primeiros 10 minutos de exposição ao decúbito ortostático, com sintomas de intolerância ortostática (Figura 04).

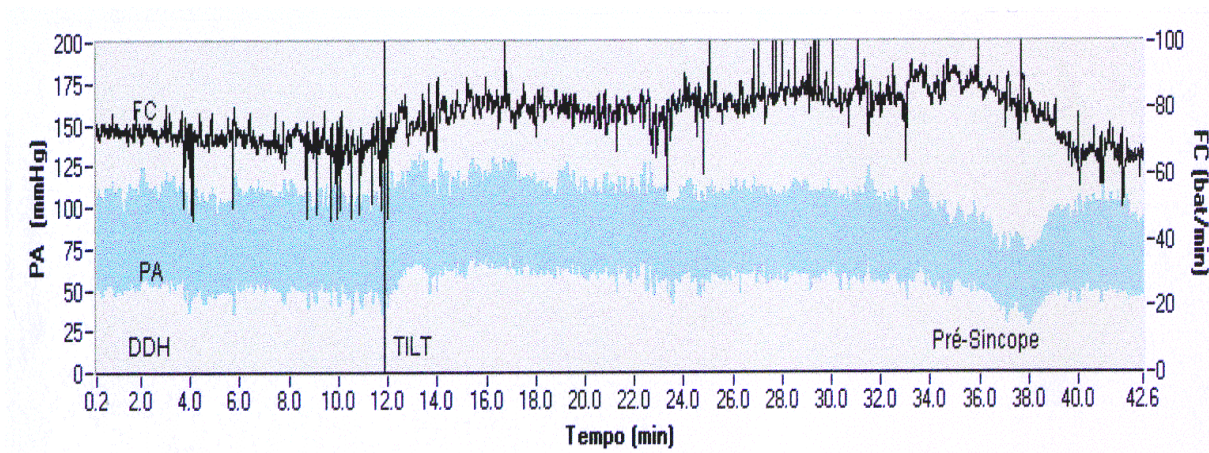


Figura 01 – Resposta vasodepressora ao teste de inclinação.

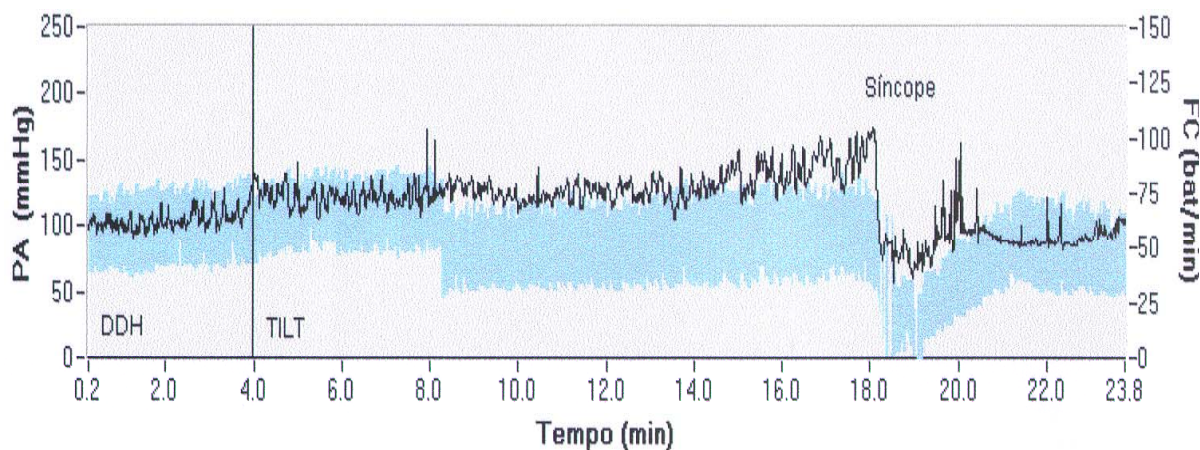


Figura 02 – Resposta cardioinibitória ao teste de inclinação.

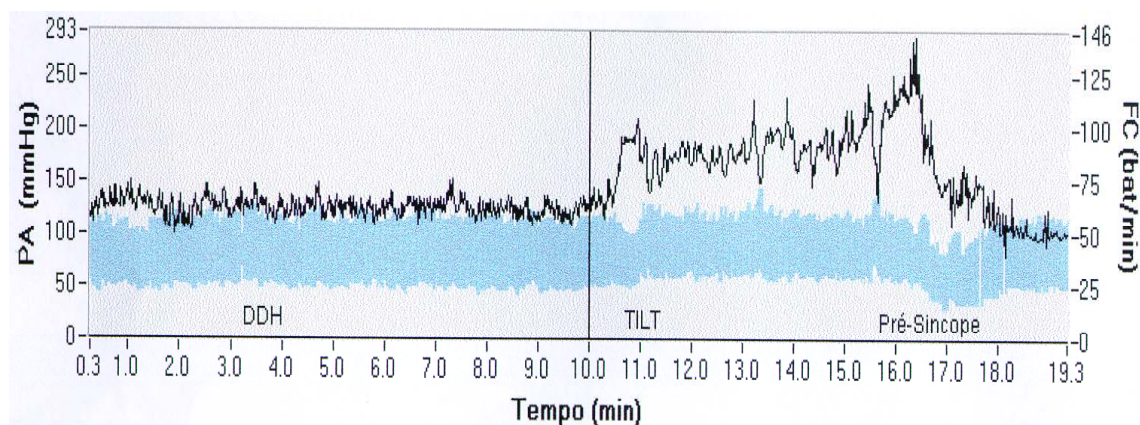


Figura 03 – Resposta mista ao teste de inclinação.

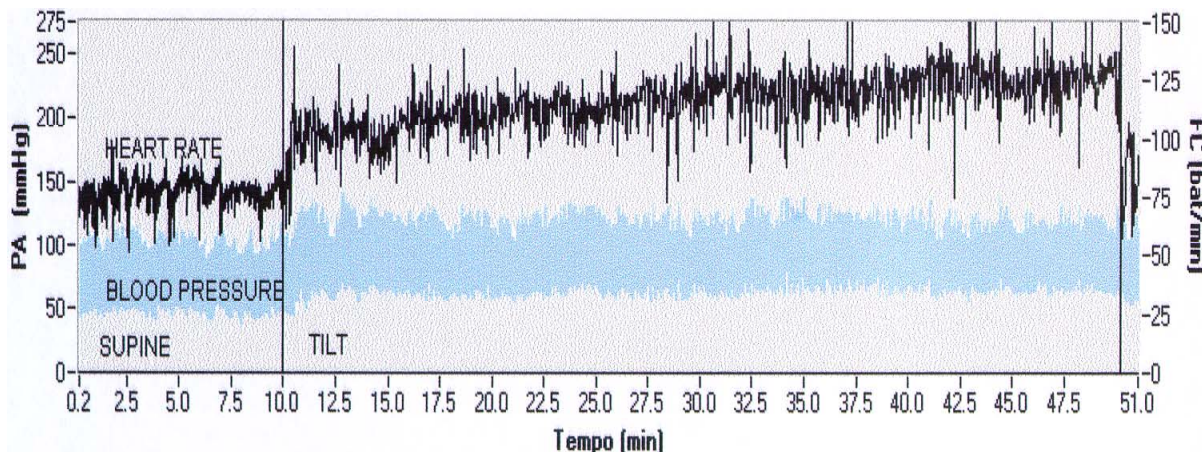


Figura 04 – Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante ao teste de inclinação.

3.2.2 - Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

3.2.2.1 - Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial durante exercício progressivo

Foi realizado inicialmente um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) em eletrocardiógrafo (Tecnologia Eletrônica Brasileira - TEB, modelo SM 310). A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida os indivíduos realizaram um teste ergométrico em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo protocolo de rampa com velocidade média de 60 rotações por minuto e incrementos de carga constantes até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o eletrocardiograma foi continuamente avaliado com três derivações simultâneas (CM5, D2 modificado e V2). A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço

e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada 2 minutos durante o exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

Qualquer alteração eletrocardiográfica observada excluiria o indivíduo do estudo (Figura 05).



Figura 05 – Teste ergoespirométrico realizado em cicloergômetro

3.2.2.2 - Avaliação da capacidade funcional

A avaliação da capacidade física foi realizada através da medida direta do consumo de oxigênio (VO_2) pico.

Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (CAD/Net Medical Graphics Corporation - MGC, modelo 2001) através de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar (VE) foi medida por um pneumotacógrafo a cada

expiração do indivíduo. Através de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO_2 e a produção de dióxido de carbono.

O VO_2 máximo foi considerado o VO_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão.

3.2.2.3 - Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

Além da determinação da capacidade funcional máxima do participante, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR) que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico (39).

O LA foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($P_{et}O_2$) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratória (RER) não linear.

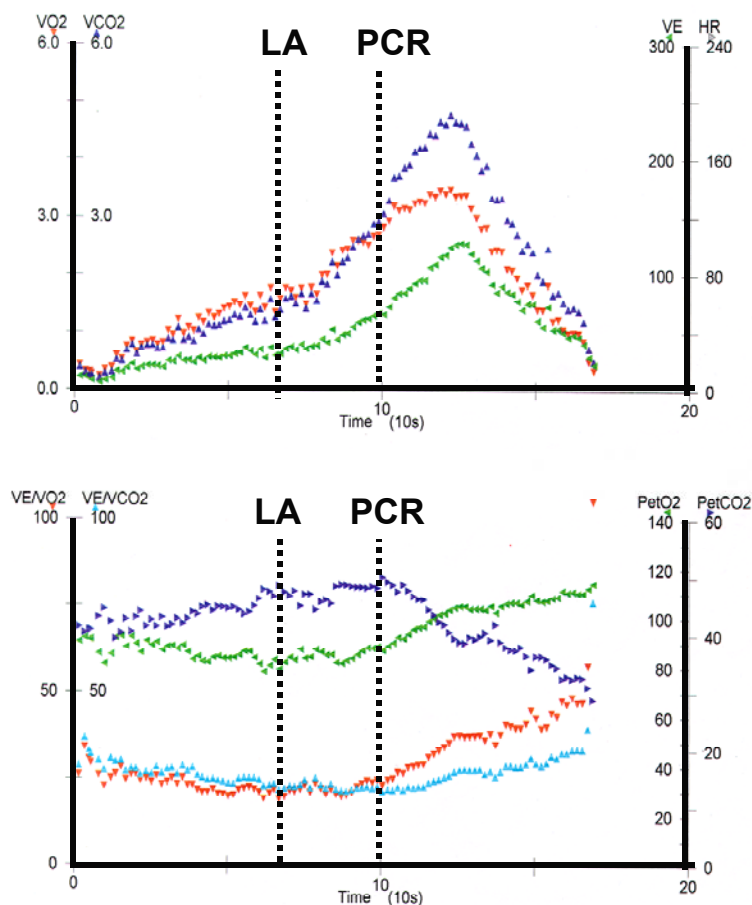


Figura 06 –Determinação do limiar anaeróbio e do ponto de compensação respiratória através de ergoespirometria.

O PCR foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) mais baixos, antes de iniciarem um aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ($PetCO_2$) mais alto, antes de começar a diminuir (figura 06).

3.2.3 - Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula. Essa técnica tem sido empregada em estudos de laboratório em humanos. Os registros foram obtidos pela implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural (figura 07).



Figura 07 – Técnica de microneurografia através do nervo fibular.

A atividade nervosa simpática foi avaliada por meio de registro da atividade simpática neuromuscular, por meio do polígrafo. O sinal do nervo foi posteriormente analisado pelo método de inspeção visual, contando-se o número de descargas ocorridas por minuto.

3.2.4 - Avaliação da pressão arterial

Durante o protocolo em repouso e o protocolo de ativação e desativação dos pressorreceptores arteriais, a pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, pelo método não-invasivo. Foi, portanto, colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo-se o braço direito apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo estivesse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapres), o qual aferiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi registrado em um computador numa frequência de 600 Hz e, em seguida, analisado no programa AT/CODAS.

3.2.5 - Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi obtida pelo registro eletrocardiográfico, utilizando a derivação MC5. O sinal do eletrocardiograma foi registrado numa frequência de 600 Hz, em um computador e, em seguida, analisado por um programa específico (AT/CODAS).

3.2.6 - Protocolo de avaliação do controle barorreflexo

A atividade nervosa simpática e a frequência cardíaca foram avaliadas durante a ativação e a desativação dos pressorreceptores

arteriais, provocadas pela infusão endovenosa de doses crescentes de fenilefrina (25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{min}$) e nitroprussiato de sódio (25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{min}$), por um período de três minutos cada uma delas. A sensibilidade barorreflexa foi obtida por meio da técnica de regressão linear, utilizando para isso a equação ($ax+b$), onde a representa a inclinação da reta, ou a sensibilidade barorreflexa e b representa o intercepto, ou o momento em que a reta cruza o eixo y. As respostas da FC e da ANSM foram observadas em dois momentos, aumentos e quedas da PA, minuto a minuto. Foram considerados valores de R^2 maiores ou iguais a **0.6**, para fins de interação entre as variáveis (figura 08).

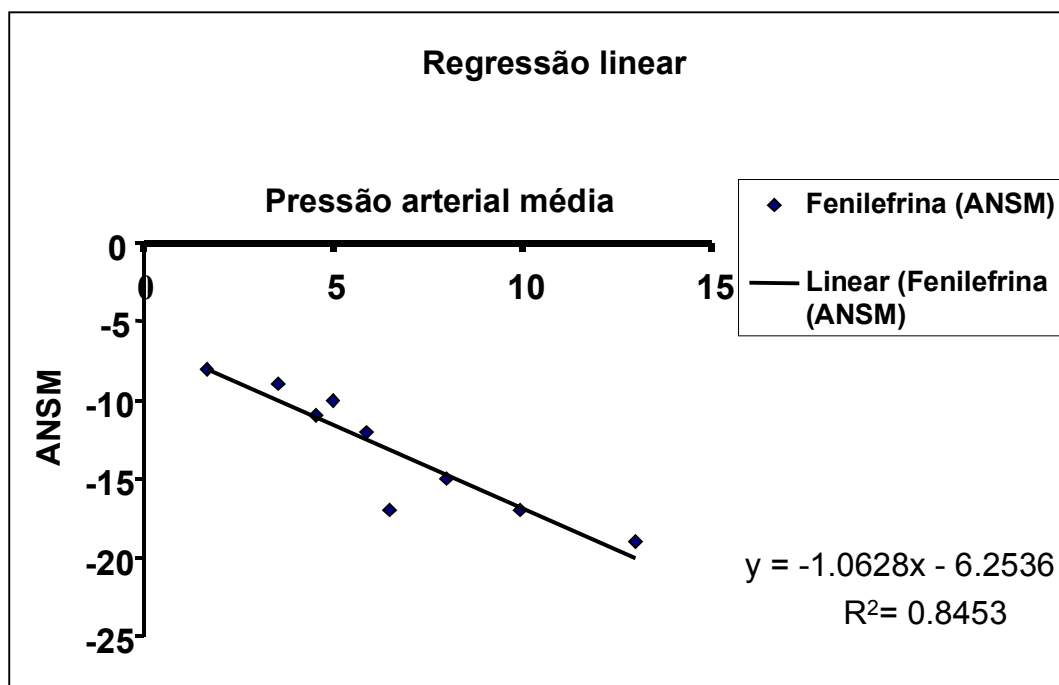


Figura 08 – Exemplo de regressão linear durante infusão de fenilefrina, onde se obtém a equação de $ax+b$ e os valores de R^2 .

3.2.7 – Questionário para avaliação dos níveis de ansiedade

Os pacientes responderam a questionário específico para avaliação dos níveis de ansiedade (IDATE), antes de se submeterem ao protocolo experimental e após quatro meses, no momento da reavaliação (40). A análise dos resultados foi realizada pela equipe de psicologia da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor (ANEXO I).

3.2.8 – Protocolo experimental

3.2.8.1 - Experimento 1. Atividade nervosa simpática, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória em repouso.

Neste experimento, os participantes foram posicionados em decúbito dorsal em uma maca. Em seguida, foram colocados os eletrodos para registro da frequência cardíaca e o manguito no dedo médio para registro da pressão arterial a cada batimento cardíaco, pelo método não-invasivo (*Finapres*). A seguir foi localizado o nervo fibular na perna direita, através de estimulação externa e, em seguida, foi tentado localizar internamente o nervo por um período máximo de uma hora e, uma vez encontrado, fixou-se o eletrodo no nervo. Finalmente, a atividade nervosa simpática, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram registradas por um período de três minutos.

3.2.8.2 - Experimento 2. Atividade nervosa simpática e frequência cardíaca durante a ativação e desativação dos pressorreceptores arteriais.

Após o experimento 1, foi puncionada uma veia braquial com um cateter de infusão venosa e esta foi mantida pérvia com soro fisiológico. A atividade nervosa

simpática e a frequência cardíaca foram avaliadas durante a ativação e a desativação dos pressorreceptores arteriais, por meio de infusão endovenosa de doses crescentes de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. Inicialmente foi registrado um período basal por três minutos e em seguida infundiram-se doses de 25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ de fenilefrina por um período de três minutos cada uma delas, seguido de três minutos de recuperação. Após um período de quinze minutos ou até o momento necessário para que os comportamentos cardiovasculares retornassem aos níveis basais, foi repetido o procedimento experimental com a infusão de nitroprussiato de sódio seguindo-se o mesmo protocolo.

3.3 - GRUPO TF – Terapia farmacológica convencional

No grupo TF os fármacos utilizados foram: beta-bloqueadores (em dose de 1 a 2mg/kg), fludrocortisona (na dose de 1 a 2 mcg/kg) e inibidores da recaptção da serotonina (sertralina na dose de 50 mg/dia e fluoxetina na dose de 20 mg/dia). A escolha do fármaco foi guiada pelo teste de inclinação, sendo mantida(s) a(s) dose(s) e a(s) droga(s) quando o paciente apresentasse resposta negativa ao exame (54).

3.4 - Grupo TPP – Treinamento postural passivo (tilt training)

O grupo TPP recebeu instruções para realizar o treinamento em casa. Exceto na primeira semana, quando juntamente com pelo menos um familiar, realizou as sessões em ambiente hospitalar, sob supervisão dos pesquisadores, para fins de esclarecimento de eventuais dúvidas que pudessem surgir.

Os pacientes foram orientados a permanecerem em pé, com o dorso encostado na parede e com os calcanhares distantes 15 cm da mesma, por um período de 30 minutos numa frequência de três sessões semanais

(figura 09). As sessões deveriam ser realizadas em ambiente tranquilo, que não oferecesse riscos de acidentes físicos, sempre supervisionadas por um familiar responsável e interrompidas ao primeiro sintoma. Neste momento, os pacientes foram orientados a deitar-se. Todos os pacientes preencheram um diário relatando o dia de realização da sessão, o tempo de exposição ortostática, e o motivo da interrupção, caso esta viesse a ocorrer (anexo II).

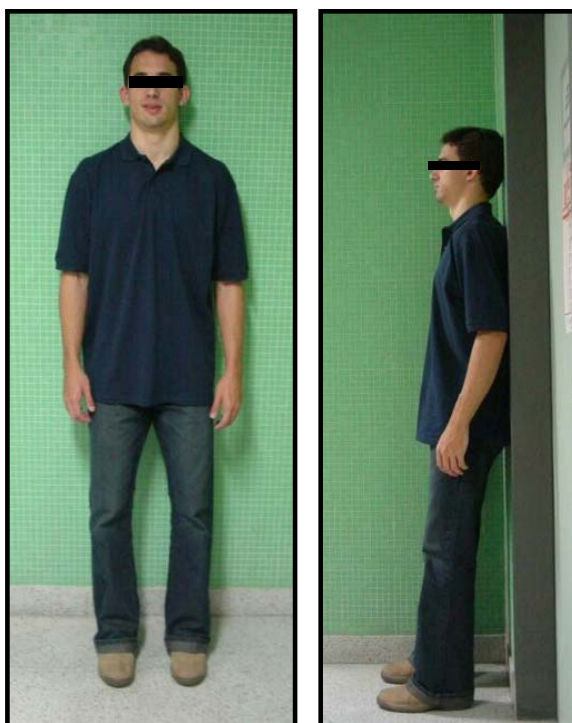


Figura 09 – Treinamento Postural Passivo “Tilt training”

3.5 - Grupo TFM – Treinamento físico moderado

Os pacientes do grupo TFM foram encaminhados para a Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, onde foram submetidos a sessões de treinamento físico, numa frequência de três sessões semanais com duração de sessenta minutos, assim distribuídos:

- 5 minutos de alongamento,
- 40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade variando entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória, que foi aferida pela frequência cardíaca,
- 10 minutos de exercícios localizados,
- 5 minutos de relaxamento.

Os pacientes foram acompanhados por educador físico especializado e todas as sessões de reabilitação estavam submetidas à supervisão médica. Foram também orientados a interromper a atividade em caso de sintoma similar aos eventos clínicos prévios (pródromos) e a assumir a posição deitada, se necessário.

3.6 - Grupo CO - Controle

Os pacientes incluídos no grupo CO receberam orientações quanto à intensificação das medidas gerais (evitando o calor excessivo, a desidratação, o uso de drogas vasodilatadoras, a permanência em pé por tempo prolongado e o estresse mental excessivo). Receberam também instruções para aumentar a ingesta hidro-salina e a assumir a posição deitada sempre que aparecessem os primeiros sintomas, devendo entrar em contato em caso de qualquer mal-estar observado.

3.7- Cronograma

Os experimentos foram realizados em duas fases: Pré e Pós quatro meses de intervenção. O seguimento clínico desses pacientes foi realizado por um período de trinta e seis meses. Caso o paciente deixasse de realizar a intervenção proposta, o mesmo tinha então seu seguimento interrompido, para fins de análise estatística.

3.8 – Análise estatística

Os dados experimentais e as características fisiológicas da amostra serão apresentados como média \pm erro padrão da média. A análise estatística para comparação entre as características basais dos grupos foi realizada utilizando-se o teste de análise de variância de um caminho (ANOVA), utilizando *post-hoc* de *Scheffé* em caso de significância. Para a análise da sensibilidade barorreflexa utilizou-se o teste t pareado para cada grupo. Para determinar se a média do valor de delta dos quatro grupos era a mesma, utilizou-se análise de variância de um caminho. Em caso de diferença significativa entre os grupos, o *post-poc de Scheffé* foi realizado.

Para a análise dos níveis de ansiedade utilizou-se o teste de análise de variância para medidas repetidas.

Para análise do tipo de resposta ao teste de inclinação pré e pós quatro meses de intervenção, do número de síncope antes e após o período experimental e do número de pré-síncope antes e após o período experimental utilizou-se o teste de razão de verossimilhança.

Para análise do tempo médio para ocorrência da primeira síncope utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis.

A análise da curva livre de recorrência (Kaplan-Meyer) foi realizada através de medida univariada, sendo feita para as variáveis: sexo, idade, tipo de tratamento, teste de inclinação diagnóstico, teste de inclinação após quatro meses e número de síncope e pré-síncope prévias utilizando o teste de Log-rank.

Para comparações entre grupos, quanto ao número de síncope e pré-síncope, utilizou-se também a regressão de Cox, com intervalo de confiança de 95%.

Em todos os procedimentos e medidas adotou-se 0,05 como nível de significância.

4 – Resultados

4.1 – Características basais da amostra

As características basais da amostra estão representadas na tabela 4.1. Não houve diferenças nos quatro grupos estudados.

Tabela 4.1 – CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES COM SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA INCLUÍDOS NO PROTOCOLO.

	Grupo CO (n=9)	Grupo TFM (n=11)	Grupo TPP (n=14)	Grupo TF (n=20)	p
Idade (anos)	27 ± 3	26 ± 3	21 ± 2	26 ± 2	0,46
Sexo (M/F)	4/5	6/5	4/11	8/12	0,53
Peso (kg)	65 ± 5	68 ± 4	57 ± 3	62 ± 3	0,24
Altura (m)	1.68 ± 0.6	1.69 ± 0.5	1.65 ± 0.4	1.68 ± 0.4	0,58
VO₂ pico (ml/kg/min)	30 ± 10	27 ± 8	25 ± 6	25 ± 6	0,25
Ansiedade (pontos)	57 ± 2	52 ± 2	50 ± 2	57 ± 2	0,56
PAM (mmHg)	97 ± 3	99 ± 4	102 ± 3	98 ± 2	0,69
FC (bpm)	68 ± 5	69 ± 5	70 ± 3	69 ± 2	0,98
ANSM (disparos/min)	11 ± 1	20 ± 3	17 ± 2	18 ± 2	0,17
ANSM (disparos/ 100 bat)	17 ± 4	36 ± 7	25 ± 4	25 ± 4	0,15

Valores = média ± EP

VO₂ pico = consumo de pico de oxigênio

PAM = pressão arterial média

FC = frequência cardíaca

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

4.2 – Consumo de pico de oxigênio

Conforme demonstrado na figura 10, o grupo TFM apresentou um aumento significativo de seu consumo de pico de oxigênio, quando comparado às outras três intervenções, após quatro meses de treinamento regular (27 ± 1 vs. 33 ± 1 ml/kg/min – $p < 0,05$). O grupo CO apresentou discreta diminuição (30 ± 2 vs. 28 ± 2 ml/kg/min). Mesmo comportamento foi observado no grupo TF (25 ± 2 vs. 24 ± 2 ml/kg/min). O grupo TPP não apresentou mudança no VO_2 pico após o período de treinamento postural (25 ± 2 vs. 25 ± 2 ml/kg/min). Os valores obtidos pelo grupo TFM foram estatisticamente maiores aos dos outros grupos, após o período de treinamento físico, conforme esperado ($p < 0,05$).

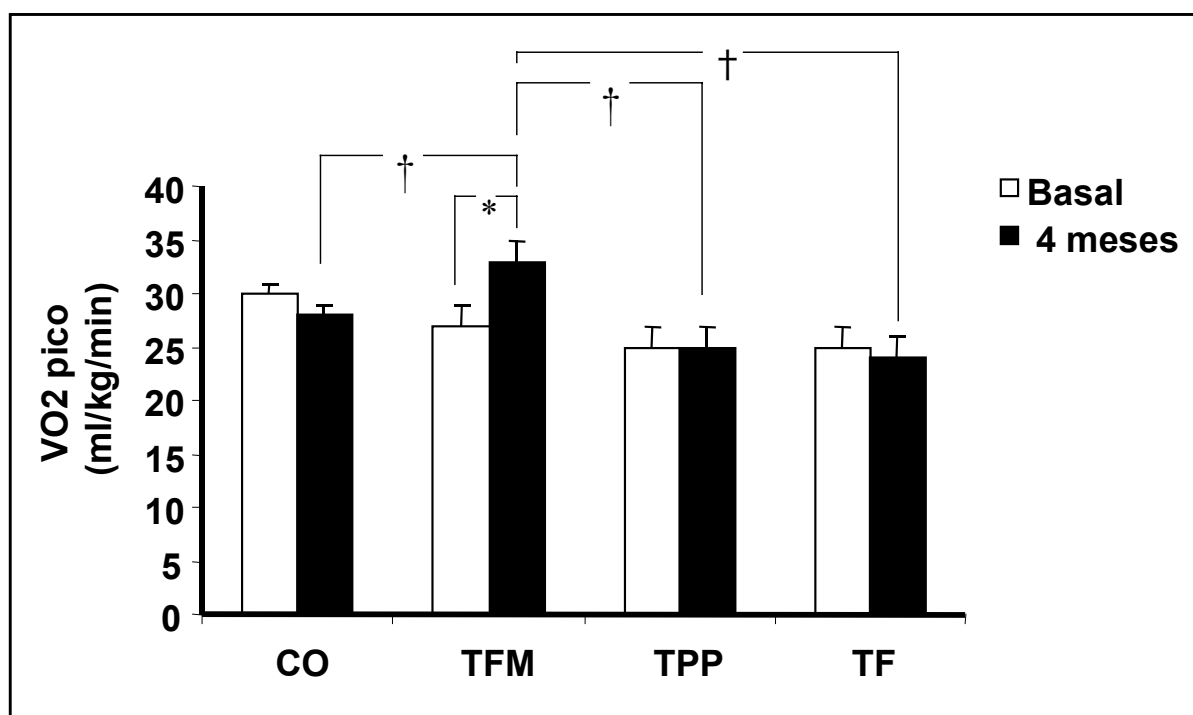


Figura 10 – Consumo de pico de oxigênio em indivíduos com síncope neurocardiogênica, após quatro meses de protocolo experimental.

* Diferença dentro do grupo TFM – $P < 0,001$; † Diferença entre o grupo TFM e os outros grupos – $P < 0,05$. CO = controle; TFM = treinamento físico moderado, TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico.

4.3 – Frequência cardíaca em repouso

A figura 11 nos mostra uma diminuição significativa da FC em dois grupos. O grupo TFM apresentou queda na FC de repouso (69 ± 5 vs. 60 ± 3 bpm – $p=0,01$). O grupo TF também demonstrou diminuição da FC (69 ± 2 vs. 64 ± 2 bpm – $p=0,006$). Diminuição não significativa foi observada no grupo controle (68 ± 5 vs. 61 ± 2 bpm – $p=0,06$). No grupo TPP não se observou diferença (69 ± 3 vs. 71 ± 4 bpm – $p=0,61$). Os valores de delta entre os grupos não foram estatisticamente significantes ($p>0,05$).

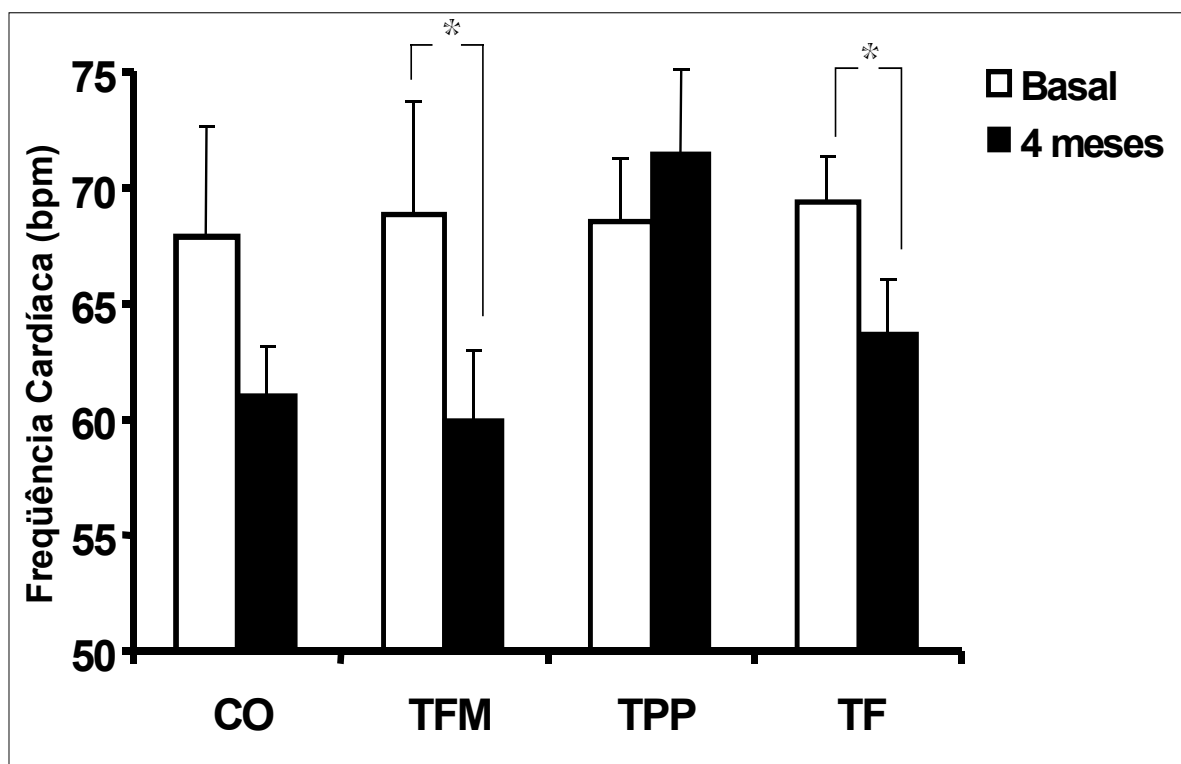


Figura 11 – Frequência cardíaca em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental. *Diferença dentro dos grupos TFM e TF após quatro meses de intervenção ($p<0,01$). CO = controle; TFM = treinamento físico moderado, TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico.

4.4 – Pressão arterial média em repouso

Os valores da pressão arterial média (PAM) não apresentaram alteração significativa em nenhum dos grupos. No grupo CO os valores observados foram 97 ± 3 vs. 97 ± 3 mmHg ($p=0,97$). O grupo TFM apresentou os valores 99 ± 4 vs. 96 ± 3 mmHg ($p=0,33$). No grupo TPP, 101 ± 3 vs. 100 ± 3 mmHg ($p=0,55$). O grupo TF apresentou discreto aumento na PAM (98 ± 2 vs. 101 ± 2 mmHg – $p=0,21$).

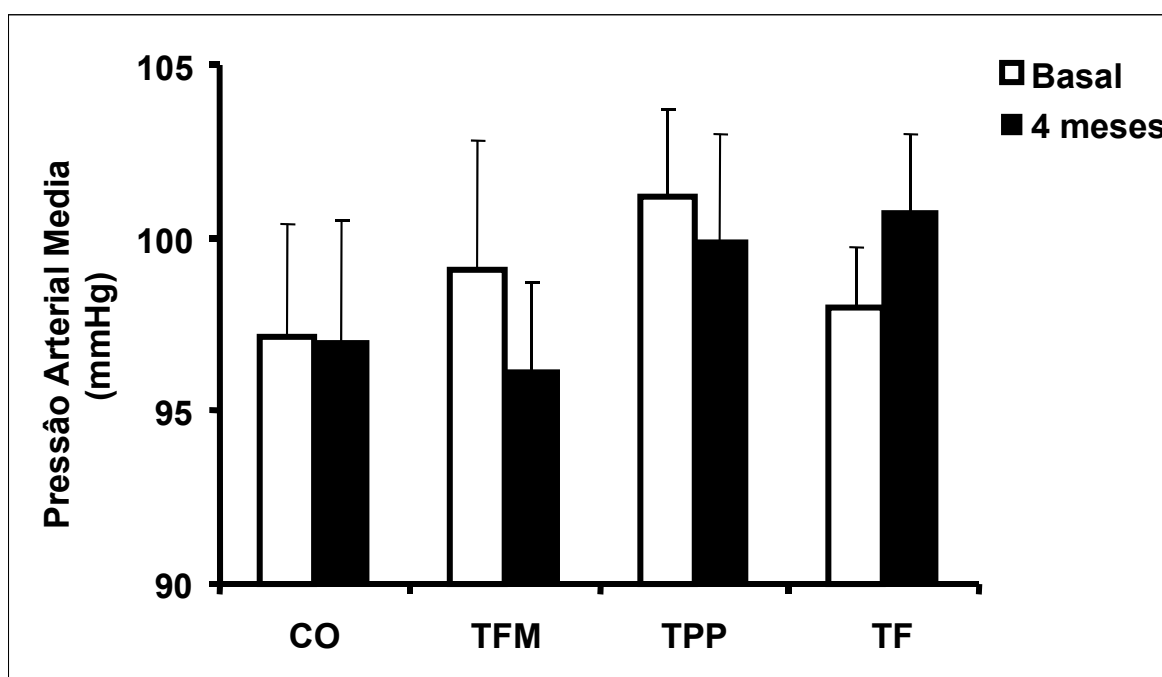


Figura 12 – Pressão arterial média em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após período de quatro meses de intervenção. CO = controle; TFM = treinamento físico moderado; TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico.

4.5 – Atividade nervosa simpática muscular em repouso

Os valores da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) por minuto não apresentaram modificação significativa em nenhum dos grupos. No grupo CO, 11 ± 1 vs. 13 ± 1 dpm ($p=0,33$); no grupo TFM, 20 ± 3 vs. 19 ± 2 dpm ($p=0,74$); no grupo TPP, 17 ± 2 vs. 18 ± 2 dpm ($p=0,50$); no grupo TF, 18 ± 2 vs. 18 ± 2 dpm ($p=0,96$), conforme demonstrado na figura 13. Alguns dos pacientes não tiveram sua ANSM registrada, devido à baixa qualidade do sinal do nervo ou da impossibilidade de se encontrar o feixe nervoso. O número de pacientes utilizados por grupo está representado na tabela 4.5. Em alguns pacientes não foi possível obter um registro de qualidade da ANSM, mesmo após duas tentativas de punção nervosa, em dias diferentes. Após a segunda tentativa optou-se pela realização do exame sem a aquisição da ANSM.

Tabela 4.5 – NÚMERO DE PACIENTES AVALIADOS QUANTO A ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR.

GRUPO	Pacientes (n)
CO	07
TPP	13
TFM	10
TF	15

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TFM – grupo treinamento físico moderado

TF – tratamento farmacológico convencional

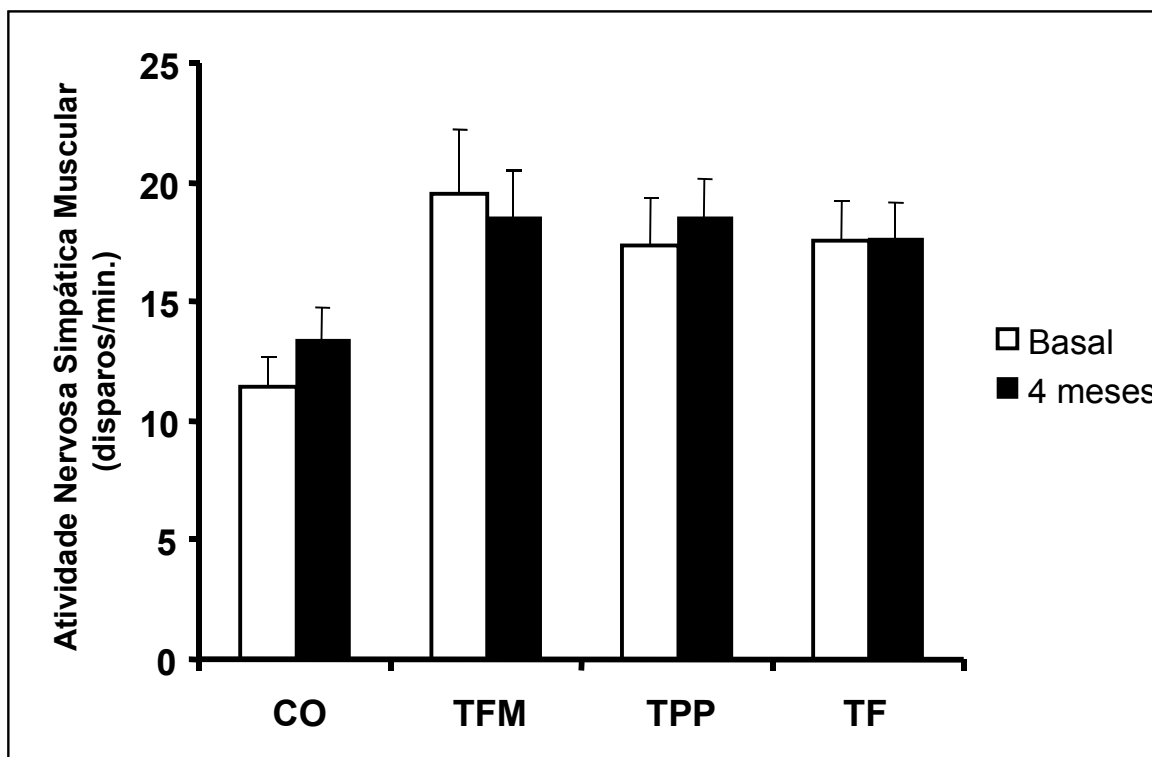


Figura 13 – Atividade nervosa simpática muscular (disparos por minuto) em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental. CO = controle; TFM = treinamento físico moderado, TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico.

Quando analisamos os valores da ANSM e corrigimos os mesmos por 100 batimentos, obtivemos um resultado ligeiramente diferente. No grupo CO observou-se maior ANSM após quatro meses, passando de 17 ± 4 para 30 ± 4 dpm ($P=0,00$). Os demais grupos não apresentaram alterações (figura 14). No grupo TFM, 36 ± 7 vs. 29 ± 3 dpm ($P=0,24$); no grupo TPP, 25 ± 4 vs. 28 ± 3 dpm ($P=0,21$); no grupo TF, 25 ± 4 vs. 27 ± 3 dpm ($P=0,33$). Não houve diferença significativa entre os valores dos deltas entre os grupos ($p > 0,05$).

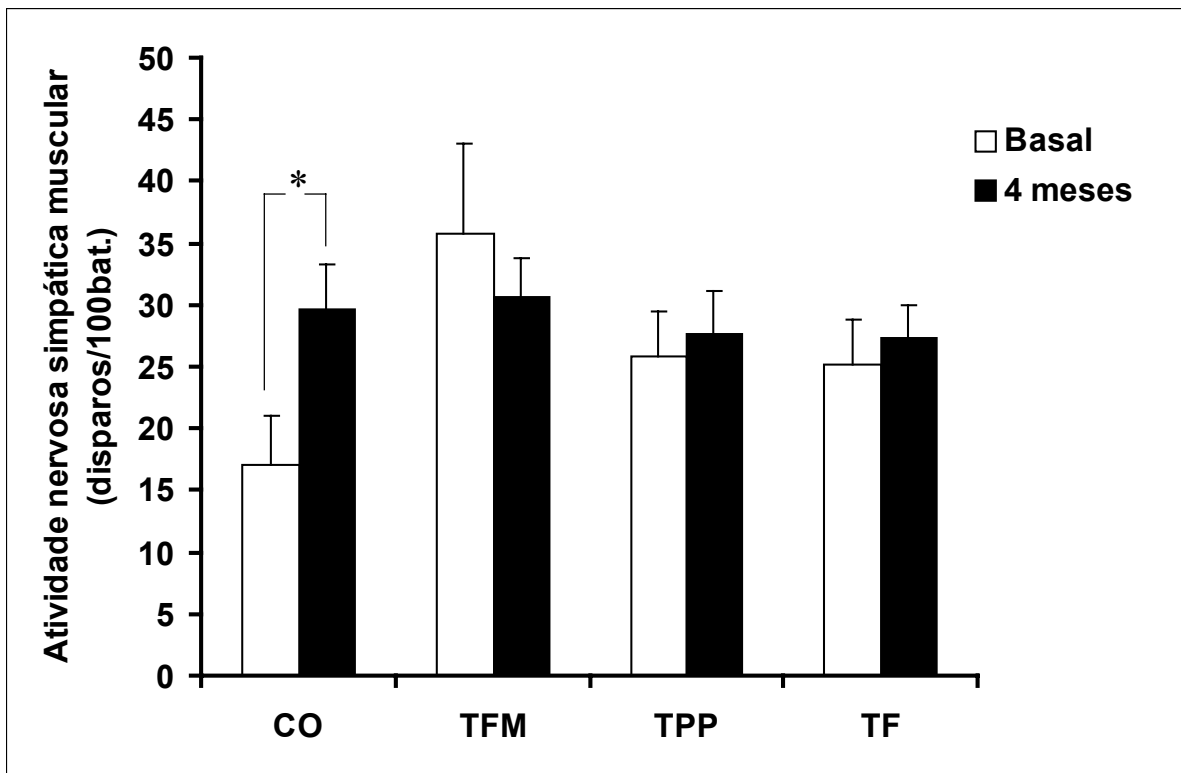


Figura 14 – Atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos, em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de intervenção. * Diferença entre os valores da ANSM/100bat. No grupo CO, pré e pós quatro meses, com $p=0,00$. CO = controle; TFM = treinamento físico moderado, TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico.

4.6 – Sensibilidade barorreflexa para frequência cardíaca e atividade nervosa simpática durante ativação e desativação dos pressoreceptores arteriais.

A tabela 4.6.1 (infusão de fenilefrina) e 4.6.2 (infusão de nitroprussiato de sódio) contém os valores de A e B, obtidos por regressão linear, entre os quatro grupos. Nota-se diferença estatística apenas no grupo TFM, fato que ressalta o efeito positivo do treinamento físico sobre a sensibilidade barorreflexa na população submetida a exercício regular.

Tabela 4.6.1 – VALORES DE A E B OBTIDOS DURANTE A INFUSÃO DE FENILEFRINA, NOS QUATRO GRUPOS, PARA A FC E ANSM

GRUPO (Variável)	INFUSÃO	A (Pré)	A (Pós)	B (Pré)	B (Pós)
CO (FC)	Fenilefrina	-0,8	-0,4	-1,1	0,6
TFM (FC)	Fenilefrina	-0,8	-1,4*†	3,6	3,8
TPP (FC)	Fenilefrina	-1,0	-0,7	2,0	-0,1
TF (FC)	Fenilefrina	-1,0	-0,8	1,1	3,8
CO (ANSM)	Fenilefrina	-0,5	-0,4	2,1	-0,5
TFM (ANSM)	Fenilefrina	-0,5	-1,3*†	-1,6	0,9
TPP (ANSM)	Fenilefrina	-0,4	-0,4	-1,8	-2,1
TF (ANSM)	Fenilefrina	-0,3	-0,1	-1,5	-0,3

*** Diferença dentro do grupo TFM vs. Pré – $p < 0,005$**

† Diferença entre grupos - $p < 0,005$

A = inclinação

B = intercepção

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

FC = frequência cardíaca

CO = grupo controle

TFM = grupo treinamento físico moderado

TPP = grupo treinamento postural passivo

TF = grupo tratamento farmacológico

Tabela 4.6.2 – VALORES DE A E B OBTIDOS DURANTE A INFUSÃO DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO, NOS QUATRO GRUPOS, PARA A FC E ANSM

GRUPO (Variável)	INFUSÃO	A (Pré)	A (Pós)	B (Pré)	B (Pós)
CO (FC)	Nitroprussiato de Na	-1,5	1,0	3,7	1,6
TFM (FC)	Nitroprussiato de Na	-1,2	-2,8*†	-2,3	-1,1
TPP (FC)	Nitroprussiato de Na	-2,1	-2,2	0,4	0,1
TF (FC)	Nitroprussiato de Na	-2,3	-1,6	-1,3	1,5
CO (ANSM)	Nitroprussiato de Na	-1,5	-0,9	-1,5	2,6
TFM (ANSM)	Nitroprussiato de Na	-0,9	-2,7*†	1,0	-2,6
TPP (ANSM)	Nitroprussiato de Na	-2,3	-1,8	2,8	3,2
TF (ANSM)	Nitroprussiato de Na	-3,1	-1,5	-6,8	2,5

* Diferença dentro do grupo TFM vs. Pré – $p < 0,005$

† Diferença entre grupos – $p < 0,005$

A = inclinação

B = intercepção

ANSM = atividade nervosa simpática muscular

FC = frequência cardíaca

CO = grupo controle

TFM = grupo treinamento físico moderado

TPP = grupo treinamento postural passivo

TF = grupo tratamento farmacológico

4.6.1 – Sensibilidade barorreflexa do grupo CO

A sensibilidade barorreflexa do grupo CO não apresentou alterações significativas após período de quatro meses. Os valores de A e B durante as infusões estão descritos nas tabelas 4.6.1 e 4.6.2. O comportamento do barorreflexo para a FC está demonstrado na figura 15. O comportamento do barorreflexo para a ANSM está demonstrado na figura 16.

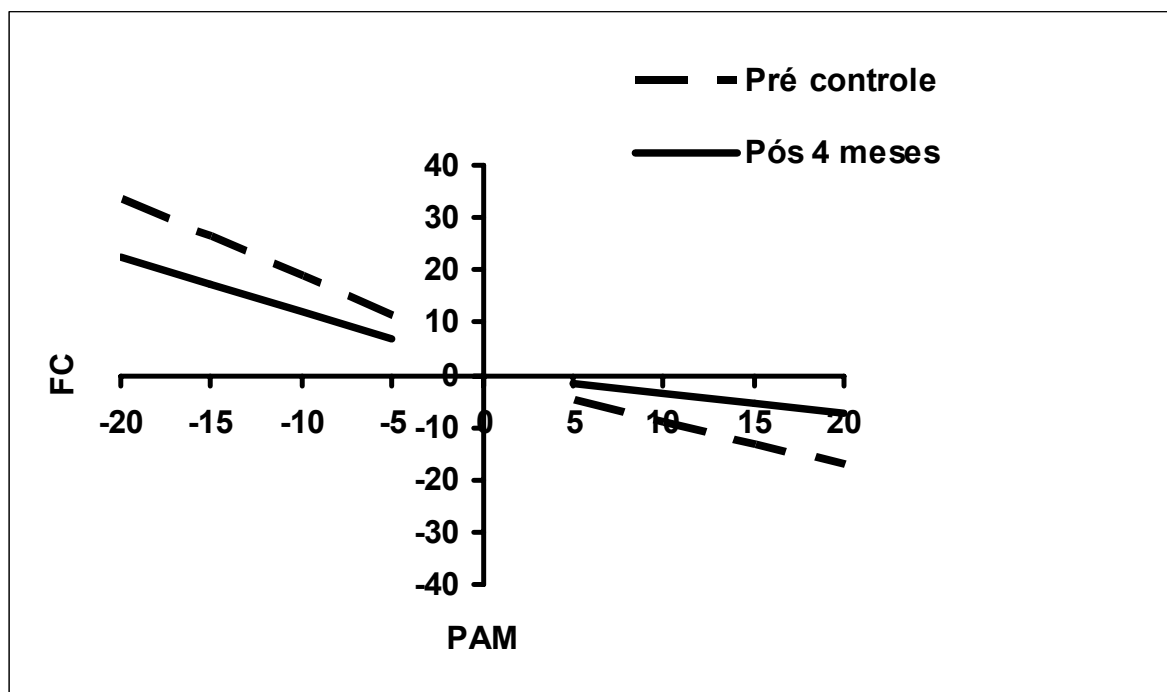


Figura 15 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo CO durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

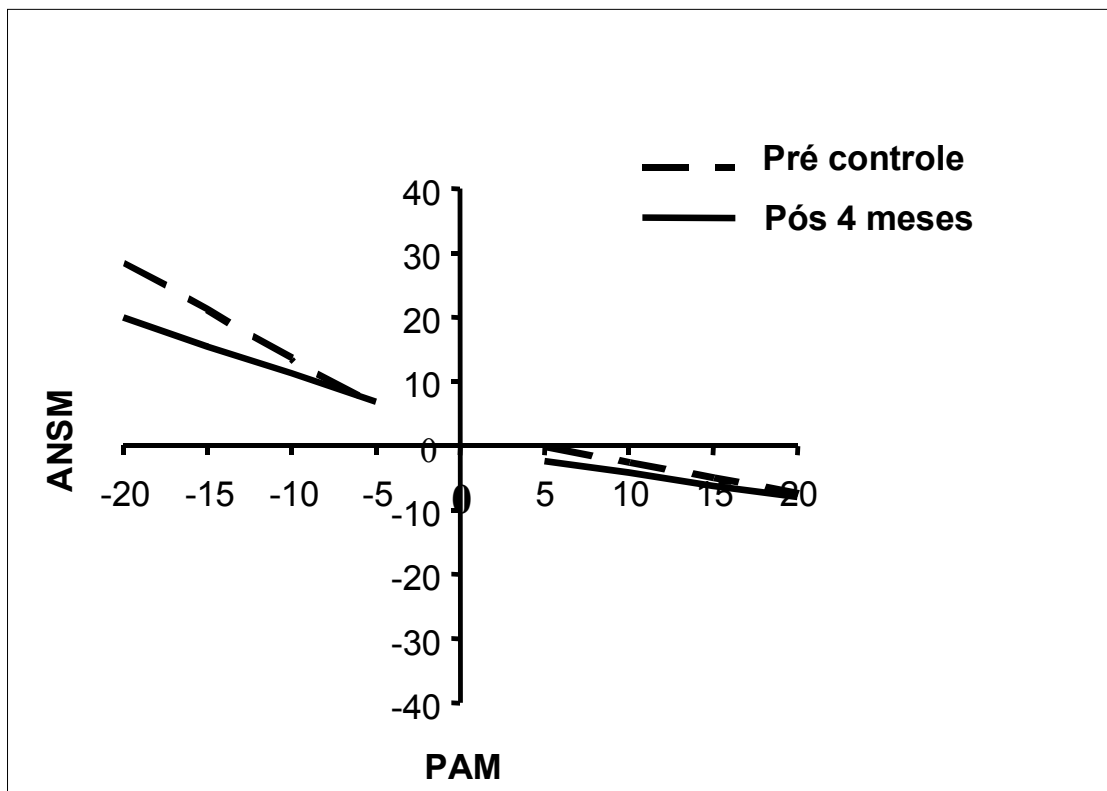


Figura 16 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo CO durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; PAM = pressão arterial média

4.6.2 - Sensibilidade barorreflexa do grupo TFM

A sensibilidade barorreflexa do grupo TFM apresentou melhora significativa após o período de quatro meses de treinamento físico. Os valores de A e B durante as infusões estão descritos nas tabelas 4.6.1 e 4.6.2. O comportamento do barorreflexo para a FC está demonstrado na figura 17. O comportamento do barorreflexo para a ANSM está demonstrado na figura 18.

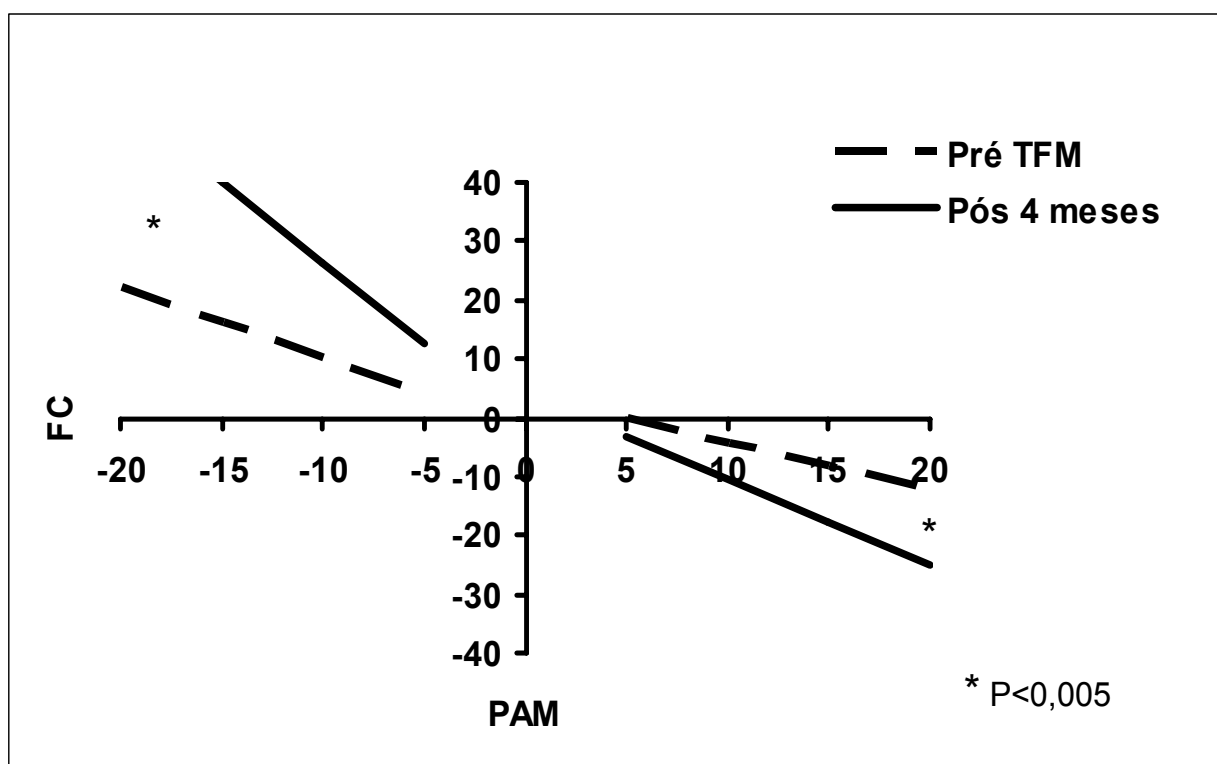


Figura 17 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TFM durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato, demonstrando aumento da resposta para aumentos e quedas da PA. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

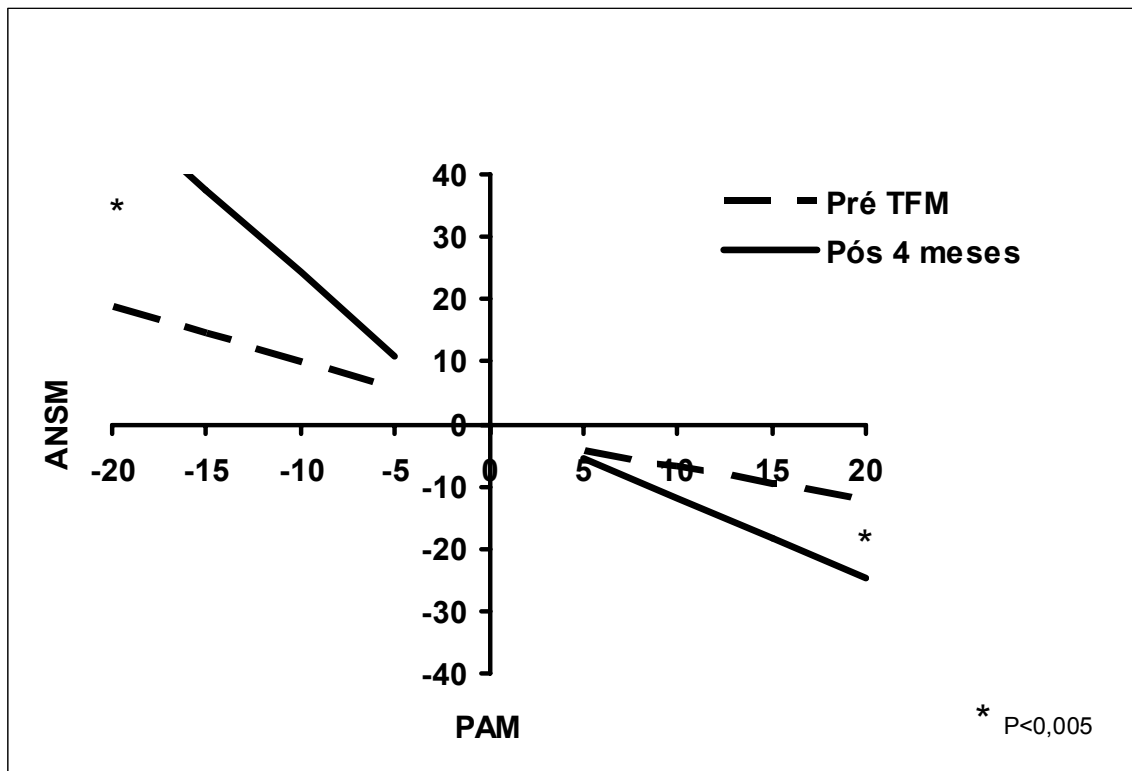


Figura 18 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TFM durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato, demonstrando aumento da resposta para aumentos e quedas da PA. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; PAM = pressão arterial média

4.6.3 - Sensibilidade barorreflexa do grupo TPP

A sensibilidade barorreflexa do grupo TPP não apresentou alterações significantes após período de quatro meses. Os valores de A e B durante as infusões estão descritos nas tabelas 4.6.1 e 4.6.2. O comportamento do barorreflexo para a FC está demonstrado na figura 19. O comportamento do barorreflexo para a ANSM está demonstrado na figura 20.

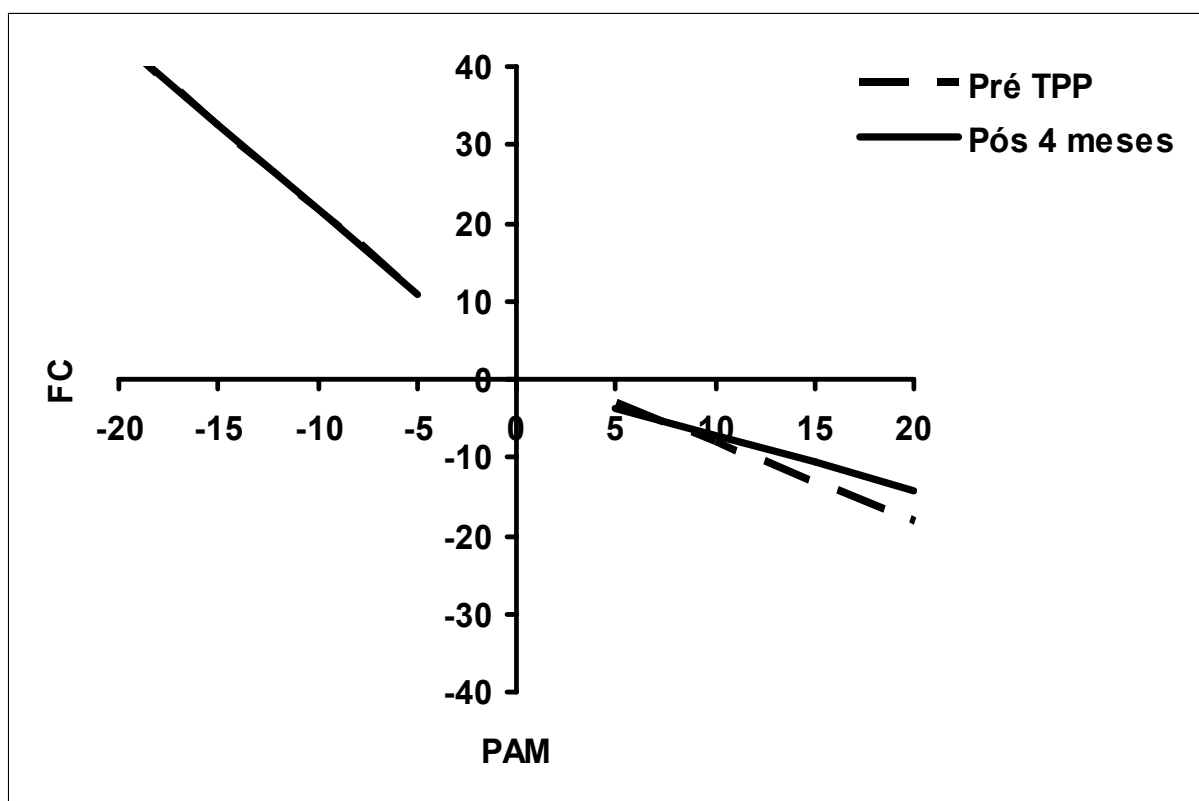


Figura 19 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TPP durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

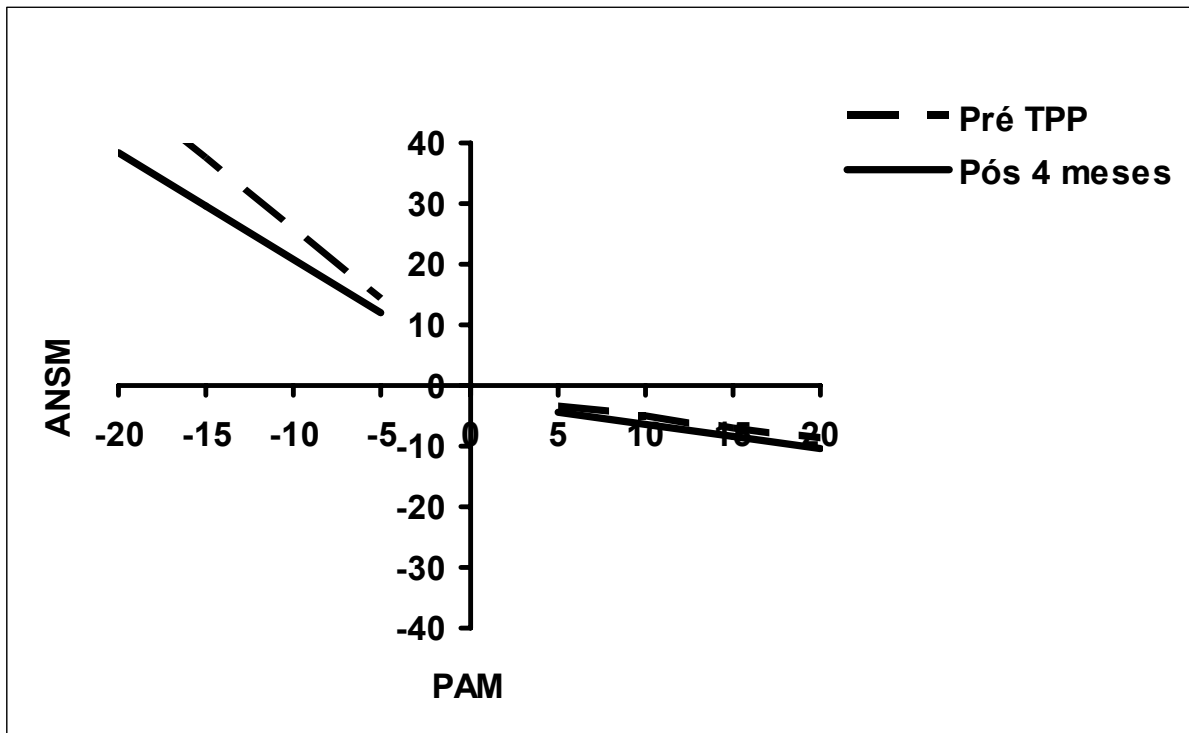


Figura 20 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TPP durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; PAM = pressão arterial média

4.6.4 - Sensibilidade barorreflexa do grupo TF

A sensibilidade barorreflexa do grupo TF também não apresentou alterações significantes após período de quatro meses. Os valores de A e B durante as infusões estão descritos nas tabelas 4.6.1 e 4.6.2. O comportamento do barorreflexo para a FC está demonstrado na figura 21. O comportamento do barorreflexo para a ANSM está demonstrado na figura 22.

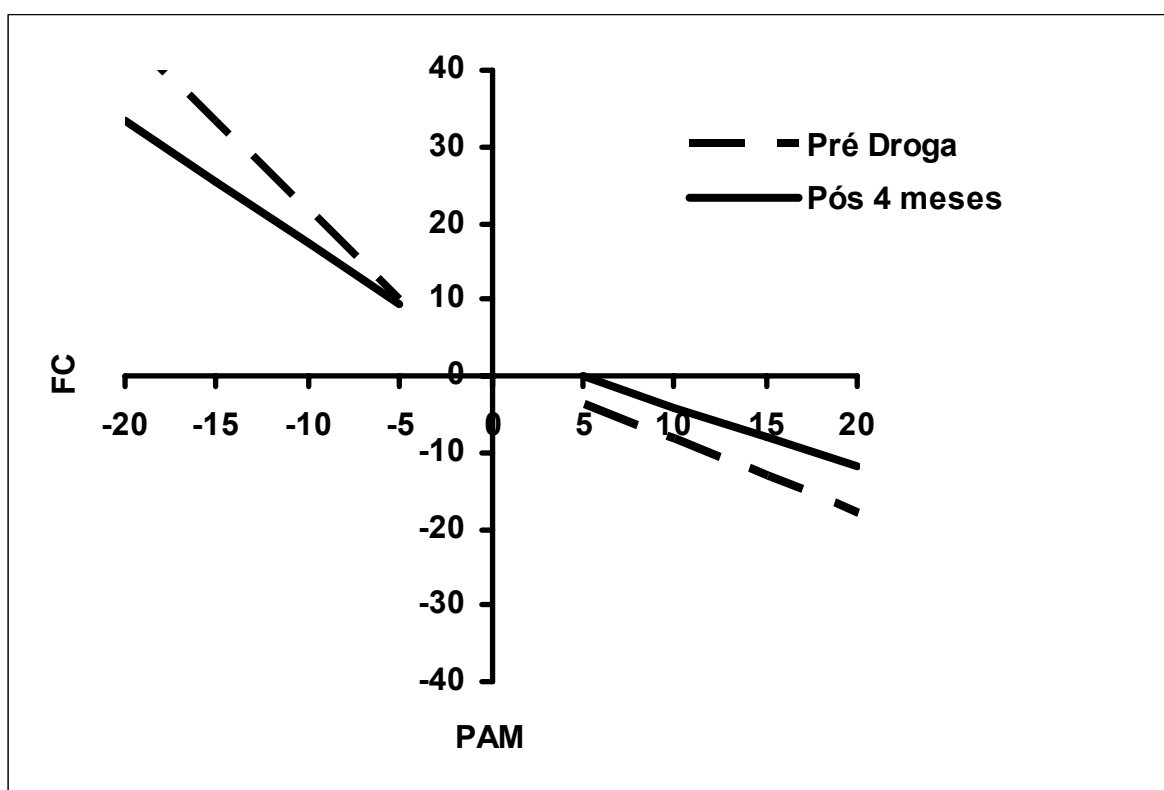


Figura 21 – Sensibilidade barorreflexa para FC do grupo TF durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

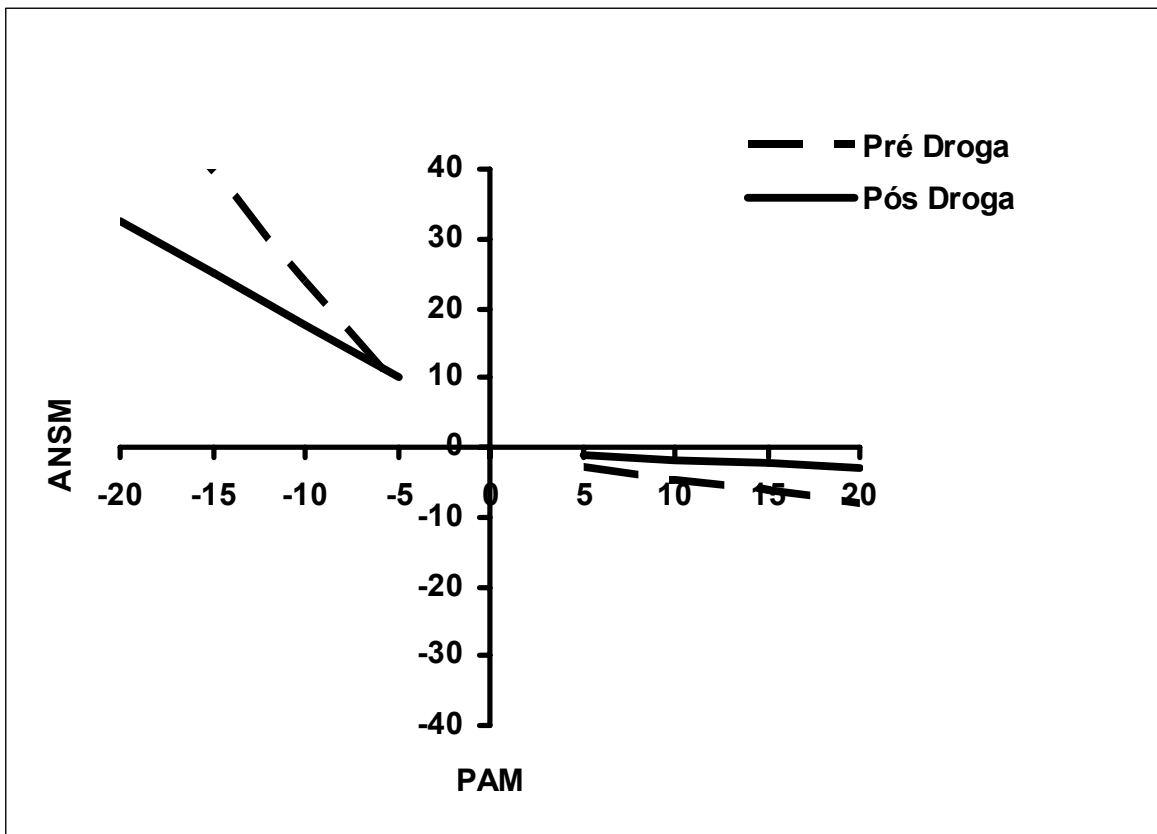


Figura 22 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM do grupo TF durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; PAM = pressão arterial média

4.6.5 - Sensibilidade barorreflexa dos quatro grupos após quatro meses de protocolo

Quando unimos os gráficos dos quatro grupos em um único, podemos observar o comportamento da FC (Figura 23) e da ANSM (Figura 24), em resposta ao aumento e queda da pressão arterial. Observamos a melhor resposta do grupo TFM, quando comparado aos outros grupos, indicando melhora na sensibilidade barorreflexa após treinamento físico moderado.

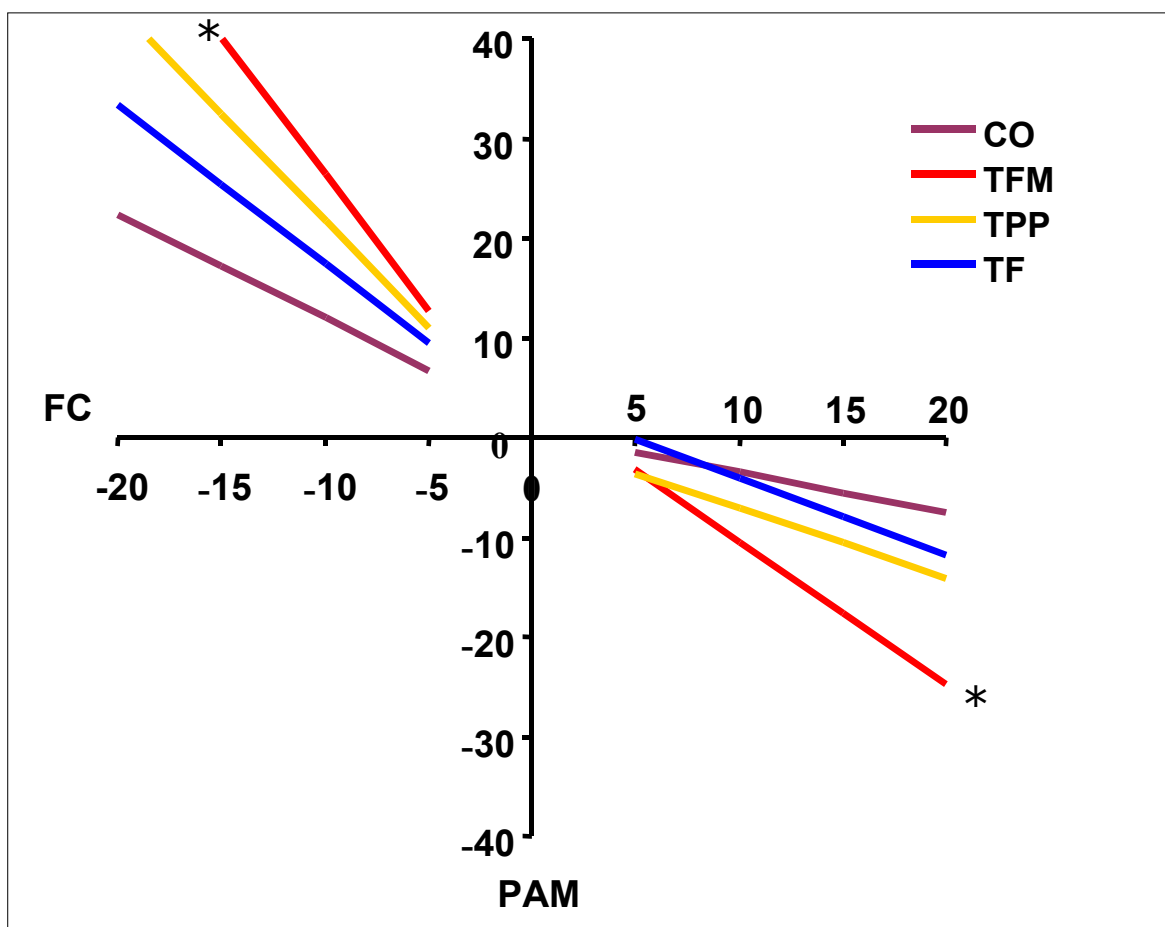


Figura 23 – Sensibilidade barorreflexa para FC dos quatro grupos durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, após quatro meses de intervenção. *Diferença entre o grupo TFM e os grupos restantes ($p < 0,005$). FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média

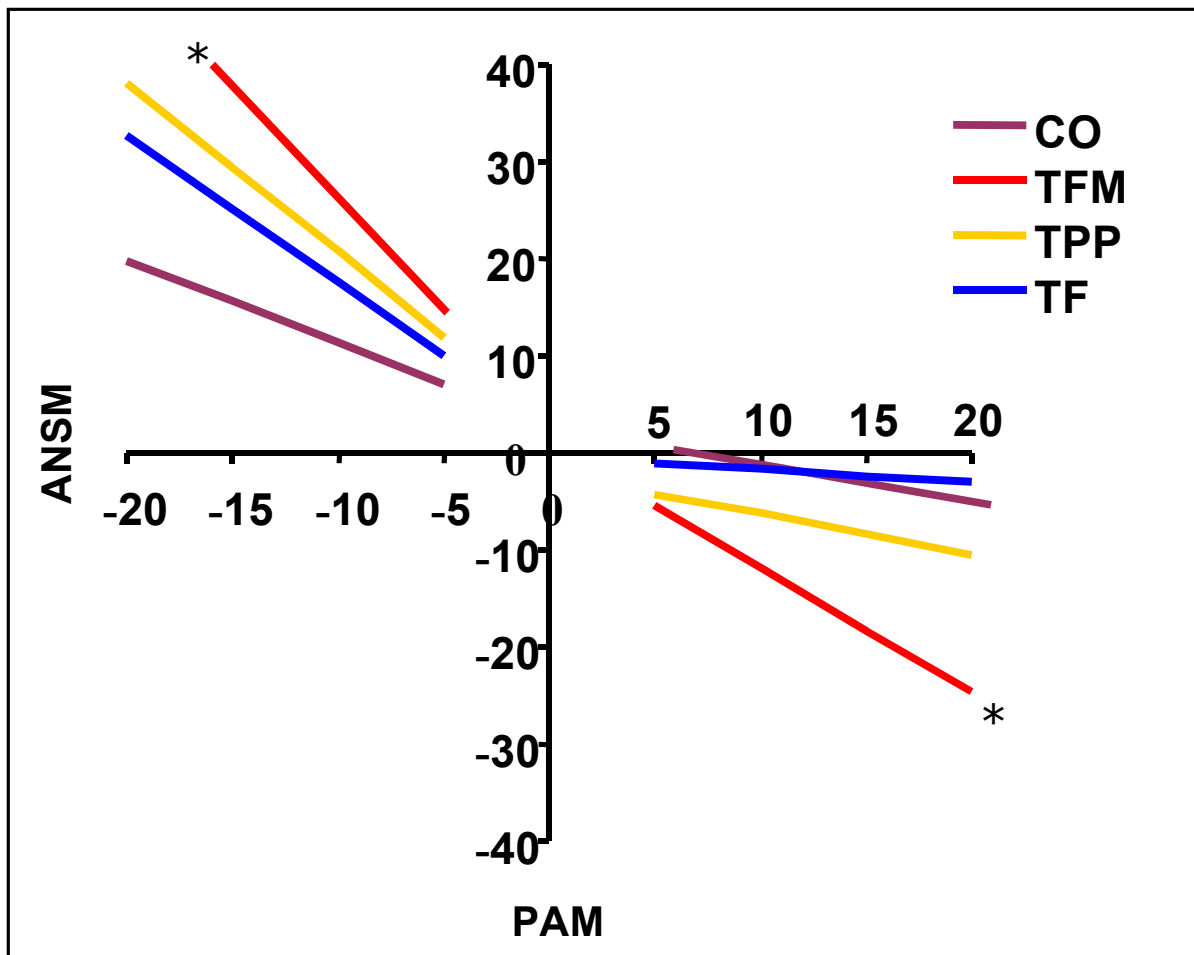


Figura 24 – Sensibilidade barorreflexa para ANSM dos quatro grupos durante infusão contínua de doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, após quatro meses de intervenção. *Diferença entre o grupo TFM e os grupos restantes ($p < 0,005$). ANSM = atividade nervosa simpática muscular; PAM = pressão arterial média

4.7 – Índices de ansiedade (IDATE)

Os indicadores de ansiedade, obtidos através do questionário IDATE, diminuíram de maneira significativa nos três grupos submetidos a intervenções (figura 25). O grupo CO não apresentou diferença significativa, passando de 57 ± 2 para 51 ± 4 pontos ($p=0,14$). No grupo TFM, diminuiu de 52 ± 3 para 40 ± 4 pontos ($p=0,03$) e no grupo TPP, de 50 ± 3 para 44 ± 2 pontos ($p=0,03$). No grupo TF, houve redução de 57 ± 2 para 48 ± 3 pontos ($p=0,00$). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,56$). Na avaliação de ansiedade, alguns pacientes não responderam ao questionário. O número final de pacientes incluídos em cada grupo foi:

- Grupo CO: 08 pacientes,
- Grupo TFM: 07 pacientes,
- Grupo TPP: 10 pacientes,
- Grupo TF: 14 pacientes.

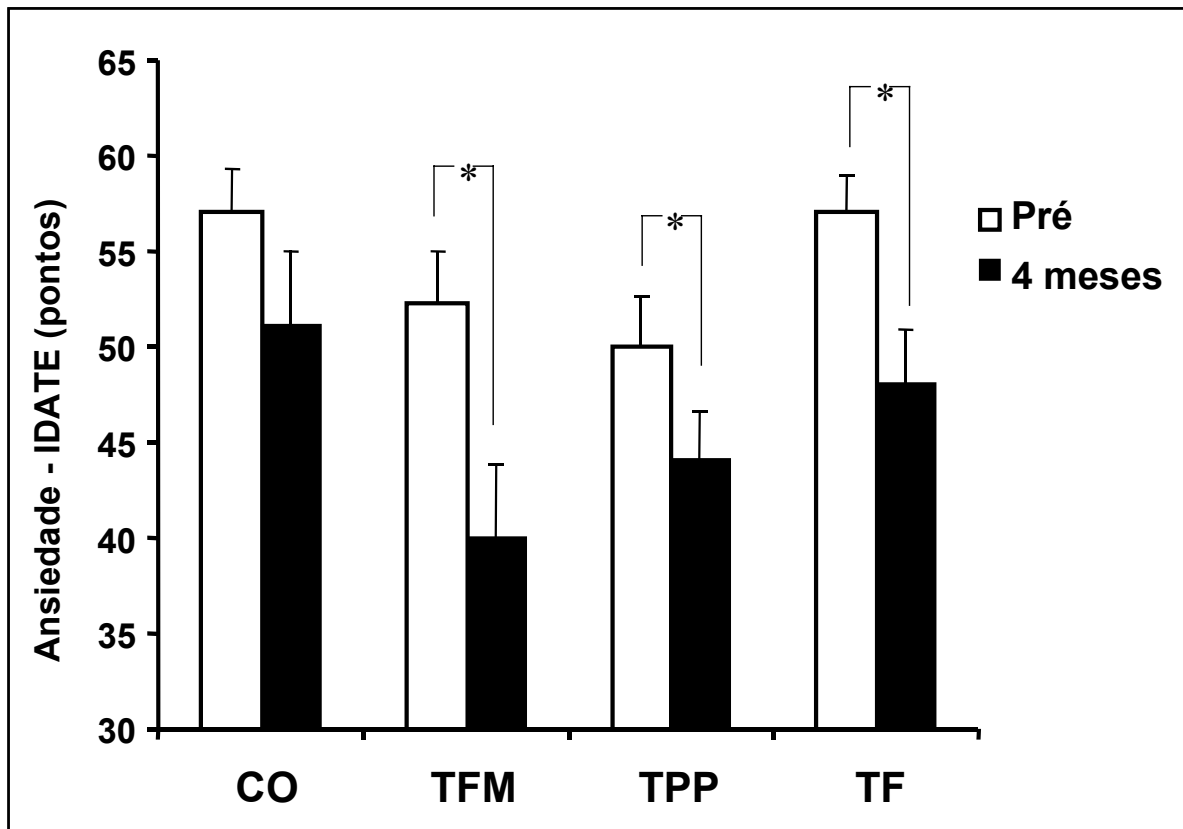


Figura 25 – Valores de ansiedade obtidos por questionário IDATE em indivíduos com síncope neurocardiogênica, antes e após quatro meses de protocolo experimental. * Diferença dentro dos grupos TFM, TPP e TF ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,56$). CO = controle; TFM = treinamento físico moderado; TPP = treinamento postural passivo; TF = tratamento farmacológico

4.8 – Resposta ao teste de inclinação diagnóstico

Todos os indivíduos realizaram um teste de inclinação diagnóstico. Não foram evidenciadas diferenças nos tipos de resposta entre os grupos ($p=0,69$). Os resultados estão descritos na tabela 4.8. A porcentagem está evidenciada na figura 26.

Tabela 4.8 – RESPOSTA AO TESTE DE INCLINAÇÃO DIAGNÓSTICO NOS QUATRO GRUPOS.

GRUPO	Cardioinibitória	Mista	Vasodepressora	SPOT	Total
CO	01	04	02	02	09
TFM	03	06	00	02	11
TF	03	09	03	05	20
TPP	03	08	01	02	14

CO = grupo controle

TFM = grupo treinamento físico moderado

TPP = grupo treinamento postural passivo

TF = grupo tratamento farmacológico convencional

SPOT = síndrome postural ortostática taquicardizante

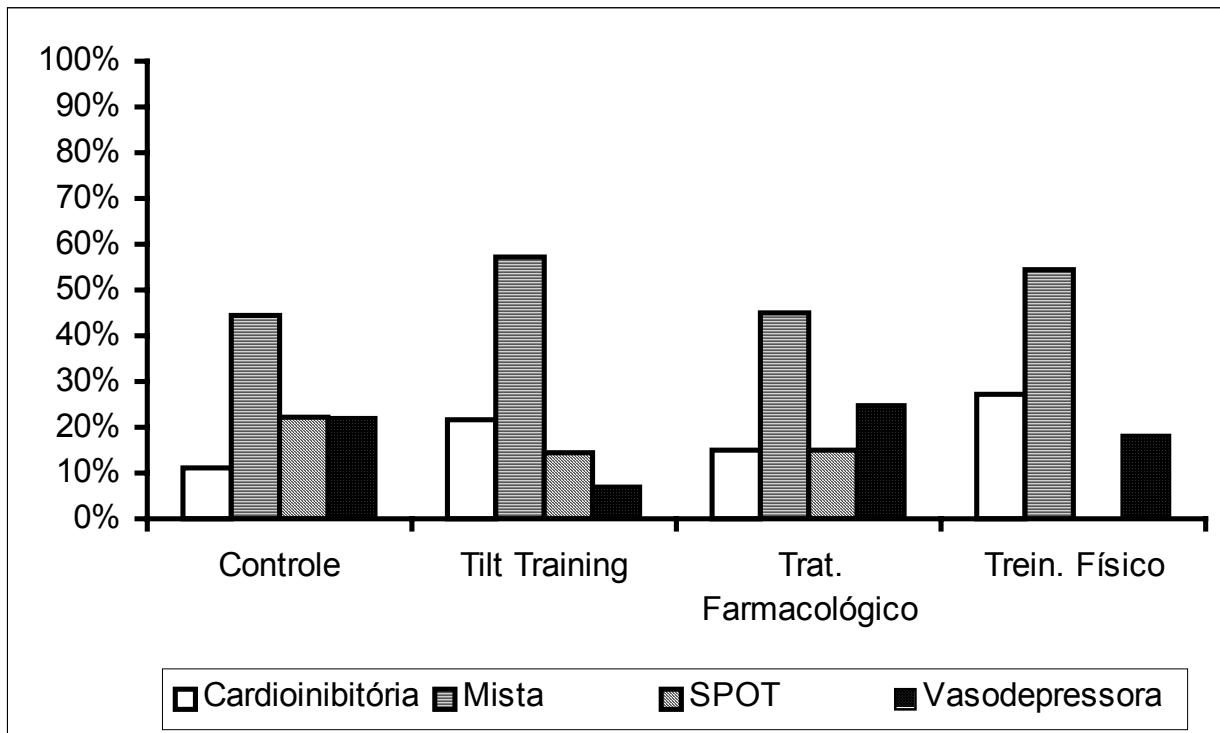


Figura 26 – Resposta ao teste de inclinação diagnóstico. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,66$).

4.9 - Resposta ao teste de inclinação após quatro meses de protocolo

Após quatro meses de seguimento, os indivíduos realizaram um novo teste de inclinação. Não foi possível estabelecer, de maneira significativa, diferenças nos tipos de resposta entre os grupos ($p=0,34$). Nota-se um aumento na incidência das respostas negativas ao teste nos grupos TPP, TF e TFM, fato não observado no grupo CO. Os resultados estão descritos na tabela 4.9. A porcentagem está evidenciada na figura 27.

Tabela 4.9 – RESPOSTA AO TESTE DE INCLINAÇÃO APÓS QUATRO MESES DE INTERVENÇÃO, NOS QUATRO GRUPOS.

GRUPO	Cardioinibitória	Mista	Vasodepressora	SPOT	Negativa	Total
CO	01	04	02	01	01	09
TFM	01	03	03	00	04	11
TF	01	06	04	02	07	20
TPP	01	02	01	00	10	14

CO = grupo controle

TFM = grupo treinamento físico moderado

TPP = grupo treinamento postural passivo

TF = grupo tratamento farmacológico convencional

SPOT = síndrome postural ortostática taquicardizante

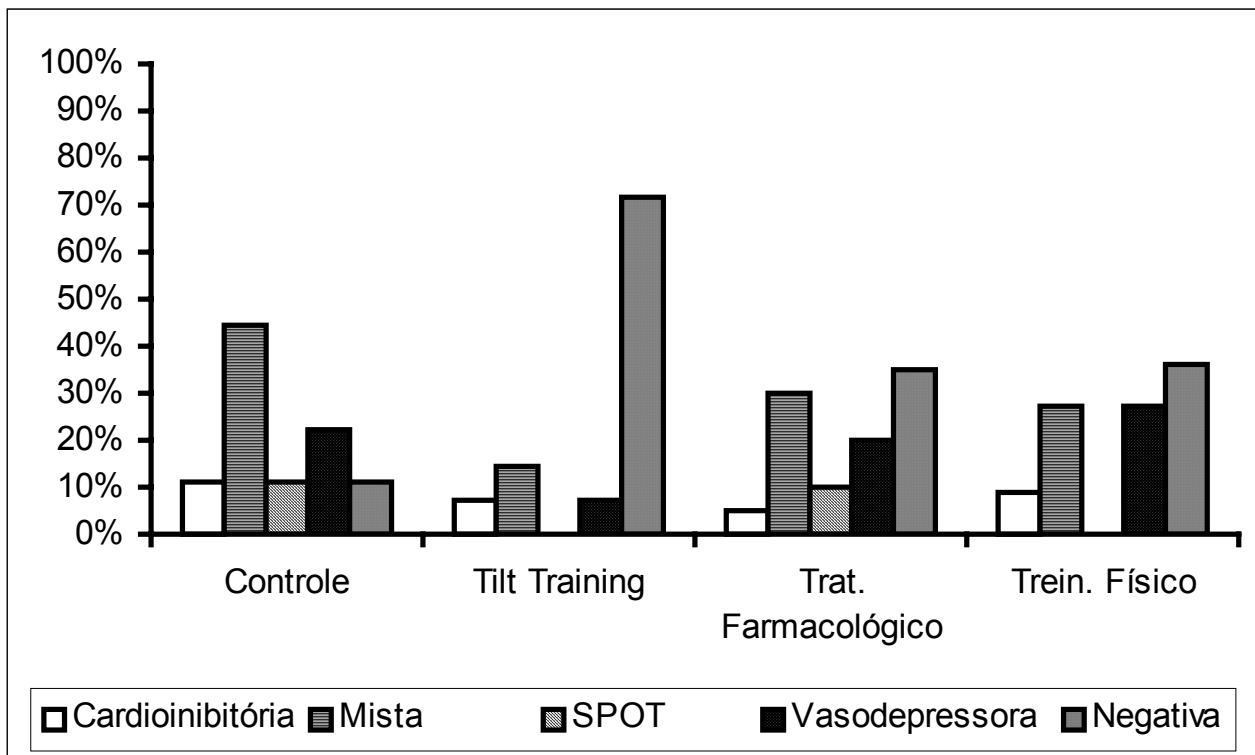


Figura 27 – Resposta dos grupos ao teste de inclinação após quatro meses.

4.10 – Tempo médio até a primeira síncope

Com relação ao tempo médio decorrido até o primeiro episódio de síncope, os resultados demonstraram uma tendência à vantagem no grupo TPP, quando comparado aos outros. Um único paciente do grupo TPP apresentou recorrência aos 34 meses. No grupo TFM, o tempo foi em média 10 ± 3 meses. Os grupos restantes apresentaram os seguintes resultados: Grupo CO, 5 ± 1 mês e grupo TF, 4 ± 1 mês. Os resultados estão expostos na figura 28.

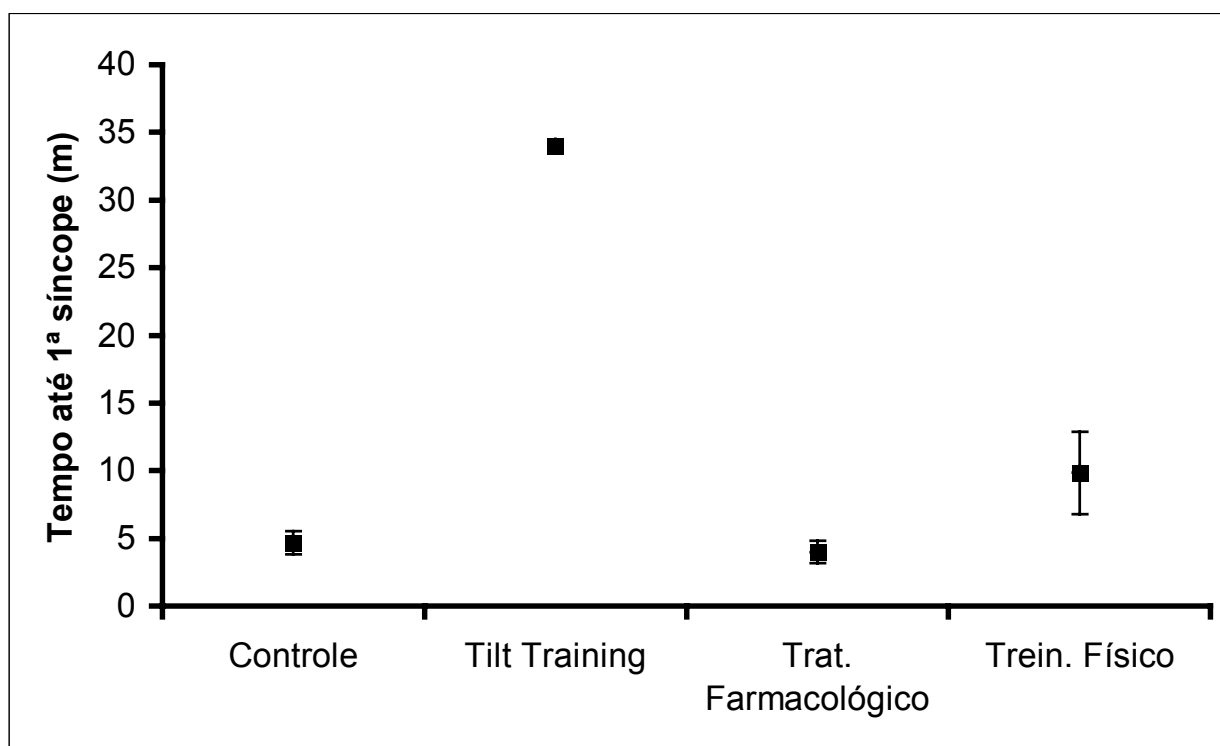


Figura 28 – Tempo médio para ocorrência do 1º episódio de síncope durante o seguimento do protocolo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,16$).

4.11 - Recorrência de síncope por grupo após as intervenções

Os valores relativos à ocorrência de síncope nos grupos estão expostos na tabela 4.11. Todos os pacientes apresentaram diminuição significativa no número de síncope após o período de acompanhamento.

Tabela 4.11 – NÚMERO DE SÍNCOPES POR GRUPO ANTES E APÓS AS INTERVENÇÕES.

GRUPO	PRÉ	PÓS	Δ	*p
CO (n=9)	2,9±0,6	0,9±0,2*	2,0	0,0000
TPP (n=14)	3,9±0,7	0,1±0,1*	3,8	0,0001
TFM (n=11)	4,4±0,6	1,1±0,4*	3,3	0,0020
TF (n=20)	5,2±0,7	1,1±0,5*	4,1	0,0001

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TFM – grupo treinamento físico moderado

TF – tratamento farmacológico convencional

4.12 – Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o sexo

Quando comparamos a probabilidade livre de recorrência de síncofes na amostra estudada (figura 29), de acordo com o sexo, não obtivemos diferença significativa durante o seguimento ($p=0,20$).

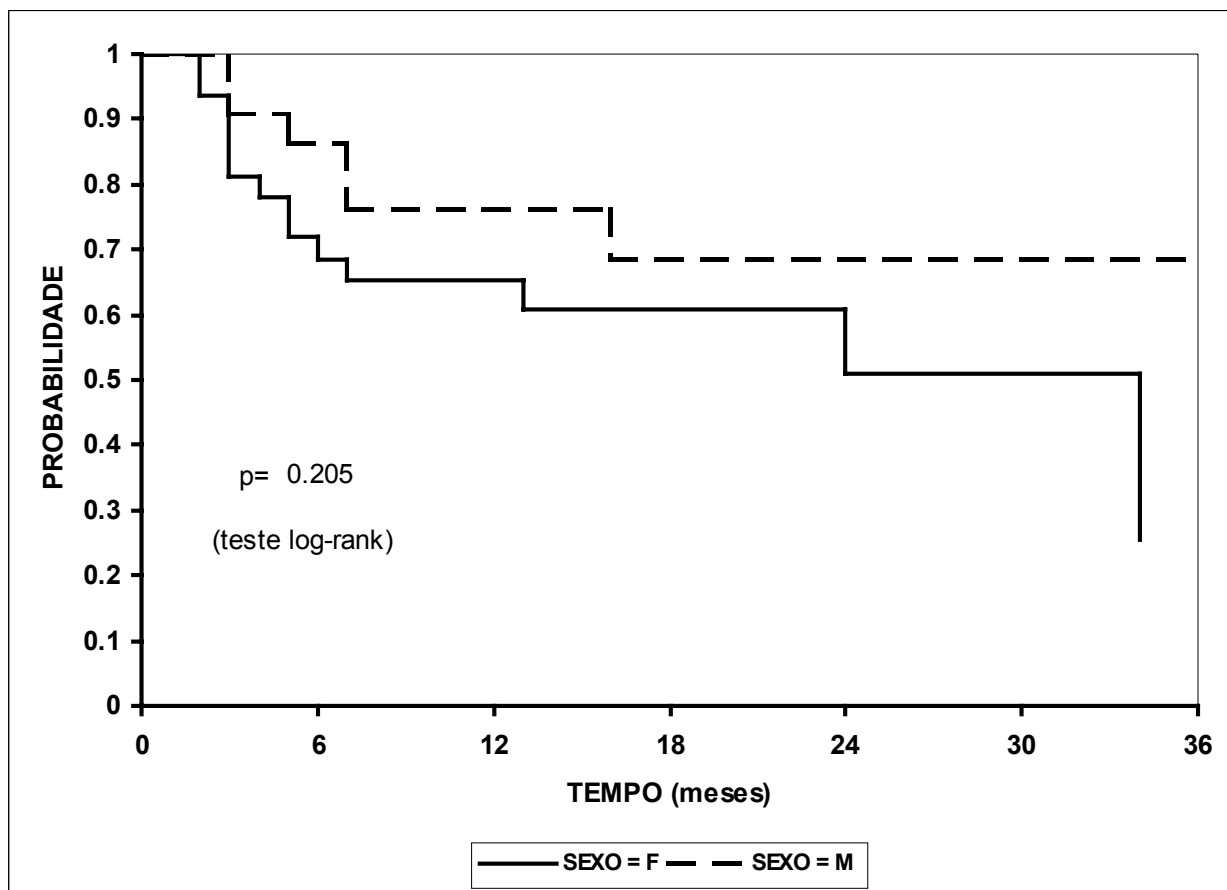


Figura 29 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o sexo, durante o seguimento do protocolo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,20$)

4.13 – Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com a idade

Ao compararmos a probabilidade livre de recorrência de síncofes na amostra estudada, de acordo com a idade (figura 30), assumindo uma idade maior do que vinte anos como corte, não obtivemos diferença significativa entre os grupos, durante o seguimento ($p=0,47$).

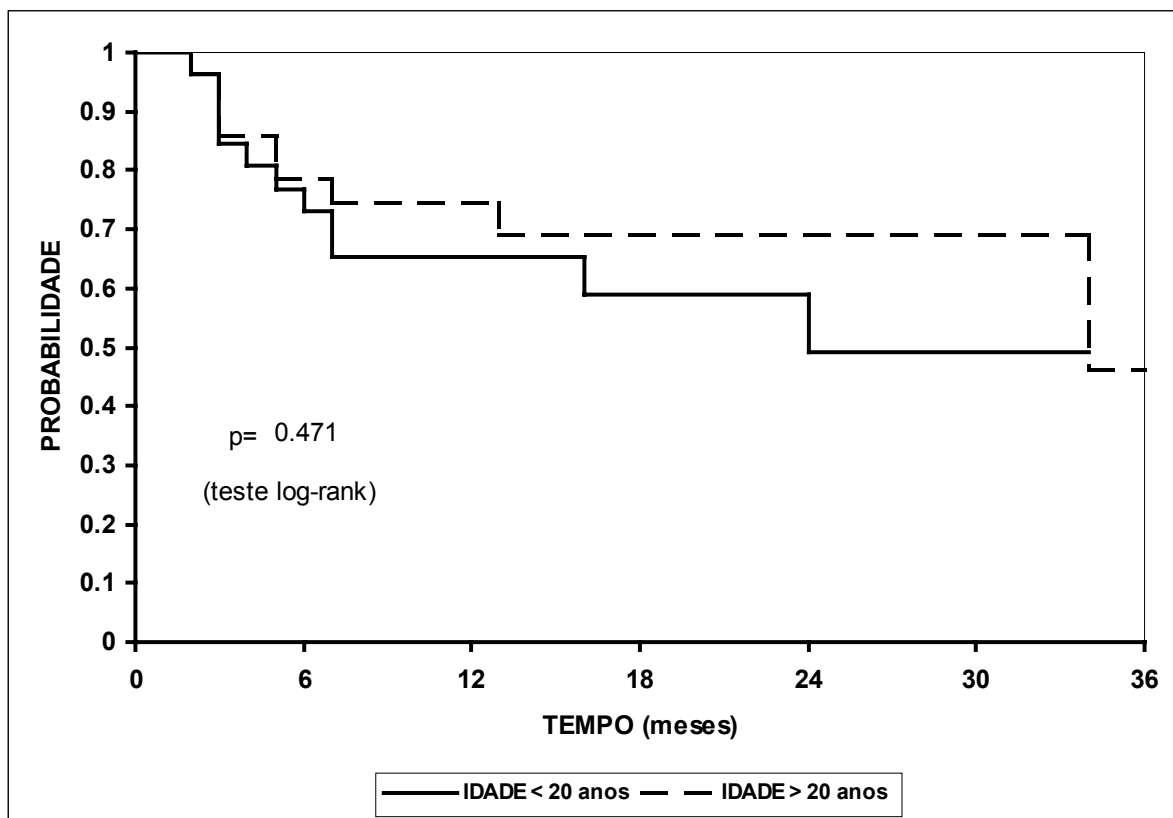


Figura 30 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com a idade, durante o seguimento do protocolo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,47$).

4.14 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o teste de inclinação diagnóstico.

Ao compararmos a probabilidade livre de recorrência de síncofes na amostra estudada, de acordo com o teste de inclinação diagnóstico, encontramos diferença significativa, com $p=0,006$. O grupo com resposta vasodepressora mostrou pior prognóstico quando comparado aos outros grupos. Utilizando a Regressão de Cox, mostrou-se que pacientes com resposta vasodepressora apresentaram 4,5 vezes maior chance de recorrência, independentemente do tratamento realizado.

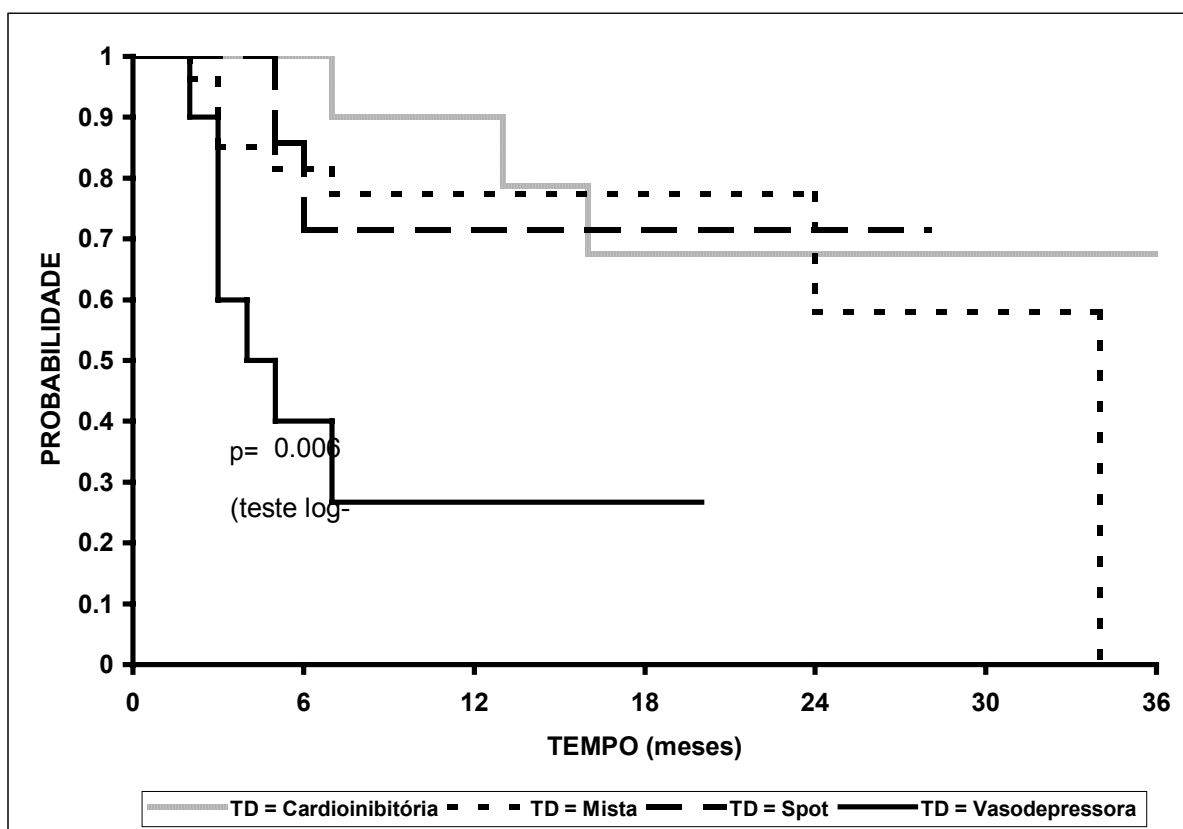


Figura 31 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o teste de inclinação diagnóstico, durante o seguimento do protocolo. Foi observada diferença significativa entre os grupos, evidenciando um pior prognóstico no grupo com resposta vasodepressora ($p=0,006$)

4.15 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com as diferentes intervenções aplicadas.

A recorrência de sintomas apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,002$). O grupo TPP mostrou resultado superior aos outros grupos, e o grupo CO, o pior resultado. Os resultados relativos à recorrência estão descritos na figura 32. Ao compararmos o grupo CO com os demais grupos, utilizando a Regressão de Cox, observamos um fator protetor de 23 vezes menor chance de síncope no grupo TPP ($p=0,006$). Ao compararmos o grupo CO com o grupo TF, encontramos um fator protetor da intervenção de 4,5 vezes menor chance de síncope nesse grupo ($P=0,01$). Por fim, o grupo TFM não apresentou diferença estatística, quando comparado ao grupo CO, no que diz respeito à recorrência de síncope ($p=0,33$). O grupo TPP foi também estatisticamente superior ao grupo TFM ($p=0,02$) em relação à recorrência de síncope. Não foi possível estabelecer diferença significativa entre os grupos TPP e TF ($p=0,13$).

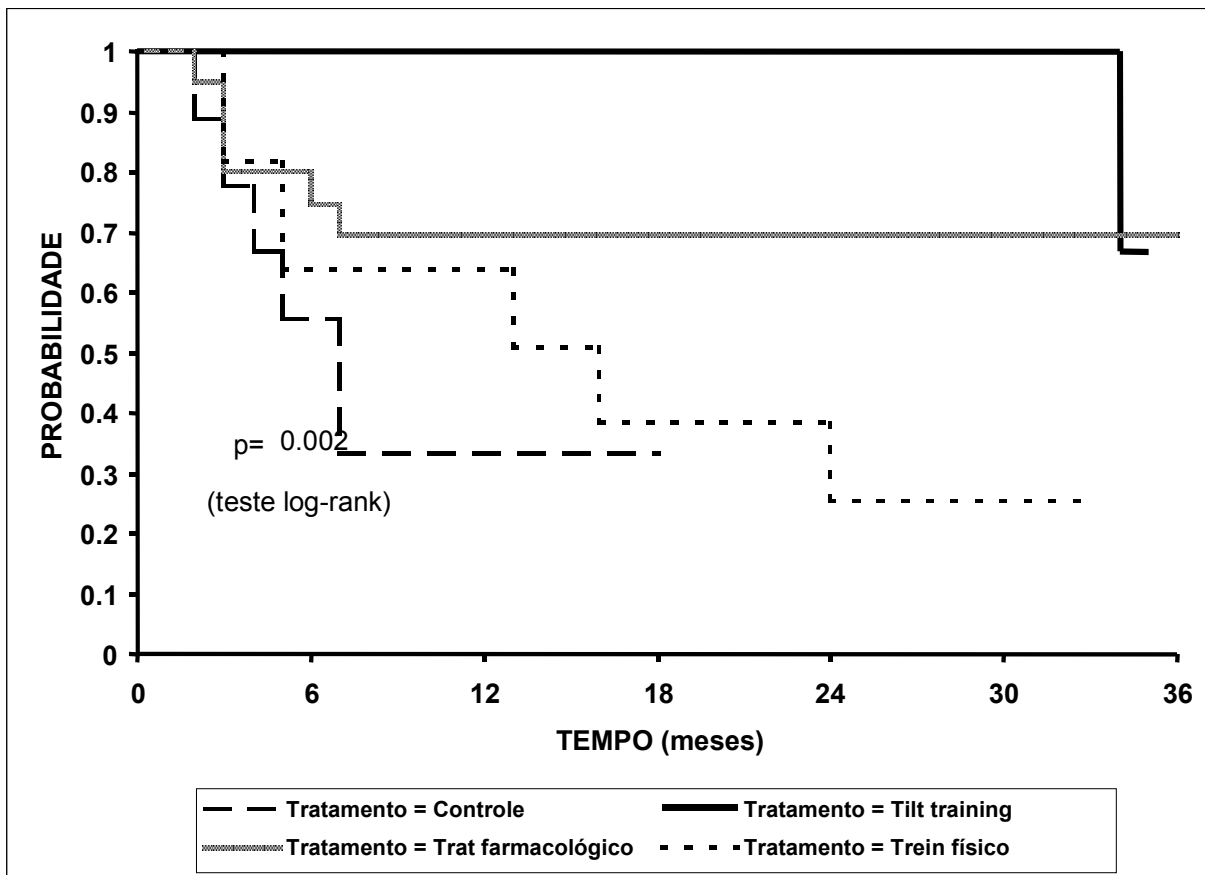


Figura 32 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o grupo, durante o seguimento do protocolo. Foi observada diferença significativa entre os grupos, evidenciando o melhor desempenho do grupo TPP (P=0,002)

4.16 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com a resposta ao teste de inclinação após quatro meses.

Quando analisamos a probabilidade livre de recorrência, em relação ao resultado do teste de inclinação realizado após quatro meses, observamos uma tendência à maior recorrência no grupo que manteve teste positivo, quando comparado ao grupo com resposta negativa ($p=0,09$). As curvas estão descritas na figura 33.

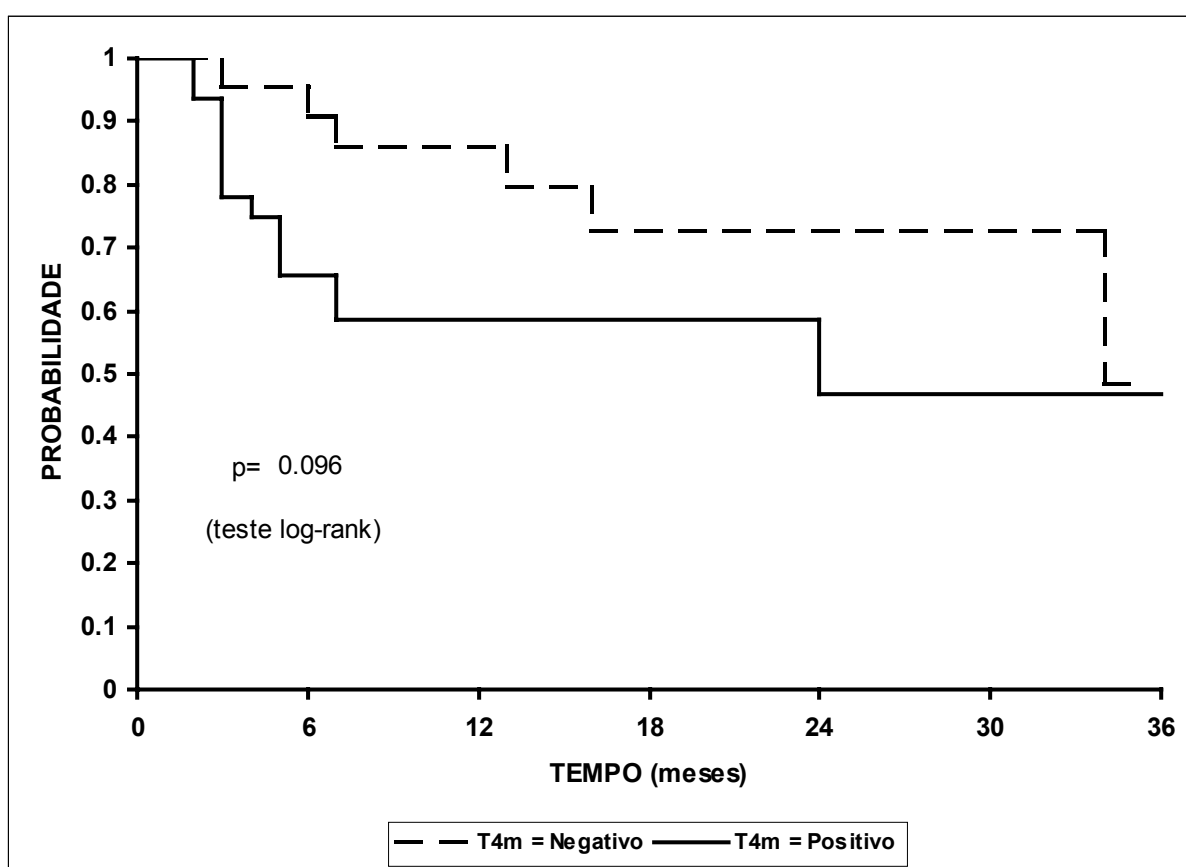


Figura 33 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com a resposta do teste de inclinação após quatro meses, durante o seguimento do protocolo. Foi observada tendência de pior prognóstico no grupo com teste positivo ($P=0,09$)

4.17 – Número de síncope antes e após as intervenções.

4.17.1 - Número de síncope antes das intervenções.

O número de síncope antes das intervenções era semelhante entre os grupos ($p=0,22$). Os valores são demonstrados na tabelas 4.17.1 e as porcentagens, na figura 34.

Tabela 4.17.1 – NÚMERO DE PACIENTES E NÚMERO DE SÍNCOPES ANTES DAS INTERVENÇÕES, POR GRUPO.

No. de Síncope	CO*	TPP*	TF*	TFM*	TOTAL
1-3	07	10	09	04	30
>3	02	04	11	07	24
Total	09	14	20	11	54

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TF – grupo tratamento farmacológico

TFM – grupo treinamento físico moderado

*** $p=0,22$**

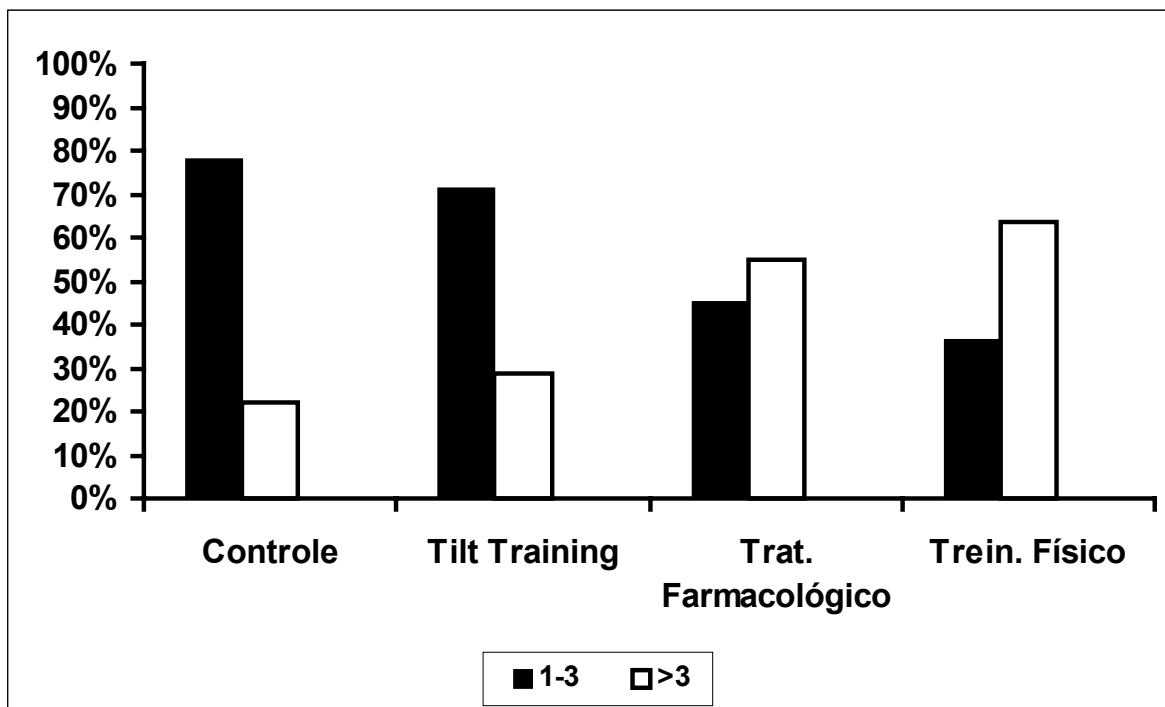


Figura 34 – Porcentagem de síncope prévias

4.17.2 – Número de síncope após as intervenções.

Após as intervenções ocorreu diferença em relação ao número de síncope entre os grupos ($p=0,01$). Os resultados estão descritos na tabela 4.17.2 e as porcentagens, na figura 35.

Tabela 4.17.2 – NÚMERO DE PACIENTES E NÚMERO DE SÍNCOPES APÓS AS INTERVENÇÕES, POR GRUPO.

No. de Síncopes	CO*	TPP*	TF*	TFM*	TOTAL
1-3	06	01	05	06	18
>3	00	00	01	01	02
Negativa	03	13	14	04	34
Total	09	14	20	11	54

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TF – grupo tratamento farmacológico

TFM – grupo treinamento físico moderado

*p=0,01

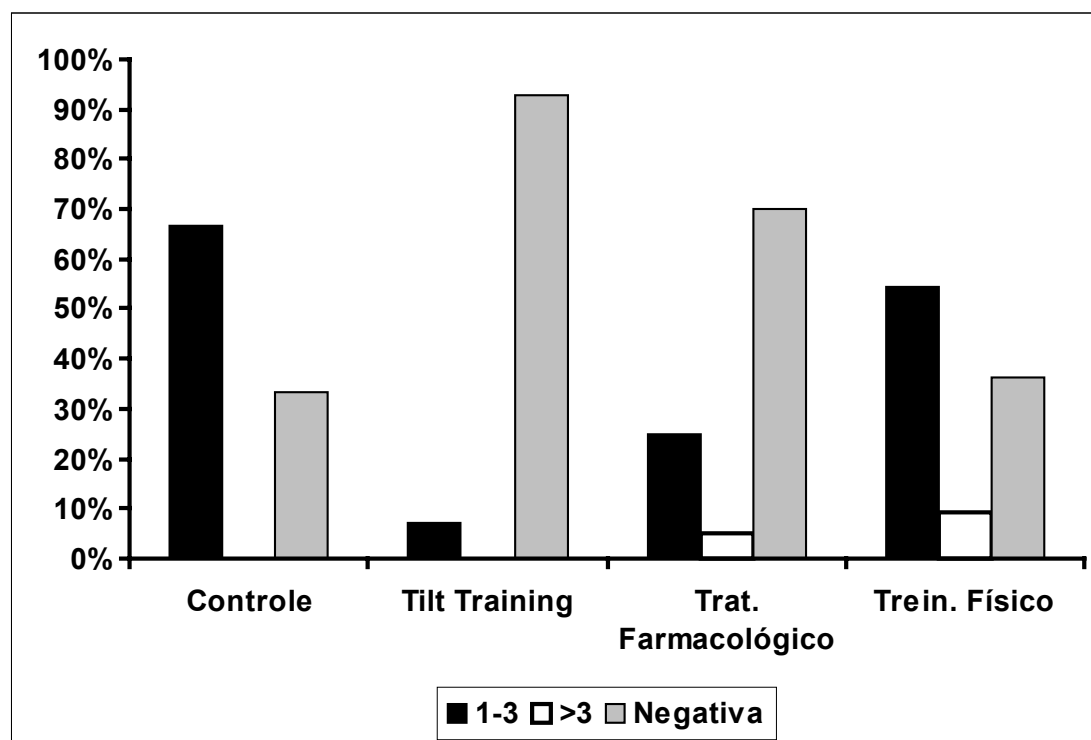


Figura 35 - Percentagem de síncopes após as intervenções

4.18 – Número de pré-síncope antes e após as intervenções.

4.18.1 – Número de pré-síncope prévias.

O número de pré-síncope prévias foi semelhante entre os grupos ($p=0,31$). Os valores estão demonstrados na tabela 4.18.1, e as porcentagens, na figura 36.

Tabela 4.18.1 – NÚMERO DE PACIENTES E DE PRÉ-SÍNCOPE ANTES DAS INTERVENÇÕES, POR GRUPO.

Pré-síncope	CO*	TPP*	TF*	TFM*	TOTAL
Positivo	05	12	12	07	36
Negativo	04	02	08	04	18
Total	09	14	20	11	54

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TF – grupo tratamento farmacológico convencional

TFM – grupo treinamento físico moderado

*** $p=0,31$**

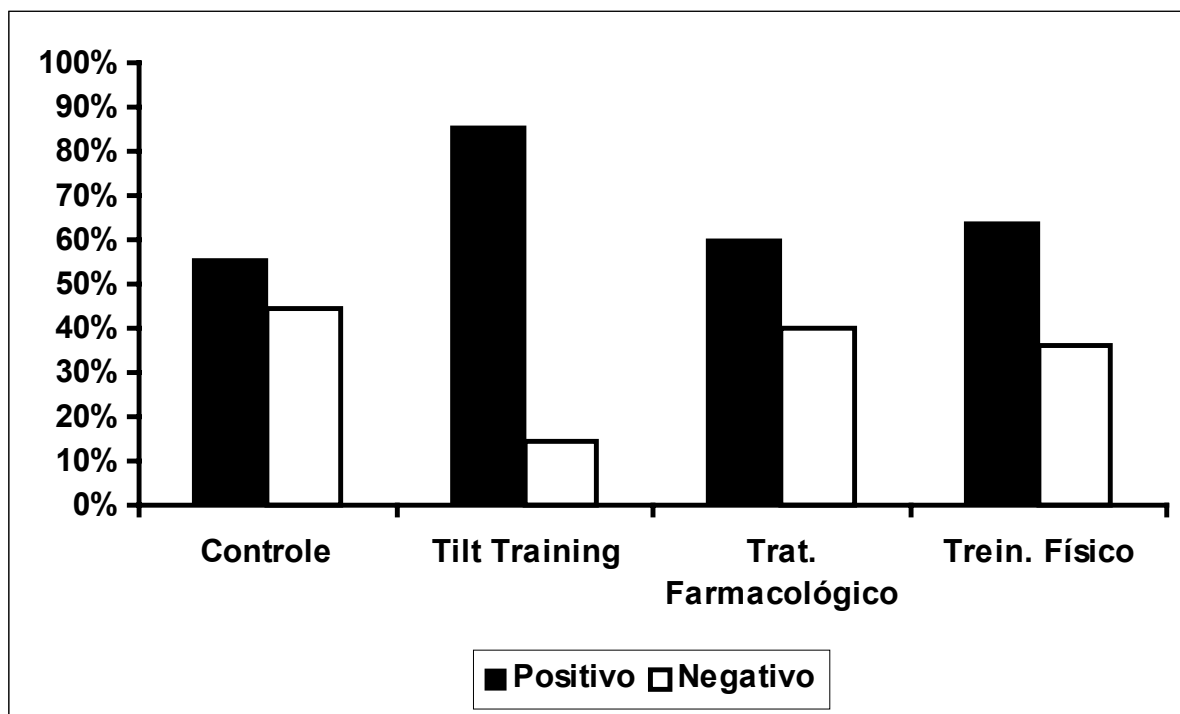


Figura 36 – Porcentagem de pré-síncope prévias.

4.18.2 - Número de pré-síncope após as intervenções.

Após as intervenções ocorreu diferença entre os grupos, com relação ao número de pré-síncope ($p=0,004$). Os valores estão descritos na tabela 4.18.2, e as porcentagens, na figura 37.

Tabela 4.18.2 – NÚMERO DE PACIENTES E DE PRÉ-SÍNCOPES APÓS AS INTERVENÇÕES.

No. de Pré-Síncopes	CO*	TPP*	TF*	TFM*	TOTAL
1-3	05	05	03	02	15
>3	02	00	07	00	09
Negativa	02	09	10	09	30
Total	09	14	20	11	54

CO – grupo controle

TPP – grupo treinamento postural passivo

TF – grupo tratamento farmacológico convencional

TFM – grupo treinamento físico moderado

*p=0,004

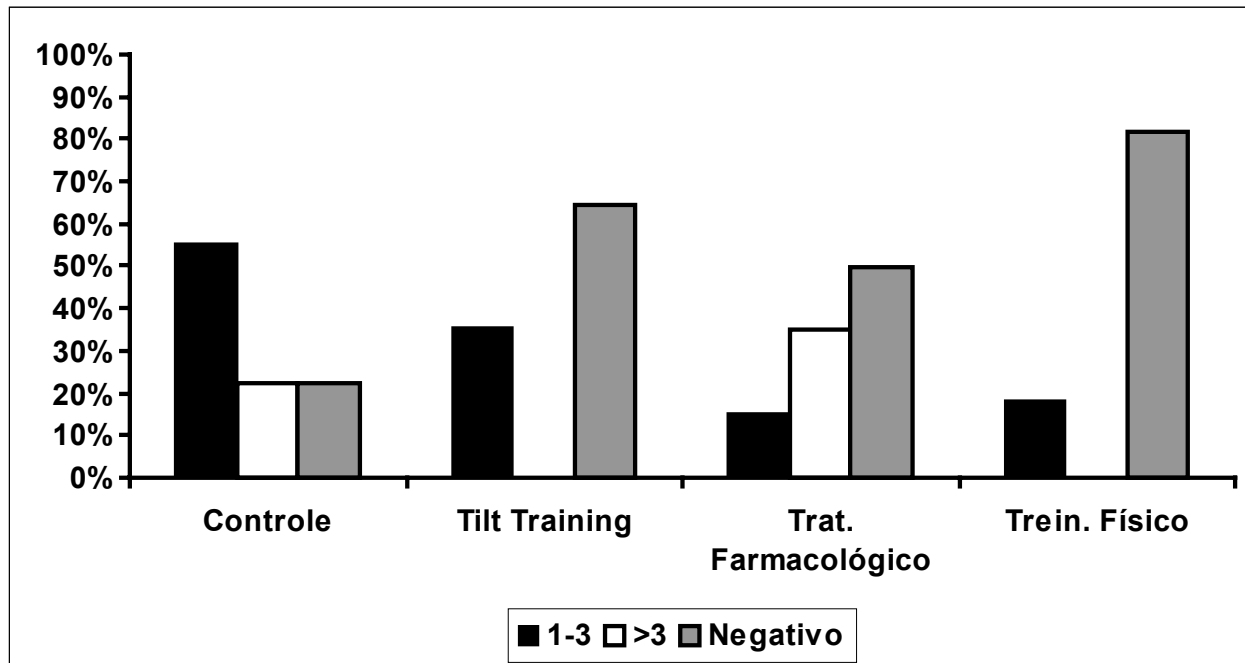


Figura 37 - Porcentagem de pré-síncopes após as intervenções

4.19 - Probabilidade livre de recorrência de síncope de acordo com o número de síncope prévias.

Ao analisamos a probabilidade livre de recorrência, não observamos diferença significativa, em relação ao número de síncope prévias ($p=0,28$), conforme demonstrado na figura 38.

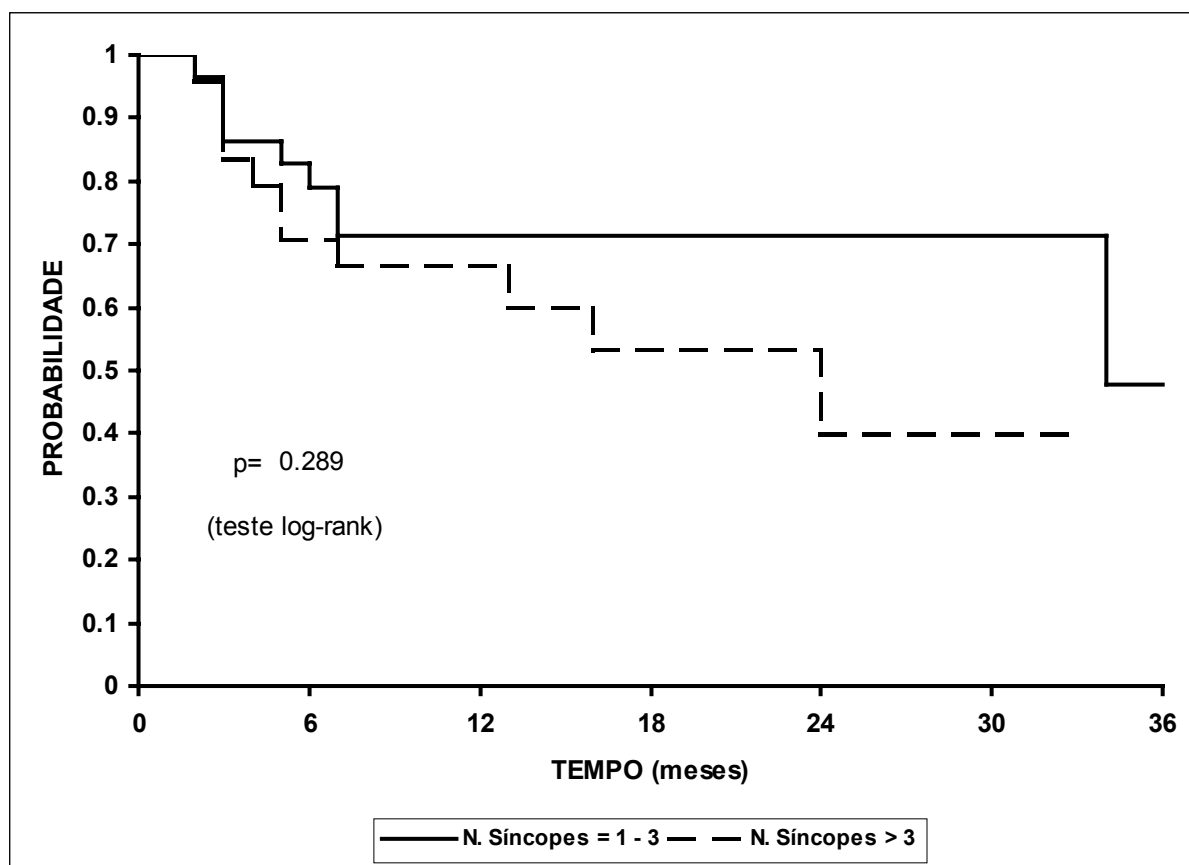


Figura 38 – Probabilidade livre de recorrência de síncope, de acordo com o número de síncope prévias, durante o seguimento do protocolo ($p=0.28$)

4.20 - Probabilidade livre de recorrência de pré-síncope de acordo com a presença de pré-síncozes prévias.

A presença de pré-síncozes prévias, não foi fator determinante de maior recorrência de novas pré-síncozes, não se observando diferença significativa, com $p=0,13$. (figura 39).

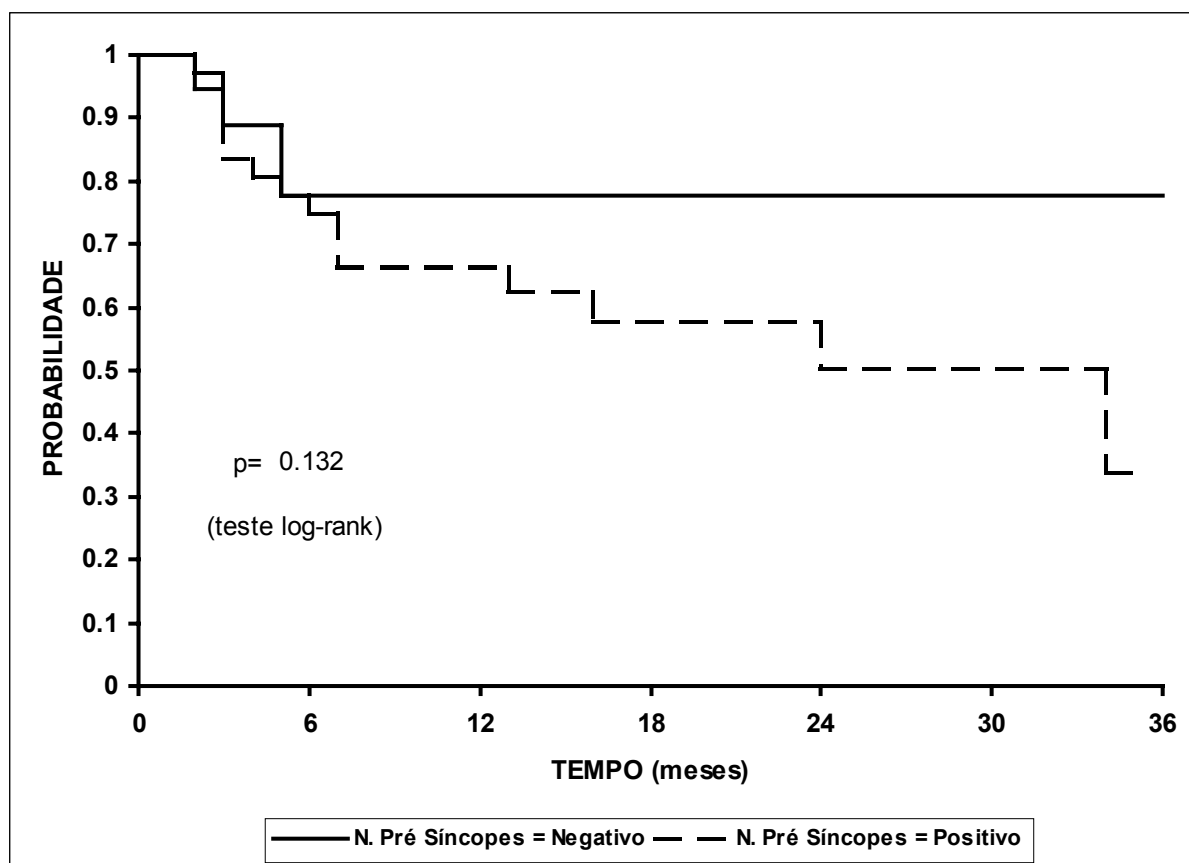


Figura 39 – Probabilidade livre de recorrência de pré-síncope, de acordo com o número de pré-síncozes prévias, durante o seguimento do protocolo ($p=0.13$)

5 – Discussão

O impacto do tratamento sobre os mecanismos fisiopatológicos da síncope neurocardiogênica não foi bem estudado até o momento. Por isso elaboramos este estudo com o objetivo de avaliar a função autonômica basal e reflexa de nossos pacientes, pelos métodos de medida da atividade nervosa simpática muscular em repouso e da sensibilidade barorreflexa arterial, antes e após a introdução das diferentes medidas terapêuticas, com o objetivo de observar seu efeito sobre a recorrência de sintomas e também de demonstrar quais modificações estas medidas terapêuticas poderiam promover nos mecanismos fisiopatológicos.

O manuseio clínico da síncope neurocardiogênica dispõe de um amplo espectro de medidas terapêuticas, cuja eficácia nem sempre é reproduzível. Inúmeros estudos foram publicados nas últimas duas décadas, propondo diversas formas de tratamento para esta síndrome, que abrangem desde medidas dietéticas, até o implante de marcapassos com algoritmos especiais.

A maior limitação para o sucesso dos tratamentos propostos é a não compreensão total da fisiopatologia desta síndrome, que envolve complexos mecanismos, centrais, psicogênicos e periféricos, cujo resultado final é o colapso circulatório momentâneo que leva à perda de consciência.

Alterações no controle autonômico da circulação, especialmente da função dos pressorreceptores, tanto dos receptores cardiopulmonares como dos arteriais e, mais provavelmente, da interação de ambos, desempenham papel importante na gênese da síncope neurocardiogênica, de acordo com a literatura. Wijeyesundera e colaboradores (12) demonstraram que a resposta barorreflexa para ANSM, mediada pelos receptores cardiopulmonares, encontrava-se atenuada em indivíduos que apresentam pré-síncope ao teste de inclinação, o que poderia significar que estes

indivíduos eram menos aptos a aumentar a atividade vasoconstritora simpática para o músculo esquelético, em resposta ao estresse ortostático. Mosqueda-Garcia e colaboradores, em 1997 (41), também relataram a incapacidade de aumento da ANSM em pacientes com síncope neurocardiogênica, quando submetidos a estresse ortostático e, em 1998, Furlan e colaboradores (42) relataram menor resposta da ANSM à inclinação ortostática, acompanhada de resposta hiperreativa da FC, sugerindo que um comprometimento da inervação simpática para os vasos e não para o coração, poderia ser responsável pela intolerância ortostática crônica. Morillo e colaboradores (43) também descreveram incapacidade destes pacientes em manter a ANSM e, conseqüentemente, a vasoconstrição nos membros inferiores, quando eram mantidos em pé por longos períodos, na tentativa de otimizar o retorno venoso. Além disso, Béchir e colaboradores (11) demonstraram que a atividade nervosa simpática em repouso de portadores de síncope neurocardiogênica era maior do que em indivíduos do grupo controle, sugerindo que uma disfunção do balanço autonômico basal também participa da fisiopatologia desta síndrome. Assim, sabe-se que a má distribuição da volemia, caracterizada pelo maior represamento do sangue em vasos periféricos de capacitância, em detrimento do volume central, é o mais importante fator desencadeante das reações vasovagais.

Para a avaliação da sensibilidade barorreflexa, optamos pelo método da infusão de doses crescentes de fenilefrina e nitroprussiato de sódio, com o paciente em posição supina (41), para que se evitasse uma possível reação exacerbada destes pacientes durante o processo de administração do vasodilatador. Postulamos que este efeito poderia ser mais bem controlado se evitássemos a infusão de doses mais concentradas, em *bolus*, considerando o já conhecido comprometimento do barorreflexo arterial demonstrado anteriormente por diversos autores (12 41,43).

Uma das observações iniciais de nosso estudo foram os valores da atividade nervosa simpática muscular basal, que apresentaram variações importantes e não foram diferentes dos padrões de nosso laboratório para a população normal. Este achado é divergente dos achados de Béchir (11), que encontrou valores basais elevados, demonstrando mais uma vez a heterogeneidade fisiopatológica desta síndrome e sugerindo que os pacientes muito sintomáticos devem ser avaliados individualmente antes da escolha do tratamento.

Apesar de freqüentemente recomendado, a literatura é escassa em publicações demonstrando o efeito do exercício físico sobre a evolução clínica de pacientes com síncope neurocardiogênica e não há estudos comparando-o com as outras formas de tratamento propostas. O treinamento físico promove modificações sistêmicas potencialmente benéficas para pacientes com síncofes vasovagais. Exercícios aeróbios promovem aumento da volemia e da hemoglobínia e exercícios localizados melhoram o tônus muscular, contribuindo para otimização do retorno venoso e da distribuição volêmica quando realizados para a musculatura dos membros inferiores.

De fato, Wieling e van Lieshout (44), em 2002, demonstraram aumento na tolerância ortostática e do volume de plasma circulante em indivíduos submetidos a treinamento físico moderado. Um estudo conduzido por Allen e colaboradores (45) em 1945, submeteu dois gêmeos idênticos a teste de inclinação. Ambos num primeiro momento tiveram testes positivos. Um deles foi submetido a treinamento físico, enquanto outro permaneceu sedentário. Após três semanas, o gêmeo treinado apresentou resposta negativa ao teste, enquanto o gêmeo sedentário manteve a resposta positiva.

Indivíduos portadores de síncope neurocardiogênica recorrente tendem a permanecer menos tempo em estresse ortostático. Isso poderia

exercer também efeito deletério sobre os mecanismos de regulação da circulação, além de perda de massa muscular e perda de volume plasmático, frutos de imobilismo. Pawelczyk e colaboradores (46) demonstraram a ocorrência de intolerância ortostática em indivíduos descondicionados, que apresentaram perda de volume plasmático e atrofia cardíaca, além da atenuação da sensibilidade barorreflexa arterial.

Exercícios também provocam modificações no sistema nervoso autônomo que se opõem às disfunções observadas em portadores de síncope vasovagais. Os seus efeitos sobre a sensibilidade barorreflexa já foram documentados (35,36,37,47), demonstrando melhora da sensibilidade barorreflexa após treinamento físico aeróbio em modelos experimentais.

Os resultados de nossas análises demonstraram que os efeitos do exercício físico e das outras diferentes intervenções terapêuticas sobre o barorreflexo arterial também não são homogêneos. Nenhuma alteração foi encontrada, após quatro meses de acompanhamento, nos grupos CO, TPP e TF, sugerindo que as respostas reflexas do controle circulatório não são influenciadas por medidas gerais dietéticas, condicionamento postural ou farmacoterapia. Já no grupo submetido a treinamento físico, observou-se melhora da sensibilidade barorreflexa tanto para a FC, quanto para a ANSM. Este achado é importante, pois o aumento da ANSM para o músculo esquelético em resposta a queda da PA, teoricamente seria um fator importante de melhora do retorno venoso e da redistribuição volêmica, evitando o desencadeamento da reação vasovagal e conseqüentemente, dos episódios sincopais. A melhor resposta da FC às infusões também é relevante, visto que dessa maneira, mais um mecanismo de manutenção do débito cardíaco se tornaria otimizado.

A efetividade do treinamento desenvolvido por nossos pacientes também pôde ser comprovada pela melhora significativa no consumo de pico de oxigênio no grupo submetido a exercícios físicos. Diminuição da FC

de repouso também foi observada. O grupo submetido a tratamento farmacológico também apresentou diminuição significativa da FC de repouso, possivelmente pela influência de beta-bloqueadores e das drogas que interferem com a volemia e diretamente com a pressão arterial, embora estas medidas não interferissem sobre a sensibilidade barorreflexa.

Ao analisarmos a evolução clínica dos pacientes sob os diferentes tratamentos em relação à recorrência de síncope, observou-se que em todos os grupos houve melhora clínica. No entanto, o TPP relacionou-se à melhor evolução (vinte e quatro vezes menor probabilidade de recorrência de síncope quando comparado ao grupo CO). Em relação ao TFM, o TPP relacionou-se a treze vezes menor probabilidade de recorrência. O tratamento farmacológico também apresentou melhor resultado quando comparado ao grupo CO, com probabilidade quatro vezes e meia menor de recorrência. Quando comparamos o TF ao TPP, não foi possível estabelecer diferenças entre eles.

Diversos autores demonstraram a eficácia do treinamento postural em aumentar a tolerância ortostática em pacientes com síncope neurocardiogênica (25,26,27). O condicionamento do sistema de regulação postural parece ser o mecanismo pelo qual o TPP atua. Nossa pesquisa evidenciou que o barorreflexo arterial não é afetado pela realização do treinamento postural passivo. O possível condicionamento talvez exerça seu efeito predominantemente sobre os receptores cardiopulmonares, que não foram especificamente avaliados neste estudo.

Apesar dos bons resultados, o principal argumento contrário ao uso do TPP é a falta de adesão por parte dos pacientes em longo prazo. O estudo de Foglia-Manzillio (48) demonstrou que pacientes portadores de síncope neuromediada não tiveram diminuição significativa no número de síncope e que 60% mantiveram resposta positiva ao teste de inclinação, apesar do treinamento postural diário. Os autores justificam este insucesso

pelo fato de que apenas cinco pacientes (de um total de trinta e cinco) mantiveram o treinamento postural conforme a prescrição inicial. Entre estes, nenhum apresentou recorrência clínica durante o seguimento. Os autores concluíram que apenas pacientes extremamente motivados poderiam obter efeito benéfico através da terapia do treinamento postural passivo.

Em nosso estudo, os pacientes eram contatados mensalmente, sob orientação médica e fisioterapêutica e a importância da realização do treinamento constante foi bastante insistida. A motivação do paciente dependeu não somente da sua vontade de controlar os sintomas, mas também da forma como o tratamento foi abordado por parte de quem o orientou. Outro fator que consideramos importante na adesão de nossos pacientes ao treinamento foi a modificação que realizamos na frequência das sessões de exposição postural. Ector e colaboradores (23) preconizavam inicialmente, duas sessões diárias. Posteriormente, os autores passaram a recomendar uma sessão diária. Recomendamos neste estudo três sessões semanais e o preenchimento de uma planilha de tempo de tolerância, o que certamente facilitou a manutenção do treinamento em nossos pacientes e nosso controle sobre a realização efetiva das sessões. Por isso, conseguimos o excelente resultado de um seguimento clínico de trinta e seis meses, sem perda de aderência.

Embora não se tenha obtido diferença estatisticamente significativa entre os efeitos das várias intervenções terapêuticas no tempo médio para primeira recorrência de síncope, o grupo submetido ao TPP apresentou o maior tempo de probabilidade livre de sintomas (34 meses), seguido do grupo submetido ao TFM (aproximadamente 10 meses). Nos grupos sob TF e CO o tempo livre de recorrência foi bem menor, 04 e 05 meses, respectivamente. A não significância estatística provavelmente se deva ao tamanho da amostra, mas estes resultados reforçam os benefícios

evidentes destas medidas não farmacológicas no arsenal terapêutico destes pacientes.

Um aspecto importante a ser discutido no manuseio da síncope neurocardiogênica é o efeito benéfico do simples acompanhamento clínico sobre a recorrência de sintomas e sobre os níveis de ansiedade dos pacientes. Kapoor, em 1995 (49), demonstrou que a presença de pelo menos um diagnóstico psiquiátrico (depressão ou síndrome do pânico) relaciona-se a maior recorrência em pacientes com síndrome vasovagal. Além disso, altos índices de ansiedade e grande prejuízo de sua qualidade de vida são observados nessa classe de pacientes, pelas recorrências freqüentes, especialmente antes do esclarecimento diagnóstico (50,51).

A literatura reporta que a elucidação etiológica, assim como a orientação sobre como evitar os fatores desencadeantes e reconhecer os sintomas prodrômicos são fatores determinantes de melhor evolução e promovem por si só diminuição de recorrência de síncope neurocardiogênica, reafirmando a hipótese de que o reforço psicológico é fator fundamental para o tratamento desta síndrome.

Nosso estudo não evidenciou diminuição dos índices de ansiedade no grupo controle. Já, os pacientes submetidos a treinamento físico e os submetidos a tratamento farmacológico e treinamento postural tiveram seus índices de ansiedade diminuídos. Esta diminuição provavelmente vinculou-se não somente à diminuição do número de episódios sincopais, fato que sem dúvida influenciou de maneira positiva na ansiedade desta população, mas à introdução de uma medida terapêutica específica. No grupo CO, apesar da diminuição no número total de síncopes, a menor modificação dos índices de ansiedade talvez se deva a obtenção de um menor efeito placebo devido à falta de tratamento específico. Convém também lembrar que todos os pacientes envolvidos neste estudo já eram refratários às medidas gerais antes da randomização para os diferentes tratamentos.

Talvez antes do diagnóstico e das medidas gerais, seus níveis de ansiedade fossem ainda maiores.

O grupo submetido a treinamento físico apresentou a maior diminuição dos indicadores de ansiedade, apesar de não ter sido superior às outras intervenções em reduzir a recorrência de síncope. Este dado sugere que a prática de exercícios físicos promove sensação de bem estar e melhora a qualidade de vida, independente do seu efeito terapêutico sobre a recorrência de sintomas.

Com relação ao resultado do teste de inclinação realizado após quatro meses de tratamento, 70% dos pacientes do grupo submetido ao TPP apresentaram resposta negativa, mas somente 30% dos pacientes dos grupos submetidos ao TF e TFM. No grupo CO, a incidência de respostas negativas foi de apenas 10%. Assumindo que a negativação do teste de inclinação é um preditor de menor recorrência, o grupo submetido ao TPP apresentou os melhores resultados. No entanto, a literatura é controversa quanto à relevância da resposta ao teste de inclinação como preditor de evolução clínica de pacientes com síncope neurocardiogênica. Sheldon e colaboradores (52) e Brignole e colaboradores (53) questionam o fator preditivo positivo do teste de inclinação. Ambos defendem que, após um teste de inclinação positivo, existe tendência a diminuição no número de episódios sincopais. Ainda, foi demonstrado que existe uma diminuição do índice de positividade quando se realizam testes seriados, mesmo sem instituição de tratamento específico. Hachul e colaboradores (54) observaram que após tratamento específico, os pacientes que mantiveram resposta positiva ao teste de inclinação apresentaram probabilidade livre de recorrência no primeiro ano de seguimento significativamente menor, quando comparados aos pacientes cuja resposta foi negativa, defendendo seu papel como preditor de evolução clínica em médio prazo. Nosso estudo observou que os pacientes cuja resposta ao teste de inclinação após quatro

meses foi negativa, apresentaram tendência a menor recorrência, embora esta diferença não tenha sido significativa. Talvez esta não significância relacione-se ao tamanho da amostra estudada.

Um dos resultados interessantes e até então inédito deste estudo foi a observação de que a resposta vasodepressora ao teste de inclinação diagnóstico foi um fator independente de mau prognóstico. A probabilidade de recorrência nesse grupo foi quatro vezes e meia maior, quando comparada aos pacientes com outros tipos de resposta. Conforme já discutido, alguns autores não acreditam na resposta ao teste de inclinação como fator preditor de recorrência clínica (17,25,55). Embora estudos prévios de nosso grupo (54) e de outros autores (56) sugiram que a negatificação do teste de inclinação pode estar relacionada a uma melhor evolução clínica, não há evidências na literatura que confirmem que o tipo de resposta ao teste relacione-se a diferentes prognósticos. Além disso, estudos prévios sugerem que a reprodutibilidade do tipo de resposta, quando se realiza testes de inclinação seriados, é baixa. Os resultados dos testes realizados após quatro meses de acompanhamento em nossos pacientes confirmam estas informações, demonstrando a baixa reprodutibilidade do tipo de resposta. Talvez, a relação entre a má evolução clínica e a resposta vasodepressora seja um achado não reprodutível. Ainda, embora haja controvérsia, alguns autores sugerem que os pacientes com resposta cardioinibitória seriam aqueles mais sujeitos a traumatismos físicos e pior evolução (57). Estudo envolvendo maior número de pacientes e objetivando especificamente esta informação deverá ser realizado para confirmação deste achado.

Em relação à farmacoterapia, embora os beta-bloqueadores venham sendo bastante utilizados no tratamento de síncope neurocardiogênica nos últimos anos, não há evidências até o momento que sustentem sua eficácia. O estudo de Mahanonda (58) avaliou quarenta e dois pacientes com

síncope e/ou pré-síncope neurocardiogênica e demonstrou efeito protetor do atenolol quando comparado a placebo, obtendo 62% de negatização do teste de inclinação nos pacientes que receberam atenolol e somente 5% no grupo placebo. Outros estudos (20,59), no entanto, não conseguiram reproduzir estes achados. Mais recentemente, o estudo multicêntrico POST (60), o primeiro estudo randomizado comparando o efeito do metoprolol e placebo em pacientes com síncope neurocardiogênica, não observou diferença significativa entre os dois grupos, exceto em pacientes com mais de 40 anos, que parecem beneficiar-se do tratamento.

A fludrocortisona tem sua eficácia baseada na melhora da distribuição volêmica, aumentando o volume plasmático e o retorno venoso pelo seu efeito agonista em alfa-receptores venosos e arteriais. Oribe e colaboradores (59) compararam os efeitos do uso da fludrocortisona comparado ao uso de propranolol, demonstrando superioridade da fludrocortisona, com 85% de sucesso terapêutico.

Quanto aos inibidores de recaptção de serotonina, estudo conduzido por Di Girolamo e colaboradores (61) demonstrou que pacientes que receberam essa classe de drogas obtiveram negatização do teste de inclinação após um mês de tratamento (62% de negatização em relação a 38% no grupo placebo – $p < 0,001$). Lafuente e colaboradores não conseguiram replicar esse resultado, não obtendo melhora significativa dos sintomas de síncope, quando usando essa classe de medicamentos, de maneira isolada (62).

Uma das limitações dos estudos envolvendo terapia farmacológica na síncope vasovagal, com exceção do estudo POST, é o número limitado de pacientes envolvidos. Outra limitação é a não individualização dos pacientes e a não consideração sobre a predominância entre os vários mecanismos (centrais, psicogênicos e periféricos) na escolha da droga ideal. Também, não há na literatura homogeneidade quanto à escolha do método de

avaliação de sucesso, se a negatização do teste de inclinação ou a recorrência de sintomas. Sabe-se que a recorrência de síncope é de em média 40% ao ano, quando não se introduz tratamento específico. Um fator importante que dificulta a interpretação dos estudos com farmacoterapia é que a maioria dos autores não considerou o número de síncope prévio e após o tratamento, a intensidade dos sintomas e o tempo para primeira recorrência na avaliação de sucesso.

Em nosso estudo, utilizando-se a terapia guiada pelo teste de inclinação, a incidência de novos eventos de síncope diminuiu de maneira importante. Os pacientes do grupo CO apresentaram a pior evolução, embora tenha ocorrido diminuição no número total de síncope também neste grupo, provavelmente pela maior insistência na manutenção das medidas gerais comportamentais, aumento da ingestão hidro-salina e reconhecimento dos fatores desencadeantes e sintomas premonitórios (63).

Finalmente, voltando aos efeitos do treinamento físico, apesar de nossos resultados demonstrarem diminuição do número de síncope, estes não foram tão favoráveis como esperávamos, pois não se conseguiu atingir os mesmos índices de proteção obtidos pelo TPP e TF. Apesar disso, todos os pacientes relataram melhora importante de seus sintomas, especialmente pela diminuição dos índices de ansiedade e da ocorrência de pré-síncope. O TFM teve a maior redução de recorrência de pré-síncope, quando comparada aos outros grupos, redução esta estatisticamente significativa.

Uma das limitações de nosso estudo foi a aderência dos pacientes ao treinamento, que era realizado em ambiente hospitalar, em nossa instituição (45% de abandono). As razões para o abandono foram especialmente sociais: a falta de condições financeiras para os meios de transporte, visto que nosso estudo não contou com ajuda financeira; a distância do hospital em relação à moradia do paciente; a dificuldade em faltar ao trabalho e aos

estudos para o comparecimento ao Incor em três sessões semanais. Acreditamos que um número maior de pacientes e a realização do treinamento num local de fácil acesso para o paciente poderiam resultar em melhores resultados.

Essa pesquisa adiciona ao conhecimento reunido até hoje, subsídios para que especialistas possam avaliar os efeitos de diversas formas de abordagem terapêutica, cada vez menos agressivas para o tratamento desta disautonomia, tão freqüente na população em geral.

6 –Conclusões

6.1 – O treinamento postural passivo mostrou-se a alternativa mais eficaz para tratamento de pacientes portadores de síncope neurocardiogênica. O treinamento físico moderado não demonstrou a mesma eficácia em relação à recorrência de síncofes, mas sim no controle das pré-síncofes. Todas as intervenções reduziram o número total de síncofes, confirmando a importância do esclarecimento diagnóstico e do acompanhamento clínico no controle dos sintomas.

O treinamento físico moderado melhorou a sensibilidade barorreflexa para a FC e para a ANSM, enquanto as demais intervenções não provocaram modificação significativa, no entanto este achado não se relacionou a melhor evolução clínica.

6.2 – Os níveis de ansiedade diminuíram nos grupos que sofreram intervenção, mas não no grupo controle.

7 – Implicações Clínicas

Nosso estudo demonstrou os benefícios do treinamento postural passivo e do treinamento físico moderado em pacientes com síncope neurocardiogênica. Cada vez mais, o uso de medidas não-farmacológicas vem sendo incentivado para o controle desta disautonomia que, apesar do prognóstico favorável, pode comprometer de maneira importante a qualidade de vida. Considerando-se que a maioria dos pacientes portadores de síncope neurocardiogênica é jovem e os critérios de interrupção do tratamento não estão bem estabelecidos, acreditamos que o uso de fármacos deva ser cada vez mais evitado.

Em pacientes refratários a medidas gerais, o treinamento físico associado ao treinamento postural, poderia promover uma somatória de efeitos benéficos, evitando assim recorrências e influenciando positivamente na qualidade de vida.

Anexo I – Questionário IDATE para avaliação dos níveis de ansiedade.

QUESTIONÁRIO DE AUTO AVALIAÇÃO - IDATE

Nome:

PARTE I

Data:

LEIA COM ATENÇÃO E FAÇA UM CÍRCULO AO REDOR DO NÚMERO À DIREITA DA AFIRMAÇÃO QUE MELHOR INDICAR COMO VOCÊ SE SENTE NESTE MOMENTO.
NÃO GASTE MUITO TEMPO NUMA ÚNICA AFIRMAÇÃO, MAS TENDE DAR UMA RESPOSTA QUE MAIS SE APROXIME DE COMO VOCÊ SE SENTE NESTE MOMENTO.

AVALIAÇÃO				
MUITÍSSIMO BASTANTE	4 3	UM POUCO ABSOLUTAMENTE NÃO	2 1	
1. SINTO-ME CALMO (A)				1 2 3 4
2. SINTO-ME SEGURO (A)				1 2 3 4
3. ESTOU TENSO (A)				1 2 3 4
4. ESTOU ARREPENDIDO (A)				1 2 3 4
5. SINTO-ME A VONTADE				1 2 3 4
6. SINTO-ME PERTUBADO (A)				1 2 3 4
7. ESTOU PREOCUPADO (A) COM POSSÍVEIS INFORTÚNIOS				1 2 3 4
8. SINTO-ME DESCANSADO (A)				1 2 3 4
9. SINTO-ME ANSIOSO (A)				1 2 3 4
10. SINTO-ME EM CASA				1 2 3 4
11. SINTO-ME CONFIANTE				1 2 3 4
12. SINTO-ME NERVOSO (A)				1 2 3 4
13. ESTOU AGITADO (A)				1 2 3 4
14. SINTO-ME UMA PILHA DE NERVOS				1 2 3 4
15. ESTOU DESCONTRÁIDO (A)				1 2 3 4
16. SINTO-ME SATISFEITO (A)				1 2 3 4
17. ESTOU PREOCUPADO (A)				1 2 3 4
18. SINTO-ME SUPER EXCITADO (A) E CONFUSO (A)				1 2 3 4
19. SINTO-ME ALEGRE				1 2 3 4
20. SINTO-ME BEM				1 2 3 4

PARTE II

LEIA CADA PERGUNTA E FAÇA UM CÍRCULO EM REDOR DO NÚMERO À DIREITA QUE MELHOR INDICAR COMO VOCÊ GERALMENTE SE SENTE.
NÃO GASTE MUITO TEMPO NUMA ÚNICA AFIRMAÇÃO, MAS TENDE DAR A RESPOSTA QUE MAIS SE APROXIMAR DE COMO VOCÊ SE SENTE GERALMENTE.

	AVALIAÇÃO			
	QUASE SEMPRE FREQUENTEMENTE	4 3	ÀS VEZES QUASE NUNCA	2 1
1. SINTO-ME BEM				1 2 3 4
2. CANSO-ME FACILMENTE				1 2 3 4
3. TENHO VONTADE DE CHORAR				1 2 3 4
4. GOSTARIA DE SER TÃO FELIZ QUANTO OS OUTROS PARECEM SER				1 2 3 4
5. PERCO OPORTUNIDADES PORQUE NÃO CONSIGO TOMAR DECISÕES RAPIDAMENTE				1 2 3 4
6. SINTO-ME DESCANSADO (A)				1 2 3 4
7. SOU CALMO (A) , PONDERADO (A) E SENHOR (A) DE MIM MESMO				1 2 3 4
8. SINTO QUE AS DIFICULDADES ESTÃO SE ACUMULANDO DE TAL FORMA QUE NÃO CONSIGO RESOVER				1 2 3 4
9. PREOCUPO-ME DEMAIS COM COISAS SEM IMPORTÂNCIA				1 2 3 4
10.SOU FELIZ				1 2 3 4
11. DEIXO-ME AFETAR MUITO PELAS COISAS				1 2 3 4
12. NÃO TENHO CONFIANÇA EM MIM MESMO (A)				1 2 3 4
13. SINTO- ME SEGURO				1 2 3 4
14. EVITO TER QUE ENFRENTAR CRISES OU PROBLEMAS				1 2 3 4
15. SINTO-ME DEPRIMIDO (A)				1 2 3 4
16. ESTOU SATISFEITO (A)				1 2 3 4
17. ÀS VEZES, IDÉIAS SEM IMPORTÂNCIA ME ENTRAM NA CABEÇA E FICAM ME PREOCUPANDO				1 2 3 4
18. LEVO OS DESAPONTAMENTOS TÃO A SÉRIO QUE NÃO CONSIGO TIRÁ-LOS DA CABEÇA				1 2 3 4
19. SOU UMA PESSOA ESTÁVEL				1 2 3 4
20. FICO TENSO (A) E PERTURBADO (A) QUANDO PENSO EM MEUS PROBLEMAS DO MOMENTO				1 2 3 4

Anexo II – Diários de acompanhamento dos pacientes do grupo TPP.

Nome: <i>Carla Carolina Gomes Gonçalves</i>			
MÊS: <i>Julho</i>			
Nº	Duração do exercício	DATA	SINTOMAS QUE LEVARAM A INTERROMPER A SESSÃO
1	21:05 até 21:10	9/07/03	Tonturas
2	21:06 até 21:22	10/07/03	Tonturas (sensação de desmaio)
3	21:16 até 21:47	11/07/03	Tonturas
4	22:20	12/07/03	Não fiz o exame pq na hora passei mal
5	22:22 até 23:20	13/07/03	Tonturas
6	22:30	14/07/03	Não fiz pq passei mal antes
7	21:10 até 21:15	15/07/03	Tonturas (sensação de desmaio)
8	22:50 até 22:05	16/07/03	Tonturas
9	21:15 até 21:50	17/07/03	Tonturas
10		18/07/03	Não fiz pq estava bem quando começou o exercício
11	0:55 até 1:00	19/07/03	Tonturas (sensação de desmaio)
12	23:00 até 23:10	20/07/03	Tonturas
13	21:48 até	21/07/03	pi não estava muito bem e quando ficou pior não conseguiu ficar.
14	21:20 até 21:32	22/07/03	Tonturas
15	21:25 até 21:35	23/07/03	Tonturas
16	20:06 até 20:35	24/07/03	Tonturas (um tipo de queimadura na parte).
17	22:06 até 22:17	25/07/03	Não fiz porque de repente estava passando mal
18		27/07/03	Tonturas
19	21:55 até 22:15	28/07/03	Tonturas (sensação de desmaio)
20	20:16 até 20:22	28/07/03	Tonturas
21	21:30 até 22:10	29/07/03	Fiquei 40 min
22	21:22 até 21:52	30/07/03	Fiquei 40 min
23	21:27 até 22:13	31/07/03	Fiquei 40 min
24		1/08/03	Não fiz o exame pq não estava bem antes de começar
25	23:40 até 23:50	2/08/03	Tonturas (sensação de desmaio)
26	22:20 até 22:40	3/08/03	Tonturas
27	21:20 até 21:30	5/08/03	Tonturas
28	21:20 até 21:40	6/08/03	Tonturas
29		7/08/03	
30		31/03/03	
31		9/08/03	
32	21:50 até 22:00	10/08/03	Tonturas (sensação de desmaio)
33	23:20 até 0:00	11/08/03	Tonturas
34	21:50 até 22:13	12/08/03	Tonturas
35	21:50 até 22:10	12/08/03	Não fiz o exercício pq antes passei mal
36	21:45 até 22:10	14/08/03	Tonturas (sensação de desmaio)
37	21:50 até 22:20	15/08/03	Fiquei os 40 minutos
38	22:00 até 22:30	16/08/03	Parci pq senti tonturas
39		13/03/03	
40	21:20 até 21:25	18/08/03	Tonturas
41	21:30 até 22:10	19/08/03	Fiquei os 40 min
42	22:00 até 22:30	20/08/03	Senti tonturas
43	21:00 até 21:40	21/08/03	Fiquei os 40 minutos
44	21:00 até 21:40	22/08/03	Fiquei os 40 minutos
45	22:00 até 22:40	23/08/03	Fiquei os 40 minutos
46	21:45 até 22:25	24/08/03	Fiquei os 40 minutos
47	20:40 até 21:20	25/08/03	Fiquei os 40 minutos
48	19:00 até 19:40	26/08/03	Fiquei os 40 minutos

- 3 vezes por semana (40 minutos)
- pi afastado 15 cm da parede
- braços e cabeça livres
- interromper frente no primeiro sintoma
- costas e quadril encostados na parede
- entrar em contato em caso de recorrência (5199-0885)

→ Luciano
9199-0885

Nome: > TATIANE			
MÊS: SETEMBRO			
Número	Duração do exercício	DATA	SINTOMAS QUE LEVARAM A INTERROMPER A SESSÃO
1	0'08 minutos	24/09	lentura e calor.
2	0'09 minutos	26/09	pausas.
3	0'14 minutos	02/10	lentura.
4	0'08 minutos	03/10	coração acelerar.
5	0'10 minutos	07/10	lentura.
6	0'13 minutos	09/10	peso nas pernas e calor.
7	0'16 minutos	13/10	lentura.
8	0'17 minutos	15/10	lentura.
9	0'17 minutos	17/10	lentura.
10	0'20 minutos	20/10	nada.
11	0'03 minutos	21/10	formigamento nas pernas
12	0'13 minutos	24/10	formigamento nas pernas
13	0'05 minutos	27/10	lentura.
14	0'10 minutos	29/10	lentura.
15	0'13 minutos	31/10	lentura.
16	0'20 minutos	03/11	nada.
17	0'14 minutos	05/11	náuseas
18	0'05 minutos	07/11	náuseas
19	0'30 minutos	10/11	nada.
20	0'15 minutos	12/11	lentura.
21	0'20 minutos	16/11	nada.
22	0'03 minutos	18/11	lentura.
23	0'07 minutos	20/11	náuseas
24	0'04 minutos	23/11	lentura.
25	0'05 minutos	24/11	lentura.
26	0'10 minutos	26/11	lentura.
27	0'06 minutos	28/11	lentura.
28	0'07 minutos	01/12	lentura.
29	0'11 minutos	03/12	lentura.
30	0'07 minutos	05/12	lentura.
31	0'07 minutos	08/12	lentura.
32	0'11 minutos	10/12	lentura.
33	0'05 minutos	12/12	lentura.
34	0'10 minutos	15/12	náuseas
35	0'30 minutos	17/12	nada.
36	0'13 minutos	19/12	lentura.
37	0'05 minutos	22/12	lentura.
38	0'10 minutos	24/12	lentura.
39	0'03 minutos	26/12	lentura.
40	0'06 minutos	29/12	lentura.
41	0'20 minutos	31/12	lentura.
42	0'26 minutos	04/01	lentura.
43	0'08 minutos	05/01	lentura.
44	0'06 minutos	07/01	lentura.
45	0'05 minutos	09/01	lentura.
46	0'10 minutos	12/01	lentura.
47	0'14 minutos	14/01	lentura.
48	0'20 minutos	16/01	lentura.

- 3 x 5m
- pés afastados 15 cm da parede
- braços e pernas livres
- 30 minutos
- interromper no 1º sintoma

ANEXO III – Características clínicas dos pacientes

PACIENTE	GRUPO	IDADE(ANOS)	SEXO	NÚMERO DE SÍNCOPEs PRÉ	NÚMERO DE SÍNCOPEs PÓS	SEGUIMENTO (MESES)
ODL	DROGA	34	M	10	00	12
PCS	DROGA	14	F	03	03	34
KCG	DROGA	18	F	08	02	36
GOP	TFM	17	M	02	00	36
DSR	TPP	18	F	02	00	15
PPG	CO	29	F	03	01	16
AFC	TPP	26	F	02	00	15
PSB	DROGA	15	F	05	01	04
DSQ	TFM	21	F	04	02	36
JSS	TPP	23	M	03	00	36
ACF	TPP	20	F	04	00	34
NSS	TFM	43	F	06	01	14
JJE	DROGA	47	M	03	00	32
JSS	TFM	22	M	03	01	12
AB	DROGA	21	M	02	00	36
CPR	CO	17	M	02	00	12
JMS	CO	47	M	02	01	12
MVZ	DROGA	15	F	04	02	15
MMO	DROGA	46	M	02	00	30
JOL	TFM	17	F	07	02	28
RCB	TPP	18	F	02	00	18
CBM	DROGA	17	F	04	00	28
ACS	DROGA	17	F	05	00	10
PSB	TPP	15	F	05	00	28
JLG	DROGA	24	M	04	01	27
AHB	DROGA	33	F	04	00	18
CAS	TPP	17	F	02	00	02
CVS	DROGA	22	F	06	00	20
SSS	DROGA	18	F	08	03	17
DCS	TFM	17	F	08	04	26
LRP	TPP	22	F	10	00	20
JCS	TFM	37	M	05	01	21
JFS	TPP	14	M	02	00	22
ASJ	DROGA	18	M	02	00	20
MSC	CO	20	F	04	02	21
PAO	TFM	20	F	02	03	21
JJJ	CO	38	M	03	00	18
MRO	DROGA	35	F	10	00	20
RBS	DROGA	30	M	03	00	20
DNS	DROGA	27	M	03	00	07
SFC	CO	20	F	05	02	18
FDG	TFM	17	M	04	01	18
VFG	CO	27	F	02	00	08
LSM	DROGA	17	F	10	00	12
CFS	DROGA	16	F	10	10	15
CCG	TPP	17	F	02	00	15
MC	TPP	41	M	05	00	07
TOS	TPP	20	M	02	00	12
JMS	TFM	43	M	04	00	11
PDL	TPP	26	F	10	00	12
DP	CO	18	M	02	01	07
ACN	TFM	35	M	03	00	05
TBO	TPP	16	F	04	00	11
TP	CO	10	F	03	01	10

PACIENTE	GRUPO	PESO (kg)	Altura (m)	TI Diag.	TI 4 m.	PRÉ SÍNCOPE PRÉ	PRÉ SÍNCOPE PÓS
ODL	DROGA	54	165	Cardioinibitória	Negativo	>10	Negativo
PCS	DROGA	57	164	SPOT	Negativo	>10	>10
KCG	DROGA	62	169	Vasodepressora	Negativo	>10	>10
GOP	TFM	80	188	Mista	Mista	Negativo	Negativo
DSR	TPP	68	173	Mista	Negativo	>10	01
PPG	CO	63	164	SPOT	Mista	Negativo	03
AFC	TPP	73	170	Mista	Negativo	01	Negativo
PPB	DROGA	52	174	SPOT	Negativo	>10	02
DSQ	TFM	49	156	Cardioinibitória	Cardioinibitória	>10	Negativo
JSS	TPP	63	169	Mista	Negativo	>10	Negativo
ACF	TPP	48	150	Cardioinibitória	Negativo	Negativo	Negativo
NSS	TFM	61	158	Cardioinibitória	Negativo	>10	Negativo
JJE	DROGA	86	172	Mista	Negativo	Negativo	>10
JSS	TFM	70	163	Mista	Negativo	Negativo	Negativo
AB	DROGA	77	183	Cardioinibitória	Mista	>10	Negativo
CPR	CO	66	177	Mista	Negativo	Negativo	Negativo
JMS	CO	103	181	Cardioinibitória	Cardioinibitória	>10	Negativo
MVZ	DROGA	59	168	Vasodepressora	Vasodepressora	>10	Negativo
MMO	DROGA	67	167	Cardioinibitória	Negativo	03	Negativo
JOL	TFM	66	170	Mista	Mista	>10	02
RCB	TPP	44	160	Mista	Negativo	03	01
CBM	DROGA	43	158	SPOT	SPOT	>10	10
ACS	DROGA	66	162	Mista	Mista	Negativo	01
PPB	TPP	52	174	SPOT	Negativo	>10	02
JLG	DROGA	89	186	Vasodepressora	SPOT	>10	>10
AHB	DROGA	60	164	Mista	Mista	Negativo	Negativo
CAS	TPP	55	166	Mista	Negativo	Negativo	Negativo
CVS	DROGA	52	153	SPOT	Mista	>10	01
SSS	DROGA	51	165	Vasodepressora	Mista	>10	06
DCS	TFM	62	163	Vasodepressora	Vasodepressora	>10	Negativo
LRP	TPP	51	154	Cardioinibitória	Negativo	>10	Negativo
JCS	TFM	92	180	Mista	Mista	Negativo	Negativo
JFS	TPP	63	173	cardioinibitória	Mista	Negativo	03
ASJ	DROGA	66	180	Mista	Mista	Negativo	Negativo
MSC	CO	54	158	vasodepressora	Vasodepressora	>10	>10
PAO	TFM	52	164	mista	Vasodepressora	>10	03
JJJ	CO	57	172	mista	Mista	Negativo	01
MRO	DROGA	59	164	Mista	Vasodepressora	>10	02
RBS	DROGA	60	169	Vasodepressora	Negativo	Negativo	Negativo
DNS	DROGA	80	182	Mista	Mista	Negativo	Negativo
SFC	CO	70	174	Vasodepressora	Vasodepressora	>10	01
FDG	TFM	59	174	Cardioinibitória	Negativo	<10	Negativo
VFG	CO	51	154	SPOT	SPOT	<10	01
LSM	DROGA	61	164	Mista	Vasodepressora	>10	Negativo
CFS	DROGA	53	166	Mista	Cardioinibitória	>10	>10
CCG	TPP	68	169	Mista	Mista	>10	Negativo
MC	TPP	66	187	Vasodepressora	Vasodepressora	>10	02
TOS	TPP	65	174	SPOT	Negativo	01	Negativo
JMS	TFM	70	177	Vasodepressora	Vasodepressora	>10	Negativo
PDL	TPP	64	168	Mista	Negativo	>10	01
DP	CO	63	180	Mista	Mista	<10	01
ACN	TFM	74	160	Mista	Negativo	Negativo	Negativo
TBO	TPP	53	157	Mista	Mista	>10	Negativo
TP	CO	58	159	Mista	Mista	<10	05

Anexo IV – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina						
Número	Classificação	Média basal	Média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pré	17	17	17	17	
2	Pré	12	12	10	8	
3	Pré	7	9	11	11	
4	Pré	6	7	8	8	
5	Pré	8	7	9	7	
6	Pré	11	11	10	8	
7	Pré	20	20	17	14	

Número	Classificação	Média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pós	13	5	6	5	
2	Pós	19	15	11	6	
3	Pós	14	9	5	4	
4	Pós	14	9	5	4	
5	Pós	18	14	14	10	
6	Pós	23	19	12	9	
7	Pós	24	22	19	18	

Nitroprussiato de Sódio						
Número	Classificação	Média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pré	17	17	26	27	
2	Pré	5	10	16	17	
3	Pré	7	11	16	19	
4	Pré	13	10	12	14	
5	Pré	12	7	14	23	
6	Pré	12	16	26	31	
7	Pré	14	15	30	40	

Número	Classificação	Média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pós	10	17	24	28	
2	Pós	13	18	22	36	
3	Pós	10	17	30	39	
4	Pós	10	17	30	39	
5	Pós	16	15	18	20	
6	Pós	19	23	35	44	
7	Pós	17	19	22	24	

Anexo V – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

FENILEFRINA					
Número	Classificação	Média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pré	88	86	81	73
2	Pré	75	74	67	59
3	Pré	47	46	46	42
4	Pré	78	75	70	63
5	Pré	52	55	49	47
6	Pré	62	62	55	50
7	Pré	77	72	70	68
8	Pré	53	50	48	44
9	Pré	78	68	63	61

Número	Classificação	Média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pós	66	65	54	51
2	Pós	60	57	53	48
3	Pós	52	53	50	48
4	Pós	67	69	63	59
5	Pós	55	53	48	49
6	Pós	60	59	53	52
7	Pós	60	59	53	48
8	Pós	57	53	51	49
9	Pós	72	69	66	64

NITROPRUSSIATO					
Número	Classificação	Média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pré	86	86	91	100
2	Pré	77	80	85	91
3	Pré	48	51	53	55
4	Pré	75	91	91	93
5	Pré	54	56	58	61
6	Pré	60	62	70	76
7	Pré	80	85	90	87
8	Pré	57	66	77	75
9	Pré	73	74	95	115

Número	Classificação	Média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pós	64	77	79	82
2	Pós	60	65	70	80
3	Pós	51	52	56	64
4	Pós	71	77	86	96
5	Pós	56	58	57	63
6	Pós	57	60	70	79
7	Pós	66	69	85	94
8	Pós	59	60	64	67
9	Pós	74	76	78	82

Anexo VI – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo CO durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

FENILEFRINA					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pré	94	96	100	107
2	Pré	99	101	107	114
3	Pré	93	93	98	102
4	Pré	96	96	97	106
5	Pré	118	124	126	129
6	Pré	105	106	116	124
7	Pré	97	103	109	108
8	Pré	84	86	93	94
9	Pré	89	92	95	101

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pós	111	114	115	116
2	Pós	108	113	119	127
3	Pós	100	101	107	114
4	Pós	87	88	92	100
5	Pós	100	113	121	121
6	Pós	103	106	114	117
7	Pós	99	104	111	118
8	Pós	84	86	92	97
9	Pós	82	82	87	91

NITROPRUSSIATO					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pré	111	110	109	108
2	Pré	105	104	100	96
3	Pré	96	95	93	89
4	Pré	96	86	79	81
5	Pré	114	113	106	101
6	Pré	106	104	97	96
7	Pré	99	97	97	98
8	Pré	83	80	70	68
9	Pré	87	85	81	82

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pós	110	107	104	102
2	Pós	115	113	110	105
3	Pós	101	100	99	98
4	Pós	86	85	82	80
5	Pós	104	102	84	88
6	Pós	105	99	90	87
7	Pós	107	107	95	87
8	Pós	83	80	70	68
9	Pós	86	82	77	77

Anexo VII – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina						
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pré	116	117	123	129	
2	Pré	91	95	95	101	
3	Pré	112	113	117	125	
4	Pré	112	113	117	125	
5	Pré	118	122	128	137	
6	Pré	104	113	109	107	
7	Pré	97	100	106	112	
8	Pré	89	89	99	113	
9	Pré	99	100	102	110	
10	Pré	97	98	104	112	
11	Pré	99	104	112	115	
12	Pré	91	93	101	109	
13	Pré	96	104	110	119	

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pós	113	116	123	131	
2	Pós	90	95	99	109	
3	Pós	105	111	120	121	
4	Pós	115	116	117	127	
5	Pós	101	104	106	109	
6	Pós	109	113	121	127	
7	Pós	88	93	101	111	
8	Pós	79	82	88	104	
9	Pós	95	100	104	109	
10	Pós	91	92	95	102	
11	Pós	96	100	110	122	
12	Pós	111	112	117	122	
13	Pós	107	114	126	121	

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pré	116	112	109	106
2	Pré	96	94	94	94
3	Pré	103	102	95	92
4	Pré	103	102	95	92
5	Pré	117	114	115	112
6	Pré	108	103	92	83
7	Pré	94	92	84	76
8	Pré	99	97	92	91
9	Pré	101	99	96	93
10	Pré	99	98	93	93
11	Pré	101	97	98	93
12	Pré	99	96	92	90
13	Pré	102	101	95	91

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pós	119	118	116	113
2	Pós	92	86	82	80
3	Pós	106	103	98	96
4	Pós	108	104	96	87
5	Pós	117	109	107	107
6	Pós	109	108	104	97
7	Pós	94	93	89	83
8	Pós	84	82	76	68
9	Pós	96	95	90	90
10	Pós	92	91	85	84
11	Pós	103	101	101	98
12	Pós	114	112	108	107
13	Pós	105	96	94	103

Anexo VIII – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pré	81	78	76	69
2	Pré	70	69	63	60
3	Pré	56	55	51	48
4	Pré	79	76	66	58
5	Pré	74	71	65	56
6	Pré	56	55	63	68
7	Pré	83	77	70	59
8	Pré	70	69	60	55
9	Pré	55	54	54	52
10	Pré	70	70	64	55
11	Pré	65	66	59	56
12	Pré	79	81	74	68
13	Pré	67	64	57	51

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pós	82	78	74	68
2	Pós	60	58	54	50
3	Pós	62	61	58	55
4	Pós	74	71	61	53
5	Pós	86	83	74	63
6	Pós	87	86	71	68
7	Pós	65	63	56	54
8	Pós	79	79	66	58
9	Pós	46	43	42	41
10	Pós	79	78	70	67
11	Pós	68	65	58	54
12	Pós	86	84	76	73
13	Pós	55	52	49	52

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pré	85	86	92	101
2	Pré	74	80	92	104
3	Pré	59	65	77	84
4	Pré	75	77	84	89
5	Pré	74	85	95	104
6	Pré	64	71	95	109
7	Pré	81	85	94	105
8	Pré	79	85	94	89
9	Pré	53	54	55	58
10	Pré	71	77	87	91
11	Pré	65	69	79	85
12	Pré	80	86	102	104
13	Pré	73	78	94	107

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pós	82	84	95	103
2	Pós	62	70	68	69
3	Pós	63	69	79	83
4	Pós	77	82	90	94
5	Pós	82	86	99	108
6	Pós	83	91	119	133
7	Pós	68	69	76	85
8	Pós	82	88	95	99
9	Pós	46	47	55	60
10	Pós	75	77	95	99
11	Pós	69	85	88	85
12	Pós	85	93	101	102
13	Pós	72	82	92	93

Anexo IX – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TPP durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina						
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pré	15	13	13	12	
2	Pré	28	34	27	20	
3	Pré	27	21	21	23	
4	Pré	18	15	13	12	
5	Pré	14	15	20	19	
6	Pré	6	8	4	6	
7	Pré	14	15	14	13	
8	Pré	11	7	4	3	
9	Pré	24	16	12	11	
10	Pré	15	14	9	3	
11	Pré	15	13	8	7	
12	Pré	11	8	4	2	
13	Pré	27	21	25	23	

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pós	22	19	15	12	
2	Pós	15	14	14	12	
3	Pós	30	27	22	13	
4	Pós	17	13	13	9	
5	Pós	12	11	8	11	
6	Pós	9	9	9	10	
7	Pós	20	16	5	1	
8	Pós	15	13	4	2	
9	Pós	19	15	15	12	
10	Pós	22	19	10	4	
11	Pós	23	22	11	9	
12	Pós	12	10	3	2	
13	Pós	25	12	10	5	

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pré	15	14	25	30
2	Pré	27	34	37	42
3	Pré	20	28	48	42
4	Pré	14	16	20	25
5	Pré	20	23	22	21
6	Pré	7	9	10	11
7	Pré	15	16	32	42
8	Pré	20	21	27	29
9	Pré	19	17	28	26
10	Pré	11	18	31	34
11	Pré	15	19	38	33
12	Pré	11	18	28	28
13	Pré	18	28	22	25

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	Pós	19	26	35	40
2	Pós	15	21	19	21
3	Pós	20	21	29	32
4	Pós	12	17	22	23
5	Pós	8	14	17	20
6	Pós	11	10	8	11
7	Pós	4	8	20	29
8	Pós	14	20	36	37
9	Pós	17	18	28	30
10	Pós	24	25	48	62
11	Pós	20	24	36	44
12	Pós	8	13	24	25
13	Pós	15	20	36	46

Anexo X – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PRÉ	118	133	139	139
2	PRÉ	101	105	110	112
3	PRÉ	98	108	120	128
4	PRÉ				
5	PRÉ	85	88	94	105
6	PRÉ	89	90	94	101
7	PRÉ	82	84	87	89
8	PRÉ	88	91	99	104
9	PRÉ				
10	PRÉ	116	123	127	128
11	PRÉ	104	107	110	114

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PÓS	97	108	120	130
2	PÓS	88	92	96	100
3	PÓS	97	100	103	107
4	PÓS				
5	PÓS	86	89	94	102
6	PÓS	91	92	94	98
7	PÓS	93	96	98	101
8	PÓS	94	99	100	101
9	PÓS				
10	PÓS	109	109	112	119
11	PÓS	108	121	130	131

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PRÉ	129	123	122	120
2	PRÉ	98	97	92	84
3	PRÉ	101	100	98	84
4	PRÉ	97	93	90	89
5	PRÉ	93	92	87	86
6	PRÉ	98	93	91	91
7	PRÉ	89	88	85	83
8	PRÉ	90	88	87	73
9	PRÉ	111	110	107	108
10	PRÉ	117	117	112	109
11	PRÉ	104	101	99	97

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PÓS	106	103	100	100
2	PÓS	87	83	76	71
3	PÓS	101	100	98	84
4	PÓS	87	83	78	77
5	PÓS	91	89	83	83
6	PÓS	93	92	83	86
7	PÓS	102	100	100	91
8	PÓS	99	97	90	86
9	PÓS	108	100	99	96
10	PÓS	117	108	107	104
11	PÓS	108	108	97	81

Anexo XI – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PRÉ	106	101	94	96
2	PRÉ	81	81	73	64
3	PRÉ	64	65	58	51
4	PRÉ				
5	PRÉ	62	61	55	52
6	PRÉ	67	67	60	53
7	PRÉ	63	64	60	52
8	PRÉ	68	67	59	54
9	PRÉ				
10	PRÉ	59	58	52	51
11	PRÉ	44	44	42	40

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PÓS	75	70	65	60
2	PÓS	70	70	63	57
3	PÓS	71	67	64	61
4	PÓS				
5	PÓS	64	60	57	54
6	PÓS	69	69	62	55
7	PÓS	67	65	60	55
8	PÓS	57	56	54	52
9	PÓS				
10	PÓS	79	77	69	59
11	PÓS	50	49	46	44

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PRÉ	102	102	104	105
2	PRÉ	80	82	92	101
3	PRÉ	69	76	88	84
4	PRÉ	45	44	49	56
5	PRÉ	62	64	72	83
6	PRÉ	70	78	79	87
7	PRÉ	64	65	69	73
8	PRÉ	71	76	72	89
9	PRÉ	59	61	77	89
10	PRÉ	42	48	52	59
11	PRÉ	44	50	55	56

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PÓS	69	77	86	86
2	PÓS	70	73	86	92
3	PÓS	71	73	82	87
4	PÓS	44	44	49	54
5	PÓS	62	66	75	79
6	PÓS	69	71	85	89
7	PÓS	75	77	82	93
8	PÓS	64	70	83	90
9	PÓS	53	56	65	67
10	PÓS	73	78	85	92
11	PÓS	49	52	59	63

Anexo XII – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TFM durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PRÉ				
2	PRÉ	19	19	13	9
3	PRÉ	20	17	12	10
4	PRÉ				
5	PRÉ	10	12	10	11
6	PRÉ	21	12	9	5
7	PRÉ	14	13	10	9
8	PRÉ	17	14	9	3
9	PRÉ				
10	PRÉ	38	28	25	27
11	PRÉ	32	33	29	28

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	PÓS				
2	PÓS	15	7	6	5
3	PÓS	20	17	10	7
4	PÓS				
5	PÓS	23	16	13	8
6	PÓS	12	9	6	5
7	PÓS	27	19	17	9
8	PÓS	18	16	14	12
9	PÓS				
10	PÓS	29	27	23	21
11	PÓS	17	11	2	3

Nitroprussiato					
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PRÉ				
2	PRÉ	15	14	20	22
3	PRÉ	21	28	44	46
4	PRÉ	13	13	16	23
5	PRÉ	15	13	21	27
6	PRÉ	23	28	36	43
7	PRÉ	13	11	15	23
8	PRÉ	14	17	20	36
9	PRÉ	12	12	17	16
10	PRÉ	35	46	48	65
11	PRÉ	32	35	36	37

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N
1	PÓS				
2	PÓS	11	23	32	40
3	PÓS	25	30	38	48
4	PÓS	7	11	16	20
5	PÓS	22	23	34	34
6	PÓS	8	9	26	25
7	PÓS	14	20	28	45
8	PÓS	24	27	34	41
9	PÓS	18	24	24	25
10	PÓS	28	33	35	37
11	PÓS	15	18	25	26

Anexo XIII – Valores da PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina					
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pré	103	105	111	113
2	Pré				
3	Pré	97	99	106	105
4	Pré	94	98	102	107
5	Pré	88	93	95	112
6	Pré	90	93	99	110
7	Pré	102	105	118	122
8	Pré	111	116	123	129
9	Pré	98	104	115	125
10	Pré	98	100	109	112
11	Pré	98	100	101	102
12	Pré	89	89	94	102
13	Pré	98	99	103	111
14	Pré	95	99	105	109
15	Pré	97	102	104	103
16	Pré	97	100	106	112
17	Pré	99	99	109	116
18	Pré	99	102	105	112
19	Pré	87	91	97	106
20	Pré	101	106	112	122

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F
1	Pós	115	116	125	125
2	Pós				
3	Pós	92	104	112	114
4	Pós	117	121	127	127
5	Pós	91	98	107	126
6	Pós	77	82	88	92
7	Pós	119	126	129	128
8	Pós	105	108	120	125
9	Pós	104	107	108	125
10	Pós	99	100	106	108
11	Pós	95	97	99	102
12	Pós	95	98	104	111
13	Pós	103	107	117	125
14	Pós	92	93	99	104
15	Pós	104	105	112	119
16	Pós	96	98	111	123
17	Pós	94	101	113	121
18	Pós	98	102	108	108
19	Pós	107	110	122	132
20	Pós	100	105	117	117

Nitroprussiato						
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pré	114	97	96	98	
2	Pré	120	118	109	110	
3	Pré	103	101	93	92	
4	Pré	109	103	96	97	
5	Pré	95	88	87	72	
6	Pré	97	96	83	75	
7	Pré	101	99	97	97	
8	Pré	113	111	108	102	
9	Pré	105	102	95	91	
10	Pré	108	107	105	84	
11	Pré	100	99	95	81	
12	Pré	92	91	89	87	
13	Pré	109	92	90	88	
14	Pré	100	95	93	84	
15	Pré	104	101	95	95	
16	Pré	94	92	84	76	
17	Pré	100	99	99	98	
18	Pré	99	96	98	95	
19	Pré	102	92	93	89	
20	Pré	107	106	102	99	

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pós	114	113	105	102	
2	Pós	110	103	101	98	
3	Pós	101	100	91	88	
4	Pós	121	118	118	114	
5	Pós	102	96	92	85	
6	Pós	95	94	87	82	
7	Pós	100	93	93	96	
8	Pós	105	108	120	125	
9	Pós	108	107	100	95	
10	Pós	106	105	103	98	
11	Pós	95	94	94	93	
12	Pós	95	95	93	92	
13	Pós	107	105	103	104	
14	Pós	101	96	91	91	
15	Pós	101	100	100	95	
16	Pós	97	95	82	77	
17	Pós	109	108	108	102	
18	Pós	98	96	94	93	
19	Pós	119	118	112	112	
20	Pós	109	107	105	108	

Anexo XIV – Valores da FREQUÊNCIA CARDÍACA em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina						
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pré	68	67	61	61	
2	Pré					
3	Pré	64	61	54	50	
4	Pré	64	62	55	50	
5	Pré	68	67	58	49	
6	Pré	76	72	61	51	
7	Pré	90	90	79	76	
8	Pré	79	76	67	62	
9	Pré	67	69	61	54	
10	Pré	66	67	62	56	
11	Pré	65	67	67	68	
12	Pré	73	66	63	49	
13	Pré	78	76	70	61	
14	Pré	60	59	52	47	
15	Pré	65	63	61	49	
16	Pré	83	77	70	59	
17	Pré	65	65	63	58	
18	Pré	61	61	54	49	
19	Pré	79	79	70	65	
20	Pré	64	67	64	61	

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pós	62	60	54	54	
2	Pós					
3	Pós	68	62	46	46	
4	Pós	60	57	55	55	
5	Pós	66	59	47	47	
6	Pós	63	61	51	52	
7	Pós	83	77	71	71	
8	Pós	54	53	48	46	
9	Pós	60	59	58	51	
10	Pós	51	51	48	48	
11	Pós	54	55	47	43	
12	Pós	71	72	56	50	
13	Pós	69	66	56	53	
14	Pós	56	55	49	49	
15	Pós	61	58	52	49	
16	Pós	68	67	54	49	
17	Pós	70	67	59	53	
18	Pós	54	52	45	45	
19	Pós	87	86	72	66	
20	Pós	72	71	65	67	

Nitroprussiato						
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pré	69	70	78	78	
2	Pré	53	59	68	67	
3	Pré	65	69	84	92	
4	Pré	65	68	77	80	
5	Pré	76	83	99	112	
6	Pré	70	79	100	106	
7	Pré	91	93	103	110	
8	Pré	76	78	83	91	
9	Pré	74	74	80	86	
10	Pré	66	69	77	77	
11	Pré	67	68	72	71	
12	Pré	73	76	88	93	
13	Pré	63	79	84	93	
14	Pré	57	57	59	70	
15	Pré	64	68	72	80	
16	Pré	81	85	94	105	
17	Pré	68	69	73	85	
18	Pré	59	62	72	75	
19	Pré	82	89	100	111	
20	Pré	65	69	75	90	

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pós	61	64	67	75	
2	Pós	45	47	54	63	
3	Pós	62	63	72	77	
4	Pós	58	59	71	78	
5	Pós	68	80	100	111	
6	Pós	65	67	84	89	
7	Pós	82	93	100	102	
8	Pós	56	59	61	66	
9	Pós	59	62	69	75	
10	Pós	53	56	56	61	
11	Pós	58	57	58	58	
12	Pós	77	80	91	97	
13	Pós	70	74	82	88	
14	Pós	54	59	65	65	
15	Pós	58	59	66	81	
16	Pós	63	67	79	87	
17	Pós	63	67	75	88	
18	Pós	53	55	62	65	
19	Pós	82	85	98	111	
20	Pós	73	78	82	82	

Anexo XV – Valores da ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA MUSCULAR em indivíduos do grupo TF durante infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Fenilefrina						
Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pré	16	15	12	8	
2	Pré					
3	Pré					
4	Pré	17	13	8	6	
5	Pré	11	10	4	3	
6	Pré					
7	Pré	20	18	8	6	
8	Pré	12	14	7	11	
9	Pré	18	12	13	12	
10	Pré	11	12	10	9	
11	Pré	15	16	19	17	
12	Pré	14	10	10	9	
13	Pré	9	6	5	4	
14	Pré					
15	Pré					
16	Pré	14	15	14	13	
17	Pré	40	37	20	15	
18	Pré	31	31	27	26	
19	Pré	15	10	3	4	
20	Pré	17	15	9	4	

Número	Classificação	média basal	média 25 F	média 50 F	média 100 F	
1	Pós	25	25	22	23	
2	Pós					
3	Pós					
4	Pós	14	10	9	9	
5	Pós	7	4	5	4	
6	Pós					
7	Pós	24	19	11	9	
8	Pós	19	13	13	13	
9	Pós	16	12	11	12	
10	Pós	16	13	6	3	
11	Pós	14	11	8	2	
12	Pós	18	19	14	18	
13	Pós	11	11	8	9	
14	Pós					
15	Pós					
16	Pós	14	12	10	9	
17	Pós	25	22	21	18	
18	Pós	13	9	13	14	
19	Pós	16	11	5	3	
20	Pós	36	33	9	0	

Nitroprussiato						
Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pré	12	20	23	25	
2	Pré	19	14	18	23	
3	Pré					
4	Pré	6	20	47	55	
5	Pré	6	7	17	26	
6	Pré					
7	Pré	26	31	38	45	
8	Pré	10	16	21	31	
9	Pré					
10	Pré	12	18	22	21	
11	Pré	14	24	35	41	
12	Pré	10	11	16	23	
13	Pré	9	15	39	43	
14	Pré					
15	Pré					
16	Pré	15	16	32	42	
17	Pré	38	33	37	54	
18	Pré	27	35	45	55	
19	Pré	10	23	44	49	
20	Pré	12	20	33	40	

Número	Classificação	média basal	média 25 N	média 50 N	média 100 N	
1	Pós	25	26	22	23	
2	Pós	15	16	29	41	
3	Pós					
4	Pós	13	11	26	36	
5	Pós	7	14	33	37	
6	Pós					
7	Pós	25	52	67	66	
8	Pós	19	20	19	18	
9	Pós					
10	Pós	14	16	23	32	
11	Pós	11	16	32	34	
12	Pós	18	23	17	20	
13	Pós	12	13	14	12	
14	Pós					
15	Pós					
16	Pós	8	13	16	28	
17	Pós	28	29	26	31	
18	Pós	10	11	14	17	
19	Pós	9	15	32	41	
20	Pós	35	38	46	47	

Anexo XVI – Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
-

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO, O TREINAMENTO FÍSICO MODERADO E O TREINAMENTO POSTURAL PASSIVO EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA.**

PESQUISADORES: Profa. Dra. Denise Tessariol Hachul/ Giulliano Gardenghi

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente da Unidade Clínica de Arritmias/ Aluno de pós -graduação

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. **Justificativa e Objetivos da Pesquisa:** O Sr(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa que visa estabelecer a efetividade de novas formas de tratamento para a síncope neurocardiogênica. Estaremos pesquisando os efeitos do tratamento farmacológico, do treinamento físico e do treinamento postural passivo em pacientes portadores dessa patologia.

2. Procedimentos:

Microneurografia: serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna.

Eletrocardiografia: serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração.

Finapress: será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial.

Cinto Respiratório: será colocado uma cinta logo abaixo de peito para se registrar continuamente a respiração.

3. Desconfortos e Riscos:

Microneurografia: Durante a colocação *das* agulhinhas na sua perna, você poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha. Após o exame, você poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar no local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na perna durante as duas primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos) estas sensações podem durar por um período de até 2-3 meses.

Eletrocardiografia: não há riscos. **Finapress:** não há riscos. **Cinta Respiratória:** não há riscos.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Para você: Diminuição da frequência ou término dos episódios de Síncope. Possibilidade de abandono dos medicamentos, substituindo-os por atividade física, seja ela o treinamento físico ou o treinamento postural passivo. Para os pesquisadores: Conhecimento de novas formas de tratamento para a Síncope Neurocardiogênica.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Nenhum

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Denise T. Hachul, Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - AB; F: (011) 3069 5312; Giulliano Gardenghi 3069-5099

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200_.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

9 - Referências:

1. Hachul D. Síncope in Tratado de Cardiologia, 1^a edição. Editora Manole, São Paulo:1299-306, 2005.
2. Pimenta J, Valente N. Síncope neuromediada. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999, 9(02): 236-43.
3. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM. Neural circulatory control in vasovagal syncope. Pace 1997, 20(02): 753-63.
4. Quan KJ, Carlson MD, Thames MD. Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control; implications for the pathophysiology of neurcardiogenic syncope. Pace 1997, 20(02): 764-74.
5. Ikari NM, Hachul DT. Síncope em pacientes pediátricos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999, 9(02): 216-28.
6. Wajngarten M, Moreira HB, Martinelli Filho M. Síncope no idoso. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999, 09(02): 207-15.
7. Hachul D. Testes de inclinação seriados para avaliação da eficácia terapêutica da síncope neurocardiogênica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999, 9(02): 252-60.
8. Slotwiner DJ, Stein KM, Lippman N, Markowitz SM, Lerman BB. Response of neurocardiac syncope to beta-blocker therapy: interaction between age and parasympathetic tone. Pace 1997, 20(02): 810-14.

9. Dietz NM, Joyner MJ, Sheperd JT. Vasovagal syncope and skeletal muscle vasodilatation: the continuing conundrum. *Pace* 1997, 20(02): 775-80.
10. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pace* 1997, 20(02): 788-94.
11. Béchir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nervous activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 2003, 107: 1620-25.
12. Wijeyesundera DN, Butler GC, And S, Pollard MJ, Picton P, Floras JS. Attenuated cardiac baroreflex in men with presyncope evoked by lower body negative pressure. *Clinical Science* 2001, 100: 303-09.
13. Thomson HL, Lele SS, Atherton JJ, Wright KN, Stafford W, Frenneaux MP. Abnormal forearm responses during leg exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1995, 15, 92(8): 2204-09.
14. Gulli G, Cooper VL, Claydon VE, Hainsworth R. Prolonged latency in the baroreflex mediated vascular response in subjects with postural related syncope. *Clin Auton Research* 2005, 15: 207-12.
15. Brignole M, Alboni P, G Benditt DG et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. update 2004. Executive summary. *Rev Esp Cardiol* 2005, 58: 175-93.

16. Mion D, Rea RF, Anderson EA, Kahn D, Sinkey CA, Mark AL. Effects of fludrocortisone on sympathetic nerve activity in humans .Hypertension 1994, 23(1): 123-30.

17. Grubb BP, Samoil D, Kosinsky DJ, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. JACC 1994, 24: 490-94.

18. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Temesy-Armos, P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. PACE 1993, 16: 458-64.

19. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. For the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagalsyncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 1999, 99:1452-59.

20. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Iskos D, Benditt D. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. Am Journal Cardiol 2001, 88: 80-3.

21. Sra J, Maglio C, Biehl M, Dhola A, Blanck Z, Desphande S, Jazayeri MR, Akhtar M. Efficacy of midodrine hydrochloride in neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 1997, 8: 42-6.

22. Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Comparison of methods for the removal of ectopic in the measurements of heart rate variability. Am J Physiol 1994; 267: H411-18.

23. Ector H. et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pace* 1998, Vol 21, Part II: 193-96.
24. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. *Circulation* 1999, 100: 1798-01.
25. Numata T, Abe H, Nagatomo T, Sonoda S, Kohshi K, Nakashima Y. Successful treatment of malignant neurocardiogenic syncope with repeated tilt training program. *Jpn Circ J* 2000, 64(5): 406-09.
26. Reybrouck T, Heidbüchel H, Van De Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pace* 2000, 23(01): 493-98.
27. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1843-48.
28. Mtinangi BL, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart* 1998, 80: 596-00.
29. Mtinangi BL, Hainsworth R. Effect of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. *Exp Physiol* 1999, 84:121-30.

30. Carrol JF, Wood CE, Pollock MI, Graves JE, Convertino VA, Lowenthal DT. Hormonal responses in elders experiencing pré-syncopal symptoms during head-up tilt before and after exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995, 50(6): M324-29.
31. Convertino VA, Montgomery LD, Greenleaf JE. Cardiovascular responses during orthostasis: effect of an increase in VO₂max. *Aviat Space Environ Med* 1984, 55(8): 702-08.
32. Mayerson HS, Burch GE. Relationships of tissue (subcutaneous and intramuscular) and venous pressures to syncope induced in man by gravity. *Am J Physiol*, 1940, 128:258-69.
33. Krieger EM, Brum PC, Negrão CE. Role of arterial function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. *Biol Res* 1998, 31(3): 273-79.
34. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998, 26(PartII):1129-33.
35. Brum PC, da Silva GJJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain activity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 36: 1018-22.
36. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997, 30, Part II: 714-19.

37. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure. *Circulation* 2000, 102(15):1854.
38. Brandão MU, Wajngarten M, Rondon E, Giorgi MC, Hironaka F, Negrão CE. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol* 1993, 75(5): 1989-95.
39. Braga AMFW, Nunes N. Ergoespirometria aplicada à Cardiologia in *Cardiologia do Exercício*, 1^a edição. Editora Manole, São Paulo:128-47, 2005.
40. Grazziano ES, Bianchi ER. Caregivers and patient's anxiety level during cardiac catheterization. *Ver Lat Am Enfermagem* 2004, 12(2):168-74.
41. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, Desai T, Snell M, Jarai Z, Ananthram V, Robertson RM, Robertson D. Sympathetic and baroreflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest* 1997, 99(11): 2735-44.
42. Furlan R, Jacob G, Snell M, Robertson D, Porta A, Harris P, Mosqueda-Garcia R. Chronic orthostatic intolerance. a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation* 1998, 98: 2154-59.
43. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen LA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KUO, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997, 96:2509-13.

44. Wieling W, van Lieshout JJ. The fainting risk. *Clin Auton Research* 2002; 12: 242-49.
45. van Lieshout JJ. Exercise training and orthostatic intolerance: a paradox? *J Physiol* 2003; 551.2: 401.
46. Pawelczyk JA, Zuckerman JH, Blomqvist CG, Levine BD. Regulation of muscle sympathetic nerve activity after bed rest deconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2230-39.
47. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WRA, Moreira E, Morris M, Krieger EM, Irigoyen MC. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol* 2004, 96: 2174-78.
48. Foglia-Manzillio G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004; 6: 199-04.
49. Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC. Psychiatric illness in patients with syncope. *Am J Med* 1995; 99: 505-12.
50. Andrighetto AG, John AB, Barbisan JN, Taborda JGV. Síncope de origem indeterminada e sua relação com distúrbios psiquiátricos. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 751-55.
51. Linzer M, Pontinen M, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1037-43.

52. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93: 973-81.

53. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70: 339-42.

54. Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Does a role exist for tilting-guided therapy in the management of neurocardiogenic syncope. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 167-71.

55. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized controlled study. *Circulation* 2000; 102: 294-99.

56. Natale A, Sra J, Dhaja A, Wase A, Jazayeri M, Desphande S, Blanck Z, Ahtar M. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. *PACE* 1995; 18: 655-62.

57. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore P, et al. Head upright tilt table testing in the evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69: 904-08.

58. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995; 130: 1250-53.

59. Oribe E, Kaufmann H, Winters S, Gomes J. Fludrocortisone versus beta-adrenergic blockers in treatment of vasovagal syncope. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3):213.

60. Sheldon R, Rose S, Connolly S. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized clinical trial of beta blockers in the prevention of vasovagal syncope; rationale and study design. *Europace* 2003; 5:71-75.

61. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti ^a Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized double-blind controlled study. *JACC* 1999; 33: 1227-30.

62. Lafuente EA, Martinez LC, Moguel JO, David RN, Garcia JD, Tejeda AO, Reyes PH, Gonzalez VR. Response to treatment during medium-term follow-up in a series of patients with neurocardiogenic syncope. *Arch Med Res* 2004; 35: 416-20.

63. El Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; 75: 134-40.