

FALÊNCIA AUTONÓMICA PURA

J.L. DUCLA-SOARES, A. SOUSA GUERREIRO, PEDRO PÓVOA, EMÍLIA ÁLVARES, LINA GUERREIRO, FERNANDO CARRILHO, MARIANA SANTOS, JOÃO FIGUEIRINHAS, MAMEDE CARVALHO

Serviço de Medicina III. Hospital de Santa Maria. Clínica Universitária de Medicina Interna e Gastrenterologia. Hospital Pulido Valente. Lisboa.

RESUMO

Apresenta-se o caso de uma mulher de 64 anos de idade, que nos últimos 5 anos referiu alterações do trânsito intestinal, diminuição da sudção, xerostomia e xerofthalmia, dificuldade em iniciar a micção e lipotímias. Demonstrou-se a existência de disfunção do sistema nervoso simpático e parassimpático mediante análise de reflexos cardiovasculares. A noradrenalina estava marcadamente diminuída, quer em decúbito, quer após *tilt*. A terapêutica com 9 α -fludrocortisona e metoclopramida melhorou o quadro de hipotensão ortostática. Discute-se o diagnóstico diferencial das disautonomias, estabelecendo-se o diagnóstico de Falência Autonómica Pura, cujas fisiopatologia, clínica e terapêutica se descrevem.

SUMMARY

Pure Autonomic Failure. A case report

We present the case of a 64 year old woman who, in the past 5 years, complained of constipation/diarrhea, hyposudoresis, xerostomy and xerophthalmia, disuria and orthostatic hypotension. Cardiovascular reflexes analysis revealed sympathetic and parasympathetic failure. Norepinephrine was markedly reduced, both lying and after tilt. Norepinephrine infusion determined a significant rise in blood pressure, allowing the diagnosis of denervation hypersensitivity. The diagnosis of Pure Autonomic Failure was made. Therapy with 9 alpha fludrocortisone and metoclopramide was initiated with marked and sustained symptomatic effect.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de um quadro de compromisso funcional, não segmentar, do Sistema Nervoso Autónomo (SNA), ou disautonomia, foi feita, em 1925, por Bradbury e Eggleston¹, que publicaram 3 casos de *hipotensão ortostática idiopática* (HOI). Contudo, dada a diversidade de órgãos inervados pelo SNA, a hipotensão ortostática (HO) é apenas uma de um quadro mais vasto de manifestações, não só do sistema cardiovascular, mas de outros órgãos, aparelhos e sistemas, pelo que a designação de HOI tem sido substituída, sobretudo na Europa, pela de Falência Autonómica Pura (FAP).

Apresentamos o que julgamos ser o primeiro caso desta entidade descrito em Portugal.

CASO CLÍNICO

M.E.P.N., do sexo feminino, com 64 anos, natural de Alcoentre, é internada em Setembro de 1992 por lipotímias frequentes no último mês.

As suas queixas iniciaram-se 5 anos antes, quando começou a referir 3 a 5 dejeções diárias de fezes pastosas, sem sangue muco ou pús; por vezes referia urgência em efectuar as dejeções. No decurso dos 2 primeiros anos terá perdido cerca de 20 quilos. Estas características do trânsito intestinal mantiveram-se até 4 meses antes do internamento, momento a partir do qual passou a referir obstipação, com intervalos de cerca de 4 dias entre as dejeções.

Três anos após o início das queixas (dois anos antes do internamento) notou diminuição da sudção e xerostomia. No ano seguinte começou a referir também xerofthalmia. Também dois anos antes do internamento começou a sentir, apenas em ortostatismo, sensação de tontura e *de mal-estar que subia da nuca para a cabeça*, que regrediam com a flexão do tronco. No último mês antes do internamento refere ter tido múltiplas lipotímias, que ocorriam sempre em posição ortostática, iniciando-se pelas sensações de tontura e mal-estar cervical e craniano já descritas, sendo a perda de conhecimento breve, rapidamente reversível com o decúbito, e não acompanhada de inconti-

nência de esfíncteres ou convulsões. A doente passou a estar praticamente confinada ao leito.

No último ano antes do internamento referia, por vezes, dificuldade em iniciar a micção. Nos antecedentes pessoais havia apenas a referir até, aos 30 anos, episódios de asma e, aos 51 anos, histerectomia por mioma uterino. Negava hábitos alcoólicos ou tabágicos e não tomava qualquer terapêutica. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

O exame objectivo revelava uma mulher com bom estado geral, de idade aparente igual à real. O pulso era de 72 ppm, e a pressão arterial de 100/70mmHg, em decúbito. Estava apirética. As conjuntivas eram ligeiramente descoradas. A auscultação pulmonar e cardíaca eram normais. O exame do abdómen era normal, com excepção de cicatriz mediana infra-umbilical. Não havia adenopatias nem edemas.

Os fundos oculares eram normais.

A doente estava vigil e orientada, sem perturbações da articulação verbal. As pupilas eram isocóricas, com 3-4 milímetros de diâmetro e apresentavam reacção fraca e lenta à luz e à convergência.

O reflexo córneo e os movimentos oculares estavam mantidos. Havia ligeira ptose palpebral bilateral e exagero das rugas da fronte. O exame dos pares cranianos era normal. O tónus e a força muscular estavam conservados. Os reflexos plantares eram em flexão. Não havia alterações da sensibilidade.

Os exames auxiliares realizados revelaram: Hb = 10,2g/L, Ht = 29,1%, E = $3,3 \times 10^{12}/L$, VG = 87,3fL, HGM = 30,6g/L, CMHG = 32,3g/L, L = $5,4 \times 10^9/L$ (N=52%, E=0%, B=0%, L=39%, M=8%), Plaquetas = $235 \times 10^9/L$. VS = 4 mm na 1.^a h. A avaliação da sideremia, transferrinemia, hemostase, glicemia, uremia, creatininemia, ionograma, calcemia e fosforemia foi normal. O doseamento das transaminases, fosfatase alcalina, gamaglutamiltranspeptidase, bilirrubinas, lipidograma, electroforese das proteínas, T₃, T₄, TSH, cortisol sérico e fracções do complemento não revelou alterações. A urina II foi também normal. A radiografia torácica era normal; o ecocardiograma revelou ventrículos de dimensões normais, sem aumento da espessura das paredes, aurículas de dimensões normais e válvulas sem alterações; a TAC crânio-encefálica foi normal; a ecografia abdominal revelou apenas vesícula com litíase múltipla; a TAC abdominal era normal. A colonoscopia não revelou quaisquer alterações e a biopsia rectal revelou *rectite inespecífica*, sem depósitos de substância amilóide; a biopsia da mucosa jugal foi normal.

O estudo electromiográfico revelou velocidades de condução motora e sensitiva normais, excluindo a presença de polineuropatia ou de compromisso radicular, e a electromiografia de detecção revelou traçados interferenciais constituídos por potenciais de morfologia normal.

A avaliação do SNA revelou:

I. Reflexos Cardiovasculares.

1. Variação da pressão arterial sistólica com o ortostatismo activo:

-72 mmHg, com lipotímia associada. (VN = -8,9 a 7,5 mmHg).

2. Variação da pressão arterial diastólica com o esforço isométrico:

0mmHg. (VN = 12,2 a 30 mmHg).

3. Variação da frequência cardíaca com o ortostatismo activo (razão 30:15): não realizável por lipotímia em ortostatismo. (VN = 1,19 a 1,53).

4. Variação da frequência cardíaca com a manobra de Valsalva (razão Valsalva): 1,0. (VN = 1,34 a 2,02).

5. Variação da frequência cardíaca com a respiração profunda:

0 pulsações/minuto. (VN = 20,7 a 37,3 ppm).

II. Doseamento da noradrenalina.

1. Em decúbito: 12 pg/ml. (VN = 120 a 328 pg/ml)

2. Em *tilt* a 45° durante 5 minutos: 17 pg/ml. (VN = 387 a 485 pg/ml).

III. Avaliação da reactividade vascular à noradrenalina mediante infusão de noradrenalina (Quadro 1).

QUADRO 1 - Variação da frequência cardíaca e pressão arterial com a administração de Noradrenalina por infusão contínua

	0'	5'(2,5 µg/min)
PA(S/D)	92/58	150/90
FC	71	72
NA	39	712

PA(S/D): Pressão arterial (sistólica/diastólica) em mmHg.

FC: Frequência cardíaca em pulsações por minuto.

NA: Noradrenalina em pg/ml.

0' antes da administração.

5' após 5 minutos da administração ao débito de 2,5 µg/min.

Foi instituída terapêutica com ingestão liberal de sal, meias elásticas, como contentores dos plexos venosos dos membros inferiores, e 9 α-fludrocortisona na dose, 0,1 mg, *per os*, por dia, em toma única; algumas semanas mais tarde esta foi aumentada para 0,1 mg em duas tomas diárias, e adicionada metoclopramida na dose de 10 mg, *per os*, 3 vezes ao dia. Houve melhoria rápida dos sintomas gerais, astenia e adinamia, bem como diminuição marcada da queda tensional em ortostatismo, que passou a ser de 35 mmHg, possibilitando pressões sistólicas em ortostatismo da ordem de 80-85 mmHg, mantidas por períodos de tempo superiores a várias dezenas de minutos, permitindo à doente retomar a sua vida normal.

DISCUSSÃO

O caso descrito apresentou, no decorrer de 5 anos, alterações funcionais de vários órgãos e sistemas (aparelho digestivo, aparelho urinário, glândulas exócrinas, aparelho cardiovascular, aparelho ocular), cuja base fisiopatológica é a perturbação funcional do SNA. A dor cervical posterior com irradiação para o crânio é uma queixa relativamente frequente na HO, e deve-se, provavelmente, à isquemia dos músculos dessa região do pescoço. Também a anemia normocrômica normocítica nos parece integrar-se nesta etiologia; muito embora se desconheça a sua fisiopatologia, anemia com estas características foi descrita num doente com disautonomia², e verificou-se a sua correcção com a administração de eritropoietina³.

Na avaliação funcional do SNA utilizaram-se as cinco provas de análise de reflexos cardiovasculares, tal como descritas por Ewing: 1 - quantificação da variação da

frequência cardíaca com a respiração profunda (RR), 2 – quantificação da variação da frequência cardíaca induzida pela manobra de Valsalva, expressa pela Razão Valsalva (RV), 3 – quantificação da variação da frequência cardíaca induzida pelo ortostatismo activo, expressa pela Razão 30:15 (30:15), 4 – quantificação da variação da pressão

QUADRO 2 – Causas de disautonomia:

1. PRIMÁRIAS

Falência autonómica pura
Síndrome de Shy-Drager
Falência autonómica com Parkinsonismo

2. SECUNDÁRIAS

- a. Doenças metabólicas
Diabetes mellitus
Porfírias
Doença de Fabry
Doença de Tangier
Carência de Vitamina B12
Carência de Dopamina β -hidroxilase
Hiperbradiquinismo
- b. Doenças auto-imunes
Artrite reumatóide
Lúpus eritematoso disseminado
Esclerodermia
Conectivopatia mista
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Eaton-Lambert
- c. Doenças inflamatórias intestinais
Colite ulcerosa
Doença de Crohn
- d. Doença hepática crónica
- e. Síndrome paraneoplásico
- f. infecções do sistema nervoso
Sífilis
Botulismo
Herpes zoster
Infecção por HIV
- g. Neuropatias sensitivas hereditárias
- h. Disautonomia familiar
- i. Lesões da espinal medula
- j. Lesões cerebrais
Vasculares
Tumores
Esclerose múltipla
Encefalopatia de Wernicke
Síndrome de Adie
- k. Insuficiência renal
- i. Senilidade
- ##### 3. FÁRMACOS/TÓXICOS
- a. Tranquilizantes
b. Antidepressivos
c. Vasodilatadores
d. Anti-hipertensores e álcool

arterial sistólica com o ortostatismo activo (Δ PO), 5 – quantificação da variação da pressão arterial diastólica com o esforço isométrico (Δ PE). Estas provas foram largamente utilizadas por Ewing²⁻⁴ e outros na polineuropatia diabética, tendo sido demonstrada a sua correlação com a clínica e o seu valor prognóstico. Nós próprios tivemos ocasião de as empregar largamente, em particular na avaliação de doentes com Polineuropatia Amiloidótica

Familiar⁵ e em doentes com Artrite Reumatóide. As três primeiras provas dependem fundamentalmente do Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), enquanto as duas últimas dependem fundamentalmente do Sistema Nervoso Simpático (SNS)⁶. Os resultados obtidos atestam a disfunção grave do SNS e do SNP. O doseamento da noradrenalina plasmática evidenciou os baixos níveis basais e a deficiente subida com manobra do *tilt* passivo a 45°. Valores tão baixos de noradrenalina são característicos da FAP, já que na síndrome de Shy-Drager estes são tipicamente normais ou subnormais em decúbito, e sofrem escasso aumento com a manobra de *tilt*, factos que se devem à localização central das lesões autonómicas, ao contrário do que se passa na FAP, onde a degenerescência neuronal é periférica. A amplitude da variação tensional induzida pela noradrenalina, demonstrou a existência de hipersensibilidade de desinervação⁷.

Como se pode ver, no Quadro 2, a neuropatia autonómica pode estar presente em grande número de patologias, quer como doença primária, quer como consequência de outra entidade patogénica, quer como efeito primário ou colateral de agentes terapêuticos.

No caso presente, o longo tempo de evolução, a ausência de estigmas de outra doença conhecida susceptível de determinar lesão funcional ou estrutural do SNA, a ausência de sinais ou sintomas de lesão de outras estruturas do Sistema Nervoso Central ou de fibras nervosas ou motoras dos nervos periféricos, e os níveis de noradrenalina plasmática

QUADRO 3 – Manifestações clínicas da Falência Autonómica Pura

1. Cardiovasculares

- Lipotímias
Dor cervical posterior com irradiação para a cabeça
drop attacks
Angor ortostático
Hipotensão pós-prandial
Hipertensão de decúbito
- ##### 2. Visuais
- Amaurose ortostática
Perturbação da discriminação das cores
Visão desfocada

3. Genitais

- Impotência
Perturbação na capacidade ejaculatória

4. Urinárias

- Polaquiúria e urgência
Incontinência
Dificuldade em iniciar a micção
Retenção urinária

5. Motilidade gastrointestinal

- Gastroparesia
Incontinência
Diarreia
Obstipação
- ##### 6. Glândulas exócrinas
- Xerostomia
Xeroftalmia
Perda da capacidade de suar
Perturbação da termorregulação

7. Outras

- Anemia

em decúbito e após *tilt* permitiram estabelecer o diagnóstico de FAP.

A FAP é uma doença degenerativa do sistema nervoso, de etiologia desconhecida. Embora estejam descritos alguns casos familiares¹¹, a enorme maioria dos doentes não tem familiares atingidos. A prevalência de antígeno HLA A32 é cerca de trinta vezes superior à da população normal¹², o que levanta a hipótese de lesão imunologicamente mediada, eventualmente em resposta a infecção viral.

Anatomopatologicamente caracteriza-se por uma diminuição do número de corpos celulares das colunas intermediolaterais da espinal medula e do núcleo dorsal do vago (zonas onde se localizam os corpos celulares dos primeiros neurónios simpáticos ou parassimpáticos), e do número de

QUADRO 4 – Terapêutica da Falência Autonómica Pura*

Manifestação	Terapêutica
<p>Tubo digestivo gastroparesia</p>	<p>metoclopramida domperidona cisapride</p>
<p>obstipação</p>	<p>dieta rica em fibras</p>
<p>diarreia</p>	<p>codeína clonidina octreótido</p>
<p>Genital impotência</p>	<p>prótese</p>
<p>Bexiga</p>	<p>fármacos colinérgicos fármacos anticolinérgicos fármacos adrenérgicos fármacos α bloqueantes fármacos relaxantes musculares directos</p>
<p>Glândulas exócrinas hipohidrose xerostomia xerofalmia</p>	<p>evitar ambiente quente trítio parametoxifenilpropeno lágrimas artificiais</p>
<p>Cardiovascular hipotensão</p>	<p>evitar: Variação posicional brusca Manobra de Valsalva Calor Álcool Refeições ricas em hidratos de carbono e lípidos Vasodpressores (mesmo tópicos)</p> <p>métodos físicos: meias elásticas contentores abdominais decúbito com cabeça elevada</p> <p>fármacos <i>pace-maker</i> infusão contínua computadorizada de noradrenalina</p>

* adaptado de (20 e 21)

Fármacos úteis na hipotensão ortostática

Mecanismo de acção	Fármacos	
Vasoconstricção	vasos de resistência	efedrina midodrine
	vasos de capacitância	dihidroergotamina
Coração		pindodol
Evitar a vasodilatação		indometacina propranolol metoclopramida
Diminuir a excreção de sal		fludrocortisona
Evitar poliúria nocturna		vasopressina
Evitar hipotensão pós-prandial		cafeína octreótido

fibras dos nervos simpáticos; em alguns casos há também diminuição do número de corpos celulares nos gânglios autonómicos¹³.

Ignora-se se a FAP corresponde a uma única doença ou se representa uma síndrome dependente de mecanismos fisiopatológicos diversos.

Analicamente, a falência do SNS e do SNP pode avaliar-se de múltiplas maneiras: desde o estudo electrofisiológico dos nervos respectivos¹⁴ (o que levanta actualmente grandes problemas técnicos e de colaboração dos doentes), até ao doseamento dos seus neurotransmissores¹⁵ (actualmente só possível de executar para a noradrenalina, transmissor do estímulo nervoso para a maioria dos neurónios simpáticos periféricos), passando pelo estudo funcional de vários órgãos cuja modulação é feita pelo SNA^{15,16}.

A clínica da FAP depende das perturbações funcionais que a lesão do SNA determina nos múltiplos órgãos que inerva^{17,18}. Esquematizamos no Quadro 3 as suas repercussões funcionais. Curiosamente, esta patologia não se associa a perturbações intelectuais, cognitivas ou do afecto¹⁷.

Desconhecendo-se quais os mecanismos determinantes da degenerescência das células do SNA, a terapêutica da FAP é apenas sintomática. A multiplicidade de órgãos inervados pelo SNA torna impossível uma descrição pormenorizada das actuações possíveis, que esquematizamos no Quadro 4. No que se refere à HO, que representava a sintomatologia dominante no caso descrito, a terapêutica instituída, com meias elásticas, ingestão liberal de sal, 9 α -fludrocortisona e metoclopramida foi de grande eficácia, visto a doente, anteriormente acamada, passar a poder realizar uma vida diária sem quaisquer limitações. Mais importante do que o restaurar níveis tensionais normais, o objectivo é o de proporcionar ao doente a possibilidade de permanecer em ortostatismo por períodos suficientemente longos para permitir a execução das tarefas que lhe são necessárias. Os valores tensionais necessários para este efeito são muitas vezes surpreendentemente baixos, da ordem dos 70 milímetros de mercúrio de pressão sistólica, visto estes doentes manterem íntegra a capacidade de regulação do fluxo cerebral¹⁹.

O prognóstico da FAP depende da velocidade de deterioração das funções autonómicas, mas permite sobrevidas que podem chegar aos 30 anos após o diagnóstico¹⁸.

Em conclusão, descrevemos o primeiro caso português de FAP, no qual a HO era a manifestação determinante de maior morbidade, e que após introdução de terapêutica com meias elásticas e 9 α -fludrocortisona teve uma evolução muito favorável.

BIBLIOGRAFIA

1. BRADBURY S., EGGLESTONE C.: Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J*, 1925; 1: 73-86.
2. ANAND P., RUDGE P., MATHIAS C.J., SPRINGALL D.R., GHATEI M.A., NAHER-NOE M., SHARIEF M., MISRA V.P., POLAK J.M., BLOOM S.R., THOMAS P.K.: New autonomic and sensory neuropathy with loss of adrenergic sympathetic function and sensory neuropeptides. *Lancet*, 1991; 337: 1253-4.
3. ANNAD P., REID C.D.L.: Correction by erythropoietin of anemia in autonomic failure (letter). *Lancet*, 1991; 338: 759-60.
4. EWING D.C.: Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*, 1978; 55: 321-7.
5. EWING D.C.: Practical bedside investigation of diabetic autonomic failure. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press, 1983; 371-405.
6. EWING D.C., MARTIN C.N., YOUNG R.J., CLARK B.F.: The value of cardiovascular autonomic tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985; 8: 491-8.
7. DUCLA-SOARES J.L.: Contribuição para o estudo da disautonomia da polineuropatia amiloidótica familiar. Tese de doutoramento. Lisboa, 1991.
8. EWING D.C., CLARK B.F.: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *B Med J*, 1982; 285: 916-8.
9. POLINSKY R.J., KOPIN I.J., EBERT M.H., WEISE V.: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology*, 1981; 31: 1-7.
10. BANNISTER R.: Autonomic failure: introduction and classification. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 1-20.
11. LEWIS P.: Familial orthostatic hypotension. *Brain*, 1964; 87: 719-28.
12. BANNISTER R., SIDGWICK A., MOWBRAY J.: Genetic control of Progressive Autonomic Failure: evidence of an association with an HLA antigen. *Lancet*, 1982; i: 1017-8.
13. OPPENHEIMER D.: Neuropathology and neurochemistry of autonomic failure. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 451-63.
14. WALLIN B.G.: Intraneural recordings of normal and abnormal sympathetic activity in man. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 177-95.
15. BANNISTER R., MATHIAS C.: Testing autonomic reflexes. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 289-307.
16. LISHNER M., AKSELROD S., AVI V.M., OZ O., DIVON M., RADIV M.: Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst*, 1987; 19: 119-25.
17. BANNISTER R.: Clinical features of autonomic failure. A. Symptoms, signs and special investigations. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 267-81.
18. BANNISTER R., MATHIAS C., POLINSKY R.: Clinical features of autonomic failure. B. A comparison between UK and USA experience. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 281-8.
19. THOMAS D.J., BANNISTER R.: Preservation of cerebral blood flow in autonomic failure. *J Neurol Sci*, 1980; 44: 205-12.
20. MATHIAS J.: Autonomic dysfunction. *Br J Hosp Med*, 1987; 9: 238-43.
21. BANNISTER R., MATHIAS C.: Management of postural hypotension. In: Bannister R. (Editor). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988; 569-95.