

JAYME ANTUNES MACIEL JUNIOR

SINDROME DE SHY-DRAGER.

Protocolo de estudo funcional do

sistema nervoso autônomo em 3 casos clinicos.

*Este exemplar é a Redação final da
tese apresentada em 14 de Maio de 1984,
pelo Médico Jayme Antunes Maciel Junior
Campus, 21 de Maio de 1984*

[Assinatura]
Prof. Dr. Isaac Germano Kornel
Orientador

TESE DE DOUTORADO

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas

UNICAMP

-1984-

JAYME ANTUNES MACIEL JUNIOR

SINDROME DE SHY-DRAGER.

Protocolo de estudo funcional
do sistema nervoso autônomo
em 3 casos clínicos.

Orientador: Prof. Dr. Isac G. Karniol

TESE DE DOUTORADO

Apresentada à

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas

UNICAMP - Cursos de Pós-Graduação

1984

"A vida é curta, a aquisição de uma técnica longa, o momento propício fugitivo, a experiência pessoal enganosa, a decisão difícil. O médico não deve se contentar em agir como melhor lhe convier mas, deve fazer de tal sorte que o doente, sua família e mesmo as influências externas contribuam para a cura".

Hippocrates, os Aforismas, VI século antes de Cristo

"É falso e inaceitável acreditar que, para tratar mais humanamente um doente, seja necessário descuidar-se do seu tratamento. Na verdade é comum as pessoas acreditarem no mito médico-mágico, recusando em reconhecer que a ação médica demanda na atualidade uma infra-estrutura científica e técnica bem como de uma organização coletiva onde o médico não pode ser excluído".

"Não é exato que o sentimento do dever cumprido seja o único impulsor para fazer e manter no mais elevado grau a arte difícil dos conselhos sempre justos, dentro de uma medicina de dificuldades e de responsabilidades crescentes. O verdadeiro agente impulsor e animador do médico é a alegria que ele extrai das vitórias renovadas, nessa série ininterrupta de combates difíceis contra a doença, o sofrimento e a morte".

Jean Hamburger, La Puissance et la fragilité, 1972.

A Tânia e Karina Teresa
cujo carinho e compreensão dos
momentos de reclusão necessários
a redação desse trabalho me acompanharam
durante esses longos anos.

A minha mãe " in memorian "

A toda minha família

Aos meus sogros, pais de adoção

Aos meus mestres da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Santa Catarina.

Aos meus colegas da A.T.M. 1973.

A Monsieur Le Professeur F. ROHMER, Directeur de La Clinique
Neurologique de La Faculté de Médecine de Strasbourg

Vous nous avez accueilli dans votre service avec
bienveillance. Vous nous avez initié à la science
neurologique. Nous avons apprécié votre haute com-
pétence et votre profond sens clinique. Nous appre-
cions votre bonté dans l'intérêt que vous portez à
vos élèves dont nous en sommes très heureux d'avoir
été parmi eux.

A Messieurs Les Professeurs

J.-M. WARTER, Clinique Neurologique

D. KURTZ, Service D'Exploration Fonctionnelle, E.E.G.

F. ISCH, Service D'Exploration Fonctionnelle, E.M.G.

M. JESEL, Service D'Exploration Fonctionnelle, E.M.G.

J. SCHWARTZ, Pharmacologie et Médecine Expérimentale

J.L. IMBS, Pharmacologie - Clinique Médicale

J. MANDEL, Chimie Biologique - Centre de Neurochimie

G. MACK, Centre de Neurochimie - Hormones

dont les conseils m'ont été très précieux. Qu'ils veuillent
trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

I would like to thank Professor J. MÖHRING of the University of Bonn, Germany, for our exchange of data and ideas which has been both fruitful and stimulant. " in memoriam "

A tous mes Maîtres de la Clinique Neurologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

A Messieurs Les Docteurs

G. COQUILLAT, Clinique Neurologique

J. KRIEGER, Service D'Exploration Fonctionnelle, E.E.G.

P. MANGIN, Service D'Exploration Fonctionnelle, E.E.G.

J. MEUNIER-CARUS, Service D'Exploration Fonctionnelle de la
Respiration

je suis très reconnaissant par son aide précieuse dans la réalisation et dans l'interprétation de certaines épreuves du protocole fonctionnel du système nerveux autonome.

Aux malades qui ont accepté de participer aux différentes épreuves sans lesquels ce travail n'aurait jamais été possible. Ma profonde gratitude.

A mes Confrères et infirmières qui ont bien voulu participer aux groupes contrôles, en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A tous ceux qui par leur collaboration ont participé à la réalisation de ce travail.

A mes collègues et amis de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

A tous mes amis strasbourgeois.

Ao Professor Dr. Isac G. Karniol
pela compreensão e espírito crítico.

Aos Professores

Antonio Spina-França Netto

Nubor Orlando Facure

Oswaldo Vital Brazil

Wilson Luiz Sanvito

que muito me honraram em participar da
Comissão Julgadora de Tese e cujos
conselhos me foram de grande valia.

QUADRO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS NO TEXTO

ABD: abdominal

Ad: adrenalina

ADH: hormônio anti-diurético

Angio II: angiotensina II

α MPT: alfa-metil-para-tirosina

ARP: atividade renina plasmática

AVP: arginina-vasopressina

CM: cálculo mental

DA: dopamina

D β H: dopamina-beta-hidroxilase

DC: débito cardíaco

ECG: eletrocardiograma, eletrocardiografia

EDTA: ácido etileno-diamino-tetra-acético

EEG: eletrencefalograma, eletrencefalografia

EMG: eletromiograma, eletroneuromiografia

fH: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indol-acético

5-HT: 5-hidroxi-triptamina, serotonina

HVA: ácido homo-vanílico

LCR: líquido cefalorraquiano

MHPG: 3-metoxi, 4-hidroxifeniletileneglicol

MM: membros

NA: noradrenalina

PA: pressão arterial sistêmica

PAP: pressão arterial pulmonar

PHI: ponto hidrostático indiferente

PIA: pressão intra-abdominal

PIC: pressão intra-crâniana
PIT: pressão intra-torácica
PVC: pressão venosa central
PVIC: pressão venosa intra-crâniana
RP: resistência periférica
SAS: síndrome de apnéia do sono
SF: sôro fisiológico
SG: sôro glicosado
SIMP: simpático
SNA: sistema nervoso autônomo
SNC: sistema nervoso central
T: tono
TGI: trato gastrintestinal
UI: unidade internacional
V̇: ventilação minuto
VE: ventrículo esquerdo
VMA: ácido vanilmandélico

RESUMO

Através da elaboração de um protocolo funcional estudou-se o sistema nervoso autônomo em 3 doentes com síndrome de Shy-Drager.

Dentre as diversas disautonomias a síndrome de Shy-Drager foi escolhida por representar o exemplo típico de afecção que acomete as estruturas autonômicas centrais. Essa doença degenerativa é constituída por sintomas e sinais disautonômicos associados a distúrbios motores (piramidal, extra-piramidal e cerebelar).

Este trabalho é constituído de duas partes. A primeira é formada pela revisão da literatura sobre a fisiologia e a patologia do sistema nervoso autônomo, a fisiologia da pressão arterial e a fisiopatologia da hipotensão ortostática. Discute-se os critérios clínicos e anatomo-patológicos da síndrome de Shy-Drager e suas fronteiras nosológicas com a síndrome de hipotensão ortostática idiopática e a síndrome de deficiência autonômica "parkinsoniana".

A segunda parte representa a contribuição ao tema. Procedeu-se a descrição clínica de 3 doentes observados na Clínica Neurológica do Hospital Civil de Estrasburgo, Faculdade de Medicina da Universidade Louis Pasteur de Estrasburgo, França, no período de 1975 à 1978.

Os doentes foram examinados através do protocolo seguinte: a- provas hemodinâmicas e farmacológicas; b- estudo eletrencefalográfico quando das variações posturais; c- provas laboratoriais (dosagem das variações posturais da atividade renina plasmática, da dopamina- β -hidroxilase sérica e da excreção urinária da adrenalina e noradrenalina); d- estudo do metabolismo central da dopamina e da serotonina no LCR através do teste do probenecide; e- estudo dos mecanismos de controle postural da ventilação pulmonar e du

rante o sono, completados pelo teste do CO₂ e teste de pressão de oclusão; f- estudo eletrencefalográfico da organização do sono noturno, e g- estudo eletroneuromiográfico dos esfíncteres estriados anal e uretral e da velocidade de condução motora periférica.

Cada prova é descrita de forma isolada. Isso tem por objetivo facilitar a compreensão e discutir as limitações de cada teste no que tange o diagnóstico topográfico da lesão do arco reflexo cardiovascular.

Em função dos resultados obtidos pode-se concluir que:

1º: todos os doentes estudados apresentam um acometimento misto, simpático e parassimpático. Isto pode ser explicado pela localização central da lesão no arco reflexo cardiovascular. Esta hipótese é corroborada pela constatação de distúrbios posturais dos mecanismos de controle da respiração e a síndrome de apnéia do sono;

2º: a redução do "turn-over" central da dopamina e da serotonina está relacionada ao acometimento das formações estriato-nígricas e autonômicas responsáveis pelo quadro clínico dos doentes;

3º: a hiperreatividade às drogas vaso-ativas pode ser explicada pela deficiência do sistema nervoso central para tamponar as variações da pressão arterial induzidas na árvore circulatória;

4º: a diminuição ou ausência de sono rápido e a síndrome de apnéia observada nos doentes pode ser explicada pelas lesões degenerativas bulbo-pontinas (nucleares ou supra-nucleares) cujo substrato bioquímico pode ser a redução do metabolismo central da dopamina e sobretudo da serotonina;

5º: a síndrome de Shy-Drager é provavelmente secundária à

hipofunção dos sistemas aminérgicos do sistema nervoso central;

6º: os distúrbios do sistema nervoso periférico fazem parte da desorganização motora da síndrome de Shy-Drager.

ABSTRACT

Shy-Drager Syndrome. A functional protocol study of The Autonomic Nervous System in 3 cases.

M. D. Thesis, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, UNICAMP, São Paulo, Brazil, 1984.

This study was motivated by the desire to better understand the autonomic functions in subjects clinically diagnosed as Shy-Drager syndrome.

This syndrome was selected because it presents a disorder in the central autonomic structures of CNS.

This degenerative disease represents a multiple disorders of CNS which include dysautonomia associated with pyramidal, extrapyramidal and cerebellar symptoms.

The objectives of this investigation were twofold:

1st: To develop a protocol to aid in the localization of the lesion of the cardiovascular reflex arc responsible for orthostatic hypotension in neurologic diseases;

2nd: To develop a clinical protocol to evaluate the autonomic nervous system regarding the clinical diagnosis of the Shy-Drager syndrome.

This research can be divided into two parts. The first part is composed by a large review of the literature on physiology and pathology of the autonomic nervous system. Physiological aspects of blood pressure in supine and upright positions were discussed as well as the physiopathology of postural hypotension. Clinical

and anatomical criteria for Shy-Drager syndrome were described and nosological boundaries were established in relation to idiopathic orthostatic hypotension and "parkinsonian" autonomic failure.

The second part is constituted by a clinical description of 3 cases of Shy-Drager syndrome observed in the Neurological Clinics, Civils Hospital, of The Louis Pasteur University of Strasbourg, France, from 1975 to 1978.

The patients were investigated from the autonomic nervous system standpoint which included: a- hemodynamical and pharmacological trials; b- EEG during tilting; c- laboratory tests (renine and dopamine- β -hydroxylase activity and urine adrenalin and noreadrenalin during postural changes); d- central metabolism of dopamin and serotonin by probenecid test; e- pulmonary ventilation control during tilting and sleeping and CO₂ and occlusion pressure test; f- EEG study of sleep organization, and g- EMG study of anal and urethral sphincters functioning and motor conduction velocity.

Each of these tests was considered in separate as well as its own contribution to the topographic diagnosis of lesion in the cardiovascular reflex arc.

Taking into account the results it may be concluded that:

1st: There is a sympathetic and parasympathetic dysfunctions in all cases. This is secondary to central dysfunction of cardiovascular reflex arc. This hypothesis was substantiated by pulmonary ventilation dysfunction during tilting and sleeping;

2nd: The decrease of central dopamin and serotonin turn-over was correlated with lesions in nigrostriatal and autonomic tracts of CNS and responsible for the clinical picture of the patients;

3rd: The vascular supersensitivity for vasoactive drugs is

due to a failure of the CNS to buffer blood pressure fluctuations;

4th: The decrease or absence REM sleep in all cases was correlated with central dopamin and serotonin metabolism dysfunction detected by the probenecid test;

5th: The Shy-Drager syndrome is probably due to hypofunction of central aminergic systems of CNS;

6th: The abnormalities of peripheral motor neuron, clinical and/or EMG displayed, constituted a motor system desorganization in the Shy-Drager syndrome.

RÉSUMÉ

Syndrome de Shy et Drager. Protocole d'examen du système nerveux autonome à propos de 3 observations cliniques.

Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat),
Faculté de Sciences Médicales de l'Université de l'Etat à
Campinas, UNICAMP, São Paulo, Brésil, 1984.

Ce travail de Thèse tient pour objectif le développement d'un protocole d'examen fonctionnel du système nerveux autonome pour aboutir au diagnostic topographique du siège de la lésion de l'arc réflexe cardio-vasculaire dans les hypotensions orthostatiques.

La maladie de Shy et Drager a été choisie parmi les hypotensions orthostatiques car elle représente l'exemple type de l'atteinte centrale du système nerveux autonome. Cette maladie dégénérative est constituée par une dysautonomie, dont l'hypotension orthostatique est le symptôme majeur, associée à l'atteinte des voies motrices du système nerveux central (pyramidale, extra-pyramidale et cérébelleuse).

Ce travail est constitué de deux parties. La première partie est consacrée à la révision des données bibliographiques sur la physiologie et la pathologie du système nerveux autonome, la physiologie de la tension artérielle et la physiopathologie de l'hypotension orthostatique. Par la suite sont discutés les critères cliniques et anatomo-pathologiques de la maladie de Shy et Drager et leurs frontières nosologiques avec le syndrome d'hypotension orthos

tatique idiopathique et le syndrome de défaillance autonome "parkinsonienne".

La seconde partie est constituée par la description clinique de 3 malades observés à la Clinique Neurologique des Hospices Civils de Strasbourg, Faculté de Médecine de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, durant la période 1975-1978.

Ces malades ont été examinés selon le protocole suivant: a- l'étude hémodynamique et pharmacologique; b- l'étude électroencéphalographique lors des changements de posture; c- examens laboratoires (dosage des variations posturales de l'activité rénine plasmatique, de la dopamine- β -hydroxylase sérique et de l'adrénaline et noradrénaline urinaire); d- l'étude du métabolisme central de la dopamine et de la sérotonine dans le LCR par le test au probénécide; e- l'étude du contrôle de la ventilation pulmonaire lors des changements de posture et au cours du sommeil, achevé par le test au CO₂ et le test de pression d'occlusion; f- l'étude électroencéphalographique de l'organisation du sommeil de nuit, et g- l'étude électromyographique des sphincters striés anal et urétral et de la vitesse de conduction motrice périphérique.

Chaque épreuve de l'examen a été décrite de façon isolée dans le but de faciliter sa compréhension et surtout pour mieux connaître ses limitations pour poser le diagnostic du siège de la lésion de l'arc réflexe cardio-vasculaire.

Compte tenu des résultats obtenus il a été conclu que:

1^{er}: Tous les malades présentent une atteinte des systèmes sympathique et parasympathique. Ceci est due à un trouble central de l'arc réflexe cardio-vasculaire. Cette hypothèse est corroborée par la constatation de troubles de la ventilation pulmonaire lors

des changements de posture et au cours du sommeil;

2^{ème}: La réduction du taux de renouvellement central de la dopamine et de la sérotonine est en rapport avec le syndrome parkinsonien et dysautonomique par lésion des voies nigro-striatales et végétatives du système nerveux central;

3^{ème}: L'hyperréactivité vasculaire aux drogues vaso-actives est secondaire à la défaillance de la capacité du système nerveux à tamponner les changements tensionnels induits dans l'arbre circulatoire;

4^{ème}: La diminution ou l'absence de sommeil rapide et le syndrome d'apnée au cours du sommeil constaté chez tous les malades peuvent être en rapport avec des lésions dégénératives bulbo-pro^uberantielles (nucleaires ou supra-nucleaires) dont le substrat biochimique peut être la réduction du métabolisme central de la do^upamine et surtout de la sérotonine;

5^{ème}: La maladie de Shy et Drager paraît être en rapport avec l'hypofonctionnement des systèmes aminergiques centraux;

6^{ème}: Les troubles du système nerveux périphérique font partie du même contexte de désorganisation de la motricité dans la ma^uladie de Shy et Drager.

PREFACIO

Essa Tese foge dos padrões clássicos de disposição dos assuntos. Isso foi proposital tendo em vista a complexidade do assunto tratado, sua difusão limitada no meio médico e o número de provas funcionais autonômicas utilizadas em nossos doentes.

A exposição do tema foi dividida em duas partes: a 1.^a parte é constituída pela revisão bibliográfica. No capítulo I procede-se a revisão histórica sobre os conhecimentos atinentes a fisiologia e a patologia do sistema nervoso autônomo. No capítulo II são abordadas as noções básicas necessárias à compreensão da fisiologia da pressão arterial e suas variações posturais, bem como da fisiopatologia da hipotensão ortostática. No capítulo III expõe-se as diferentes classificações das hipotensões posturais, seguida da conceituação da síndrome de Shy-Drager. Discute-se as fronteiras nosológicas com a síndrome de hipotensão ortostática idiopática e com a síndrome de deficiência autonômica "parkinsoniana".

A 2.^a parte constitui a nossa contribuição pessoal. O capítulo IV é sub-dividido em: a- descrição clínica dos achados semiológicos somáticos e neurológicos; b- protocolo funcional do sistema nervoso autônomo. Nessa parte da exposição e objetivando ser o mais didático possível, cada teste funcional é descrito de maneira isolada; mostra-se as particularidades de cada um e discute-se a sua validade para o diagnóstico topográfico do nível da lesão do arco reflexo cardiovascular. Os comentários do conjunto de dados obtidos com a aplicação do protocolo funcional são motivo do capítulo V que é seguido pelas conclusões sobre os doentes estudados, e tudo isso consta do índice geral que se segue:

I N D I C E G E R A L

Introdução	1
------------------	---

1.^a Parte: Revisão da literatura

CAPITULO I: Síntese histórica da evolução dos conhecimentos sobre a fisiologia e a patologia do sistema nervoso autônomo.....	6
CAPITULO II: Estudo da fisiologia da pressão arterial em clinostatis <u>m</u> o e em ortostatismo, e da fisiopatologia da hipotensão ortostática	14
CAPITULO III: Classificação das hipotensões ortostáticas, definição da síndrome de Shy-Drager e discussão das fronteiras no <u>s</u> ológicas com a síndrome de hipotensão ortostática idio <u>p</u> ática e com a síndrome de deficiência autonômica "par <u>k</u> insoniana"	37

2.^a Parte: Contribuição pessoal

CAPITULO IV: Descrição das observações pessoais	53
Exploração funcional do sistema nervoso autônomo	64
Pesquisa do nível da lesão no arco reflexo regulador da pressão arterial	65
Provas hemodinâmicas	65
Provas farmacológicas	100
Estudo eletrencefalográfico da adaptação postural sobre mesa basculante.....	129
Exames laboratoriais.....	132
Estudo dinâmico da secreção da dopamina e da serotonina pela dosagem dos respectivos catabólitos, ácido homovaní <u>l</u> ico e ácido 5-hidroxi-indolacético, no líquor através do teste do probenecide	141

Estudo dos mecanismos de controle da respiração	148
Estudo poligráfico da adaptação postural da res_ piração	149
Estudo poligráfico da respiração durante o sono	164
Teste do CO ₂ em hiperoxia	184
Teste de pressão de oclusão em circuito aberto e fechado.....	190
Estudo eletrencefalográfico do nictêmero.....	199
Eletrodiagnóstico neuromuscular	208
E.M.G. dos esfíncteres estriados anal e uretral	208
Estudo da condução nervosa motora periférica	211

CAPITULO V: Discussão geral dos dados obtidos nas 3

observações.....	214
Do ponto de vista clínico	215
Do ponto de vista do protocolo funcional do SNA	218
Conclusões fisiopatogênicas sobre os casos estu_ dados	222

Conclusões.....	224
-----------------	-----

Referências bibliográficas.....	227
---------------------------------	-----

I N T R O D U Ç Ã O

Apesar do número considerável de trabalhos publicados a respeito, o problema da fisiologia da regulação postural da pressão arterial permanece insolúvel. Em particular no que tange à modulação exercida pelo sistema nervoso central, esquecida durante muito tempo dos pesquisadores da fisiologia da homeostasia cardiovascular e, que tem sido exaltada na atualidade.

Na prática neurológica é freqüente a associação da hipotensão ortostática às mais diversas afecções do sistema nervoso, central e periférico. Dentre essas doenças a síndrome de Shy-Drager representa um modelo ímpar de disautonomia por lesão central do arco reflexo do controle postural cardio-circulatório.

A síndrome de Shy-Drager é uma afecção degenerativa do sistema nervoso central cujos sintomas e sinais iniciais são exclusivamente autonômicos e gerados pelo processo patológico que acomete as formações vegetativas da coluna intermédialateral da medula espinhal. Somente mais tarde no transcurso da evolução é que aparecerão os sinais e sintomas advindos do alastramento do processo degenerativo para as grandes vias da motricidade.

Devido a raridade desta afecção e suas particularidades nosológicas, se impõe a elaboração de um protocolo de provas funcionais, o mais completo possível, para proceder ao estudo do sistema nervoso autônomo nesses casos. Essa afirmação é válida sobretudo se levarmos em consideração a especificidade relativa dos testes funcionais autonômicos para o diagnóstico topográfico do nível da lesão do arco reflexo cardiovascular. Razão pela qual optamos pela elaboração de um protocolo funcional objetivando trazer subsídios clínicos que permitam fazer o diagnóstico de lesão central do arco reflexo cardiovascular na síndrome de Shy-Drager. Essa convicção foi adquirida a medida em que empregávamos o protocolo no

diagnóstico topográfico da lesão do arco reflexo cardio-circulatório em outras afecções médicas que se associam com hipotensão postural.

Após essas considerações acreditamos ser pertinente a descrição do estudo funcional do sistema nervoso autônomo na síndrome de Shy-Drager objetivando trazer novos subsídios para a compreensão da fisiopatogenia do processo em causa. É lógico que na prática médica um paciente com hipotensão postural nos incita a outras preocupações que aquelas de ordem essencialmente fisiopatológicas. Diante desses pacientes é imperativo procurarmos medidas terapêuticas no intuito de minimizar os efeitos da hipotensão ortostática e assim proporcionar uma melhoria na qualidade de vida do nosso doente. Embora esse pensamento tenha ocupado grande espaço nas nossas reflexões sobre essa doença, ele não será relatado nesse trabalho cuja extensão se tornaria insuportável para o leitor. Com o mesmo objetivo serão descritas apenas as observações cujo protocolo funcional pôde ser empregado na sua quase totalidade. De fato, nos propondo a um estudo quase que "experimental" dávamos ao paciente a liberdade de participar ou não das diferentes provas. Assim, dos 6 casos estudados entre 1974 e 1979 na Clínica Neurológica do Hospital Civil da Universidade Louis Pasteur de Estrasburgo (França) e do caso brasileiro estudado em 1983 no Departamento de Neurologia da F.C.M. da Unicamp, apenas 3 constituem o corpo desse trabalho de Tese. O estadiamento clínico da afecção e a quase totalidade das provas funcionais realizadas tornam esse grupo de pacientes bastante homogêneo o que permite elaborar conclusões fisiopatogênicas sobre a doença.

A primeira parte do nosso trabalho é reservada ao levantamento histórico sobre a evolução dos conhecimentos referentes a fisi

ologia e patologia do sistema nervoso autônomo, ao estudo da fisiologia da regulação da pressão arterial em clinostatismo e em ortostatismo, bem como a fisiopatologia da hipotensão ortostática. Segue-se as diversas classificações propostas para a hipotensão ortostática e procede-se a caracterização nosológica da síndrome de Shy-Drager em face das outras disautonomias.

A segunda parte do nosso trabalho é constituída pela contri**bu**ição pessoal ao tema. Primeiramente são descritas as observações clínicas e as diferentes provas do protocolo funcional autonômico. No sentido de facilitar a compreensão do protocolo, cada prova fun**ci**onal é descrita isoladamente, discutindo-se a sua especificidade para o diagnóstico topográfico da lesão do arco reflexo cardiovascular. Procede-se em seguida a uma discussão geral sobre os nossos **casos**. São abordados os achados clínicos e do protocolo funcional **situando-os** em relação às observações anteriormente relatadas na literatura. A partir desses resultados são tecidas algumas reflexões sobre a fisiopatogenia da afecção dos nossos pacientes. Para finalizar são tecidas conclusões gerais sobre a síndrome de Shy-Drager e proposto um protocolo funcional sumário cuja execução não demanda grandes recursos, mas que permite chegar a resultados **válidos** no que se refere ao nível da lesão do arco reflexo cardiovascular e que pode ser empregado no diagnóstico das hipotensões **posturais**.

1.^a P A R T E

REVISÃO DA LITERATURA

CAPITULO I: SINTESE HISTORICA DA EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS SOBRE A FISILOGIA E A PATOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.

CAPITULO II: ESTUDO DA FISILOGIA DA PRESSÃO ARTERIAL EM CLINOSTATISMO E EM ORTOSTATISMO, E DA FISIOPATOLOGIA DA HIPOTENSÃO ORTOSTATICA.

CAPITULO III: CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOTENSÕES ORTOSTATICAS, CONCEITUAÇÃO DA SINDROME DE SHY-DRAGER E DISCUSSÃO DAS FRONTEIRAS NOSOLOGICAS COM A SINDROME DE HIPOTENSÃO ORTOSTATICA IDIOPATICA E COM A SINDROME DE DEFICIÊNCIA AUTONÔMICA "PARKINSONIANA".

C A P I T U L O I

SINTESE HISTORICA DA EVOLUÇÃO DOS CONHECIMENTOS SOBRE
A FISILOGIA E A PATOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Quando o homem adquiriu a postura ereta durante a evolução filogenética, o seu organismo e em particular o seu sistema cardiovascular foram obrigados a se adaptarem a essa nova estática postural. Aliás, é por essa razão que os quadrúpedes suportam mal a posição ereta tão natural ao ser humano.

Devido à ação da força da gravidade, a passagem à posição ortostática modifica a repartição da massa sangüínea no organismo. Desta forma, a cabeça estando no ápice do corpo, o cérebro corre o risco de ter uma perfusão sangüínea deficiente se não houvesse o desenvolvimento de mecanismos de regulação do fluxo nos diferentes setores da economia (CHARDON, 1940).

A adaptação postural do organismo humano sempre suscitou um vivo interesse por parte dos estudiosos de todos os tempos. Em particular, certas passagens da mitologia grega se prestam muito bem para evocar uma deficiente adaptação cardio-circulatória postural em determinadas ocasiões: *TROCME*, em 1938, fez uma elegante comparação entre o seu doente, cuja sintomatologia postural desaparecia quando deitava, à Anteu, que aterrorizado por Hercules, re-encontra suas forças ao contato da Terra, sua mãe.

A descoberta do pulso arterial e a sua medição tornou-se o primeiro parâmetro capaz de julgar as respostas do sistema cardio-circulatório aos eventos da vida diária. Desta forma, desde 1735 ROBSON (citado por ROUSSEL, 1927) já assinalava as variações do pulso arterial quando da passagem da posição deitada para a posição sentada, ao ortostatismo e aos esforços físicos.

Em 1826, PIORRY descreve a síncope ortostática em pacientes que haviam sofrido uma hemorragia e reproduz em seguida experimentalmente o fenômeno no cão.

Addison, em 1868, descreve na terceira observação da

doença que hoje leva o seu nome, um quadro clínico cuja precisão da descrição semiológica permite fazer o diagnóstico retrospectivo de hipotensão arterial ortostática.

Enfim, a descoberta do esfigmomanômetro permite a CRAMPTON (1913) objetivar a baixa da pressão arterial em pacientes que apresentavam síncope posturais.

Se a primazia da primeira descrição clínica de hipotensão ortostática é devida à BABINSKI e LAUBRY em 1924, as três observações descritas por BRADBURY e EGGLESTON em 1925 constituem o ponto de partida de uma série de pesquisas que conduziram às concepções atuais sobre o funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA). A autópsia incompleta de um dos seus casos, em 1927 (o sistema nervoso central não foi examinado), não mostrou anormalidades viscerais e em particular nas glândulas suprarrenais. Isto permitiu aos autores emitir a hipótese de um distúrbio do sistema simpático periférico como base fisiopatológica da hipotensão postural observada.

Em 1927, ROUSSEL, em sua Tese de Doutorado, faz uma análise detalhada da adaptação cardíaca ao esforço físico.

CHEW et al. (1936), ao descreverem 6 casos de hipotensão arterial ortostática idiopática, completam o quadro clínico esboçado por BRADBURY e EGGLESTON em 1925. Eles foram os primeiros a assinalarem a agravação dos sintomas posturais durante o período estival, o aumento do volume urinário em clinostatismo, os sinais de acometimento do sistema nervoso central (SNC), a diminuição do metabolismo basal, a diminuição da libido, a palidez cutânea, a facies " jovial " e a elevação da uréia sanguínea nesses pacientes.

Ao mesmo tempo em que eram aprofundadas as descrições

semiológicas de casos de hipotensão postural, nasciam novos métodos de estudo funcional e farmacológico que permitiram o surgimento de uma série de teorias sobre as bases fisiopatológicas do distúrbio do SNA responsável pelo quadro clínico apresentado pelos pacientes. Para BRADBURY e EGGLESTON (1927) a lesão se encontrava ao nível da via simpática eferente periférica destinada aos vasos. Enquanto que GHRIST e BROWN (1928) evocam a possibilidade da lesão se encontrar ao nível central do SNA. Para LAUBRY e DOUMER (1932) a lesão estaria localizada ao nível das zonas sino-carotídeas que haviam sido descritas por HERING em 1927. LIAN e BLONDEL (1933) sugerem a possibilidade da lesão se situar ao nível do centro regulador da pressão arterial sem no entanto oferecer maiores detalhes. BICKEL e DEMOLE (1936), ELLIS e HAYNES (1936) e STEADT e EBERT (1941) admitem um mecanismo misto, central e periférico, na gênese da hipotensão ortostática.

Os trabalhos experimentais realizados por CHARDON (1940) e PONT (1944) permitiram demonstrar que a hipotensão ortostática pode ser desencadeada pela interrupção, em qualquer nível, do arco reflexo regulador da pressão arterial.

Um fator hemodinâmico é salientado por certos autores como básico na fisiopatogenia da hipotensão postural: para THOMSON et al. (1928) e WATERFIELD (1931) era a redução do volume plasmático, enquanto para AGOSTINI (1937) era a acumulação anormal do sangue no sistema venoso periférico em ortostatismo.

Paralelamente a essa discussão relativa ao nível do acometimento do arco reflexo, CANNON (1939) observou que os vasos submetidos a uma desnervação simpática apresentavam reação exacerbada quando perfundidos com noradrenalina (NA) exógena e enunciou a " Lei da hipersensibilidade de desnervação dos vasos ", o que segundo ele

é a base do mecanismo do aumento da reatividade desses vasos à NA exógena. Todavia, verificou-se posteriormente que a Lei da hipersensibilidade de desnervação, se tomada de maneira isolada, era incapaz de explicar o fenômeno não específico da hiperreatividade vascular às drogas vasopressoras observado nos pacientes com hipotensão arterial ortostática. Isto foi salientado por WAGNER e BRAUNWALD (1956) ao constatarem a hiperreatividade da resposta vasopressora à vasopressina exógena em três pacientes com hipotensão ortostática idiopática.

BRAUN-MENENDEZ et al. em 1940 descobrem a renina plasmática e lançam as bases do sistema renina-angiotensina e de suas interações com o SNA no controle da pressão arterial. A deficiência deste sistema poderia estar implicada nos mecanismos responsáveis pela queda postural da pressão arterial.

VEREL (1951), utilizando testes funcionais e farmacológicos, propõe um esquema clínico para a localização da lesão do arco reflexo nos casos de hipotensão postural.

LUFT e Von EULER (1953) constatarem a redução ortostática da excreção da noradrenalina e adrenalina (Ad) em dois pacientes com hipotensão ortostática. Segundo os autores o distúrbio responsável pela hipotensão postural estaria ao nível da síntese ou liberação do neuro-mediador adrenérgico nas terminações simpáticas.

Em 1960, SHY e DRAGER descrevem três casos anatomo-clínicos de hipotensão ortostática onde existiam lesões difusas do SNC. Eles lançam as bases de uma nova entidade nosológica

distinta das demais disautonomias primárias então conhecidas. Nos anos seguintes uma série de trabalhos clínicos (LEWIS; 1964; BANNISTER *et al.*, 1967, 1969, 1977; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; THOMAS e SCHIRGEER, 1970; CARONNA e PLUM, 1973) e anatomo-clínicos (JOHNSON *et al.*, 1966; NICK *et al.*, 1967; SCHWARZ, 1967; MARTIN *et al.*, 1968; FISCHER e PETRI, 1969; GRAHAM *et al.*, 1969; OPPENHEIMER, 1969; HUGHES *et al.*, 1970; VANDERHAEGHEN *et al.*, 1970; ROESSMANN *et al.*, 1971; ROHMER *et al.*, 1971; EVANS *et al.*, 1972) corroboram as suas constatações iniciais.

O aparecimento de métodos de radioimunoensaio para a dosagem das catecolaminas plasmáticas (ENGELMAN *et al.*, 1968a; ENGELMAN e PORTNOY, 1970; CRYER *et al.*, 1974a; HENRY *et al.*, 1975) permitiram a constatação das variações das suas concentrações plasmáticas quando da passagem ao ortostatismo. Posteriormente uma série de trabalhos mostra que as concentrações plasmáticas de NA se encontram baixas em clinostatismo e permanecem praticamente inalteradas ao ortostatismo (CRYER *et al.*, 1974b; CRYER e WEISS; 1976; LOHMANN *et al.*, 1976; OSIKOWSKA e SEVER, 1976; BANNISTER *et al.*, 1977; BANNISTER, 1978; SEVER, 1978), nos pacientes com hipotensão ortostática idiopática.

Em 1975 KONTOS *et al.*, através de técnicas histoquímicas sofisticadas, foram os primeiros a demonstrar a depleção de NA na parede de vasos obtidos por biópsia de pacientes com hipotensão ortostática idiopática.

O estudo neuroquímico do líquido cefalorraqueano (LCR), mais particularmente sob o efeito do probenecide (GULDEBERG *et al.*, 1966; OLSSON e ROSS, 1968; TAMARKIN *et al.*, 1970; KORF *et al.*, 1971; KORF e Van PRAAG, 1971; FORN, 1972; KORF *et al.*, 1972; BOWERS, 1974; RENAUD, 1974; SCHUBERT, 1974), permitiu trazer novos conhecimentos a respeito dos mecanis-

mos íntimos da fisiopatogenia da hipotensão ortostática e da afecção em causa.

MEYER et al. (1973) estudam o débito sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio e glicose pelo cérebro e constataam a perda da auto-regulação vascular encefálica em três pacientes que apresentavam uma síndrome de Shy e Drager. Para eles a base do distúrbio era a alteração dos reflexos de origem simpática e parassimpática destinados ao encéfalo.

Mais recentemente os estudos poligráficos do sono, da respiração e da frequência cardíaca trouxeram novos dados semiológicos à descrição inicial feita por SHY e DRAGER em 1960. A síndrome de apnéia (CASTAIGNE et al., 1977; CHOKROVERTY et al., 1978) e as arritmias cardíacas constatadas podem explicar as mortes súbitas desses pacientes. Além disso a obstrução de obstrução das vias aéreas superiores (ISRAEL e MARINO, 1977) e de paralisias das cordas vocais (WILLIAMS et al., 1979), na síndrome de Shy e Drager, poderiam contribuir na gênese da síndrome de apnéia do sono.

Do ponto de vista anatomo-patológico cabe enfatizar os trabalhos de análise morfométrica das formações autonômicas medulares e ganglionares (OFFORD et al., 1974; OHTA et al., 1974; LOW et al., 1977, 1978; LOW e DYCK, 1977, 1978; PEARSON e PYTEL, 1978, 1978a). Todos esses trabalhos mostram a importância da despopulação neuronal da coluna intermédio-lateral (de Clarke) nos casos de hipotensão ortostática idiopática.

C A P I T U L O I I

II.1. MECANISMOS DE CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL EM CLINOSTATISMO E EM ORTOSTATISMO

A. REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CLINOSTATISMO

1. Sistema de intervenção rápida ou fásica

- a) *Baro-receptores e baro-reflexo*
- b) *Controle central da pressão arterial*
- c) *Sistema simpático*
- d) *Sistema parassimpático*

2. Sistema de intervenção lenta ou humoral

- a) *Papel da vasopressina no controle da pressão arterial*
- b) *Sistema renina-angiotensina-aldosterona*

B. MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELO ORTOSTATISMO

C. ADAPTAÇÃO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR AO ORTOSTATISMO

D. AUTO-REGULAÇÃO DA CIRCULAÇÃO ENCEFÁLICA QUANDO DA PASSAGEM AO ORTOSTATISMO

II.2. FISIOPATOLOGIA DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

II.1. MECANISMOS DE CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL EM CLINOSTATISMO E EM ORTOSTATISMO

Os mecanismos de controle da função cardio-circulatória em clinostatismo já foram sobejamente estudados, tanto do ponto de vista clínico como fisiológico. No entanto, cabe salientar que na vida ativa as mudanças de postura são a regra e é preciso considerar que mais de dois-terços do dia o homem permanece em posição vertical.

O grande número de publicações sobre a função cardiovascular, em clinostatismo e em ortostatismo, sugerem um mecanismo de ação " fásica " do SNA. Desta forma, a intervenção rápida desse sistema, nas mudanças de postura, permite restabelecer a homeostasia cardio-circulatória pelo desencadeamento da vasoconstrição periférica. Com o restabelecimento da pressão arterial este sistema cede o lugar ao sistema humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina), de latência mais longa, que se encarregará da manutenção da pressão arterial até que a nova alteração postural venha a desequilibrar todo o sistema.

Tendo em vista o grande número de trabalhos sobre a fisiologia cardiovascular torna-se supérfluo a descrição detalhada dos diferentes dados publicados na literatura. Nós nos limitaremos a descrever, em seguida, apenas os conhecimentos que computamos como indispensáveis para a compreensão da fisiopatologia da hipotensão arterial ortostática.

A. REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CLINOSTATISMO

Os mecanismos de controle da pressão arterial sistê-

mica foram objeto de um grande número de publicações (TURNER, 1927; HAMILTON *et al.*, 1832; LAUBRY e DOUMER, 1932; CHARDON, 1940; PONT, 1944; HICKAM e PRYOR, 1951; APPENZELLER e DESCARRIES, 1964; GAUER e THRON, 1965; BEVEGÅRD e SHEPHERD, 1967; STENBERG *et al.*, 1967; MERKLEN e POITIER, 1969; VADOT, 1969; DE MANET *et al.*, 1971; GANONG, 1971; KÖRNER, 1971; ROWELL *et al.*, 1971; BEST e TAYLOR, 1973; SCHWARZ, 1975; KIRCHHEIM, 1976; ÖBERG, 1976; RIECKERT, 1976; ELGHOZI *et al.*, 1978, 1978a).

A manutenção da pressão arterial resulta do equilíbrio entre o débito cardíaco (DC), ou seja o volume de sangue ejetado na aorta pelo ventrículo esquerdo em um espaço de tempo, e a resistência oposta pela grande circulação ao escoamento do fluxo sanguíneo.

No indivíduo normal as variações da pressão arterial oriundas da passagem da onda de pressão sistólica nos diferentes segmentos vasculares estão resumidas na figura 1.

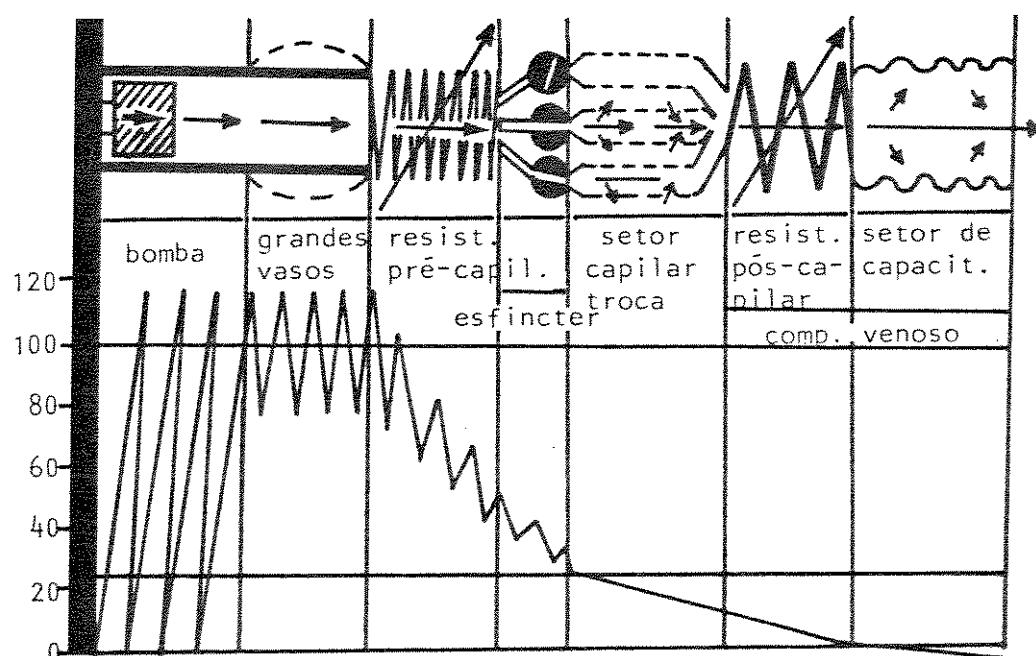


Figura 1: Variações da pressão no interior dos diversos segmentos vasculares segundo MELLANDER e JOHANSSON, 1968.

Tendo como base a Lei de Poiseuille, pode-se observar que a resistência hemodinâmica ao escoamento do sangue na grande circulação depende, quase que unicamente, da diferença de calibre arterio-arteriolar.

A homeostasia cardiovascular é mantida graças a intervenção do arco reflexo regulador da pressão arterial. Este arco reflexo é formado por dois componentes: 1. um sistema de intervenção rápida ou fásica (baro-receptores, controle central, sistema simpático e parassimpático) e 2. um sistema de intervenção lenta, de longa duração ou humoral (sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina) (cf. Figura 2).

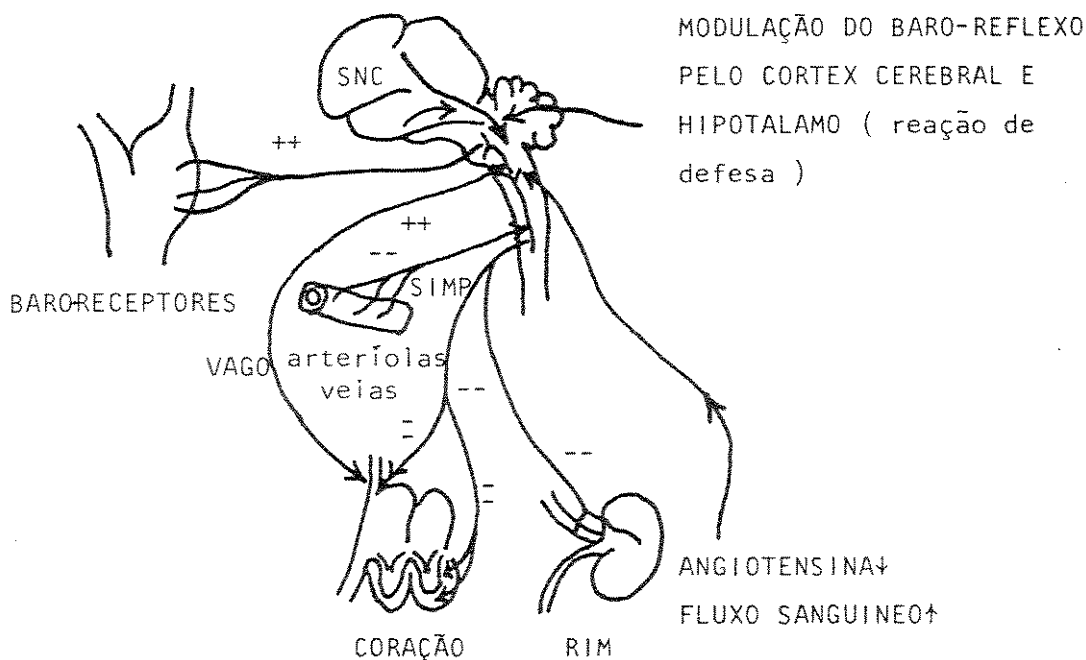


Figura 2: Esquema de funcionamento do sistema nervoso autônomo a partir dos baroreceptores segundo SLEIGHT, 1976.

SNC: sistema nervoso central; SIMP: via eferente simpática vasomotora.

1. Sistema de intervenção rápida ou fásica.

a) *Baro-receptores e baro-reflexo*

Os baro-receptores estão situados na camada adventícia da parede aórtica e do seio carotidiano. Neste nível, as variações pressóricas intra-luminais provocam a formação de um sinal que será veiculado pela via aferente (nervo sino-carotidiano, ramo do nervo glossofaríngeo) às formações bulbares (trato solitário). As conexões do trato solitário com as fibras que se destinam ao nervo vago (nucleo motor dorsal), com o simpático (formação reticular bulbar) e com o sistema vasopressinérgico (cf. Fig. 4) vão provocar a inibição do sistema parassimpático, a ativação do simpático e desencadear a ativação do sistema humoral. A frequência cardíaca é regulada em função do mediador químico (acetilcolina ou noradrenalina) liberado pelas terminações nervosas do nodo sino-atrial (HURST, 1978) .

via aferente: os estudos realizados sobre a via aferente do baro-reflexo (atividade de fibras isoladas ou do nervo em sua totalidade) mostram que o número de impulsos nervosos (por seg.) produzidos pela atividade dos baro-receptores aumenta de forma linear a partir dos níveis pressóricos de 60 - 80 mm Hg até 140 mm Hg. Acima dessas cifras a atividade dos baroreceptores se mantém em platô. Outrossim também ficou patente que a atividade baroceptora pode ser modificada pelas alterações da elasticidade da parede sino-carotidiana (GRIBBIN *et al.*, 1971; HASLENTON e HEATH, 1976; KEDZI *et al.* 1973).

Apesar do número considerável de publicações sobre a função dos baroreceptores no controle da pressão arterial, persiste ainda uma série de controvérsias, em particular no que tange a

sua importância na homeostasia cardiovascular. No indivíduo normal pelo menos existe um consenso dos autores de que o baro-reflexo desempenharia um papel discreto no controle da pressão arterial. De fato, o aumento (" gain ") da atividade desse sistema de retro-alimentação (" feed-back ") é da ordem de 4, o que significa dizer que sua atividade consegue tamponar apenas 80% do efeito vasopressor provocado por uma variação da pressão arterial (GUYTON *et al.*, 1974).

b) Controle central da pressão arterial

A importância do SNC no controle da pressão arterial está sobejamente estabelecida através dos trabalhos experimentais e clínicos que resumiremos a seguir.

No rato, as lesões do trato solitário, ao nível do assoalho do IVº ventrículo (ponto de conexão das aferências baroreceptoras), provoca uma hipertensão neurogênica maligna que leva o animal rapidamente à morte (DOBA e REIS, 1973).

Também no rato, FOLKOW e RUBINSTEIN (1966) observaram hipertensão arterial em experiências de estimulação crônica do hipotálamo (área responsável pela " reação de defesa "). Estas constatações foram corroboradas pelos trabalhos de ENOCH e KERR (1967, 1967a) que demonstraram, no rato, a existência de vias vasopressoras no SNC e em particular no hipotálamo. Outrossim, observaram eles, que as respostas cardiovasculares variavam em função do local da estimulação.

No cão com desnervação baroreceptora COWLEY *et al.* (1973) observaram que a pressão arterial se torna extremamente variável. No ano seguinte esses mesmos autores demonstraram que esses animais assimpreparados se tornam hiperreativos à administração exó

gena de NA, angiotensina (Angio) e de vasopressina (AVP). O que foi corroborado em trabalhos posteriores (COWLEY *et al.*, 1980; MONTANI *et al.*, 1980).

Os trabalhos de farmacologia utilizando substâncias de comprovada ação sobre os centros vasomotores (p. ex. a clonidina) mostraram que a base do mecanismo de ação destas moléculas é devida ao aumento (" gain ") do controle do sistema de retro-alimentação do baro-reflexo | *experiências de injeção de clonidina no ventrículo lateral do cérebro em coelhos* (KÖRNER *et al.*, 1975) |.

Por fim, certos hormônios periféricos parecem desempenhar uma função direta sobre a regulação da pressão arterial ao nível do SNC devido a ausência de barreira hemato-encefálica em determinadas regiões do cérebro. Uma dessas regiões, a área postrema, constitui o ponto de impacto da angiotensina circulante sobre o sistema nervoso central (BICKERTON e BUCKLEY, 1961; SCROOP e WHELAN, 1966; KATZ *et al.*, 1971; SCROOP *et al.*, 1971, 1975; FEUERSTEIN *et al.*, 1977). Mais recentemente BRODY *et al.* (1978) demonstraram a presença de receptores à angiotensina na região antero-ventral do IIIº ventrículo do cérebro de rato. Esses receptores são sensíveis às variações plasmáticas da angiotensina circulante, que desta forma pode interferir diretamente sobre a função dos centros vasomotores modulando a resposta baro-reguladora.

Para LIARD (*in*: MONTANI *et al.*, 1980) a vasopressina interviria no baro-reflexo através da sua ação sobre o centro vasomotor e/ou sobre o centro vagal. Nestas condições haveria uma inibição do simpático e/ou uma estimulação do parassimpático.

Certas constatações clínicas, em particular a hipotensão ortostática idiopática e a síndrome de Shy e Drager, sugerem a função primordial dos mecanismos centrais no controle da pressão ar

terial sistêmica.

Em síntese, as variações da pressão arterial sistêmica desencadeiam uma resposta baro-reguladora que está sob o controle modulador de formações específicas do tronco cerebral (tratoso litário e formação reticular bulbar), enquanto que as variações plasmáticas das concentrações dos hormônios periféricos (angio e AVP), captadas por receptores encefálicos específicos, contribuem à adaptação da resposta baro-reguladora através da sua ação sobre os centros vasomotores e do vago. Estes dois sistemas, fásico e humoral, são complementares e interdependentes.

c) *Sistema simpático*

A ativação do sistema simpático (orto-simpático) provoca: aceleração do ritmo cardíaco, vasoconstricção periférica (arterial e venosa) e ativação do sistema renina-angiotensina-al dosterona. Esta ação é devida à liberação da NA pelas terminações simpáticas periféricas. O aumento das concentrações plasmáticas de NA (VENDSALU, 1960; ENGELMAN et al., 1968; ENGELMAN e PORTNOY, 1970; CRYER et al., 1974; HENRY et al., 1975; CRYER e WEISS, 1976; LOHMAN et al., 1976; OSIKOWKA e SEVER, 1976; BANNISTER et al., 1977; NANDA et al., 1977; ZIEGLER et al., 1977; BANNISTER, 1978; SEVER, 1978) e da sua excreção urinária (GOODALL e MEEHAN, 1956; SUNDIN, 1956) quando da ativação simpática corrobora esta noção.

via aferente: a via aferente do arco reflexo simpático é constituída pelos nervos aferentes somáticos e viscerais. As informações da periferia são levadas ao hipotálamo onde se inicia a via eferente simpática. Quando essas informações chegam ao córtex cerebral elas se tornam conscientes.

via eferente: ela tem início no hipotálamo e recebe a modula-

ção do córtex cerebral (cf. Fig. 3A). A via simpática descendente faz conexões ao nível da coluna intermédio-lateral de Clarke (cf. Fig. 4A), entre T₁ e L₂ com os neurônios situados na camada VI de Rexed (cf. Fig. 4B) onde se inicia a via periférica (cf. Fig. 3B e 3C) pre-ganglionar.

Em função do efector periférico, somático ou visceral, a via pre-ganglionar pode seguir dois caminhos diferentes: 1º: a via simpática somática (pilo-ereção, vasomotricidade , secreção sudorípara) (cf. Fig. 3B) passa através da raiz anterior e do ramo comunicante branco (mielinizado) indo fazer sinapse com o neurônio do gânglio lâtero-vertebral. Após atravessar o ramo comunicante cinzento (amielinizado), a via eferente pos-ganglionar segue as vias nervosas periféricas do sistema cerebrospinal, assegurando desta forma a inervação dos contingentes somáticos contidos praticamente dentro do território de um metâmero sensitivo; 2º: a via simpática visceral (cf. Fig. 3C), ao contrário da somática, não faz sinapse no gânglio da cadeia para-vertebral mas sim ao nível do gânglio pré-vertebral. Em seguida a via eferente pos-ganglionar visceral se dirige aos efetores viscerais e suprarrenal.

d) Sistema parassimpático.

A ativação do sistema parassimpático provoca: lentificação do ritmo cardíaco, vasodilatação esplâncnica e inativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Clássicamente o sistema parassimpático comporta os mesmos elementos gerais que constituem o sistema simpático. No entanto o componente somático parassimpático é negado pela maioria dos autores que se baseiam nas constatações de secreção colinérgica das fibras simpáticas periféricas pos-ganglionares.

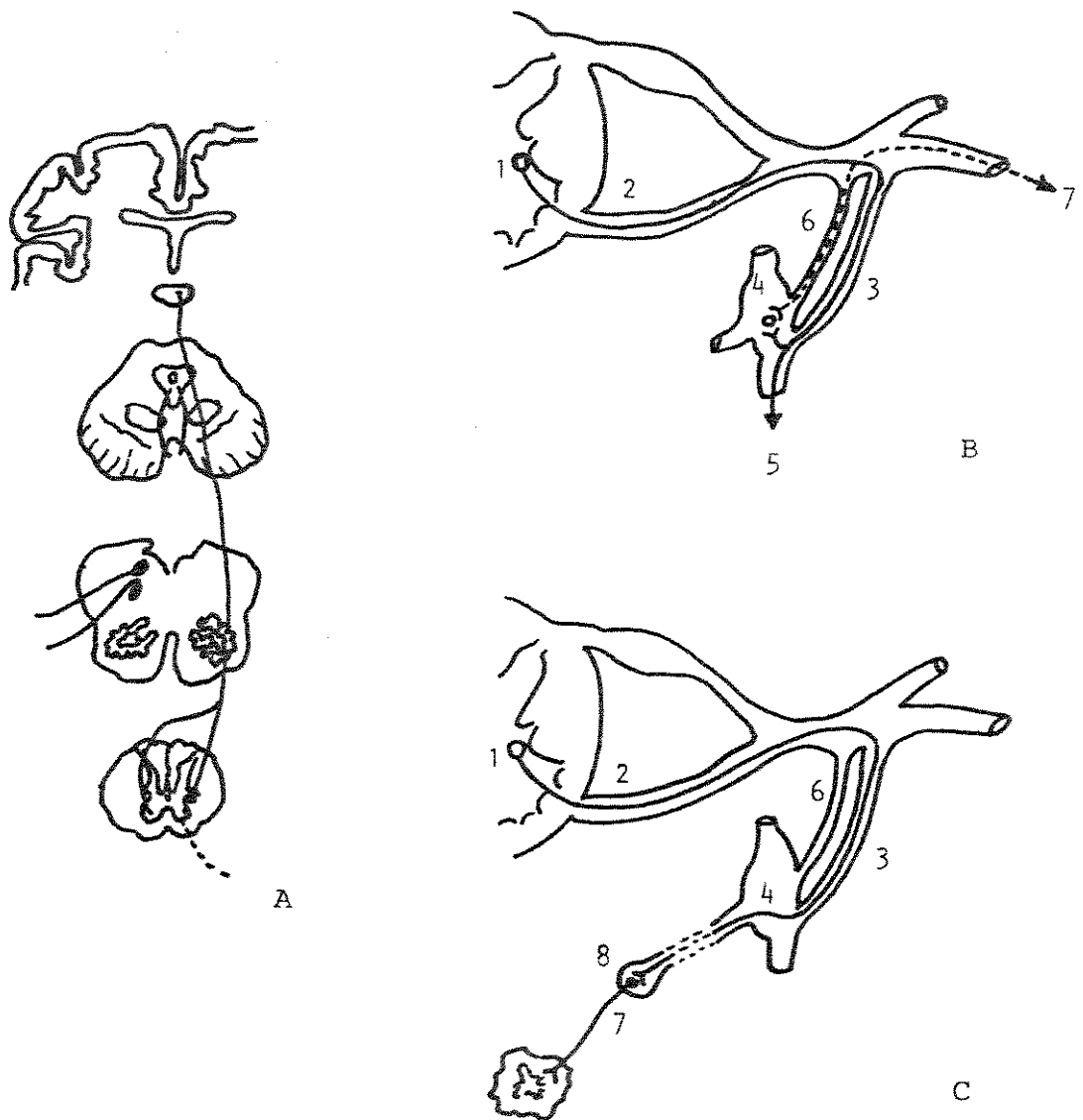


Figura 3: Esquema da organização anatômica do sistema simpático segundo JOHNSON e SPALDING, 1974 (A) e GUERIN et al.(B e C).

1: neurônio da coluna Intermédialateral (camada VI de Rexed)
 2: via eferente pre-ganglionar; 3: ramo comunicante branco;
 4: gânglio para-vertebral; 5: plexo ganglionar para-vertebral;
 6: ramo comunicante cinzento; 7: fibra pos-ganglionar; 8: gâ_
 glio pre-vertebral.

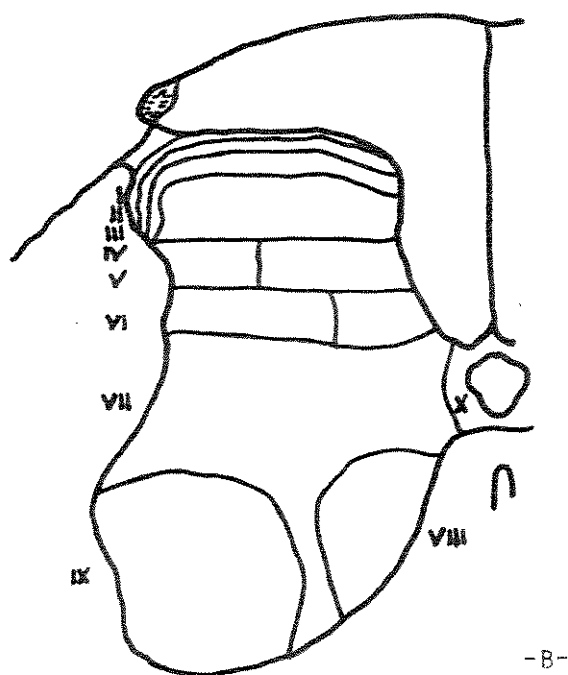
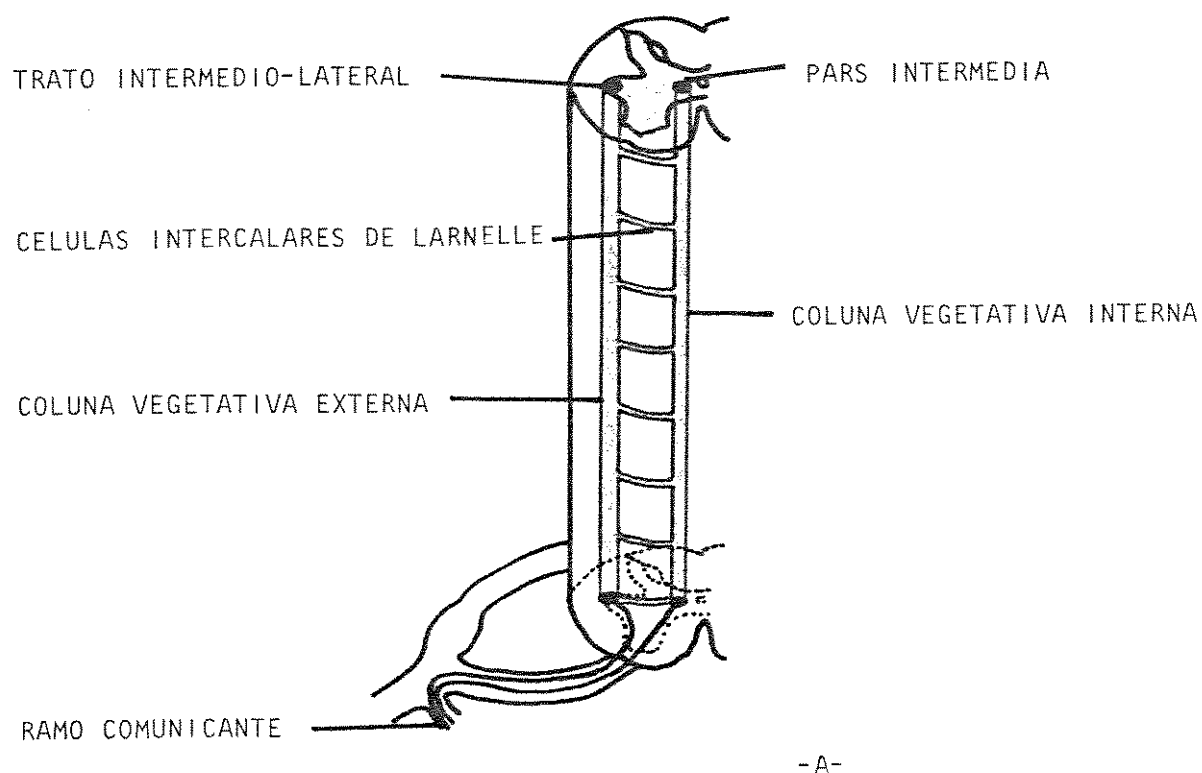


Figura 4: A: Organização dos sistema autonômico medular no segmento tóraco-lombar (segundo LARUELLE, 1937).

B: Diagrama de uma secção transversa da medula mostrando a sua organização laminar (segundo REXED, 1954).

O parassimpático visceral é dividido classicamente em dois territórios: 1º: o território cefálico, que assegura a inervação dos segmentos cefálico e cervico-tóraco-abdominal e 2º: o território sacro, responsável pela inervação pelviana.

2. Sistema de intervenção lenta ou humoral

a) Papel da vasopressina no controle da pressão arterial

A arginina-vasopressina (AVP ou hormônio anti-diurético, ADH) é um octapeptídeo produzido pelos neurônios dos núcleos supra-ópticos e estocado na neurohipófise.

Em várias espécies de mamíferos SOFRONIEW e WEINDL (1978) colocaram em evidência diversas vias vasopressinérgicas descendentes partindo da porção parvo-celular dos núcleos supra-quiasmáticos e se terminando ao nível do trato solitário (cf. Fig.5) onde existem conexões com os centros vasomotores.

Os trabalhos experimentais e clínicos sobre a fisiologia da AVP mostram que ela desempenha uma função importante nos mecanismos de controle da pressão arterial (MÖHRING, 1975, 1977, 1978; HOFBAUER et al., 1977; MÖHRING et al., 1977, 1978a, 1978b).

A AVP é o mais potente vasoconstritor conhecido. No indivíduo normal múltiplos fatores (em particular a integridade do RAA) permitem explicar a ausência de hipertensão arterial nas concentrações plasmáticas encontradas (da ordem de 0,5 a 5 fmol/ml: MÖHRING et al., 1980).

Ao nível periférico dois receptores desempenham um papel preponderante na secreção da AVP: os *tensoreceptores do átrio esquerdo* (β -receptores) e os *baroreceptores*. Desta forma, as variações de pressão no átrio esquerdo (HENRY et al., 1956; BAISET e MONTASTRUC,

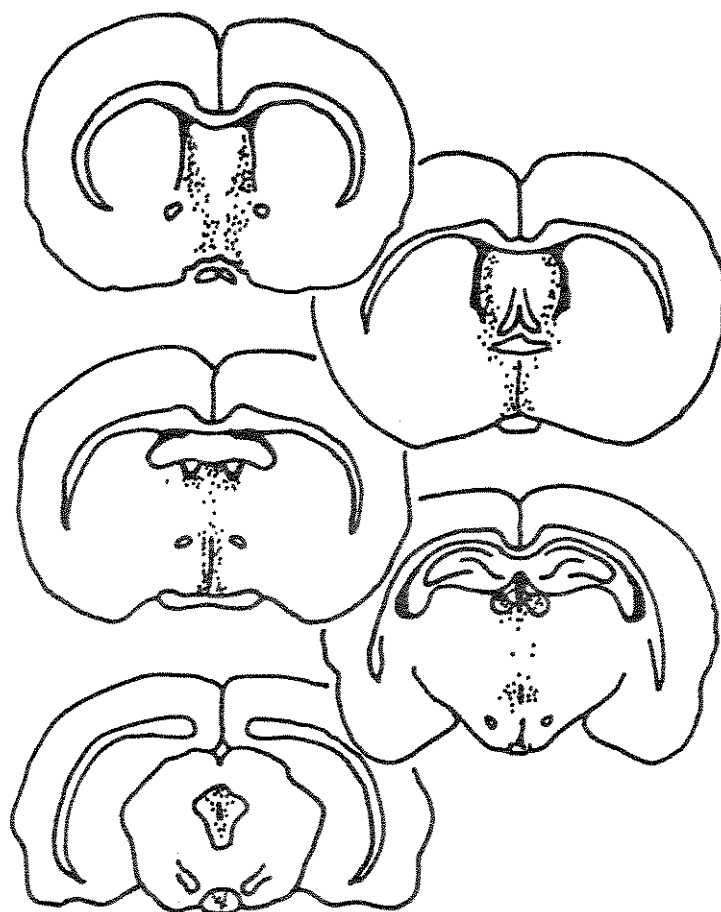
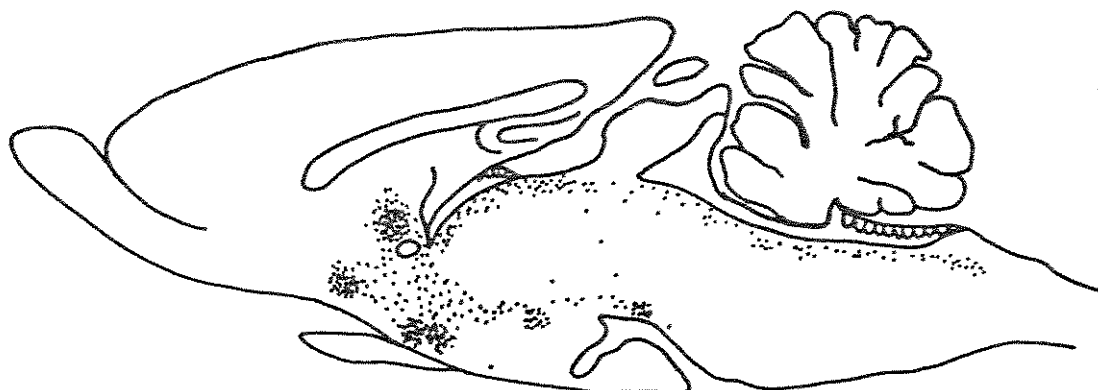


Figura 5: Cortes sagital e frontal do cérebro de rato: projeções das fibras descendentes provenientes dos neurônios vasopressin_érgicos da porção parvo-celular dos núcleos supra-quiasmáticos segundo SOFRONIEW e WEINDL, 1978.

1957; SHARE, 1965, 1976; SHU'AVB *et al.*, 1965; JOHNSON *et al.*, 1969; BRENNAN *et al.*, 1971) ou no seio carotidiano (SHARE e LEWY, 1966, 1966a; SHARE, 1976) produzem modificações das concentrações plasmáticas da AVP.

As modificações do volume circulante (*experiências de hemorragias moderadas e lentas no cão*), que não modificam a pressão arterial, produzem um aumento da secreção de AVP (GAUER e HENRY, 1963, 1970; HENRY *et al.*, 1968; SHARE, 1968; SZCZEPAŃSKA-SADOWSKA, 1972; CLAYBAUGH e SHARE, 1973). Mesmo nas experiências de hemorragia aguda a AVP desempenha um papel importante (desta feita em sinergia com o baro reflexo) na manutenção da pressão arterial (LAYCOCK *et al.*, 1979).

As constatações feitas no homem mostram que todas as vezes que a massa sangüínea é deslocada para o setor infra-cardíaco | por centrifugação (ROGGE *et al.*, 1967), pela aplicação de pressão negativa nos membros inferiores (ROGGE e MOORE, 1968), ou quando da passagem ao ortostatismo (SEGAR e MOORE, 1968) | ocorre um aumento das concentrações plasmáticas de AVP.

O efeito vasoconstritor da AVP é potencializado pelas catecolaminas, como foi demonstrado por diversos autores (CHENOWETH *et al.*, 1958; BARTELSTONE e NASMYTH, 1965; COWLEY *et al.*, 1974; ALTURA e ALTURA, 1977).

As experiências de COWLEY *et al.* (1974, 1980) e de MONTANI *et al.* (1980) mostram a importância capital dos reflexos cardiovasculares no tamponamento da resposta vasopressora desencadeada pela administração de AVP exógena em cães. Em diferentes preparações (desnervação baro-receptora, isolada ou associada à destruição central do SNA) eles observaram que a hiperreatividade vascular à AVP exógena (infusão lenta) aumenta de forma excessiva nos cães com desnervação completa do SNA (desnervação baro-receptora, destruição central do SNA e nefrectomia) se comparados aos gru

1957; SHARE, 1965, 1976; SHU'AVB *et al.*, 1965; JOHNSON *et al.*, 1969; BRENNAN *et al.*, 1971) ou no seio carotidiano (SHARE e LEWY, 1966, 1966a; SHARE, 1976) produzem modificações das concentrações plasmáticas da AVP.

As modificações do volume circulante (*experiências de hemorragias moderadas e lentas no cão*), que não modificam a pressão arterial, produzem um aumento da secreção de AVP (GAUER e HENRY, 1963, 1970; HENRY *et al.*, 1968; SHARE, 1968; SZCZEPAŃSKA-SADOWSKA, 1972; CLAYBAUGH e SHARE, 1973). Mesmo nas experiências de hemorragia aguda a AVP desempenha um papel importante (desta feita em sinergia com o baro reflexo) na manutenção da pressão arterial (LAYCOCK *et al.*, 1979).

As constatações feitas no homem mostram que todas as vezes que a massa sangüínea é deslocada para o setor infra-cardíaco | por centrifugação (ROGGE *et al.*, 1967), pela aplicação de pressão negativa nos membros inferiores (ROGGE e MOORE, 1968), ou quando da passagem ao ortostatismo (SEGAR e MOORE, 1968) | ocorre um aumento das concentrações plasmáticas de AVP.

O efeito vasoconstritor da AVP é potencializado pelas catecolaminas, como foi demonstrado por diversos autores (CHENOWETH *et al.*, 1958; BARTELSTONE e NASMYTH, 1965; COWLEY *et al.*, 1974; ALTURA e ALTURA, 1977).

As experiências de COWLEY *et al.* (1974, 1980) e de MONTANI *et al.* (1980) mostram a importância capital dos reflexos cardiovasculares no tamponamento da resposta vasopressora desencadeada pela administração de AVP exógena em cães. Em diferentes preparações (desnervação baro-receptora, isolada ou associada à destruição central do SNA) eles observaram que a hiperreatividade vascular à AVP exógena (infusão lenta) aumenta de forma excessiva nos cães com desnervação completa do SNA (desnervação baro-receptora, destruição central do SNA e nefrectomia) se comparados aos gru

pos de cães barodesnervados e normais.

A noção de uma função predominantemente central da AVP no controle da pressão arterial é corroborada pelos trabalhos de injeção intra-ventricular (ventrículo lateral) de AVP realizados por NASHOLD et al. em 1962. Eles observaram que a pressão arterial varia em função da dose de AVP injetada (*pequenas doses provocam uma queda imediata da pressão arterial sistêmica, enquanto que as doses maiores desencadeiam uma hipertensão arterial*).

Sintetizando, podemos dizer que todos os trabalhos são unânimes no que diz respeito a interação estrita entre a AVP, o baro-reflexo e o SNA central. Os mecanismos dessa interação é que não estão totalmente estabelecidos. Para MÖHRING et al. (1980) o aumento das concentrações plasmáticas de AVP produziria, no indivíduo normal, um crescimento (" gain ") da atividade do sistema de "feed-back" a partir do baro-reflexo que tamponaria o efeito vasopressor modulando a sua expressão. Para LIARD (1980) a AVP agiria através do baro-reflexo, modificando o efeito que tem o aumento da pressão arterial sobre o centro vaso-motor ou sobre o centro vagal, podendo haver inibição do simpático e/ou ativação do parassimpático.

Para explicar o papel desempenhado pela AVP no controle da pressão arterial, pode-se conceber que toda modificação osmótica produz um aumento das concentrações plasmáticas de AVP e estimula os neurônios do sistema vasopressinérgico central. Daí, através de vias descendentes (provavelmente também vasopressinérgicas) haveria uma ação inibitória sobre o centro vasomotor e/ou do vago. Desta forma seria limitado o efeito vasopressor potente da AVP no indivíduo normal.

b) Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como já foi demonstrado por um grande número de publicações a secreção da renina guarda estreita relação com a atividade do sistema simpático (VANDER, 1965; GORDON *et al.*, 1967; MOGI *et al.*, 1967; TAQUINI *et al.*, 1964; KANEKO *et al.*, 1970; BIRBARI, 1971; KOTCHEN *et al.*, 1971; COOTE *et al.*, 1972; JOHNSON, 1976). Entretanto, a constatação de respostas secretórias normais da renina em tetraplégicos por secção fisiológica da medula cervical (LOVE *et al.*, 1971; JOHNSON e PARK, 1973; MATHIAS *et al.*, 1979) e mesmo nos transplantados renais (LEWIS *et al.* 1966; GREENE *et al.*, 1968; BLAUFOX *et al.*, 1969) sugerem a existência de fatores intra-renais de secreção independentes do sistema simpático.

Na circulação a renina transforma o angiotensinogênio de origem hepática em angiotensina I (decapeptídio) que em seguida é transformado em angiotensina II (octapeptídio) na circulação pulmonar.

A angiotensina II é um potente agente vasoconstritor (HADDY *et al.*, 1962; WEI *et al.*, 1978). Ela desempenha um papel importante na secreção da aldosterona e desta forma interfere de maneira indireta na homeostasia dos ions plasmáticos (retenção de sódio e de água).

Do ponto de vista fisiológico as concentrações plasmáticas de renina e angiotensina II são bastante diminutas e provavelmente desempenham uma função discreta, senão negligenciável, sobre a circulação no indivíduo normal. A renina, e sobretudo a angiotensina II, podem estimular certas zonas de receptores cerebrais nas regiões onde a barreira hemato-encefálica está ausente | *área postrema* (JOY e LOWE, 1970; FERRARIO *et al.*, 1972), *organum vasculorum da lamina*

terminalis (BRODY et al., 1978; BUGGY e JOHNSON, 1978) | e desta maneira interferir na atividade dos centros vaso-motores bulbares. No entanto, esta ação central da angiotensina II depende da intermediação da vasopressina (SEVERS et al., 1970; HUTCHINSON et al., 1976; HOFFMAN et al., 1977; BRODY et al., 1978; BUGGY et al., 1978; HAACK e MOHRING, 1978; SIRET et al., 1979).

Em síntese, durante um episódio de hipotensão arterial ou uma modificação do volume circulante, existe uma ativação do sistema simpático com conseqüente liberação de renina pelo aparelho juxta-glomerular, formação de angiotensina II e secreção de aldosterona e secundariamente retenção de sódio e água. Esta série de eventos participara então nos mecanismos de manutenção da homeostasia cardio-circulatória durante o episódio de hipotensão arterial.

B. MODIFICAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS PELO ORTOSTATISMO

O ortostatismo provoca uma redistribuição do volume sanguíneo para os compartimentos venosos infra-cardíacos | *esplânico e membros inferiores* (AGOSTINI, 1937) |. Desta forma, no homem em posição ereta, mais de 50% do volume sanguíneo total se encontrase questrado no compartimento venoso (sistema de capacitância), mais de 30% no compartimento vascular intra-torácico e em torno de 15 a 20% no compartimento arterial (sistema de resistência) (GAUER e THRON, 1965).

A redistribuição da massa sanguínea quando da passagem ao ortostatismo desencadeia uma série de eventos cardiovasculares (cf. Fig. 6) que foram descritos por numerosos autores (SCHNEIDER e TRUESDELL, 1922; ROUSSEL, 1927; CHARDON, 1940; HELLEBRANDT e FRANSEEN, 1943; MCMICHAEL e SHARPEY-SCHAFER, 1944; PONT, 1944; STEAD et al., 1945; CURRENS

1948; BRIGDEN *et al.*, 1950; LAGERLOF *et al.*, 1951; BEVEGÅRD *et al.*, 1960, 1963; WANG *et al.*, 1960; NAIMARK e WASSERMAN, 1962; STRANDELL, 1964; GAUER e THRON, 1965; BEST e TAYLOR, 1973; JOHNSON e SPALDING, 1974; RIECKERT, 1976).

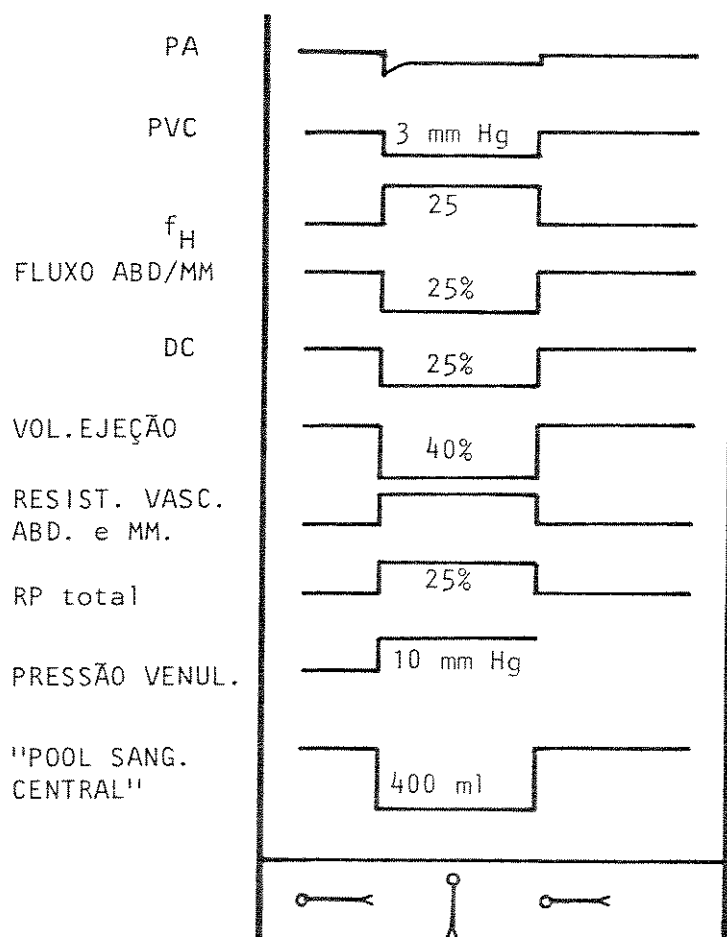


Figura 6: Efeito do ortostatis mo sôbre varios parâ metros cardiovascula res no indivíduo nor mal.

PA: pressão arterial sistêmica
PVC: pressão venosa central
 f_H : frequência cardíaca
DC: débito cardíaco
RP: resistência periférica
(segundo BEST e TAYLOR, 1973)

Apesar da venoconstrição ortostática o retorno venoso diminui provocando uma redução de 50 a 60% do volume de ejeção ventricular. Para compensar este déficit a resistência periférica total aumenta de 30 a 40% (GAUER e THRON, 1965) e a frequência cardíaca se acelera (+10 a +20/min.). Nestas condições pode ser observada uma discreta redução da pressão arterial sistólica abaixo dos níveis registrados em clinostatismo. Por outro lado a pressão arterial diastólica, que reflete a resistência oposta pela circulação à progressão da onda de pressão sistólica, sempre se eleva acima

dos valores obtidos em clinostatismo. Estas reações cardiovasculares ortostáticas podem ser abolidas pela utilização de conjuntos anti-gravíficos (STANFORD, 1961), pela imersão na água (BRADBURY e EGGLESTON, 1925) ou pela aplicação de manguitos nos membros inferiores (VOGT, 1965).

Na posição ereta a pressão hidrostática exerce um efeito crescente no sentido crânio-caudal (cf. Fig. 7), que impediria a manutenção dessa postura se não houvesse a intervenção dos mecanismos de controle da pressão arterial.

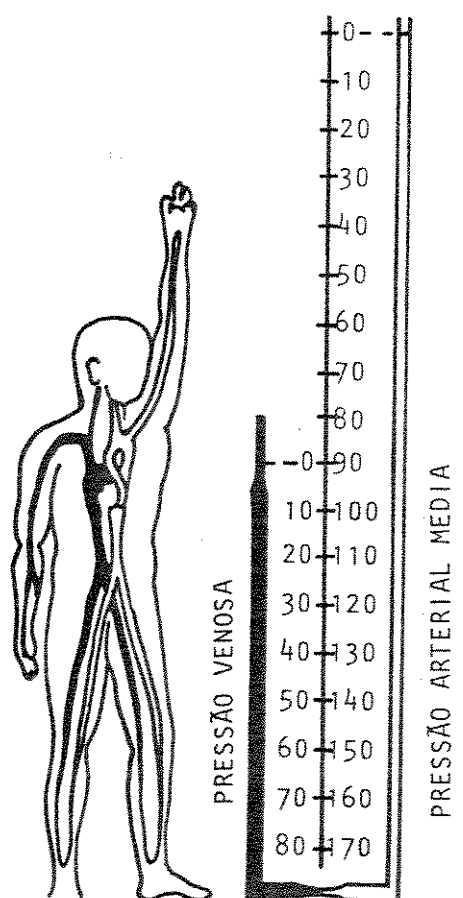


Figura 7: Ação da pressão hidrostática em ortostatismo.
(segundo RUSHMER, 1970)

Em 1960, GAUER, medindo as variações da pressão veno

sa (registro contínuo da pressão ao nível da veia cava superior, átrio direito, veia cava inferior e suas principais colaterais) durante a passagem ao ortostatismo, observou que em um ponto do sistema a pressão era in diferente as modificações da postura. Este ponto foi por ele denominado de ponto hidrostático indiferente (PHI, cf. Fig. 8).

No homem em posição ereta o PHI se encontra situado a alguns centímetros abaixo do diafragma. Abaixo desse ponto o sistema vascular se encontra ingurgitado pela drenagem do sangue das porções situadas acima do diafragma.

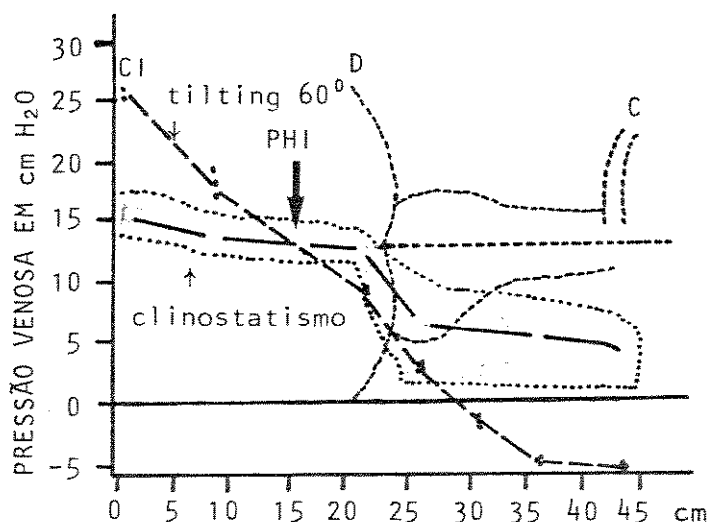


Figure 8: Localização do ponto hidrostático indiferente através do registro contínuo da pressão venosa, segundo GAUER, 1960.

CI: crista ilíaca; PHI: ponto hidrostático indiferente; D: diafragma; C: clavícula; SOMBREADO: variações do pulso venoso; PONTILHADO: diagrama da imagem cardíaca segundo o Rx. de torax.

A noção da existência desse ponto, PHI, é capital para o conhecimento da adaptação do homem à postura ereta. Assim, se o coração estivesse aí localizado, as modificações posturais não teriam influência alguma sobre a função cardíaca o que provavelmente

comprometeria a evolução filogenética bipedal do homem.

C. ADAPTAÇÃO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR AO ORTOSTATISMO

A diminuição da pressão intra-luminal ao nível das zonas baro-sensíveis (sino-carotidiana e aórtica) em ortostatismos, induzidas pela seqüestração do sangue nos compartimentos *infra* cardíacos (*com diminuição do retorno venoso ao ventrículo direito*), provoca o desencadeamento de uma resposta reflexa que se traduz pela ativação do simpático e inibição do vago.

Como já descrito anteriormente, a ativação do simpático provoca taquicardia, vasoconstricção periférica (arterial e ve nosa) e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto se não houvesse o compartimento de reserva da pequena circulação (*circulação pulmonar*) provavelmente esse sistema reflexo seria insuficiente para manter a homeostasia circulatória. Assim, nas mudanças bruscas de postura o débito cardíaco excede temporariamente o retorno venoso ao coração direito, durante o período da expansão do sistema de capacitância (*esplâncnico e membros inferiores*). O déficit temporário de volume sangüíneo do ventrículo esquerdo é então suprido pelo reservatório pulmonar (GAUER e THRON, 1965). Portanto, a presença desse mecanismo de suplementação de vo lume impede a falência da bomba cardíaca em ortostatismo durante o período de latência necessário ao funcionamento do sistema reflexo de adaptação postural.

O compartimento esplâncnico intervem secundariamente. Entretanto, devido ao volume sangüíneo que ele pode seqüestrar, sua auto-regulação é capital para a homeostasia cardio-circulatória quan do das mudanças de postura. De fato, a perda da sua auto-regulação

constitui um fator preponderante na hipotensão arterial ortostática (LOW *et al.*, 1975, 1978).

D. AUTO-REGULAÇÃO DA CIRCULAÇÃO ENCEFÁLICA QUANDO DA PASSAGEM AO ORTOSTATISMO

A existência de mecanismos de auto-regulação nas diferentes circulações regionais, em particular encefálica, tem como objetivo a proteção desses órgãos da eventual queda de fluxo sanguíneo em ortostatismo.

A redução de 15 à 20% do fluxo sanguíneo cerebral, observada por alguns autores (PATTERSON e CANNON, 1951; PATTERSON e WARREN, 1952), em ortostatismo, é fruto da diminuição da $PaCO_2$ secundária à hiperventilação desencadeada pela mudança da postura (LASSEN, 1959) e não à uma possível disfunção autonômica.

A auto-regulação da circulação encefálica está também sob a dependência do sistema reflexo autonômico como ficou patente nos trabalhos de CARONNA e PLUM (1973), de MEYER *et al.* (1973) e de MELAMED *et al.* (1978), embora no seu mecanismo interfiram outros parâmetros (*humorais: variações da $PaCO_2$ e da PaO_2 ; físicos: pressão intra-crâniana; pressão arterial sistêmica e viscosidade plasmática*).

II.2. FISIOPATOLOGIA DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A interrupção do arco reflexo regulador da pressão arterial provoca a hipotensão ortostática. De maneira sintética, esta será secundária à deficiente vasoconstrição desencadeada normalmente pela mudança da postura (ELLIS e HAYNES, 1936; STEADT e EBERT, 1941).

A vasodilatação ortostática resulta da falha na liberação do mediador químico, noradrenalina, pelas terminações do sistema simpático periférico. Assim, e contrariamente aos indivíduos normais, as concentrações plasmáticas de noradrenalina (*que já se encontram diminuídas em clinostatismo*) praticamente não se alteram com a mudança da postura nos casos de hipotensão ortostática idiopática (*CRYER et al., 1974; CRYER e WEISS, 1976; LOHMANN et al., 1976; OSIKOWSKA e SEVER, 1976; BANNISTER et al., 1977; NANDA et al., 1977; ZIEGLER et al. 1977; BANNISTER, 1978; SEVER, 1978*). A insuficiente liberação ortostática de noradrenalina é secundária à depleção do neuro-mediador ao nível do aparelho pre-sináptico e a ausência de recaptura (" *re-uptake* ") pelas terminações simpáticas (*KONTOS et al., 1975*).

Do ponto de vista hemodinâmico constata-se

- 1: *uma estagnação da massa sangüínea no setor infra-cardíaco, secundária a manutenção da vasodilatação periférica, arterial e sobretudo venosa;*
- 2: *uma abolição da taquicardia ortostática. Embora um discreto grau de aceleração cardíaca ortostática tenha sido relatado em observações de hipotensão ortostática idiopática (STEAD e EBERT, 1941; SCHERBA, 1954; SHY e DRAGER, 1960; BANNISTER et al., 1967; SCHWARZ, 1967; CHOKROVERTY et al., 1969; FISCHER e PETRI, 1969; RADONIČ et al., 1970; RAJPUT e ROZDILSKY, 1970; ANLAUF et al., 1975; KONTOS et al., 1975), ele é explicado pela discreta ativação do simpático cardíaco (des nervação parcial);*
- 3: *um distúrbio da auto-regulação vascular encefálica, que para CARONNA e PLUM (1973) estaria relacionado com o nível da lesão do arco reflexo (lesão central ou pré-ganglionar: au to-regulação permanece intacta; lesão periférica ou pós-gan*

glionar: distúrbio da auto-regulação).

Tendo-se em conta a noção que por cada década de vida os indivíduos normais perdem cerca de 8% dos neurônios da coluna intermédio-lateral (LOW et al., 1978), | o que explicaria a maior incidência de hipotensão postural no idoso (JOHNSON et al., 1965; CAIRD et al., 1973; LEWIS e BROCHIER, 1975) |, os trabalhos de análise morfométrica realizados nos casos de hipotensão ortostática idiopática mostram um importante despovoamento neuronal da coluna intermédio-lateral de Clarke (OFFORD et al., 1974; OHTA et al., 1974; LOW et al., 1977, 1977a, 1978; PEARSON e PYTEL, 1978, 1978a).

Do ponto de vista neuro-químico, SCHÖBER et al., em 1975, utilizando o teste do probenecide constata um importante distúrbio do " turn-over " da serotonina em pacientes com hipotensão ortostática idiopática. Visto a alta concentração de terminações neuronais serotoninérgicas ao nível da coluna intermédio-lateral, estes resultados confirmam, " in vivo ", os dados obtidos pelos estudos histológicos morfométricos.

C A P I T U L O I I I

III.1. CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOTENSÕES ORTOSTATICAS

III.2. CONCEITUAÇÃO DA SINDROME DE SHY-DRAGER E DISCUSSÃO DAS FRONTEIRAS NOSOLOGICAS COM A SINDROME DE HIPOTENSÃO ORTOSTATICA IDIOPATICA E COM A SINDROME DE DEFICIÊNCIA AUTONÔMICA "PARKINSONIANA"

III.1. CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOTENSÕES ORTOSTÁTICAS

Clinicamente pode-se definir a hipotensão ortostática na vigência de uma diminuição de pelo menos 30 mm Hg da pressão arterial sistólica e de 15 à 20 mm Hg da pressão arterial diastólica desencadeada pela mudança postural (DEMANET *et al.*, 1971; THOMAS *et al.*, 1981).

Do ponto de vista semiológico as hipotensões posturais são divididas segundo a reatividade cardíaca em:

- 1: hipotensão ortostática a pulso fixo ou assimpaticotônica, e
- 2: hipotensão ortostática a pulso variável ou hipersimpaticotônica.

Entretanto, cabe salientar que essa distinção tem um valor semiológico limitado pois não pressupõe o mecanismo etiológico causal. Por outro lado, o critério da variabilidade do pulso pode se modificar durante a evolução da afecção responsável pela hipotensão postural (em alguns casos de hipotensão ortostática idiopática e de síndrome de Shy e Drager a frequência cardíaca, variável com a postura no início da doença, se tornou fixa posteriormente (STEAD e EBERT, 1941; SCHERBA, 1954; SHY e DRAGER, 1960; BANNISTER *et al.*, 1967; SCHWARZ, 1967; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; FISCHER e PETRI, 1969; RADONIČ *et al.*, 1970; RAJPUT e ROZDILSKY, 1970; ANLAUF *et al.*, 1975; KONTOS *et al.*, 1975).

Várias classificações das hipotensões ortostáticas foram propostas (cf. Quadros: I, II, III e IV).

No sentido de não nos alongarmos em discussões críticas sobre cada uma das classificações, e das entidades nosológicas que as compõem, nós vamos nos limitar apenas a definir os critérios clínicos, funcionais e anatômicos da síndrome de Shy e Drager e das afecções que lhe são próximas: a hipotensão ortostática idiopática (cha-

Quadro I: CLASSIFICAÇÃO DAS HIPOTENSÕES ORTOSTÁTICAS EM FUNÇÃO DO NÍVEL DA LESÃO DO ARCO REFLEXO
CARDIOVASCULAR (JOHNSON, 1976^a)

via aferente (IX ou X)	central (integração - tronco cerebral)	via eferente	
		medula	cadeia simpática nervos pós-ganglionares
<i>Tabes dorsalis</i> <i>Diabete (?)</i> <i>Alcool (?)</i> <i>Síndrome de Adie-Holmes</i>	<i>Disautonomia familiar</i> <i>Doença cerebro-vascular</i> <i>Tumores da fossa posterior</i> <i>Cirurgia da fossa posterior</i> <i>Polineuropatia aguda (?)</i> <i>(medicamentos)</i>	<i>Traumatismo</i> <i>Mielite transversa</i> <i>Siringomielia</i> <i>Tumor intra-medular</i> <i>Tumor extra-medular</i> <i>Degeneração da coluna inter- medialateral (na hipoten- são ortostática idiopáti- ca e na síndrome de Shy- Drager)</i>	<i>Polineuropatia aguda</i> <i>Polineuropatia crônica</i> <i>diabete (?)</i> <i>alcoolismo crônico (?)</i> <i>tumores (complicações não metastáticas ?)</i> <i>insuficiência renal</i> <i>porfíria</i> <i>amiloiose primária</i> <i>Deficiência na liberação das catecolaminas</i> <i>Anorexia nervosa</i> <i>(medicamentos)</i>

Quadro II: CLASSIFICAÇÃO DOS SÍNDROMES DE DEFICIÊNCIA AUTÔNOMICA ASSOCIADOS À HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (BANNISTER, 1978)

1. *Síndrome de atrofia multi-sistêmica* (SHY e DRAGER, 1960)
2. *Síndrome de deficiência autonômica " parkinsoniana "*
(FICHEFET et al., 1965)
3. *Síndrome de hipotensão ortostática neurogênica*
(BRADBURY e EGGLESTON, 1925)
4. *Neuropatias periféricas agudas ou subagudas, simpática e parassimpática.*
5. *Diabete*
6. *Neurosifilis*
7. *Amiloidose*

Quadro III: CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA REGULAÇÃO POSTURAL
DA PRESSÃO ARTERIAL (THOMAS et al. ,1981).

I. ADAPTAÇÃO POSTURAL INSUFICIENTE

Altura elevada, astênico
Idade avançada
Esgotamento físico
Acamamento prolongado
Gravidez
Gastrectomia

II. HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

A. Hipotensão ortostática secundária

1. Distúrbios metabólicos, endocrinológicos

Diabete
Amiloidose primária
Insuficiência suprarrenal primária e secundária
Feocromocitoma
Aldosteronismo primário com hipokaliemia severa
Porfíria

2. Lesões do sistema nervoso central e periférico

Tumores intra-crânicos (para-selar e fossa posterior)
Doença de Parkinson idiopática
Encefalopatia de Gayet-Wernicke
Infartos cerebrais múltiplos
Lesões do tronco cerebral
Tabes dorsalis
Siringomielia
Mielopatias traumáticas e inflamatórias
Síndrome de Guillain-Barré-Strhol
Polirradiculoneurites crônicas inflamatórias
Neuropatias periféricas
Disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day)

3. Distúrbios de origem diversa

Hipovolemia
Anemia hipocrômica
Distúrbios dos íons plasmáticos
Medicamentos psicotrópicos e anti-hipertensivos
Simpatectomia extensa
Hemodiálise crônica
Anorexia nervosa
Hiperbradicinismo

B. Hipotensão ortostática primária ou idiopática

Hipotensão ortostática idiopática
Hipotensão ortostática idiopática com sinais de acometimento difuso do sistema nervoso (síndrome de Shy-Drager)

Quadro IV: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DAS HIPOTENSÕES ORTOSTATICAS DE ORIGEM NEUROLOGICA (COHEN, 1981).

- I. HIPOTENSÃO ORTOSTATICA COM SINAIS DE ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
 - A. *Síndrome de Shy-Drager (atrofia multi-sistêmica)*
 - B. *Doença de Parkinson*
 - C. *Lesões do tronco cerebral*
 - D. *Mielopatias*
- II. LESÕES NEUROLOGICAS LIMITADAS AO SISTEMA NERVOSO PERIFERICO
 - A. Neuropatias de predomínio autonômico
 - 1. *Neuropatia diabética*
 - a. *polineuropatia*
 - b. *neuropatia de pequena fibra (" small fiber " neuropatia)*
 - 2. *Amiloidose*
 - a. *familiar (Doença de Corino de Andrade)*
 - b. *paraproteïnemia*
 - 3. *Tabes dorsalis*
 - 4. *Disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day)*
 - 5. *Intoxicação pelo Vacor^R*
 - 6. *Neuropatias etílicas e carenciais*
 - 7. *Síndrome de Guillain-Barré-Strhol*
 - 8. *Pandisautonomia*
 - B. Hipotensão ortostática idiopática

mada de síndrome de hipotensão ortostática neurogênica na classificação de BANNISTER, 1978) e a síndrome de deficiência autonômica " parkinsoniana " (chamada de deficiência do SNA na Doença de Parkinson idiopática na classificação de THOMAS et al., 1981).

III.2. CONCEITUAÇÃO DA SÍNDROME DE SHY-DRAGER E DISCUSSÃO DAS FRONTEIRAS NOSOLÓGICAS COM A SÍNDROME DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA IDIOPÁTICA E COM A SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA AUTONÔMICA "PARKINSONIANA".

A síndrome, ou doença, de Shy-Drager | *síndrome de atrofia multi-sistêmica* (BANNISTER e OPPENHEIMER, 1972), *hipotensão ortostática idiopática com sinais de acometimento difuso do sistema nervoso* (THOMAS et al., 1981) | é uma afecção lentamente progressiva que se inicia entre a 4.^a e 8.^a década, com nítido predomínio na 6.^a década da vida. A prevalência masculina é nítida (3 a 4 homens para 1 mulher).

- período de início: o período de início da doença é caracterizado pela instalação progressiva de sintomas posturais, que constituem as únicas queixas dos pacientes durante vários anos. Os distúrbios da função esfincteriana (retenção e/ou incontinência) são também sintomas da fase de início da doença, particularmente no sexo feminino.

Com a progressão da doença outros sintomas disautonômicos aparecem (impotência e perda da libido, distúrbios da sudorese). A impotência pode englobar a perda da libido. A ejaculação retrograda é freqüente. Esses sintomas podem estar isolados ou associados e, em graus diferentes de gravidade. A anidrose, por exemplo, pode estar limitada a um segmento corporal, a uma região, ou ser global.

A hipertensão arterial de decúbito pode ser observada em alguns casos. Sintomas como náuseas, palidez e transpiração fria, que refletem uma função simpática normal, estão ausentes.

Em certos casos a severidade da hipotensão ortostática impede a manutenção da estação ereta, obrigando o paciente a permanecer acamado.

- período de estado: o período de estado da doença é caracterizado pelo aparecimento dos sinais de acometimento do sistema nervoso central.

Os sinais neurológicos se iniciam entre 2 a 5 anos após o aparecimento da hipotensão ortostática (THOMAS e SCHIRGER, 1963, 1970; THOMAS et al., 1981). O acometimento do SNC incide essencialmente nos sistemas motores: sistema cortico-bulbar, corticospinal, extrapiramidal e cerebelar. Esses sistemas podem estar acometidos de maneira isolada ou associada (difusa).

Dentre os sistemas motores o extrapiramidal é o mais freqüentemente acometido. Semiológicamente observa-se uma síndrome parkinsoniana que, quando isolada, é superponível a da Doença de Parkinson idiopática. Esta síndrome parkinsoniana leva invariavelmente o paciente à invalidez.

O sistema sensorial e as performances intelectuais podem permanecer intatos.

A atrofia iridiana, se bem que descrita em duas das observações originais de SHY e DRAGER (1960), é encontrada raramente. Por outro lado as anomalias pupilares, e em particular a síndrome de Claude Bernard-Horner, não são excepcionais.

Os sinais de acometimento do neurônio motor inferior (amiotrofia e fasciculações dos músculos distais, hipotonia do esfíncter anal) são freqüentes, sobretudo quando se realiza um exame eletroneuromiográfico sistemático.

Mais raramente os pacientes podem apresentar paresias das cordas vocais (WILLIAMS et al., 1979) e síndrome de apnéia do sono (CASTAIGNE et al., 1977; GUILLEMINAULT et al., 1977; CHOKROVERTY et al., 1978).

- prognóstico: o prognóstico é sombrio na maioria dos casos. Assim, mais de 2/3 dos pacientes observados por THOMAS e SCHIRGER (1970) morreram devido a complicações intercorrentes. O óbito ocorre, em média, cerca de 7 à 8 anos após o início dos primeiros sintomas e, em média, cerca de 4 à 5 anos após o início dos sinais de acometimento do sistema nervoso central.
- quadro anatomo-patológico: do ponto de vista anatomo-patológico existe uma série de argumentos a favor de uma doença degenerativa primária do SNC (uniformidade no acometimento de certos sistemas neuronais, seletividade para certas vias somáticas específicas, bilateralidade e simetria dos déficits neurológicos e sua evolução progressiva (SHY e DRAGER, 1960; THOMAS e SCHIRGER, 1963; FICHEFET et al., 1965; BANNISTER et al., 1967; LOCKWOOD, 1976; NICK et al., 1967; SCHWARZ, 1967; FISCHER e PETRI, 1969; GRAHAM e OPPENHEIMER, 1969; HUGHES et al., 1970; VANDERHAEGHEN et al., 1970; BANNISTER e OPPENHEIMER, 1972; ROESSMANN, 1975).

Segundo a distribuição das lesões degenerativas do SNC podem ser distinguidos dois grupos anatomo-patológicos:

1º grupo: quadro anatomo-patológico superponível ao da Doença de Parkinson Idiopática, com a presença habitual dos corpos de Lewy (GRAHAM e OPPENHEIMER, 1969; ROHMER et al., 1971).

2º grupo: quadro anatomo-patológico do tipo degeneração estrionigral ou olivo-ponto-cerebelar sem corpos de Lewy (SHY e DRAGER, 1960, duas observações).

Antes de abordarmos a discussão sobre as fronteiras nosológicas da síndrome de Shy-Drager é mister descrever os critérios clinico-funcionais e anatômicos da síndrome de hipotensão ortostática idiopática e de deficiência " autonômica " parkinsoniana.

SÍNDROME DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA IDIOPÁTICA

Descrita por BRADBURY e EGGLESTON em 1925, a síndrome de hipotensão ortostática idiopática | *síndrome de hipotensão ortostática neurogênica* (BANNISTER, 1978) | é caracterizada clinicamente pela instalação progressiva de sintomas autonômicos, sem o acompanhamento de sinais de acometimento do SNC na sua evolução (cf. Quadro V de POLINSKY et al., 1981).

As lesões anatômicas degenerativas interessam quase que exclusivamente as formações neuronais da coluna intermédial lateral (LOW et al., 1978).

As fronteiras nosológicas entre a síndrome de hipotensão ortostática idiopática e a síndrome de Shy-Drager sofreram, com o passar do tempo, a crítica, a contestação e o julgo de diferentes matizes por parte dos estudiosos (vide discussão in: ROHMER et al., 1971). Frequentemente a terminologia é empregada de forma imprecisa pelos autores e, algumas vezes o leitor menos avisado pode ficar com a impressão de que síndrome de hipotensão ortostática idiopática e síndrome de Shy-Drager são sinônimos da mesma afecção.

Nós somos de opinião , como POLINSKY et al. (1981), que as duas entidades nosológicas, embora próximas, são bem distintas tanto do ponto de vista clinico-evolutivo e anatomo-patológico, como das provas funcionais do sistema nervoso autônomo.

O fato da 3ª observação descrita por BRADBURY e EGGLESTON em 1925 apresentar sinais de liberação piramidal nos membros inferiores com sinal de Babinski bilateral, contrasta nitidamente com os outros dois casos onde os sintomas e sinais eram puramente disautonômicos.

A argumentação de que a síndrome de hipotensão ortostática idiopática corresponderia ao período de início da síndrome

de Shy-Drager, não parece ter recebido a corroboração histórica visto o grande número de publicações sobre o assunto aliado ao fato de que a evolução das duas afecções e as provas funcionais sugerem uma base fisiopatogênica diferente (COHEN, 1981; POLINSKY et al., 1981; THOMAS et al., 1981). Por outro lado, BANNISTER em 1978 comentando a fragilidade das fronteiras nosológicas entre as duas afecções, baseia-se nas constatações anatômicas de OPPENHEIMER (não publicadas e relatadas pelo autor) que observou lesões degenerativas na substância negra, no tronco cerebral (sobretudo no núcleo motor dorsal do vago) e corpos de Lewy em alguns casos de hipotensão ortostática idiopática. Isto sugere a possibilidade de formas de transição entre as duas afecções. No entanto, a ausência de menção sobre as provas funcionais, em particular a reatividade dos pacientes às aminas vasopressoras, não nos permite ser categórico na dicotomia diagnóstica das duas doenças.

É indiscutível que a deficiência de ativação do sistema simpático representa o traço de união entre a síndrome de hipotensão ortostática idiopática e a síndrome de Shy-Drager. Desta forma a resposta à infusão de drogas vasopressoras se encontra exagerada, mas de maneira diferente se levarmos em conta parâmetros como o limiar de resposta e a curva dose-resposta. Assim e segundo POLINSKY et al. (1981) a diminuição do limiar de resposta à NA associada à uma resposta subnormal das concentrações plasmáticas da NA, secundária a infusão de tiramina (*agonista simpatomimético indireto*), sugerem a diminuição dos estoques noradrenérgicos periféricos na hipotensão ortostática idiopática e serve para fazer a distinção clinico-funcional com a síndrome de Shy-Drager. De fato na concepção atual do problema, a hipotensão ortostática idiopática corresponde a um distúrbio primário do sistema simpático pe-

riférico em contraposição à síndrome de Shy-Drager onde a deficiência do controle simpático é de origem central (*vide mecanismos de controle central da pressão arterial* II.1.A.b.).

SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA AUTÔNOMICA " PARKINSONIANA "

Depois da publicação original de James PARKINSON, em 1817, tornou-se clássico a noção do comprometimento do sistema nervoso autônomo nesta afecção (*sialorréia, seborréia, constipação, distúrbios digestivos*). Esse quadro clássico é no entanto diametralmente diferente daquele descrito por FICHEFET et al., em 1965, e cognominado de deficiência autonômica " parkinsoniana ". Trata-se aqui, de um quadro extrapiramidal semelhante ao da Doença de Parkinson idiopática onde, no curso da evolução, vão se agregar sintomas disautonômicos (*hipotensão ortostática sem anidrose*) e de acometimento do neurônio motor inferior (*amiotrofia dos músculos interósseos e da eminência tenar da mão com fasciculações esporádicas e hiper-reflexia osteo-tendinosa*).

Do ponto de vista anatomo-patológico observa-se uma discreta rarefação neuronal da coluna intermédio-lateral e dos gânglios simpáticos cervicais e toraco-lombares. A despopulação neuronal do núcleo motor dorsal do vago é intensa e os corpos de Lewy são abundantes tanto no SNC como nos gânglios simpáticos.

Esta afecção, se distingue da síndrome de Shy-Drager pelo quadro clinico-evolutivo onde os sinais de acometimento do SNC precedem o aparecimento dos sintomas disautonômicos, que por si só é diferente, em particular, pela ausência de anidrose.

Do ponto de vista anatômico a deficiência autonômica " parkinsoniana " se aproxima do 1º grupo anatomo-patológico da síndrome de Shy-Drager. No entanto cabe salientar dois aspectos: a *discreção das lesões das formações autonômicas centrais que se estendem até os gâ*

glios simpáticos (não observado na síndrome de Shy-Drager) e a abundância dos corpos de Lewy (observados em menor número na síndrome de Shy-Drager).

Finalizando, apesar da terminologia empregada e das varias formas de classificação, existe um consenso entre todos os autores de que as entidades nosológicas, síndrome de Shy-Drager, hipotensão ortostática idiopática e deficiência autonômica " parkinsoniana ", são distintas embora apresentem alguns pontos em comum, em particular o acometimento do sistema nervoso autônomo.

2.^a P A R T E

CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

CAPITULO IV: DESCRIÇÃO DAS OBSERVAÇÕES PESSOAIS.

EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.

CONCLUSÕES FISIOPATOGENICAS SOBRE OS CASOS ESTU-
DADOS.

C A P Í T U L O I V

IV.1. DESCRIÇÃO DAS OBSERVAÇÕES PESSOAIS

IV.2. EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

- I. Pesquisa do nível da lesão no arco reflexo regulador da pressão arterial
 - a) PROVAS HEMODINÂMICAS
 - b) PROVAS FARMACOLÓGICAS
 - c) ESTUDO ELETRENCEFALÓGRAFICO DA ADAPTAÇÃO POSTURAL EM MESA BASCULANTE
 - d) EXAMES LABORATORIAIS
 - e) ESTUDO DINÂMICO DAS AMINAS, DOPAMINA E SEROTONINA, PELA DOSAGEM DOS RESPECTIVOS CATABOLITOS, ACIDO HOMOVANILICO E ACIDO 5-HIDRÓXI-INDOLACETICO NO LIQUOR, PELO TESTE COM O PROBENECIDE
- II. Estudo dos mecanismos de controle da respiração
- III. Estudo eletrencefalográfico do nictêmero
- IV. Eletrodiagnóstico neuromuscular

IV.1. DESCRIÇÃO DAS OBSERVAÇÕES PESSOAIS

<i>Elisabeth F...</i>	OBSERVAÇÃO Nº 1
<i>René B...</i>	OBSERVAÇÃO Nº 2
<i>Pierre S...</i>	OBSERVAÇÃO Nº 3

OBSERVAÇÃO Nº 1

Elisabeth F... (dossiê nº 890/75), nascida em 2 de outubro de 1909, sexo feminino, contava 66 anos quando da sua primeira hospitalização no dia 5 de maio de 1975.

Nos seus antecedentes, é de se salientar, um epitelioma mamário operado e tratado por radioterapia em 1965.

Sua história disautonômica se iniciou em 1965 pelo aaparecimento progressivo de distúrbios vesico-esfincterianos do tipo disuria e polaciuria, diurna e noturna, e mais recentemente uma micção imperiosa. Em 1973 tiveram início as primeiras manifestações vertiginosas que acompanhavam as mudanças de postura clino-ortostática, intolerância ao calor e disartria. Posteriormente se agregam outros sintomas como astenia, anorexia, fatigabilidade dos membros inferiores e dispnéia aos esforços físicos.

O exame neurológico permite objetivar sinais de deterioração intelectual (15% na Escala de Wechsler-Bellevue, com perfil do tipo orgânico), uma disartria do tipo extrapiramidal com diminuição da motilidade lingual e uma incoordenação motora do membro superior direito. A manobra de Romberg mostra uma oscilação em todos os sentidos que não se agrava pelo fechamento dos olhos. A marcha é lenta, com polígono de sustentação aumentado.

O exame clínico somático mostra, como única anomalia afora a cicatriz da mastectomia, uma hipotensão ortostática (cf. Figura 9) que não se acompanha de alteração significativa do pulso (86/min. em clinostatismo e 92/min. em ortostatismo).

Os exames subsidiários, radiológicos e laboratoriais, foram negativos para o diagnóstico de uma eventual neoplasia, bem como para estabelecer a etiologia da hipotensão postural. A compo-

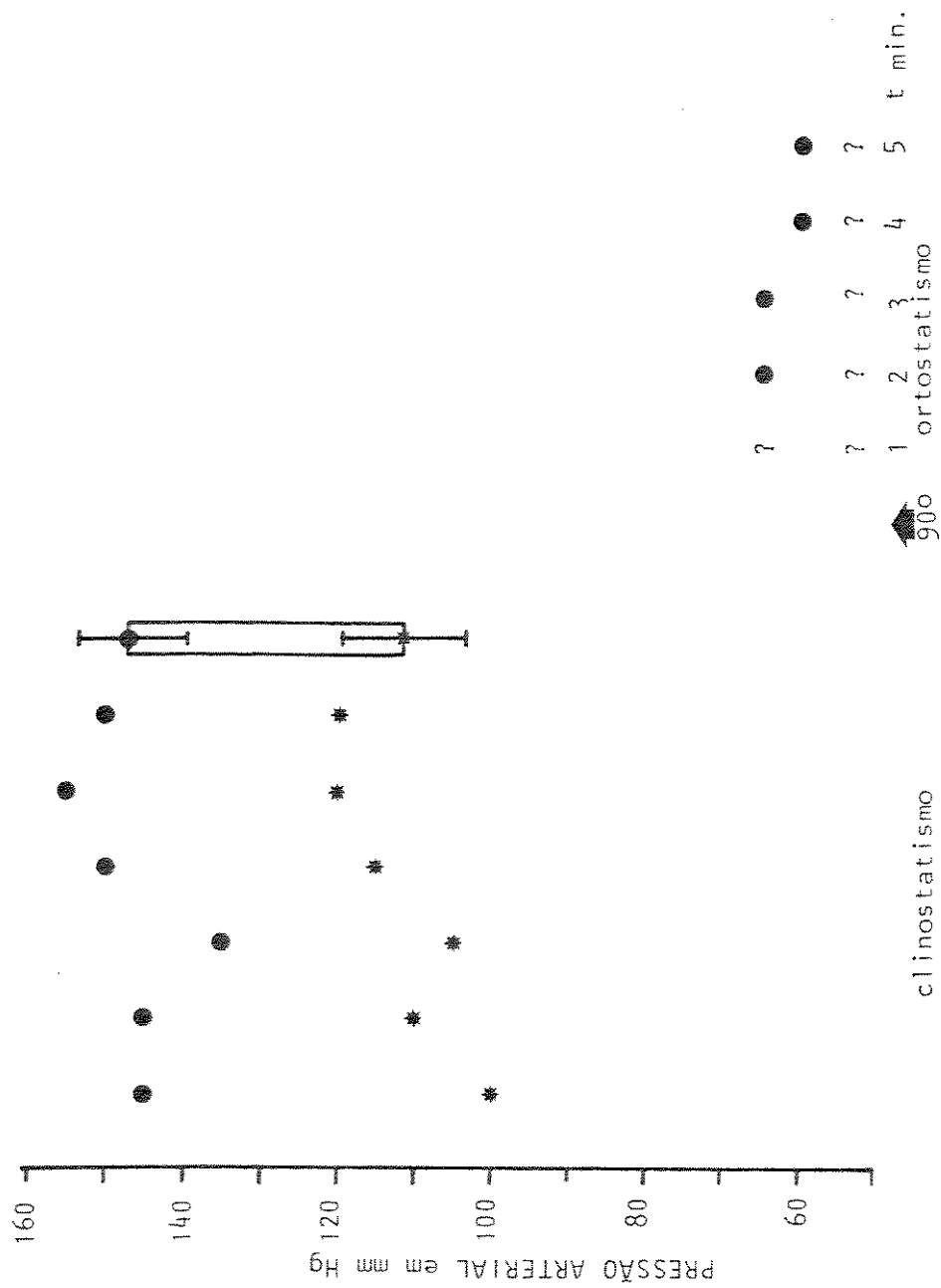


Figura 9: MODIFICAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA INDUZIDAS PELA PASSAGEM AO ORTOSTATISMO NA OBSERVAÇÃO Nº 1.

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica; ?: pressão arterial não mensurável.

sição cito-química e eletroforética do liquor é normal.

CONCLUSÃO: Síndrome de hipotensão ortostática assimpaticotônica associada a uma síndrome de deterioração mental, extrapiramidal e cerebelar, axial e apendicular do membro superior direito.

EVOLUÇÃO

O quadro clínico se agrava progressivamente e a sintomatologia disautonômica se enriquece (*episódios sincopais, palpitações e distúrbios vasomotores faciais*).

O exame neurológico em 22 de setembro de 1975 objetivava uma nítida agravação da síndrome cerebelar axial e o aparecimento de uma síndrome piramidal de liberação no hemicorpo esquerdo.

A partir de 1977 a paciente ficou completamente inválida no leito. As síncope ortostáticas impedem qualquer verticalização. Mesmo a posição sentada não é mais suportada pela doente (*a inclinação máxima suportada é de cerca de 45°*). Os distúrbios esfinterianos se tornaram muito importantes (*constipação tenaz, episódios de incontinência urinária*). A intolerância ao calor e a hiposudação são consideráveis (*em pleno inverno, a paciente não suporta o aquecimento do quarto e insiste para que mantenhamos abertas as janelas do seu cômodo*). A síndrome demencial é importante. A fala se tornou incompreensível. A síndrome extrapiramidal acineto-hipertônica é bilateral e intermitente, associada a um discreto tremor de repouso. A síndrome piramidal de liberação se bilateraliza. O reflexo palmo-mentoneiro é bilateral e inesgotável. Se associam ainda uma síndrome atáxica dos quatro membros e uma amiotrofia da mão direita.

Em maio de 1979 a sintomatologia disautonômica é severa (*qualquer elevação da cabeça, do plano do leito, provoca uma síncope*).

O exame neurológico permanece inalterado.

OBSERVAÇÃO Nº 2

René B... (dossiê nº 591/77), nascido em 8 de novembro de 1914, masculino, professor de 1º grau aposentado, contava 63 anos quando da sua primeira internação em 17 de janeiro de 1977.

Nos seus antecedentes objetiva-se uma síndrome vestibular periférica antiga, uma insuficiência coronariana há 10 anos, uma arterite grau I - II dos membros inferiores há 3 anos e um ictus amnésico há 1 ano antes da sua hospitalização.

A história disautônômica desse paciente começou em 1975 pelo aparecimento de distúrbios vésico-esfincterianos (*micção imperiosa*), impotência, distúrbios digestivos (*alternância de períodos de diarreia e obstipação*) e hipotensão ortostática (*diagnosticada pelo médico cardiologista*). Mais recentemente ele relata o aparecimento de episódios de diplopia horizontal e vertical, sem fator posicional desencadeante.

O exame neurológico mostra uma discreta síndrome extrapiramidal acineto-hipertônica, um sinal de Oppenheim inconstante no membro inferior direito, um nistagmo em ambos os olhos na mirada lateral e uma hipoacusia de percepção bilateral.

O exame psicométrico objetiva discretos sinais de deterioração intelectual com perfil do tipo orgânico (*Escala de Wechsler-Bellevue*).

O exame clínico somático permite detectar uma hipotensão ortostática (cf. Fig. 10) com pulso variável (80/min. em cli

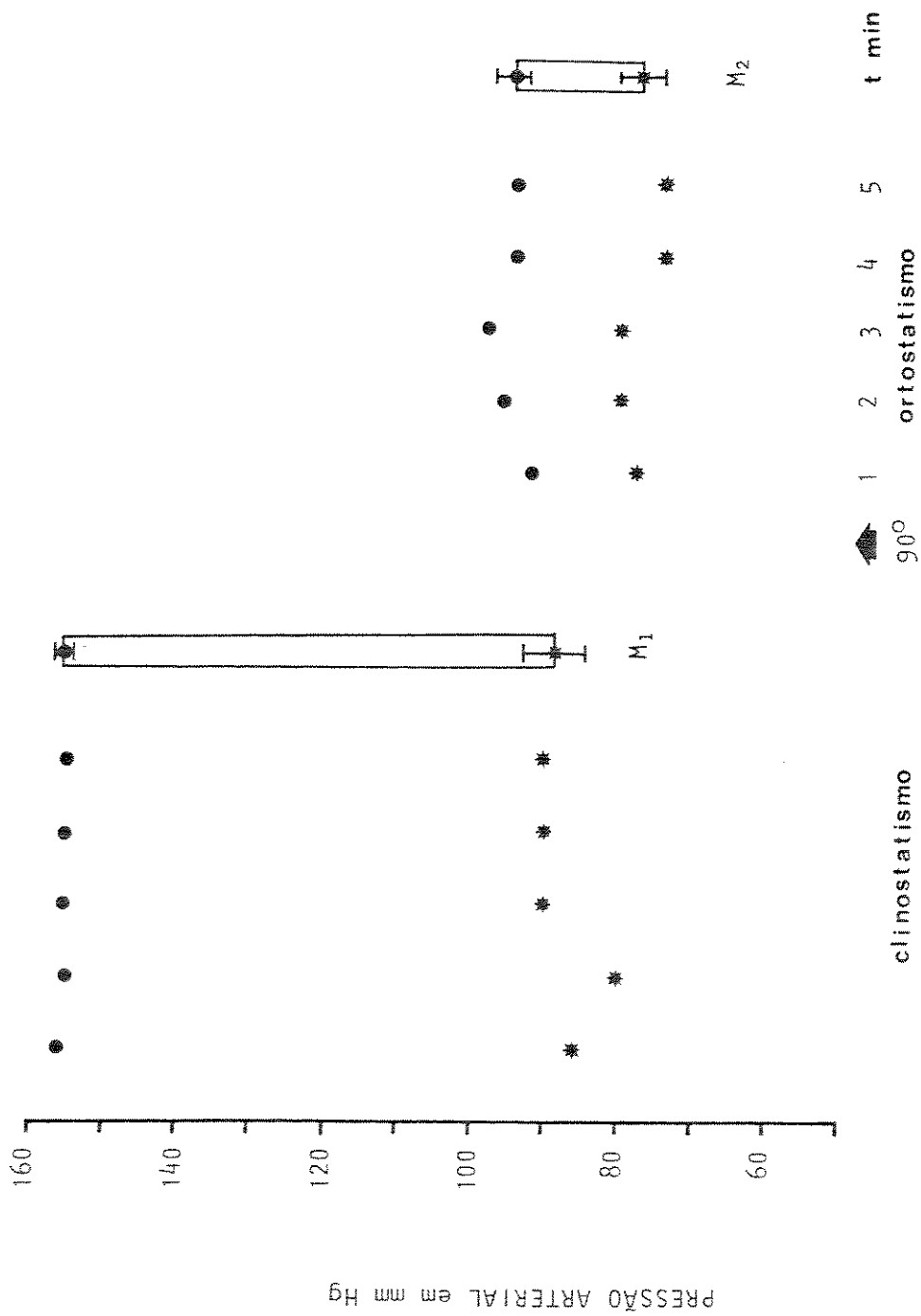


Figura 10: MODIFICAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTEMICA INDUZIDAS PELA PASSAGEM AO ORTOSTATISMO NA OBSERVAÇÃO Nº 2.

nostatismo e 95/min. em ortostatismo), e, varizes e sinais de arterite grau I-II nos membros inferiores.

O eletrocardiograma de repouso, de esforço e o Teste com o Isuprel^R, corroboram o diagnóstico de insuficiência coronariana.

A medida da pressão arterial retiniana (cf. Quadro VI) mostra uma diminuição tensional quando o paciente passa da posição deitada à posição sentada.

Os diferentes exames laboratoriais, na procura da etiologia da hipotensão postural, se revelaram negativos. A composição cito-química e eletroforética do liquor é normal.

Quadro VI: VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL RETINIANA EM FUNÇÃO DA POSTURA NA OBSERVAÇÃO Nº 2.

Posição Lado	Clinostatismo	Sentado
direito	41 gr.	34 gr.
esquerdo	53 gr.	35 gr.

CONCLUSÃO: Síndrome de hipotensão ortostática hipersimpaticotônica associada a uma discreta deterioração mental, uma síndrome extrapiramidal global e a um sinal de Oppenheim inconstante à direita.

EVOLUÇÃO

A síndrome extrapiramidal progride lentamente, o sinal

de Oppenheim torna-se constante, bilateral e se associa à um sinal de Babinski também bilateral, mas predominando à direita. Os sintomas disautonômicos se agravam progressivamente com o aparecimento de uma intolerância ao calor, astenia, fatigabilidade e distúrbios digestivos.

Em maio de 1979 o seu quadro clínico permanece inalterado.

OBSERVAÇÃO Nº 3

Pierre S... (dossiê nº 899/78), nascido em 9 de setembro de 1924, masculino, agricultor, contava 54 anos quando da sua primeira hospitalização em 21 de fevereiro de 1978.

Não havia antecedentes de importância.

A história disautonômica desse paciente se inicia na idade de 45 anos pela instalação progressiva de impotência sem perda da libido e distúrbios digestivos (*sensação de peso e de plenitude na região epigástrica sobretudo pós-prandial*). Dois anos após, apareceram distúrbios esfinterianos anais (*obstipação tenaz com perda da sensação da necessidade, associada ocasionalmente à incontinência fecal com perda de matéria*) e vesicais (*polaciúria intermitente, diurna e noturna, acompanhada de episódios de incontinência*). Nesta ocasião o paciente foi consultar o urologista e as investigações radiológicas objetivaram a presença de um resíduo pós-miccional importante e uma discreta deformação do colo da uretra. Foi então submetido à uma ressecção endoscópica uretral. As manifestações ortostáticas, lipotimia e/ou síncope, foram notadas pelo paciente no período pós-operatório. De fato, ao ser

verticalizado apresentou uma síncope e, desde então, tem apresentado importantes manifestações lipotímicas posturais, mormente ao levantar pela manhã.

Mais recentemente (*alguns meses antes da internação*) se queixa de intolerância ao calor, embora não relate distúrbio objetivável da sudação. Notou ainda uma insônia de início e de fim de noite (*a duração do sono noturno é de 3 à 4 horas*) e um sono de " má qualidade " (*ele se queixa de acordar pela manhã muito fatigado " como se eu não tivesse dormido durante toda a noite "*).

O exame neurológico permite objetivar uma síndrome de Claude Bernard-Horner inconstante à direita, uma lateropulsão para a esquerda à manobra de Romberg, inalterada pelo fechamento dos olhos, uma discreta incoordenação segmentar à esquerda e uma síndrome piramidal de liberação nos quatro membros. O toque retal evidencia uma diminuição homogênea da motilidade, voluntária, automática e reflexa, do esfíncter estriado.

O exame clínico somático mostra como única anormalidade uma hipotensão ortostática (cf. Figura 11) com pulso variável (88/min. em clinostatismo e 100/min. em ortostatismo).

Dentre os exames laboratoriais, chama a atenção, uma diminuição da tolerância à glicose na prova de hiperglicemia provocada por via oral (*glicemia de jejum: 0,87 à 1,01 g/l; glicemia duas horas após a ingestão de glicose: 1,62 g/l*). A composição cito-química e eletrolítica do liquor é normal.

CONCLUSÃO: Síndrome de hipotensão ortostática com pulso variável associada a uma síndrome de Claude Bernard-Horner inconstante à direita, uma síndrome cerebelar axial e apendicular a esquerda e uma síndrome piramidal de liberação global.

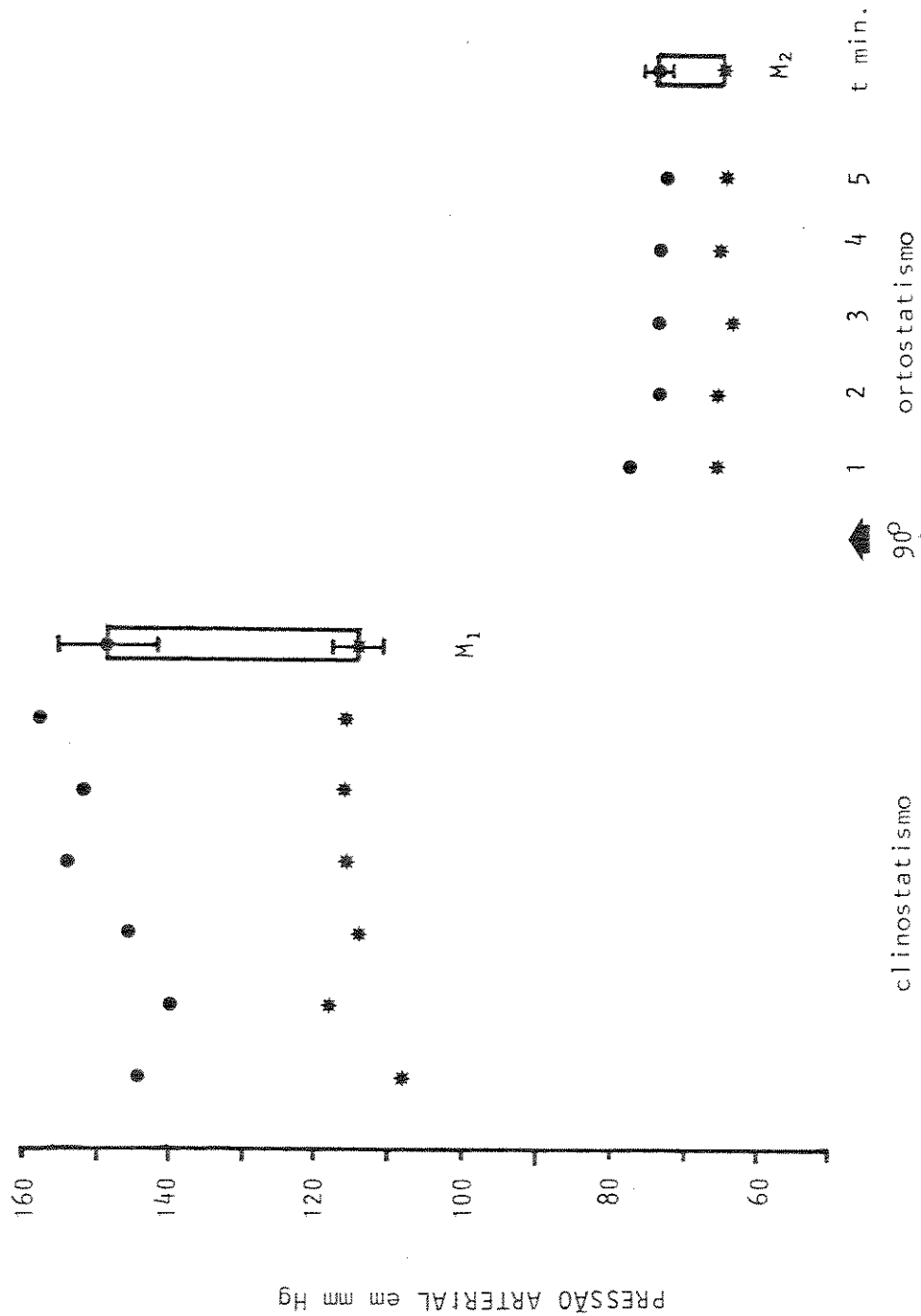


Figura 11: MODIFICAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA INDUZIDAS PELA PASSAGEM AO ORTOSTATISMO NA OBSERVAÇÃO Nº 3.

EVOLUÇÃO

A evolução do quadro clínico é progressiva e se enriquece pelo aparecimento de uma síndrome extrapiramidal acineto-hipertônica nos quatro membros. A síndrome de Claude Bernard-Horner permanece inconstante. Os sintomas e sinais disautonômicos se agravam, em particular aqueles relacionados a função vésico-esfincteriana (*o paciente é obrigado a utilizar coletor de urina quando sai do seu domicílio ou durante a noite*). A insônia é severa e pouco reativa as medicações habituais e dessa forma a qualidade do sono piora ainda mais.

Ele foi por nós examinado pela última vez em junho de 1979.

IV.2. EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)

I. Pesquisa do nível da lesão no arco reflexo regulador da pressão arterial

a) PROVAS HEMODINÂMICAS

- a¹- Prova de clino-ortostatismo sob controle da pressão arterial e da frequência cardíaca
- a²- Manobra de Valsalva
- a³- Teste do cálculo mental
- a⁴- Teste ao frio (cold pressor test)
- a⁵- Teste de compressão carotídea
- a⁶- Medida da pressão venosa central em clinostatismo e em ortostatismo
- a⁷- Medida da pressão arterial pulmonar em clinostatismo e em ortostatismo

b) PROVAS FARMACOLÓGICAS

- b¹- Teste da atropina
- b²- Teste de infusão de noradrenalina (NA)
- b³- Teste de infusão de vasopressina (AVP)
- b⁴- Teste de infusão de angiotensina II (A-II)
- b⁵- Teste de infusão de fentolamina

c) ESTUDO ELETRENOCEFALOGRAFICO DA ADAPTAÇÃO POSTURAL SOBRE MESA BASCULANTE

d) EXAMES LABORATORIAIS

- d¹- Dosagem das variações posturais da atividade renina plasmática (ARP)
- d²- Dosagem das variações posturais da dopamina-β-hidroxilase sérica
- d³- Dosagem das variações posturais da noradrenalinúria e adrenalinúria

e) ESTUDO DINÂMICO DA SECREÇÃO DA DOPAMINA E DA SEROTONINA PELA DOSAGEM DOS RESPECTIVOS CATABOLITOS, ÁCIDO HOMOVANÍLICO E ÁCIDO 5-HIDROXI-INDOLACÉTICO, NO LIQUOR ATRAVÉS DO TESTE DO PROBENECIDE

II. Estudo dos mecanismos de controle da respiração

a) ESTUDO POLIGRAFICO DA ADAPTAÇÃO POSTURAL DA RESPIRAÇÃO

b) ESTUDO POLIGRAFICO DA RESPIRAÇÃO DURANTE O SONO

c) TESTE DO CO₂ EM HIPEROXIA

d) TESTE DE PRESSÃO DE OCLUSÃO EM CIRCUITO ABERTO E FECHADO

III. Estudo eletrencefalográfico do nictêmero

IV. Eletrodiagnóstico neuromuscular

a) E.M.G. DOS ESFINCTERES ESTRIADOS ANAL E URETRAL

IV.2. EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Nesta parte do capítulo IV procederemos à descrição de cada teste funcional do sistema nervoso autônomo, desde aqueles de aplicação mais rotineira, ao leito do paciente, até os mais sofisticados, e que necessitam um laboratório de exploração funcional.

Para cada uma das provas será seguido o plano seguinte: 1. objetivo; 2. material e método; 3. Resultados normais; 4. Resultados obtidos nos pacientes; 5. Conclusões da literatura e 6. Conclusões pessoais.

Para cada um dos testes levar-se-á em conta o seu poder de discriminação, e as suas limitações, para o diagnóstico do nível da lesão no arco reflexo autonômico responsável pela homeostasia cardiovascular.

No sentido de uma abordagem a mais ampla possível sobre a síndrome de Shy-Drager e, partindo da premissa do caráter de generativo difuso, autonômico e dos sistemas motores do SNC, desta afecção, e da intimidade que congregam ao nível do tronco cerebral os sistemas respiratórios, do sono-vigília e o SNA, optamos pelo estudo sistemático dessas funções em nossos pacientes.

Por último, o estudo EMG da atividade esfínteriana e do nervo periférico, acreditamos, trará subsídios para tecermos considerações sobre o perfil anatômico da doença nos casos clínicos estudados (o diagrama da Figura 12 poderá servir de roteiro para a análise dos elementos do arco reflexo envolvidos em função de cada prova estudada).

I. Pesquisa do nível da lesão no arco reflexo regulador da pressão arterial

a) PROVAS HEMODINAMICAS

a¹- Prova de clino-ortostatismo sob controle da pressão arterial e da frequência cardíaca.

SIMPATICO

G

ôlho: *midriase*

coração: $\uparrow f_H$

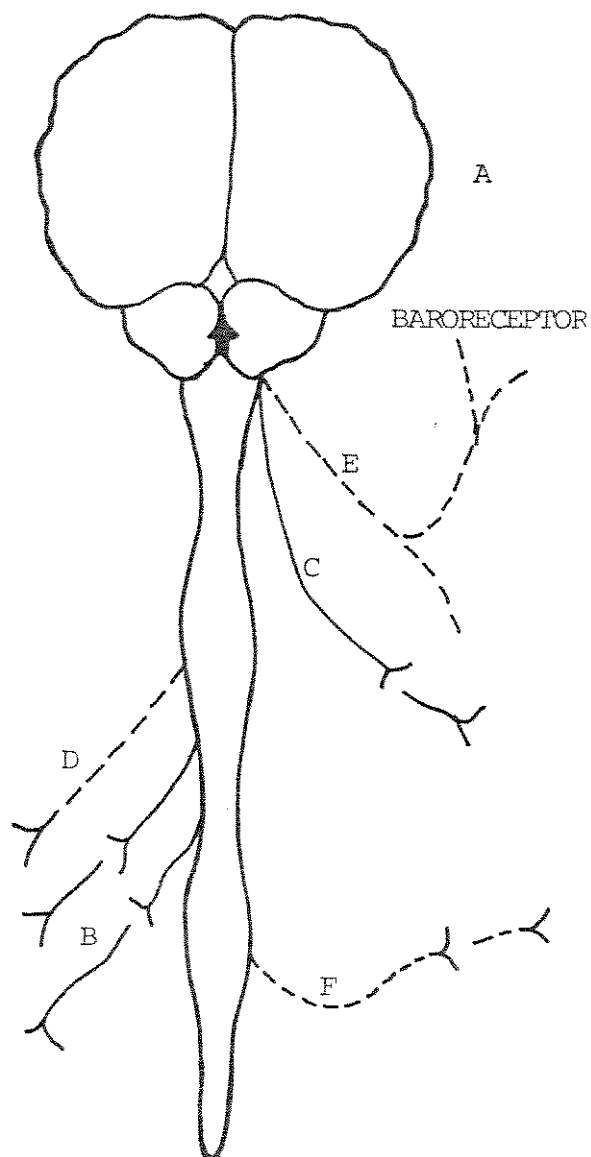
T.G.I.: $\downarrow$ *motil.*

vasos: $\uparrow$ *tonus*

metabolismo:

$\uparrow$ *glicemia*

$\uparrow$ *ac.graxos livres*



PARASSIMPATICO

G

ôlho: *miase*

coração: $\downarrow f_H$

T.G.I.: $\uparrow$ *motil.*

$\uparrow$ *acidez*

vasos: $\downarrow$ *tonus*

PROVAS FUNCIONAIS DO SNA

VALSALVA

E $\rightarrow$ A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ C $\rightarrow$ G

TESTE DO FRIO

D $\rightarrow$ A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ G

CALCULO MENTAL/ BARULHO

A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ G

MEDIDA DA P.V.C. CLINO-ORTOSTATICA

E $\rightarrow$ A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ G

COMPRESSÃO DA CAROTIDA PRIMITIVA

E $\rightarrow$ A $\rightarrow$ B $\rightarrow$ G

ADRENALINA/ NORADRENALINA

G

TIRAMINA

MASSAGEM SINO-CAROTIDIANA

E $\rightarrow$ A $\rightarrow$ C $\rightarrow$ G

HIPOGLICEMIA

A $\rightarrow$ C $\rightarrow$ G

ATROPINA

C $\rightarrow$ G

PILOCARPINA

G

Figura 12: DIAGRAMA FUNCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO PARA SER UTILIZADO NA DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DA LESÃO NO ARCO REFLEXO CARDIOVASCULAR.

- A: sistema nervoso central
- B: via simpática eferente
- C: via parassimpática eferente (nervos crânicos)
- D: via somática aferente
- E: via aferente visceral
- F: via parassimpática eferente
- G: órgão efector

(segundo THOMSON e MELMON (1968) modificado)

1. *objetivo*: Esta prova objetiva estudar o comportamento postural da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca, primeiro no leito do paciente (*é o diagnóstico clínico da hipotensão postural*) e, posteriormente sob mesa basculante, verificando a resposta cardiovascular em função de graus diferentes de basculamento (" *tilting* " do inglês).

2. *material e método*: Foram estudados dois grupos de indivíduos: 20 indivíduos normais, entre o pessoal médico e para-médico do Serviço (10 homens e 10 mulheres, cujas idades variavam entre 32 e 46 anos), que serviram de grupo controle para os nossos 3 pacientes.

A prova é realizada de duas maneiras:

a: junto ao leito do paciente: *é o método utilizado para proceder ao diagnóstico da hipotensão ortostática. A pressão arterial (esfigmomanometria por coluna de mercúrio) e a frequência cardíaca (registro eletrocardiográfico ECG) são medidas pela manhã, antes de levantar, durante 15 à 20 minutos, em intervalos de 2 minutos. A passagem ao ortostatismo é feita de maneira rápida (solicita-se ao paciente que se levante). A pressão arterial e a frequência cardíaca, são então, medidas a cada minuto durante 5 minutos (salvo se as manifestações posturais não o permitirem).*

b: sobre mesa basculante: *corresponde propriamente dito ao início do estudo funcional para determinar o nível da lesão no arco reflexo cardiovascular. Inicialmente o examinando é deixado em repouso durante 20 à 30 minutos e somente após esse período é que começamos o registro da pressão arterial e da frequência cardíaca, em intervalos de 2 minutos, durante 14 minutos. Em seguida procede-se a duas provas de basculamento (a 45° e a 90°) com duração de 5 minutos cada uma. Os parâmetros cardiovasculares são medidos a intervalos de 1 minuto e as diferenças são resumidas em figuras onde são representadas as porcentagens de variação clino-ortostática.*

3. resultados normais: No grupo controle (cf. Fig. 13A), a verticalização provoca uma discreta diminuição da pressão arterial sistólica (em média de 3,6%), uma elevação da pressão arterial diastólica (em média de 16,4%) e uma taquicardia (em média de 13,8%).

4. resultados obtidos nos pacientes: Sob mesa basculante foram realizadas duas provas de basculamento:

4₁. basculamento de 45°: Na observação nº 1, constata-se uma hipotensão ortostática assimpaticotônica (cf. Fig. 13B). A diminuição média da pressão sistólica é de 31,2%, enquanto que a da pressão diastólica é de 16,6%. A frequência cardíaca permanece inalterada. Na observação nº 2 (cf. Fig. 13C), a pressão sistólica diminui progressivamente do início ao fim da prova (-6 à -13% em relação ao período clinostático), enquanto que a pressão diastólica permanece inalterada em relação ao período de repouso clinostático. A frequência cardíaca se acelera de forma discreta mas progressiva (+3 à +11% em relação ao período clinostático). Na observação nº 3 (cf. Fig. 13D), as pressões sistólica e diastólica diminuem, respectivamente de 46,2% e 41,6% em média, em relação ao período de repouso. A frequência cardíaca se acelera (+34% em média, em relação ao repouso em clinostatismo).

4₂. basculamento de 90°: Registra-se uma agravação da hipotensão ortostática (cf. Fig. 13B, C, D), mas apenas na observação nº 1 (E. F...) a frequência cardíaca permanece fixa.

5. conclusões da literatura:

5₁. no indivíduo normal: Abordaremos apenas os resultados das provas de clino-ortostatismo sobre mesa basculante. De forma resumida podemos dizer que a verticalização do indivíduo provoca um aumento discreto da pressão diastólica (da ordem de 10 mm Hg) e uma discreta diminuição da pressão sistólica (da ordem de 1 à 4 mm Hg).

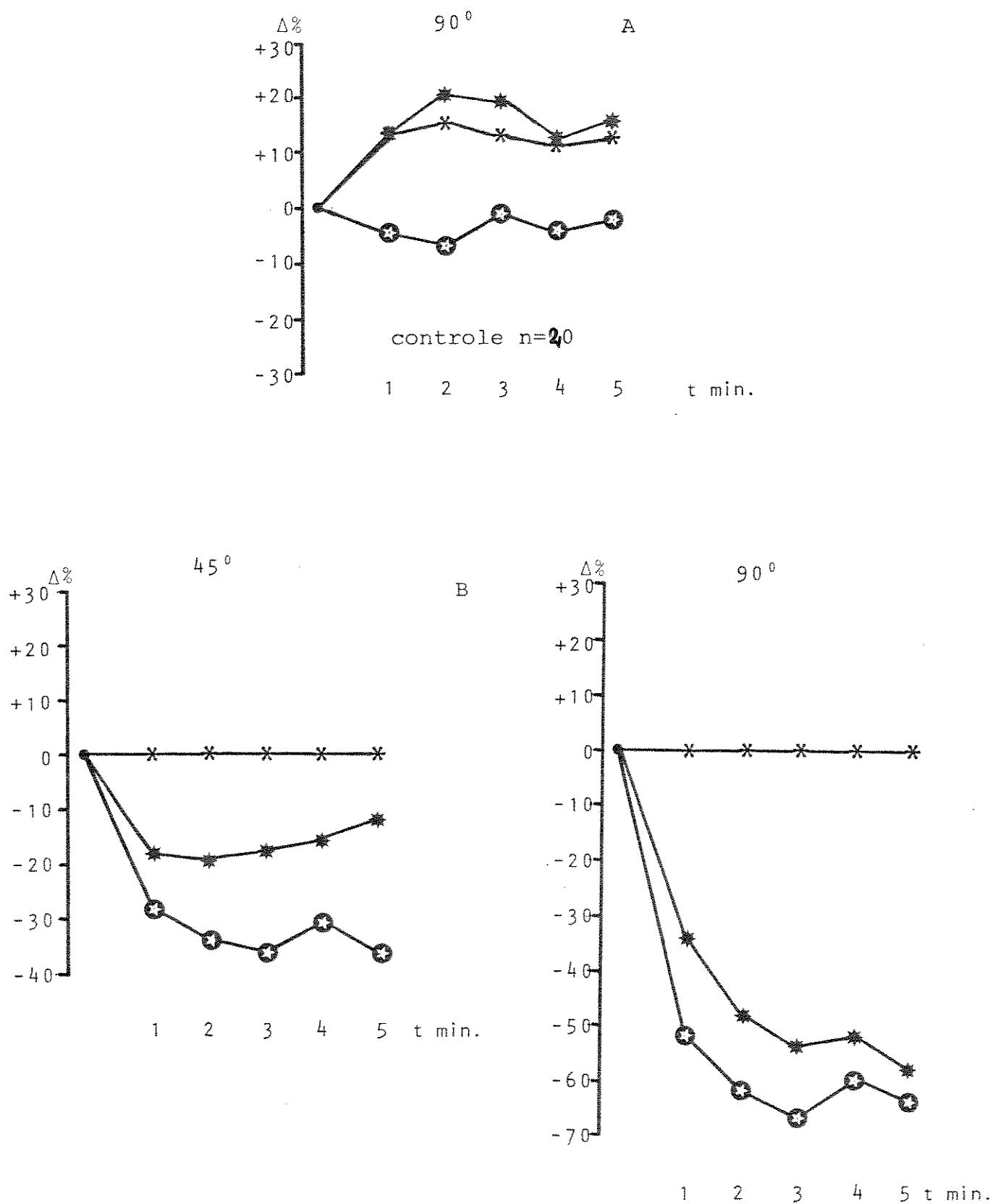


Figura 13: PERCENTUAIS DE VARIAÇÃO DOS PARAMETROS CARDIOVASCULARES SOB O EFEITO DO ORTOSTATISMO EM RELAÇÃO AOS DADOS OBTIDOS EM CLINOSTATISMO (indivíduos normais: A, pacientes: B (obs. nº 1) C (obs. nº 2) e D (obs. nº 3).

⊕: pressão sistólica; ⊛: pressão diastólica; ✱: frequência

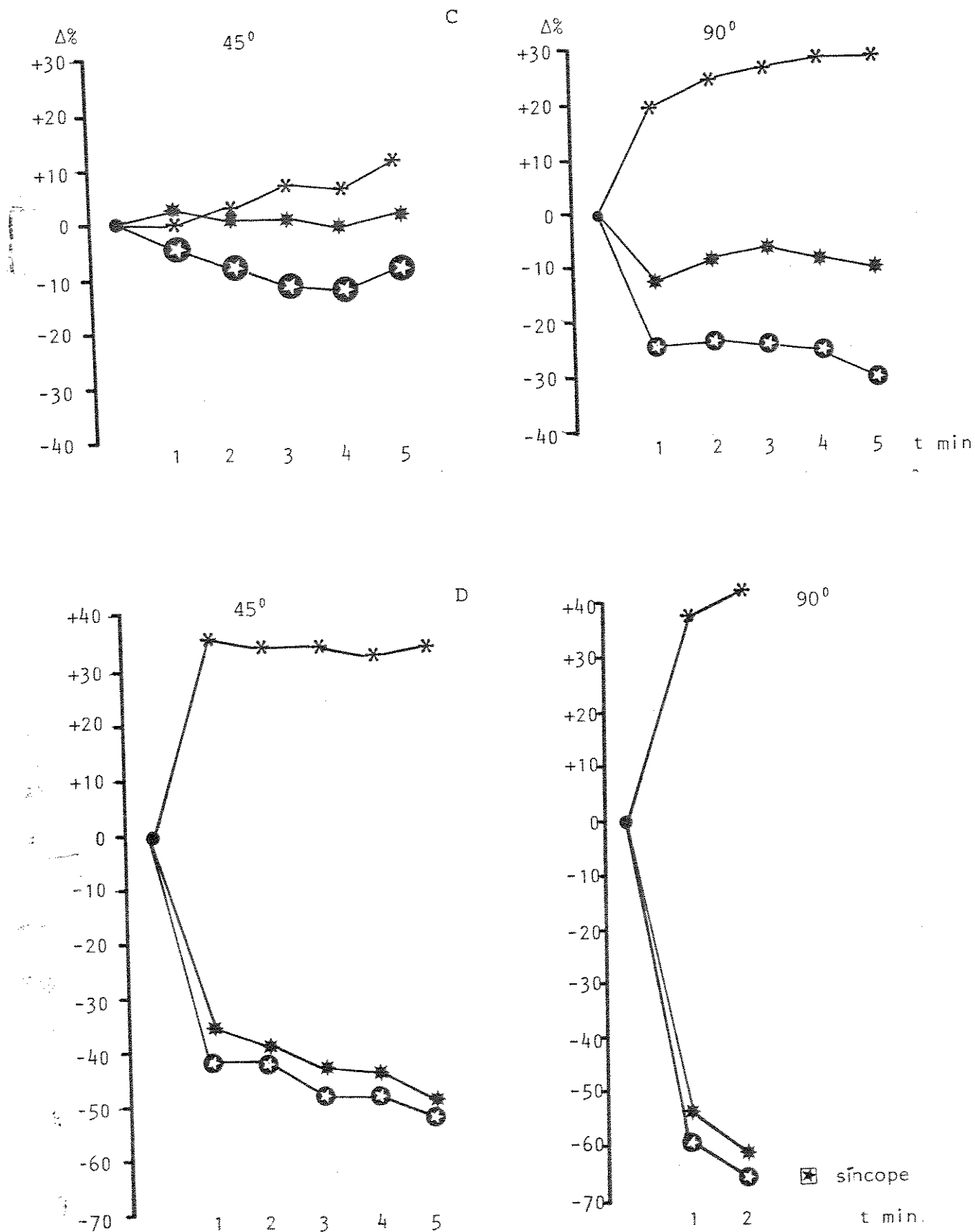


Figura 13: continuação

(PONT, 1944). A frequência cardíaca aumenta cerca de +10 a +20 por minuto (ROUSSEL, 1927).

5. na hipotensão ortostática: Clássicamente a frequência cardíaca permanece inalterada durante as provas de clino-ortostatismo nos casos de hipotensão ortostática idiopática. Entretanto, vários autores já relataram a persistência de um certo grau de taquicardia ortostática tanto na hipotensão ortostática idiopática quanto na síndrome de Shy-Drager (STEAD e EBERT, 1941; SCHERBA, 1954; SHY e DRAGER, 1960; BANNISTER *et al.*, 1967; SCHWARZ, 1967; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; FISCHER e PETRI 1969; RADONIČ *et al.*, 1970; RAJPUT e ROZDILSKY, 1970; ANLAUF *et al.*, 1975; KONTOS *et al.*, 1975). Segundo estes mesmos autores, a presença ou ausência da taquicardia ortostática pode ser explicada por graus diferentes de desnervação do coração e dos vasos. Aliás, em certos casos relatados observa-se, durante a evolução, a modificação da reatividade cardíaca e, a hipotensão arterial que no início era a pulso variável se torna a pulso fixo.

6. conclusões pessoais: As constatações feitas em nossos dois grupos de indivíduos estudados (*pacientes e controles*) são superponíveis aos relatos da literatura. Cabe salientar que apenas um dos pacientes (E. F... *Observação nº1*) apresentava sinais sugestivos de desnervação cardíaca completa.

a² - Manobra de Valsalva

1. objetivo: Esta manobra permite aprofundar o estudo do arco reflexo cardiovascular, visto que no seu decurso pode-se analisar o funcionamento da via simpática e da via parassimpática (HAMILTON *et al.*, 1936; SARNOFF *et al.*, 1948; GOLDBERG *et al.*, 1952; ELISBERG *et al.*, 1953; SHARPEY-SCHAFER, 1965; LEON *et al.*, 1970; JOHNSON *et al.*, 1971; BANNISTER, 1978).

Para BANNISTER (1978), a manobra de Valsalva constitui o exame de primeira escolha no estudo das disautonomias.

2. *material e método*: Foram estudados dois grupos de indivíduos: em 5 indivíduos normais, dentre o pessoal médico, procedeu-se o estudo de 13 provas de Valsalva (grupo controle: 3 homens e 2 mulheres cujas idades variavam entre 32 e 42 anos) e os nossos 3 pacientes.

A prova é constituída por uma inspiração profunda seguida de um aumento brusco da pressão intra-torácica engendrada pelo esforço expiratório contra uma coluna de mercúrio em circuito fechado com a boca do examinando.

Para julgar a eficácia do estímulo é mister a monitorização da pressão intra-torácica (*medida através das variações da pressão intra-bucal, como no nosso caso, ou através da pressão intra-esofágica medida por um balão*), que deve ser de pelo menos 30 mm Hg. Esta hiperpressão deve ser mantida por um período de pelo menos 5 a 7 segundos. Tempo necessário ao desencadeamento (*período de latência*) do sistema reflexo cardiovascular (SHARPEY-SCHAFER, 1956; HOWARTH e SHARPEY-SCHAFER, 1957). No entanto esse período não deve ultrapassar 15 segundos pois neste caso perde-se a relação entre a duração da prova e a qualidade da resposta cardio-circulatória como bem o demonstrou CORBETT em sua Tese de Doutorado em 1969.

O simples registro ECG, ou mesmo a medida das variações do pulso, antes e após a prova são suficientes para avaliar a resposta ao teste (SHARPEY-SCHAFER, 1955). Entretanto, quando se deseja uma análise mais criteriosa da resposta cardiovascular, durante e após a prova, faz-se necessário o registro contínuo da pressão arterial (captador de pressão intra-arterial) e da frequência cardíaca (registro ECG ou cardiotacômetro).

No grupo controle e em 2 dos nossos pacientes a resposta à manobra de Valsalva foi apreciada unicamente em função das variações da frequência cardíaca instantânea integrada (*cardiotacômetro tipo 9857 acoplado ao polígrafo Beckmann tipo R 411*). Apenas o paciente P. S... (observação nº 3) aceitou ser submetido ao registro intra-arterial da pressão arterial (*cateter Pulmocath segundo Grandjean e captador de pressão Statham Gould Godart P 23 DB*).

A pressão intra-bucal (*que reflete a pressão intra-torácica*) foi medida através das variações de uma coluna de mercúrio em circuito fechado com a boca do examinando.

Para analisar o início e o fim da prova nós nos orientamos pelos artefatos gerados pelos movimentos torácicos e abdominais que eram registrados pelas variações do grau de elongação de cintas apropriadas.

As respostas cardiovasculares ao teste de Valsalva são analisados conforme a divisão em 4 fases proposta por HAMILTON et al., em 1936, e posteriormente corroborada por numerosos autores. (a Fig. 14 resume as modificações de diversos parâmetros fisiológicos induzidas pela prova de Valsalva).

A FASE I se caracteriza pelo aumento brusco da pressão arterial sistêmica, secundária a compressão aortica e ao esvaziamento das cavidades cardíacas engendradas pelo aumento da pressão intra-torácica (NATVIG, 1934; SARNOFF et al., 1948; JOHNSON e SPALDING, 1974). A elevação da pressão arterial atinge o seu ápice após cerca de 2,5 segundos do início da prova (STONE et al., 1965) e se acompanha de uma bradicardia reflexa (SHARPEY-SCHAFER, 1955).

A hiperpressão intra-torácica provoca ainda, e por razões mecânicas, um aumento da pressão arterial pulmonar e venosa central. A elevação brutal da PVC provoca um aumento da pressão ve

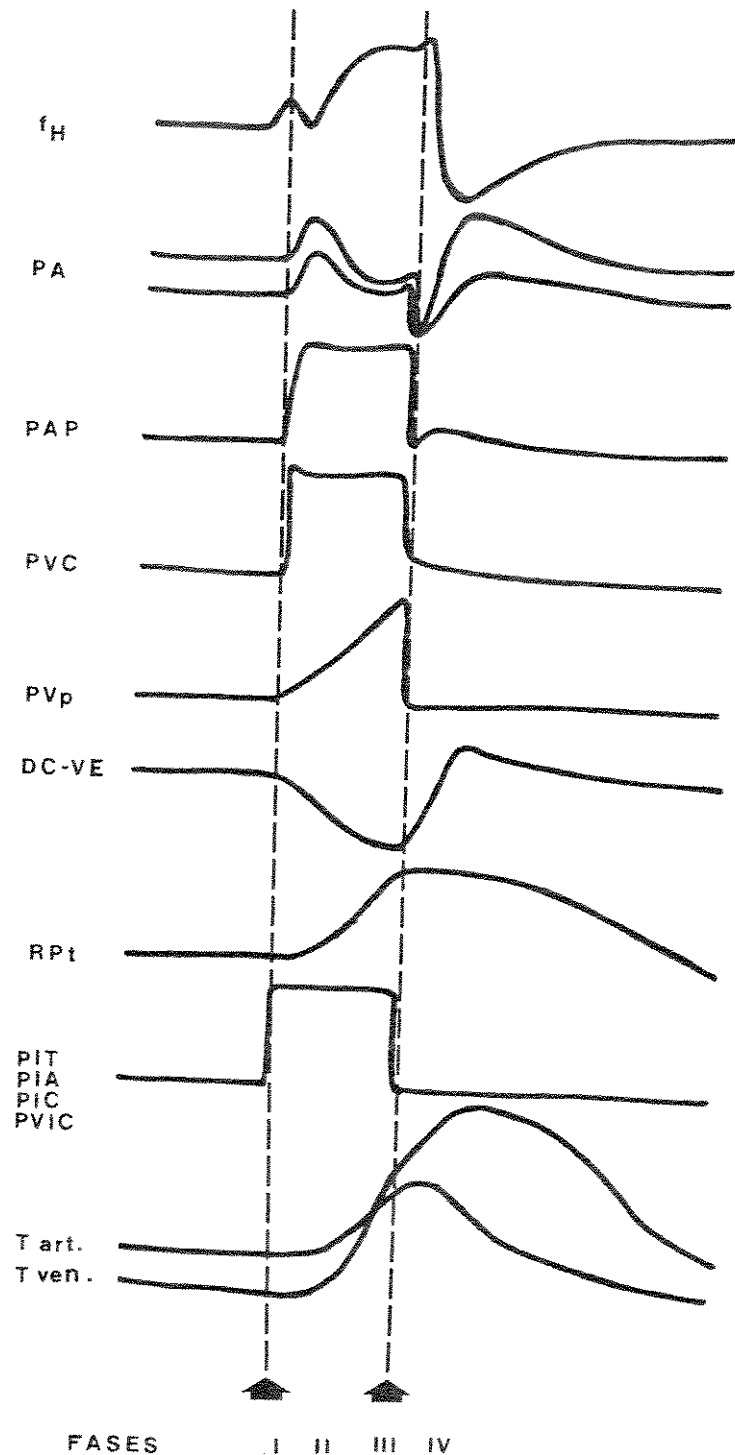


Figura 14: Modificações de diversos parâmetros fisiológicos induzidas pela prova de Valsalva no indivíduo normal

f_H : frequência cardíaca; PA: pressão arterial sistêmica; PAP: pressão arterial pulmonar; PVC: pressão venosa central; PVp: pressão venosa periférica; DC-VE: débito cardíaco do ventrículo esquerdo; RPt: resistência periférica total; PIT e PIA: pressões intra-torácica e intra-abdominal; PIC e PVIC: pressões intra-crâniana e venosa intra-crâniana; T art. e T ven.: tonus arterial e venoso.

nosa intra-cerebral e da pressão intra-crâniana (DUVOISIN, 1961; MEYER *et al.*, 1973; PICORNELL-DARDER *et al.*, 1977).

A FASE II: a manutenção da hiperpressão intra-torácica provoca inicialmente uma queda progressiva da pressão arterial sistêmica. Essa hipotensão é secundária à diminuição do retorno venoso o que resulta na baixa da pressão de enchimento das cavidades cardíacas direita (LEE *et al.*, 1954), com conseqüente redução do débito cardíaco (HAMILTON *et al.*, 1936; SARNOFF *et al.*, 1948; GOLDBERG *et al.*, 1952; DUVOISIN, 1961; GOLDBLATT *et al.*, 1963; JOHNSON *et al.*, 1969) de cerca de 47% (DOYLE *et al.*, 1953). Isto pode também ser constatado através da medida do tempo de ejeção sistólica (SETc) corrigido aos valores da freqüência cardíaca (WIGGERS, 1921) que se encontra diminuído nesta fase (STONE *et al.*, 1965).

Passados cerca de 5 segundos, a pressão arterial sistêmica se estabiliza, e até esboça uma discreta retomada, devido à ação dos baroreceptores (SHARPEY-SCHAFER, 1965) e da vasoconstrição periférica de origem reflexa (SHARPEY-SCHAFER, 1955; WATSON, 1962; JOHNSON e SPALDING, 1974).

A freqüência cardíaca se acelera progressivamente durante os primeiros 10 segundos, permanecendo em platô se a prova se estende acima de 15 segundos (CORBETT, 1969).

A pressão arterial pulmonar e a pressão venosa central permanecem elevadas durante todo o período da fase II. A pressão venosa periférica aumenta progressivamente devido à redistribuição do volume sanguíneo para os membros (SHARPEY-SCHAFER, 1965).

O tonus arterial e venoso, e conseqüentemente a re-

sitência periférica total, aumentam de forma progressiva.

A FASE III: a parada súbita da hiperpressão intra-torácica acentua a queda da pressão arterial sistêmica no 1º e 2º segundos que se seguem. A taquicardia se intensifica (HAMILTON *et al.*, 1936; SHARPEY-SCHAFER, 1953; MCINTOSH *et al.*, 1954; DUVOISIN, 1961; MEYER *et al.*, 1973 JOHNSON e SPALDING, 1974; WILKINSON *et al.*, 1977).

O tempo de ejeção sistólica permanece baixo devido à persistência de um débito cardíaco diminuído (STONE *et al.*, 1965).

A pressão arterial pulmonar, as pressões venosa central e periférica, as pressões intra-torácica e intra-abdominal, e as pressões intra-crâniana e venosa intra-crâniana retornam rapidamente aos seus valores de repouso.

A FASE IV: ou fase de recuperação, é de importância capital na apreciação da normalidade da resposta cardiovascular reflexa. De fato, o volume sangüíneo que foi seqüestrado na circulação periférica, pela manutenção da hiperpressão intra-torácica, ganha rapidamente a grande circulação num período de 4 a 5 segundos (HAMILTON *et al.*, 1936). O débito cardíaco aumenta (HAMILTON *et al.*, 1936; KAY *et al.*, 1949; GOLDBERG *et al.*, 1952; HICKAM e PRYOR, 1955; SHARPEY-SCHAFER, 1955, 1963, 1965; WATSON, 1962; APPENZELLER e DESCARRIES, 1964; PAGE *et al.*, 1955; JOHNSON *et al.*, 1969). O volume sistólico permanece reduzido (OTIS *et al.*, 1946), o que pode ser explicado pelas variações do esvaziamento sistólico ou do relaxamento diastólico (MCINTOSH *et al.*, 1954). O tempo de ejeção sistólica retorna rapidamente aos seus valores de repouso (STONE *et al.*, 1965).

A pressão arterial sistêmica aumenta sobremaneira e se acompanha de uma bradicardia reflexa (os valores nominais registrados são nitidamente inferiores aos do período de repouso anterior à prova).

SHARPEY-SCHAFER (1955), APPENZELLER e DESCARRIES (1964) e SHARPEY-SCHAFER e TAYLOR (1960) estimam que essas variações da pressão arterial são nitidamente inferiores nos indivíduos cuja idade é superior a 40 anos, o que não foi confirmado por CORBETT (1969) em sua Tese de Doutorado sobre a Manobra de Valsalva.

O fenômeno do rebote hipertensivo também é observado ao nível da artéria pulmonar (BJÖRK *et al.*, 1954; GÖRLIN *et al.*, 1957). A hipertensão arterial pulmonar é da ordem de 6 mm Hg (STONE *et al.* 1965) e precede o aumento da pressão arterial sistêmica (*cerca de 1 a 4 segundos antes do fenômeno do rebote ao nível da circulação sistêmica*). Este período de latência é explicado pelo tempo de passagem do sangue do ventrículo direito até o ventrículo esquerdo, através da pequena circulação (GOLDBLATT *et al.*, 1963) que funciona como mecanismo de reserva, e desta forma impede a falência da bomba cardíaca.

A persistência de níveis elevados da PVC e da pressão capilar pulmonar sugere que o volume sangüíneo suplementar, gerado pelo aumento do débito cardíaco neste período da prova, é distribuído homogêneamente às duas circulações, sistêmica e pulmonar. O aumento da pressão capilar pulmonar também tem relação com a liberação de noradrenalina pelas terminações simpáticas a este nível (BEST e TAYLOR, 1973).

Os demais parâmetros fisiológicos (cf. Fig. 14) retornam aos valores de repouso e a fase IV se termina pelo retorno às condições de base num período de cerca de 1 minuto e 30 segundos (JOHNSON e SPALDING, 1974).

3. *resultados normais*: A resposta padrão do nosso grupo controle é representada na Figura 15.

O cálculo das variações máximas da frequência cardíaca durante a fase II e a fase IV permite objetivar a importante taquicardia

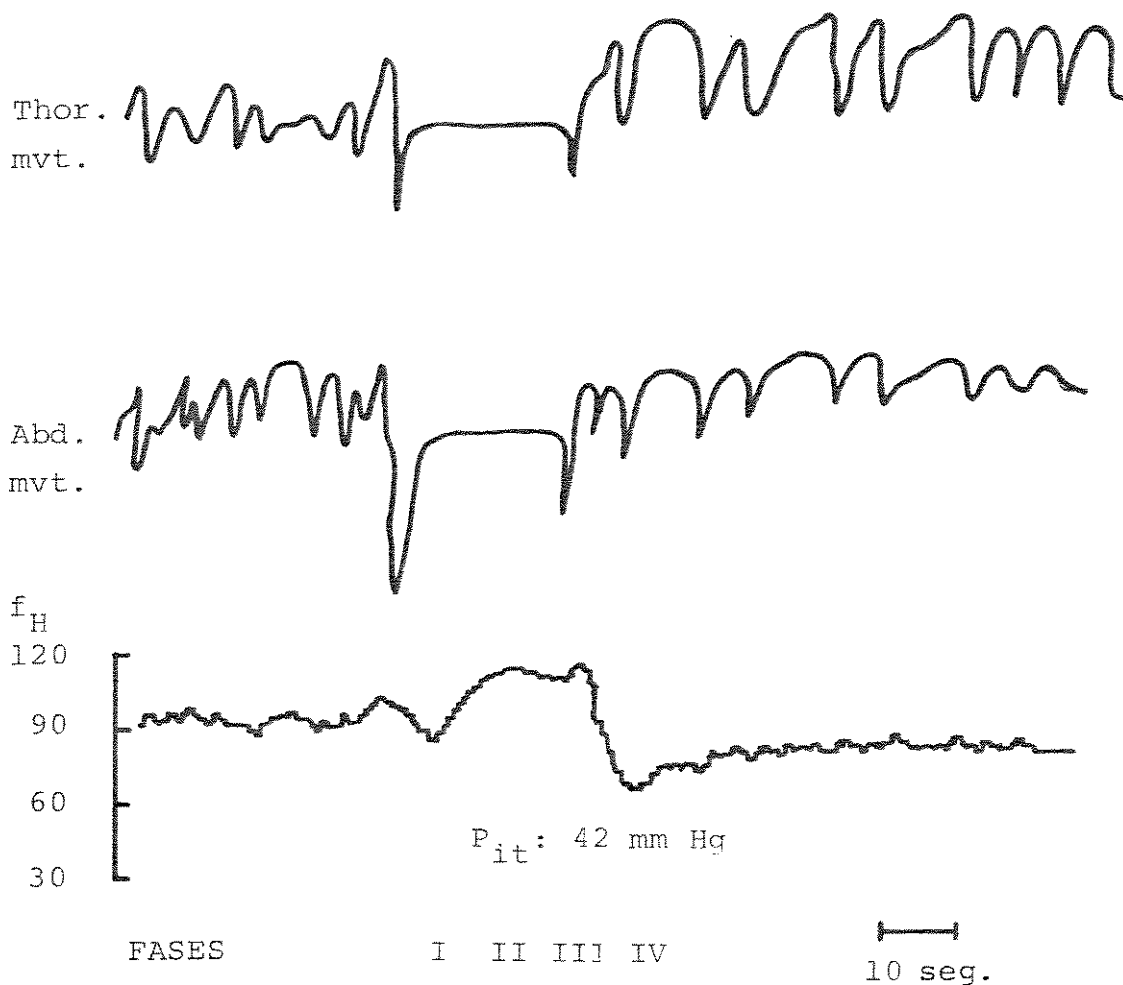


Figura 15: Variações da frequência cardíaca integrada (cardiotacômetro) durante a prova de Valsalva no indivíduo normal (resposta padrão do grupo controle).

Thor. mvt.: movimentos torácicos; Abd. mvt.: movimentos abdominais;
 f_H : frequência cardíaca; P_{it} : pressão intra-torácica indireta.

no final da fase II (+35% a +95%) e a bradicardia da fase IV (-9% a -38% em relação ao período de repouso anterior à prova) (cf. Fig. 16).

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Na observação nº 3, onde registramos as variações de pressão intra-arterial sistêmica e pulmonar, observou-se uma queda acentuada da pressão arterial sistêmica durante a fase II, associada a uma taquicardia discreta (cf. Fig. 17). Durante a fase IV não se registrou o fenômeno do rebote ao nível da pressão arterial sistêmica e pulmonar, associado ao fato da persistência da taquicardia.

O estudo das variações máximas da frequência cardíaca durante as fases II e IV, nos três pacientes (cf. Fig. 18), mostra a discreta aceleração cardíaca durante a fase II (+3% a +15% contra +35% a +95% no grupo controle) e a sua manutenção durante a fase IV (+6% a +21% contra -9 a -38% no grupo controle).

5. *conclusões da literatura*:

5.1. no indivíduo normal: As respostas cardiovasculares à prova de Valsalva diferem de indivíduo para indivíduo (cf. Fig. 19) mas sempre seguindo o padrão já descrito quando nos referimos ao nosso grupo controle, o que dispensa maiores comentários.

5.2. nas disautonomias: A resposta cardiovascular se encontra prejudicada nas afecções neurológicas que interrompem o arco reflexo responsável pela homeostasia cardio-circulatória em qualquer um dos seus níveis, vias aferente e eferente e integração central (ELLIS e HAYES, 1936; SPINGARN e HITZIG, 1942; SHARPEY-SCHAFER, 1956; BĀRĀNY e COOPER, 1956; SHARPEY-SCHAFER e TAYLOR, 1960; MARSHALL et al., 1961; WATSON, 1962; SPALDING e SMITH, 1963; APPENZELLER e DESCARRIES, 1964; JOHNSON et al., 1965, 1969; ANLAUF et al., 1975; MATHIAS et al., 1977; BANNISTER et al., 1977; BANNISTER, 1978).

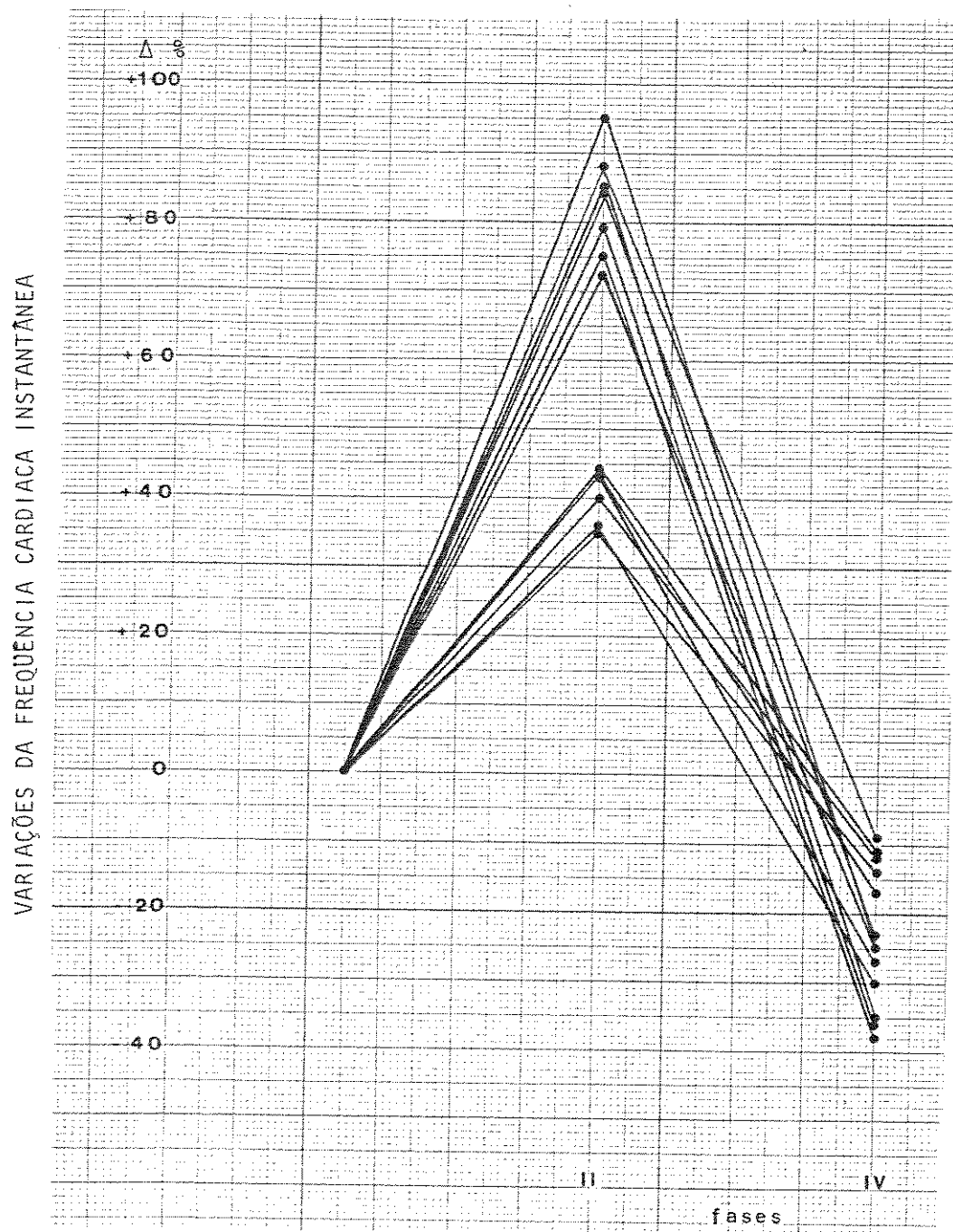


Figura 16: Porcentagem de variação da freqüência cardíaca máxima e mínima durante as fases II e IV da Manobra de Valsalva em um grupo de indivíduos normais em clinostatismo (grupo controle).

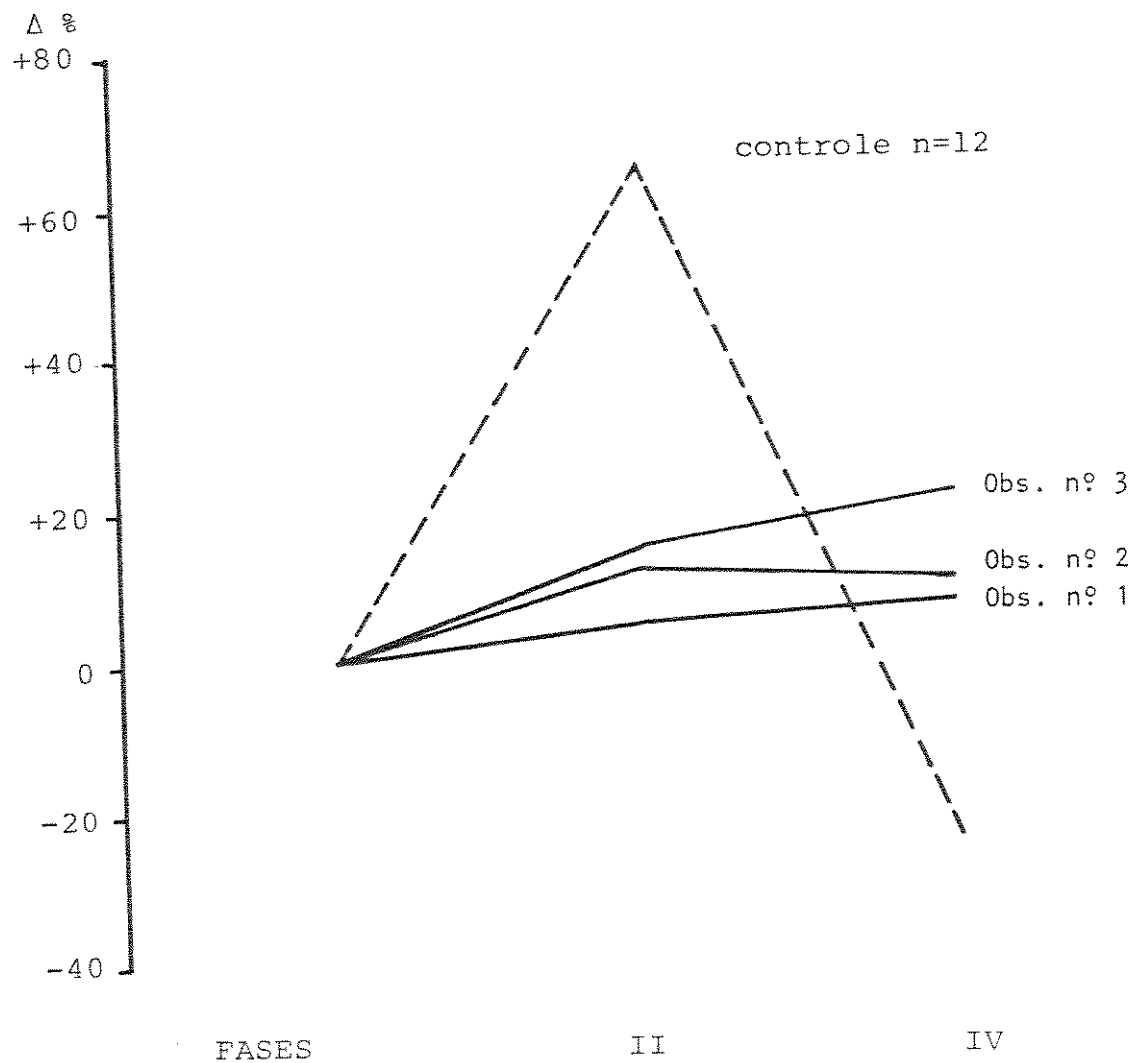


Figura 17: Relação entre a porcentagem de variação máxima e mínima da frequência cardíaca durante as fases II e IV da Manobra de Valsalva em um grupo de indivíduos normais (---) e em nossos três pacientes (—).

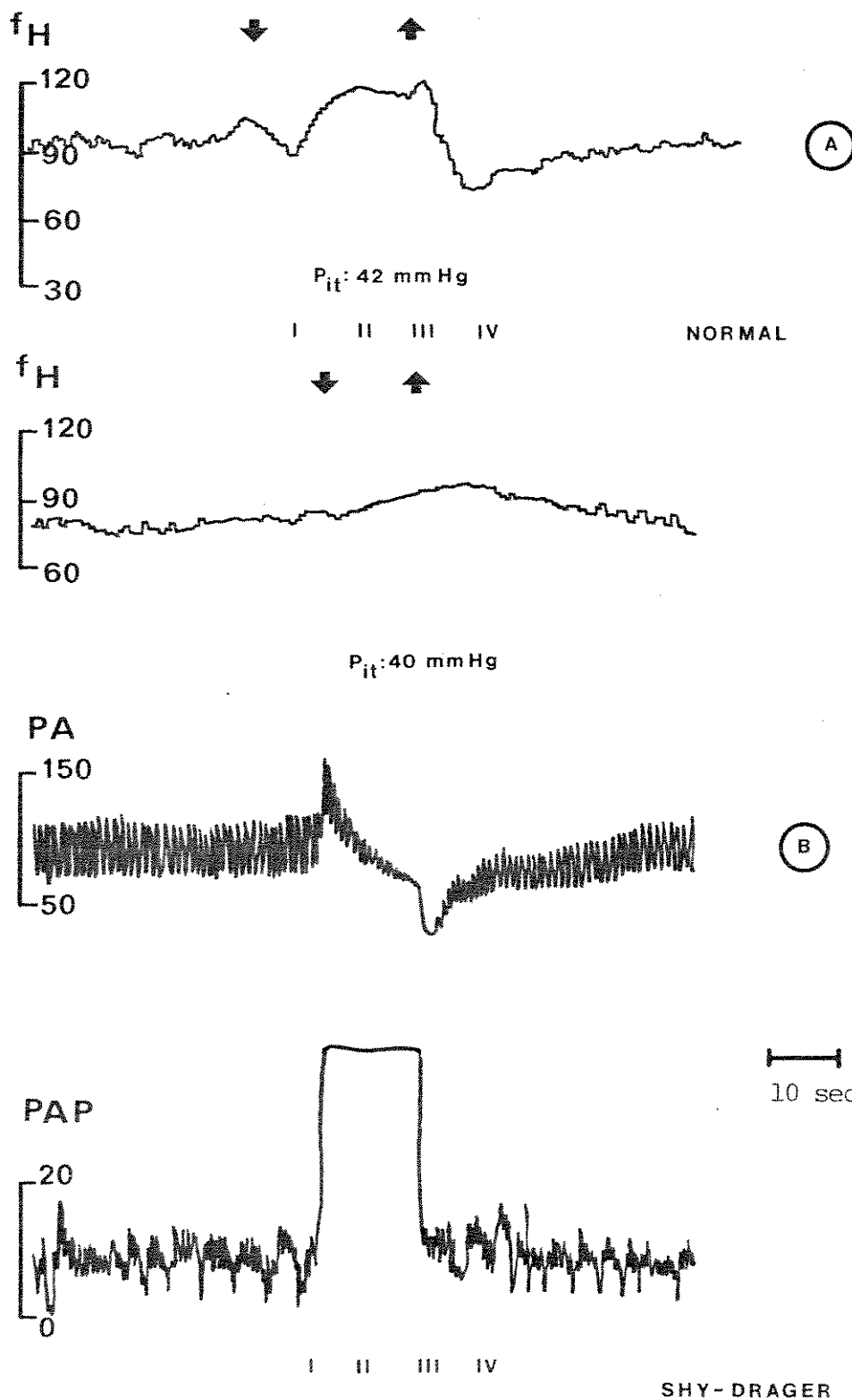
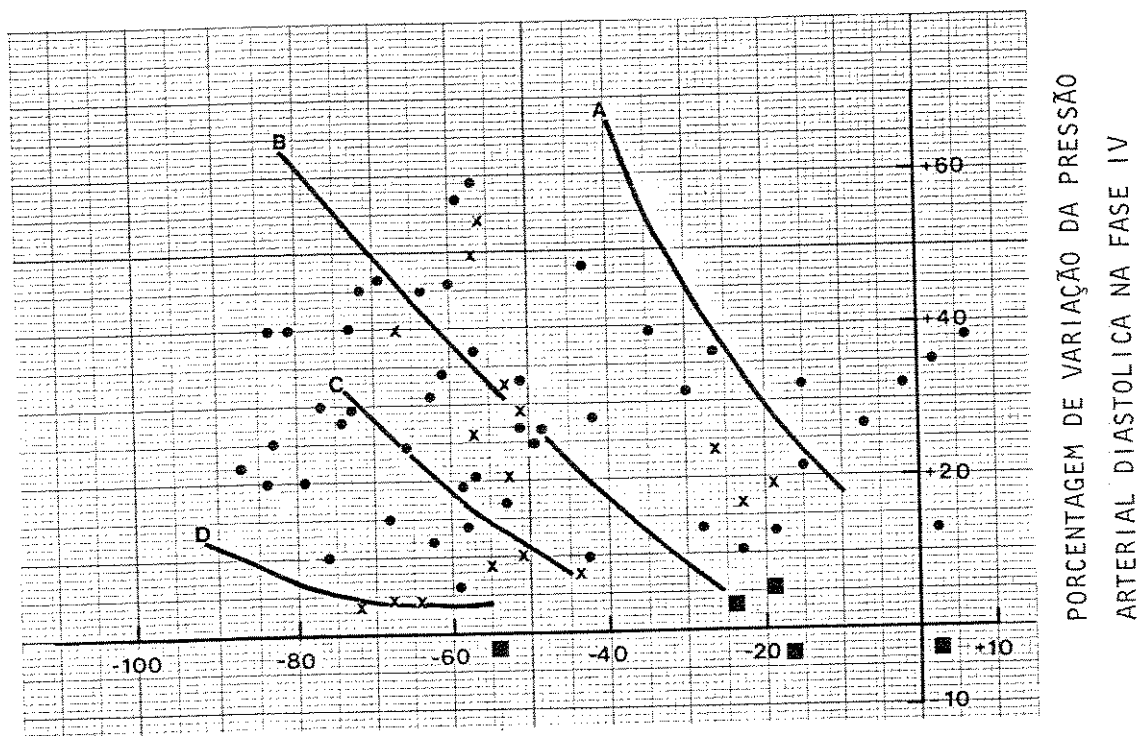


Figura 18: Variações da frequência cardíaca (f_H), da pressão arterial sistêmica (PA) e pulmonar (PAP) na observação n° 3 (B) em comparação as variações registradas no indivíduo normal (A) durante a Manobra de Valsalva.

As flechas indicam o início e o fim da prova.

Pit.: pressão intra-torácica indireta.



PORCENTAGEM DE VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NA FASE II

Figura 19: Manobra de Valsalva: relação entre a variação da pressão arterial instantânea no final da fase II e da pressão arterial diastólica máxima nos 10 segundos da fase IV.

A-B: indivíduos normais, grupo etário de 13 a 25 anos segundo SHARPEY-SCHAFER, 1955; SHARPEY-SCHAFER e TAYLOR, 1960.

C-D: •: indivíduos normais abaixo de 40 anos; x: indivíduos normais acima de 40 anos segundo APPENZELLER e DESCARRIES, 1964.

■: atleta de 24 anos segundo CORBETT, 1969.

A ausência de resposta dos baroreceptores também pode ser responsável por alterações do padrão normal da prova de Valsalva (GREENE e BUNNEL, 1953; JUDSON *et al.*, 1955). Desta forma, uma resposta cardiovascular anormal ao Valsalva reflete sempre um distúrbio da função autonômica, mas não é sinônimo de ausência completa de regulação da pressão arterial sistêmica (JOHNSON *et al.*, 1969; REID *et al.*, 1972).

No que se refere à fisiopatologia da prova de Valsalva nas disautonomias não existe consenso por parte dos autores. Para certos autores (BRADBURY e EGGLESTON, 1927; STEAD e EBERT, 1941; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; AMINOFF e WILCOX, 1971), a ausência de rebote tensional associado à bradicardia reflexa durante a fase IV reflete uma desnervação autonômica central. Para BANNISTER (1978), o registro de uma taquicardia discreta durante a fase II associada à ausência de rebote tensional na fase IV é sintomático de uma lesão da via eferente simpática (cardíaca e vasos), enquanto que a ausência de bradicardia reflexa na fase IV reflete a lesão da via parassimpática eferente.

6. *conclusões pessoais*: Na observação nº 3, onde realizamos o registro contínuo da pressão intra-arterial e da frequência cardíaca (cf. Fig. 18), a taquicardia discreta durante a fase II e a ausência de rebote tensional na fase IV nos leva a concluir a uma lesão da via simpática eferente. Por outro lado, a existência de taquicardia na fase IV é secundária a uma lesão parassimpática eferente (essa noção será posteriormente corroborada através das outras provas funcionais).

Nos outros dois casos estudados, onde apenas a frequência cardíaca integrada (cardiotacômetro) foi registrada, a taquicardia discreta na fase II reflete um acometimento do simpático eferente,

enquanto a persistência da mesma durante a fase IV corresponde a uma disfunção do parassimpático eferente.

Baseados nas nossas constatações e inspirando-nos nos relatos da literatura podemos concluir que existem sinais sugestivos de le são simpática e parassimpática em todos os casos por nós estudados. Entretanto, faz-se mister nuançar a possível topografia da lesão do arco reflexo, que a nosso ver não pode ser afirmada tendo como base a prova de Valsalva tomada de maneira isolada. Em particular, na síndrome de Shy-Drager, nos parece mais apropriado seguir a con clusão da grande maioria dos autores que sugerem um distúrbio central do arco reflexo de controle da pressão arterial sistêmica.

a³. Teste do cálculo mental

1. *objetivo* : O teste do cálculo mental permite estudar o componete simpático eferente do arco reflexo cardiovascular (JOHNSON *et al.*, 1966; THOMSON e MELMON, 1968; JOHNSON e SPALDING, 1974).

2. *material e método*: Nós estudamos a reatividade cardiovascular ao cálculo mental num grupo controle de 5 indivíduos normais entre o pessoal médico (3 homens e 2 mulheres cujas idades variavam entre 32 e 46 anos) e nos nossos 3 pacientes.

A prova é realizada da seguinte maneira: em repouso clinostático a pressão arterial (esfigmomanometria) e a frequência cardíaca (ECG) são medidas a intervalos de 2 minutos durante 20 minutos, como já descrito anteriormente, e calcula-se a média dos valores para servir de base para julgar a reatividade à prova. Em seguida solicita-se ao examinando que efetue uma subtração mental em série (100-7: 93, 86, 79 ...) durante um período de tempo que não deve ultrapassar 50 segundos. Imediatamente após o término da prova os

parâmetros cardiovasculares são controlados.

3. *resultados normais*: As variações cardio-circulatórias induzidas pelo stress desencadeado pelo cálculo mental se encontram resumidas na Figura 20.

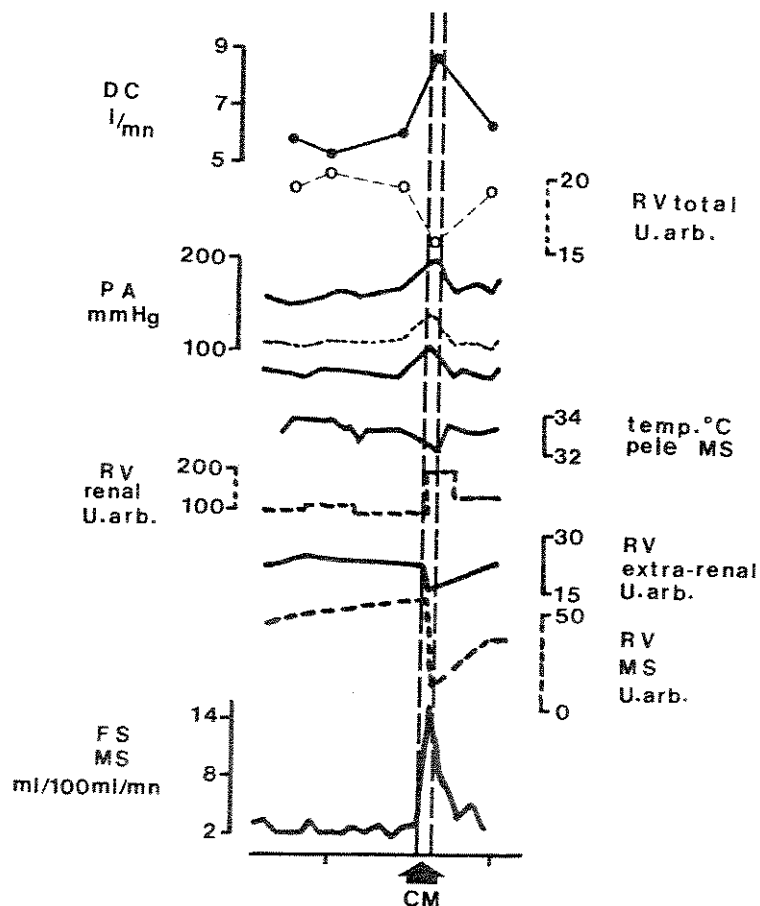


Figura 20: Modificações induzidas pelo cálculo mental em diversos parâmetros cardio-circulatórios segundo BROD et al., 1959.

DC: dêbito cardíaco; PA: pressão arterial sistêmica; RV: resistência vascular; FS: fluxo sanguíneo; MS: membro superior; U.arb.: unidades arbitrárias.

Como pode ser constatado, o cálculo mental provoca um aumento da pressão arterial sistêmica que se acompanha de uma bradicardia.

Nosso grupo controle: apenas 3 dos 5 indivíduos estudados apresentaram uma resposta vasopressora nítida ao teste.

4. *resultados obtidos nos pacientes:* Todos os 3 pacientes apresentaram uma resposta cardiovascular abolida ao teste.

5. *conclusões da literatura:*

Nas observações de síndrome de Shy-Drager publicadas a resposta ao teste do cálculo mental sempre se encontra abolida (BANNISTER *et al.*, 1967; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; JOHNSON e SPALDING, 1974; IBRAHIM, 1975; TARTIERE, 1976; MATHIAS *et al.*, 1977).

6. *conclusões pessoais:*

A ausência de resposta cardio-circulatória observada nos 3 pacientes é superponível aos relatos de diversos autores.

Estes achados sugerem uma lesão da via eferente simpática. No entanto, cabe salientar que a ausência de resposta ao teste do cálculo mental, tomada de forma isolada, não permite fazer qualquer alusão sobre o funcionamento do arco reflexo de controle da pressão arterial (*foi o caso de 2 dos nossos 5 indivíduos do grupo controle*). É possível que a metodologia empregada, em particular a medida esfigmomanométrica da pressão arterial, seja a causa da não observação de aumento nítido da pressão arterial sistêmica ao teste. No nosso caso duas razões nos fizeram optar pela mesma: a 1.^a: *se baseava nas referências bibliográficas, onde a grande maioria dos autores empregou a mesma metodologia*, a 2.^a: *se baseava nas orientações do Conselho Ético da Faculdade que permitiu apenas as explorações intra-arteriais em determinadas provas, tendo em vista a possibilidade de complicações oriundas de cateterizações repetidas*.

a⁴- Teste ao frio (cold pressor test)

1. *objetivo:* O teste ao frio permite estudar a via simpática

eferente do arco reflexo (THOMSON e MELMON, 1968). (cf. Fig. 12)

2. *material e método*: Nós estudamos a resposta cardiovascular ao frio em 5 indivíduos normais (o mesmo grupo controle do teste do cálculo mental) e nos nossos 3 pacientes.

A prova é realizada após um período de repouso de 20 minutos onde se controlam os parâmetros cardiovasculares, pressão arterial e frequência cardíaca, a intervalos de 2 minutos (como descrito anteriormente) . Em seguida procede-se a imersão de uma das mãos dentro de um recipiente contendo água gelada durante um período de 1 minuto (ou até 5 minutos em caso de resposta negativa). A pressão arterial é então medida no membro contro-lateral, imediatamente após a cessação da imersão da mão e, em seguida, a cada minuto durante o período de 5 minutos (quando a resposta é negativa, e o tempo de imersão da mão é prolongado até 5 minutos, os parâmetros cardiovasculares são medidos a intervalos de 1 minuto durante a prova e após ela).

3. *resultados normais*: No indivíduo normal a resposta hipertensiva ao teste do frio é a regra (PASSEMORE e ROBSON, 1968). Essa resposta pode, no entanto, estar ausente como foi observado em 2 dos nossos 5 indivíduos do grupo controle.

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Nos nossos 3 pacientes, a resposta vasopressora ao teste do frio se encontra diminuída na observação nº 3 (ela se positivou quando o tempo de imersão da mão foi prolongado a 5 minutos), abolida na observação nº 2 e praticamente normal na observação nº 1 (cf. Figuras 21, 22 e 23).

5. *conclusões da literatura*:

A resposta vasopressora ao frio se encontra habitualmente diminuída ou abolida nos casos de hipotensão ortostática idiopática e síndrome de Shy-Drager relatados na literatura (SHY e DRAGER, 1960;

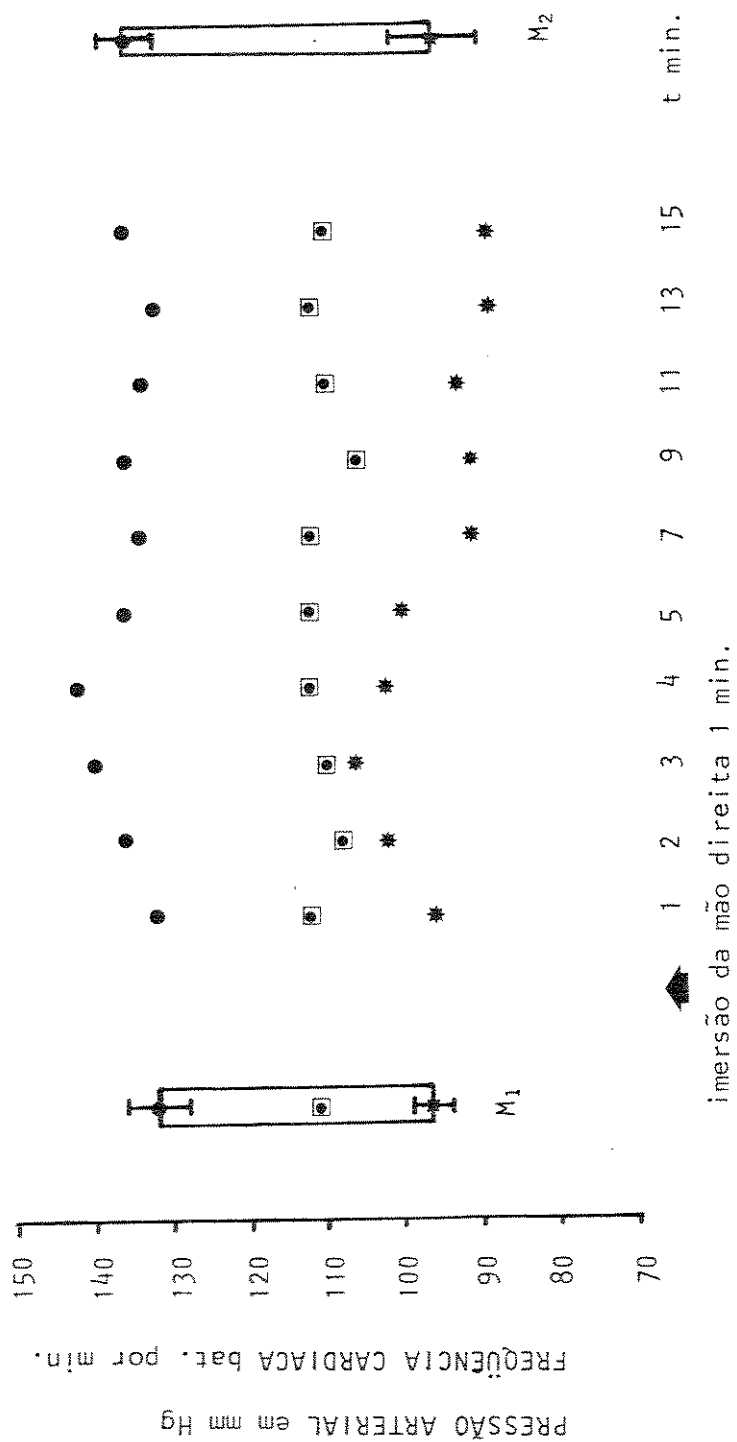


Figura 21: VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE O TESTE DO FRIO NA OBSERVAÇÃO

Nº 1 (E.F....).

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica; □: frequência cardíaca; M₁ e M₂: média dos valores obtidos antes e após a prova.

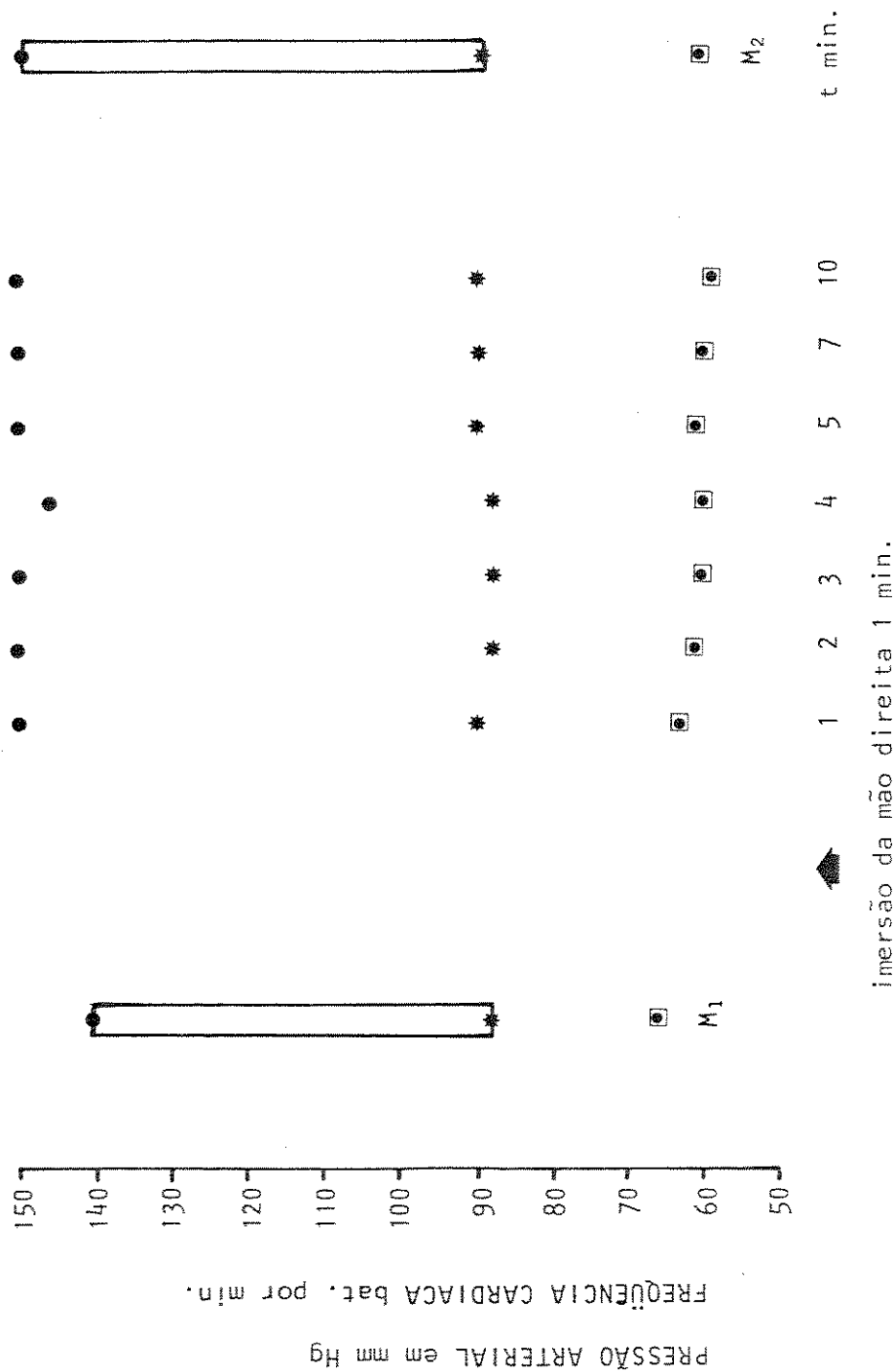


Figura 22: VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DA FRQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE O TESTE DO FRIO NA OBSERVAÇÃO Nº 2 (R.B...).

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica; ◻: frequência cardíaca; M₁ e M₂: média dos valores obtidos antes e após a prova.

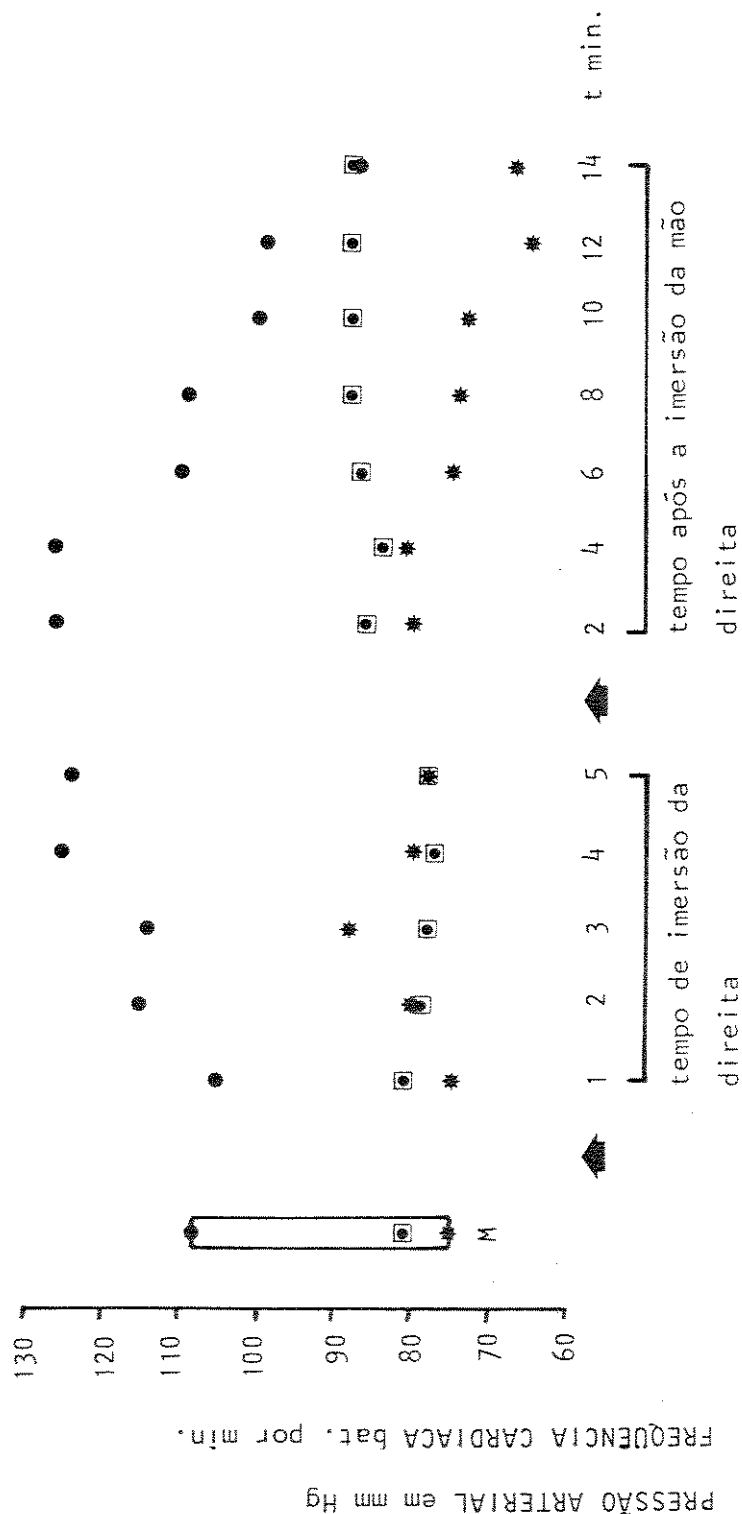


Figura 23: VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE O TESTE DO FRIO NA OBSERVAÇÃO

Nº 3 (P.S...).

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica; □: frequência cardíaca; M: média dos valores obtidos em repouso

BANNISTER *et al.*, 1967; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; IBRAHIM, 1975; KONTOS *et al.*, 1975).

6. *conclusões pessoais:*

A resposta ao frio observada em nossos pacientes é praticamente superponível aos relatos da literatura. Entretanto, é necessário salientar que a resposta é praticamente normal na observação nº 1, o que pode parecer paradoxal tendo em vista que essa paciente se apresentava clinicamente como a mais acometida e com um quadro evolutivo o mais avançado.

Segundo BURNS (1971) a ausência de resposta vasopressora ao frio é sugestiva de um distúrbio do arco reflexo cardiovascular, sem precisar o nível da lesão. A ausência de distúrbios sensitivos (*via aferente do arco reflexo*) nas observações nº 2 e 3 é sugestiva de que o distúrbio do arco reflexo se situe na via simpática eferente.

Enfim, é mister enfatizar que a resposta ao frio pode se encontrar abolida nos indivíduos normais, como observado em 2 dos 5 indivíduos do grupo controle. Essa constatação nos leva a ponderar a pertinência desta prova no julgamento do funcionamento do arco reflexo cardiovascular, mormente quando ela é tomada de maneira isolada.

a⁵- Teste de compressão carotidiana

1. *objetivo:* A prova de compressão carotidiana primitiva permite estudar a reatividade dos baroreceptores e da via simpática eferente (BENESTAD e BØE, 1954; SLEIGHT, 1976). (cf. Fig. 12)

2. *material e método:* Como a prova de compressão da artéria carotida primitiva é bastante clássica nós nos limitamos a realizá-la apenas nos nossos 3 pacientes.

Nós adotamos a metodologia proposta por MEYER et al. (1973). A compressão carotídiana primitiva é realizada de maneira unilateral, direita e esquerda, inicialmente em clinostatismo e em seguida sob basculamento de $+30^{\circ}$, sobre mesa basculante. A prova é efetuada após um período de repouso (*como já descrito anteriormente*), a pressão arterial (esfigmomanometria) e a frequência cardíaca (ECG) são registradas imediatamente antes e após a prova, cuja duração é de 30 segundos.

3. *resultados normais*: A compressão da artéria carótida primitiva, abaixo da região do seio, provoca uma taquicardia e um aumento da pressão arterial secundária à queda da pressão do fluxo sanguíneo através da região sino-carotídiana (PONT, 1944). Essas modificações cardiovasculares são devidas à liberação de noradrenalina pelas terminações simpáticas (HURST, 1978) e de adrenalina (HEYMAN, 1958). A Figura 24 resume as variações cardio-circulatórias induzidas pela prova de compressão carotídiana primitiva no indivíduo normal em clinostatismo.

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Nossos 3 pacientes apresentaram uma resposta abolida à prova de compressão carotídiana primitiva, tanto em clinostatismo como sob a estimulação do basculamento a $+30^{\circ}$.

5. *conclusões da literatura*:

Nas observações relatadas na literatura é patente a ausência de resposta à prova de compressão carotídiana primitiva, e mesmo à prova de massagem da região sino-carotídiana (*que serve para testar a normalidade dos baroreceptores e a via parassimpática eferente*) nos casos de hipotensão ortostática idiopática e na síndrome de Shy-Drager (AGOSTINI, 1937; DAVIS e SCHUMWAY-DAVIS, 1937; CAPPACIO e DONALD, 1938; JEFFERS et

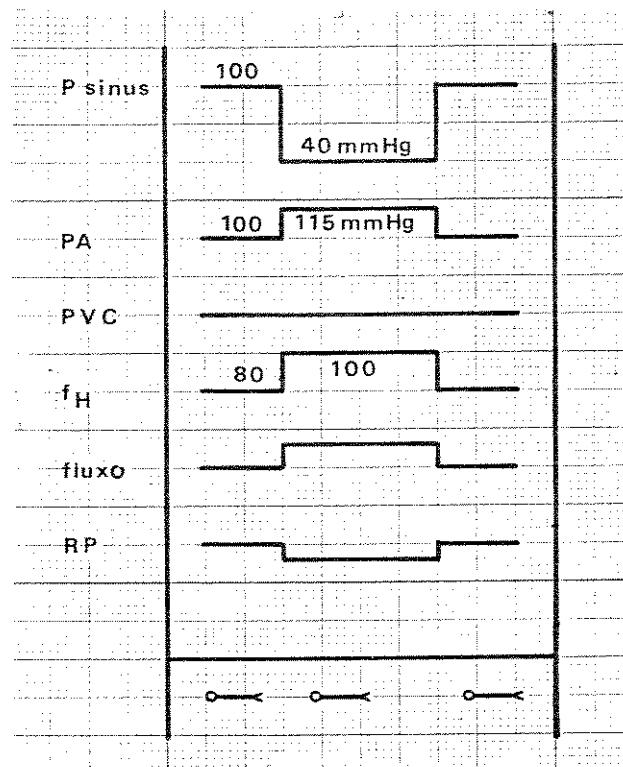


Figura 24: Modificações cardio-circulatórias induzidas pela compressão da artéria carótida primitiva no indivíduo normal em clinostatismo.

Psinus: pressão intra-sinusal; PA: pressão arterial sistêmica; PVC: pressão venosa central; f_H : frequência cardíaca; RP: resistência periférica (seg. BEST e TAYLOR, 1973).

al, 1941; VEREL, 1950; BLIDDAL e NIELSEN, 1970). Entretanto, a resposta foi positiva em uma das observações originais de SHY e DRAGER (1960) e em um dos três casos relatados por MEYER et al. em 1973.

6. conclusões pessoais:

Se levarmos em consideração o resultado isolado desta prova, os dados da literatura compulsada, aliados aos registrados em nossos pacientes, não permitem um diagnóstico topográfico preciso do nível da lesão no arco reflexo (lesão dos baroreceptores e/ou da via simpática eferente). Por outro lado, a ausência de resposta cardiovascular no indivíduo normal (30% no grupo de WEISS e BAKER, 1933) incitam

à prudência na análise e nas inferências que podem ser feitas sobre o funcionamento do arco reflexo cardiovascular a partir desta prova.

a⁶ - Medida da pressão venosa central em clinostatismo e em ortostatismo

1. *objetivo*: Tendo em vista que a pressão venosa central (PVC) reflete o grau de vasoconstrição do sistema venoso periférico (PAGE *et al.*, 1955), sob a ação da noradrenalina liberada pelas terminações simpáticas (FOLKOW *et al.*, 1961; SHARPEY-SCHAFER e GINSBURG, 1962; SHARPEY-SCHAFER, 1963), seu registro durante as mudanças de postura, clinostática, permite julgar a qualidade da resposta simpática e a adaptação postural do sistema venoso.

2. *material e método*: A medida das variações posturais da PVC só foi possível em 2 dos nossos 3 pacientes (o paciente R.B... observação nº 2 se recusou a participar do teste).

A PVC é medida através de um cateter (*Pulmocath* segundo Grandjean) que é introduzido na veia cefálica ao nível da prega do cotovelo e, sob controle contínuo das pressões, levado até o ventrículo direito. Posteriormente é retirado progressivamente através do átrio direito até a altura da entrada da veia cava superior.

Sobre mesa basculante registra-se a PVC, inicialmente em clinostatismo e posteriormente sob basculamento a +45°.

3. *resultados normais*: Em clinostatismo a PVC varia entre +4 a -1 cm H₂O (FAVAREL-GARRIGUES e CLEDES, 1972). Esses valores variam em função do trabalho cardíaco e dos movimentos respiratórios (GANONG, 1971). A passagem ao ortostatismo provoca uma diminuição da PVC da ordem de 4 cm H₂O (BEST e TAYLOR, 1973).

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Na observação nº 1 registra-se, desde a posição clinostática, uma diminuição da PVC (-1,5 cm H₂O).

O basculamento da mesa a $+45^{\circ}$ provoca uma queda importante da PVC (-9 cm H_2O , contra $+1$ a $+3$ cm H_2O no indivíduo normal).

Na observação nº 3, a PVC clinostática também se encontra diminuída em clinostatismo (0 cm H_2O). O basculamento a $+45^{\circ}$ acentua a diminuição da PVC (-5 cm H_2O).

5. *conclusões da literatura:*

A medida da PVC raramente foi realizada nos casos de hipotensão ortostática idiopática e síndrome de Shy-Drager relatados. Entretanto, quando medida, ela sempre se encontrava muito diminuída em ortostatismo.

Para JOHNSON et al. (1966) e BANNISTER et al. (1967), a queda acentuada da PVC em ortostatismo reflete a persistência da vasodilatação venosa periférica, oriunda da deficiente resposta postural do sistema simpático eferente.

6. *conclusões pessoais:*

Inspirados nas conclusões da literatura e nas nossas observações, podemos concluir que a diminuição da PVC em clinostatismo e sua acentuação pelo ortostatismo reflete o estado de vasodilatação, clinostática, que se exacerba pela variação postural. Essa disfunção do sistema venoso periférico sugere a deficiente resposta da via simpática eferente vasomotora.

a⁷- Medida da pressão arterial pulmonar em clinostatismo e em ortostatismo

1. *objetivo:* A medida das variações posturais da pressão arterial pulmonar (PAP) permite estudar a resposta desse sistema circulatório de reserva (essencial na manutenção da homeostasia da função cardíaca quando das mudanças de postura) sob o efeito da liberação noradrenérgica pelas terminações simpáticas locais.

2. *material e método*: A medida das variações posturais da PAP só foi possível de ser realizada na observação nº 3 (os outros dois pacientes se recusaram a participar do teste).

A PAP é medida da seguinte maneira: introduz-se um cateter na veia basílica ao nível da prega do cotovelo, que é em seguida vado até a altura do átrio direito. Através de manobras de "tosse" o cateter é introduzido na artéria pulmonar.

A pressão arterial é dada por um captador Godart P 23 ID e registrada em um aparelho de ECG de três pistas (Cardiopan).

O paciente permanece deitado sobre a mesa basculante até que se obtenha uma estabilização da PAP (em torno de 10 a 15 minutos) quando então é verticalizado a $+90^{\circ}$. O registro da PAP em ortostatismo é mantido durante 5 minutos, se as manifestações de desconforto ortostático o permitirem.

3. *resultados normais*: No indivíduo normal a PAP permanece inalterada sob o efeito do ortostatismo (BEST e TAYLOR, 1973).

4. *resultados obtidos no paciente*: No paciente P.S... (observação nº 3, cf. Figura 25) a PAP média em clinostatismo é de 15,5 mm Hg PAP sistólica = $21^{\pm}2,5$ mm Hg, PAP diastólica = $8,3^{\pm}1,8$ mm Hg). A passagem ao ortostatismo provoca uma queda da PAP média a 9 mm Hg. A premência das manifestações lipotímicas posturais nos obrigou a interromper a prova após 2 minutos de registro.

5. *conclusões da literatura*:

A pressão arterial pulmonar, raramente registrada, segundo MONOMON e KUHN (1960) se encontra diminuída em ortostatismo nos casos de hipotensão postural oriundas de lesão ao nível da via efe-tente simpática ou do controle central do arco reflexo cardiovascu-lar.

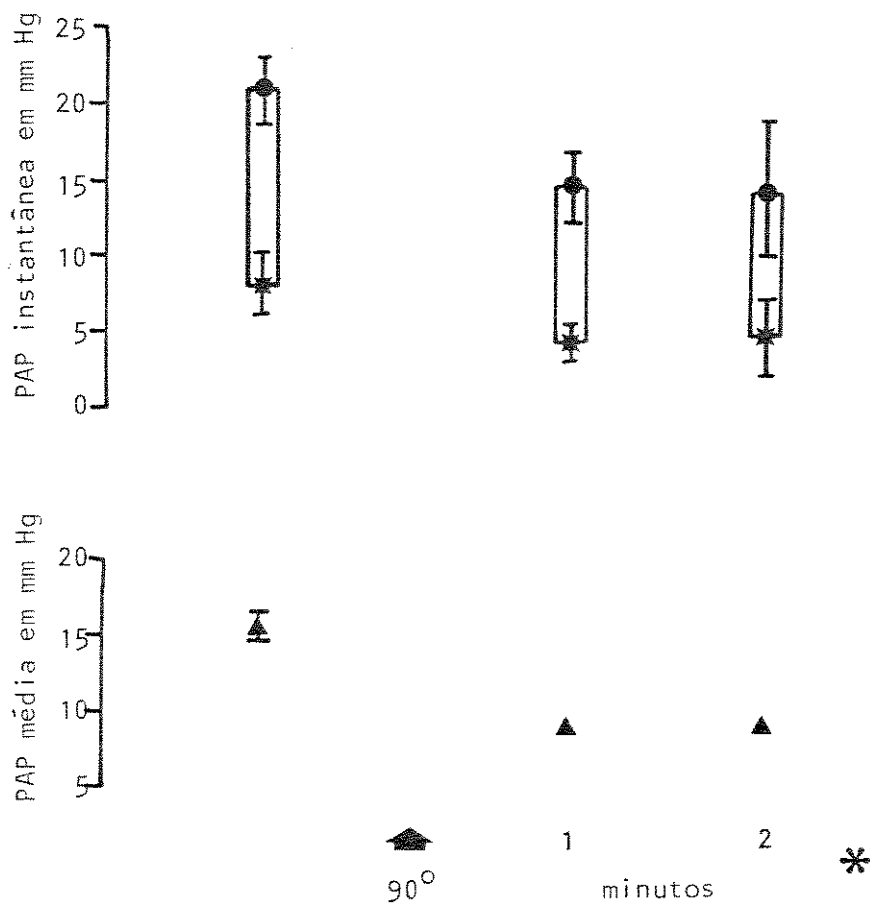


Figura 25: Variações da pressão arterial pulmonar (média $\pm$ EP) quando da passagem ao ortostatismo registradas na observação nº 3.

PAP: pressão arterial pulmonar; ●: PAP sistólica; *: PAP diastólica; ✱: episódio de síncope ortostática
A flecha indica o momento da passagem ao ortostatismo.

6. *conclusões pessoais:*

Tendo como base a constatação da queda postural da PAP observada no paciente P.S... (observação nº 3) pode-se concluir a existência de uma lesão do simpático. O diagnóstico da sede da lesão no arco reflexo não é possível de ser feito se levarmos em consideração o resultado isolado dessa prova, pois tanto a lesão do simpático eferente como do controle central do arco reflexo são factíveis.

b) PROVAS FARMACOLOGICAS

b¹- Teste da atropina

1. *objetivo:* O teste da atropina permite estudar a via simpática eferente do arco reflexo cardiovascular (JOHNSON *et al.*, 1966; VERON e ESCOUROLLE, 1968; WHEELER e WATKINS, 1973; JOHNSON e SPALDING, 1974; NANDA *et al.*, 1977).

2. *material e método:* Em clinostatismo, inicialmente estudamos a resposta cardiovascular à atropina em dois grupos de indivíduos normais. O primeiro grupo era constituído por 5 indivíduos (grupo etário = 23 a 48 anos, peso variando entre 59 e 77,3 kg) e recebeu uma dose de 5µg/kg de atropina IV (ou seja, uma dose total compreendida entre 0,295 e 0,387 mg). O segundo grupo de 4 indivíduos (grupo etário semelhante) recebeu uma dose de atropina de 1,25 mg IV.

Nos nossos 3 pacientes aplicamos a metodologia proposta por JOHNSON e SPALDING (1974). Após um período de 10 a 15 minutos, necessário a estabilização da frequência cardíaca (registro ECG), inicia-se o teste pela injeção IV de 1,25 mg de atropina.

A frequência cardíaca é registrada a intervalos de 1 minuto durante os primeiros 5 minutos, posteriormente a cada 2 minutos

55641B

durante o período de 15 minutos que é o tempo de observação da prova. Na ausência de resposta taquicardica procede-se a uma nova injeção IV de atropina cuja dose é duplicada para que fique patente a ausência completa de resposta cardiovascular.

3. *resultados normais*: A Figura 26 representa o gradiente de variação da frequência cardíaca, em relação ao período de repouso, em função da dose de atropina injetada em dois grupos de indivíduos normais. Pode-se observar que no 1º grupo (*parte inferior da figura*) a aceleração do ritmo cardíaco é praticamente nula. Aliás, é frequente constatar-se uma bradicardia que persiste durante todo o período de observação da prova.

No 2º grupo (*parte superior da figura*) a taquicardia é manifesta e persiste durante todo o período de observação da prova. Paralelamente os indivíduos se queixam de xerostomia (*que aparece entre 0 1º e 4º minuto após a injeção IV*) e de xeroftalmia (*geralmente aparecendo após 6 a 10 minutos da injeção IV*). Esses efeitos secundários desaparecem progressivamente em 6 horas.

4. *resultados obtidos nos pacientes*: A Figura 27 representa as porcentagens de variação da frequência cardíaca nos nossos 3 pacientes em relação a média de variação do grupo controle que recebeu uma dose de 1,25 mg de atropina IV.

Pode-se observar que, mesmo duplicando a dose de atropina IV (*2,50 mg*), o grupo de pacientes apresenta uma resposta cardiovascular parcial ao teste.

5. *conclusões da literatura*:

A atropina (*DL-hiosciamina*) constitui o protótipo do agente bloqueador colinérgico pós-ganglionar (*AHLQUIST, 1965*). Seus efeitos sobre o coração se devem a diminuição da sensibilidade dos recepto

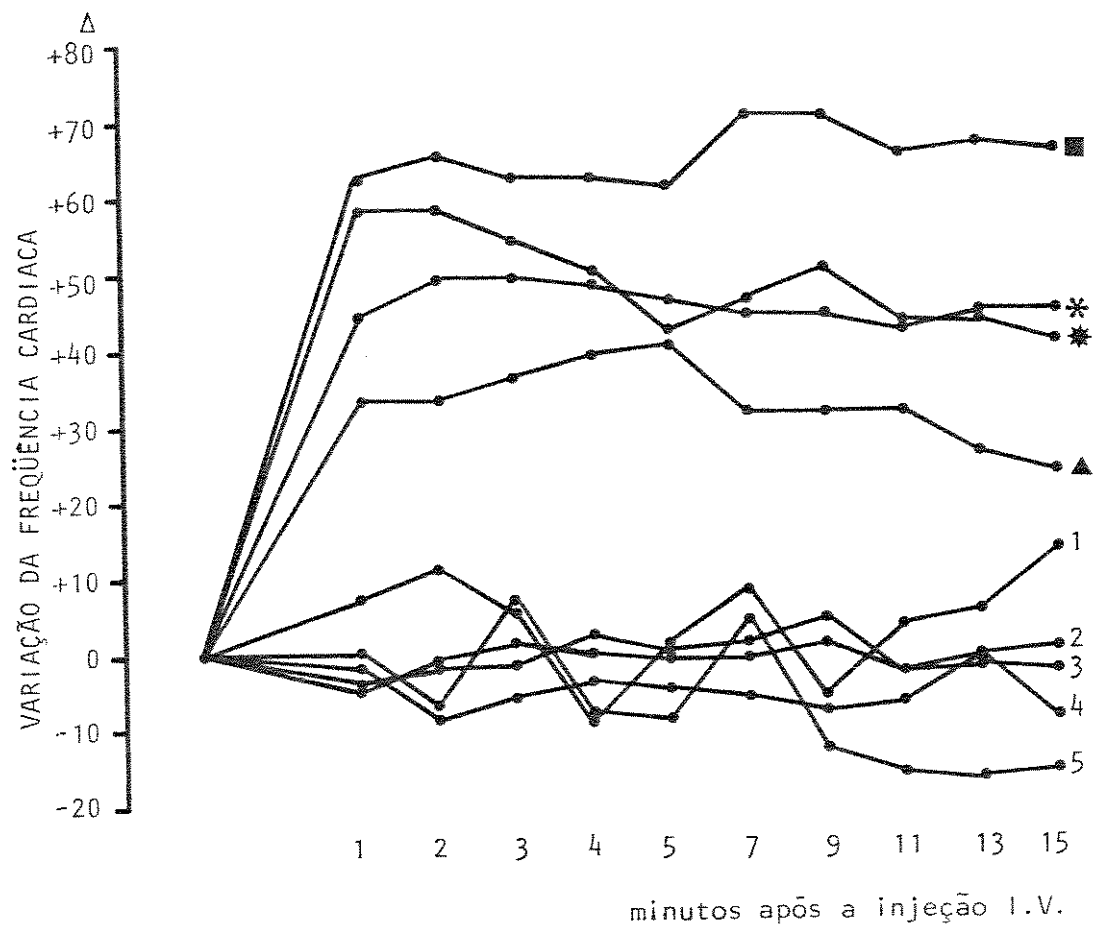


Figura 26: Variações da frequência cardíaca no indivíduo normal em função da dose de atropina injetada.

1,2,3,4,5: dose de 5 μg/kg de atropina I.V.

■,*,*,▲: dose de 1,25 mg de atropina I.V.

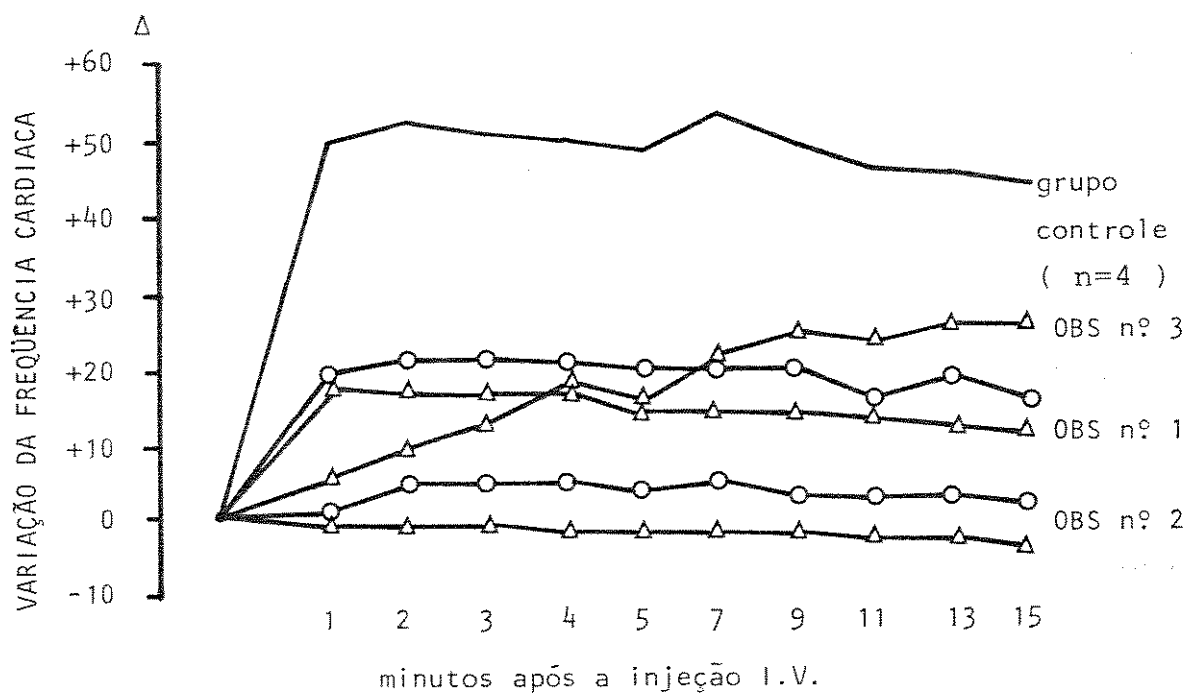


Figura 27: Variações da frequência cardíaca ao teste da atropina em um grupo de indivíduos normais e nos pacientes portadores da síndrome de Shy-Drager.

— : porcentagem média de variação no grupo controle após a injeção de 1,25 mg de atropina I.V.

Δ : síndrome de Shy-Drager (dose de 1,25 mg de atropina I.V.)

○ : síndrome de Shy-Drager (dose de 2,50 mg de atropina I.V.)

res à acetilcolina (PASSEMORE e ROBSON, 1970).

Para julgar a reatividade da via simpática eferente cardíaca varios autores salientam a importância da magnitude da dose de atropina a ser injetada (PONT, 1944; ELISBERG *et al.*, 1953; JOSE, 1966; JOSE e STITT, 1967; LEON *et al.*, 1970; WATKINS, 1973; JOHNSON e SPALDING, 1974). Assim, as doses de 0,5 a 1,0 mg de atropina provocam uma taquicardia (GRAVESTEIN *et al.*, 1964; CLOAREC, 1969; JOHNSON e SPALDING, 1974) devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos pós-ganglionares. Doses superiores a essas, bloqueiam tanto os receptores muscarínicos quanto

os receptores nicotínicos (WAYNBERGER e FLAMMANG, 1982). Por outro lado, doses inferiores a 0,4 mg de atropina desencadeiam uma bradicardia paradoxal, resultado da estimulação colinérgica (*estimulação dos neurônios do núcleo do vago*) (PASSEMORE e ROBSON, 1970; WAYNBERGER e FLAMMANG, 1982).

A resposta à atropina se encontra alterada na vigência de uma lesão da via simpática eferente cardíaca (JOHNSON *et al.*, 1966; VERON e ESCOUROLLE, 1968; WHEELER e WATKINS, 1973; JOHNSON e SPALDING, 1974; NANDA *et al.*, 1977). O que é observado na síndrome de Shy-Drager. No entanto, a utilização de doses inferiores a 1,2 mg de atropina em observações relatadas na literatura (PARKS *et al.*, 1961; GOULON *et al.*, 1971; TARTIERE, 1976) não permite a conclusão sobre uma possível lesão simpática eferente cardíaca a partir do resultado isolado desta prova.

6. conclusões pessoais:

Levando-se em conta a relação dose-resposta à atropina nos grupos controle e nos inspirando na literatura compulsada, podemos concluir que a hiporreatividade ao teste, observada nos nossos pacientes é reflexo de uma lesão parcial da via simpática eferente cardíaca.

b²- Teste de infusão de noradrenalina (NA)

1. *objetivo*: O teste de infusão à noradrenalina permite estudar a resposta dos receptores adrenérgicos α e β^2 (WEBER, 1979). Através dessa resposta pode-se, portanto, julgar o estado da inervação dos vasos e do nodo sino-atrial.

2. *material e método*: Para se estudar a reatividade cardiovascular à noradrenalina procede-se a infusão de doses crescentes de NA

em um grupo de indivíduos normais (3 homens cujas idades eram de 30, 38 e 49 anos e 1 mulher de 53 anos) e em 2 dos nossos pacientes (o teste foi contra-indicado na observação nº 2 devido a presença de uma insuficiência coronariana; vide descrição clínica).

Para realizar o teste seguimos a metodologia proposta por IMBS em 1966. A noradrenalina (*Levophed*^R, *Winthrop*) é diluída em 40 ml de SG a 5%. A dose total é de 50 ng/kg de peso, que é infundida através de um microperfusor B. Braun, Melsungen, tipo 1830. Cada dose de NA é administrada durante um período de 10 minutos.

Como anteriormente descrito, os parâmetros cardiovasculares são medidos a cada 2 minutos durante 20 a 30 minutos. Durante o teste eles são medidos a intervalos de 2 minutos (a pressão arterial sistêmica através da esfigmomanometria e a frequência cardíaca através do registro ECG), durante o período de duração da prova.

Os resultados são expressos pela relação dose-resposta (DEMANET, 1965; WILCOX e AMINOFF, 1976) que é calculada da seguinte maneira:

1º: cálculo da dose de noradrenalina necessária para aumentar de 10 mm Hg a pressão arterial média (calculada teoricamente através da somatória da pressão arterial sistólica + 1/3 da diferença sistolo-diastólica),

2º: cálculo da dose de noradrenalina necessária para elevar de 20 mm Hg a pressão arterial média.

3. resultados normais: Os resultados obtidos no grupo controle se encontram resumidos no Quadro VII.

Como pode ser observado, os indivíduos normais apresentam uma hipertensão arterial que é uma função logarítmica da dose de noradrenalina injetada.

No que se refere a frequência cardíaca, a bradicardia reflexa se associa sistematicamente ao aumento da pressão arterial.

Quadro VII: TESTE DE INFUSÃO DE NORADRENALINA EM ~~DOIS~~ INDIVIDUOS NORMAIS. CALCULO DA RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA.

Relação dose-resposta	valores $\pm$ EP	(extremos)
Δ PA média 10 mm Hg	$31 \pm 12,87$	(19,5 e 46,0 ng/kg/min)
Δ PA média 20 mm Hg	$51 \pm 20,42$	(31,0 e 73,0 ng/kg/min)

EP: erro padrão

4. *resultados obtidos nos pacientes*: A Figura 28 representa as curvas dose-efeito dos nossos pacientes em relação a observada no grupo controle (*média das respostas*).

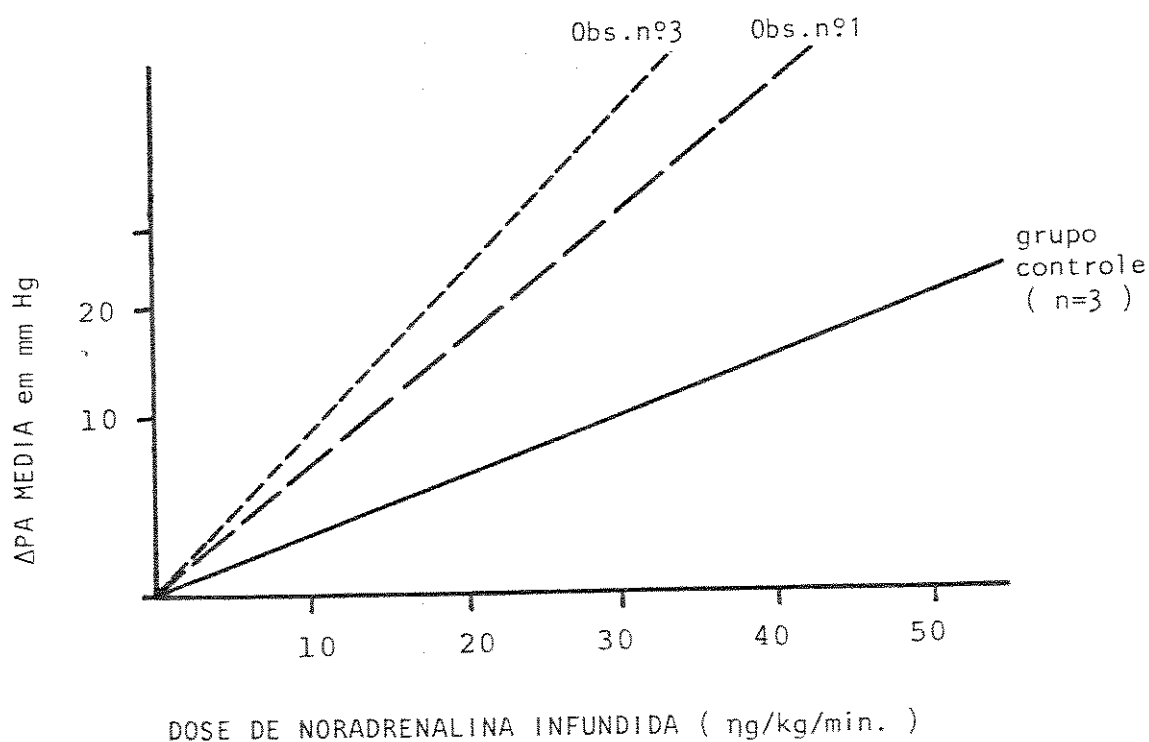


Figura 28: Teste de infusão de noradrenalina. Curvas dose-resposta de dois pacientes portadores de síndrome de Shy-Drager comparadas à média obtida no grupo controle.

Como pode ser constatado, as curvas dose-resposta dos pacientes se encontram deslocadas para a esquerda da curva dose-efeito do grupo controle. O fator de deslocamento da curva dos pacientes é da ordem de 2 a 4. Esse fator é ponderalmente mais importante na observação nº 3 (P.S...), onde a curva se encontra mais a esquerda da do grupo controle.

O registro contínuo da frequência cardíaca durante a prova permite constatar a estabilidade do ritmo cardíaco na observação nº 1 (E.F...), apesar do aumento da pressão arterial sistêmica. Por outro lado, na observação 3 (P.S...) a frequência cardíaca se acelera progressivamente apesar da hipertensão arterial importante desencadeada pela infusão da noradrenalina exógena (cf. Fig. 29).

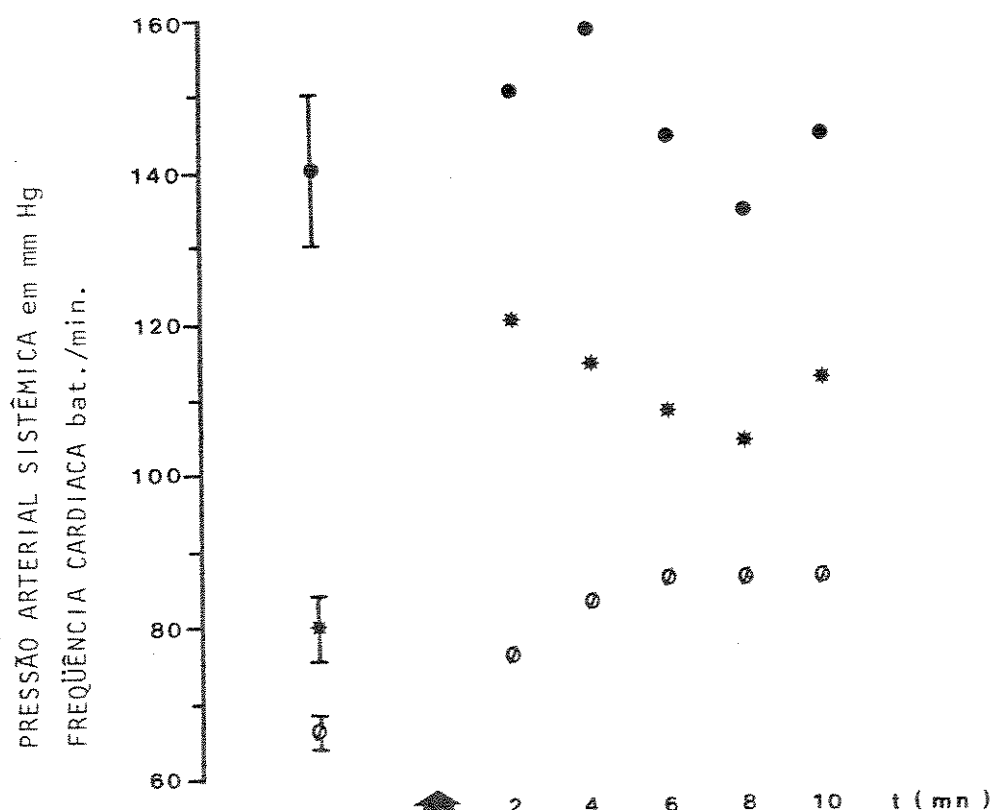


Figura 29: Variações dos parâmetros cardiovasculares durante a infusão de uma dose de 20 ng/kg/min de NA na observação nº 3 (P.S...).

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica
 ○: frequência cardíaca; †: início da prova de infusão

5. conclusões da literatura:

A noradrenalina provoca uma hipertensão arterial, secundária ao aumento da resistência vascular periférica (AHLQUIST, 1948; GOLDENBERG *et al.*, 1948; BARCROFT e KONZETT, 1949; VON EULER *et al.*, 1956; ECKSTEIN e HAMILTON, 1957; ROSE e FREIS, 1957; ROSE *et al.*, 1962; SHARPEY-SCHAFER e GINSBURG 1962; SHARPEY-SCHAFER, 1963; COHN, 1966; PASSEMORE e ROBSON, 1970; GRAHAM, 1971).

O aumento da pressão arterial sistêmica se acompanha de uma bradicardia reflexa de origem vagal (GOLDENBERG *et al.*, 1948; BARCROFT e KONZETT, 1949; HEYMANNS e VLEESCHOUWER, 1950; PASSEMORE e ROBSON, 1970).

O débito cardíaco permanece praticamente inalterado (GOLDENBERG *et al.*, 1948; FOWLER *et al.*, 1951; MILLS e MOYER, 1960; ALLWOOD *et al.*, 1963).

No final da prova, e sobretudo nos testes de longa duração, é comum a constatação de uma hipotensão arterial (LEVER *et al.*, 1961) que é secundária à vasodilatação periférica que se instala após o término da infusão. O seu mecanismo é indireto (ALLWOOD *et al.*, 1963; MELLANDER e JOHANSSON, 1968): 1º - através da ação direta da NA ao nível central, modulando a atividade dos centros vasomotores, 2º - através da intervenção do parassimpático, desencadeado pelo baroreflexo (ALLWOOD e GINSBURG, 1961; GINSBURG e DUFF, 1958).

Na hipotensão ortostática idiopática e na síndrome de Shy-Dra_ger a hipersensibilidade (ou hiperreatividade, ou supersensibilidade) vascular à NA exógena é a regra (PARKS *et al.*, 1961; SCHNEIDER, 1962; MENDLOWITZ *et al.*, 1963; SIEMSEN e MEISTER, 1963; BIRCHFIELD, 1964; ENGELMAN *et al.*, 1964; SMITH e DANCIS, 1964; HOHL *et al.*, 1965; JOHNSON *et al.*, 1965; MARTIN *et al.*, 1968; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; LEBEL e CATALIER, 1969; DIAMOND *et al.*, 1970; RADONIĆ *et al.*, 1970; AMINOFF e WILCOX, 1971; GOULON *et al.*, 1971; ATERNON e FRANKEN, 1971; BANNISTER e OPPENHEIMER, 1972; MAHOULDEAU *et al.*, 1972; HINOHARA *et al.*, 1974; WILCOX *et al.*, 1974; ANLAUF *et al.*, 1975; HARTMANN, 1975; OESSMANN, 1975; SCHWARTZ, 1975; DEMANET, 1976; SUZUKI *et al.*, 1976; TARTIERE,

1976; MATHIAS et al., 1977; NANDA et al., 1977; BANNISTER et al., 1979; POLINSKY et al., 1981; DAVIES et al., 1982).

A fisiopatogenia da supersensibilidade vascular à noradrenalina exógena, observada nestes casos, não está completamente esclarecida e, provavelmente, depende de múltiplos fatores intervenientes que tentaremos sintetizar com o objetivo de melhor compreender quais os distúrbios básicos dos nossos pacientes.

É clássica a resposta vasopressora exacerbada à NA exógena em pacientes com lesão da via simpática eferente. Essa hiperreatividade vascular é freqüentemente explicada através da " *Lei de hipersensibilidade de desnervação* " de CANNON (1939). Entretanto, existe na atualidade uma série de trabalhos enfatizando a noção de multifatorialidade como base do mecanismo da supersensibilidade vascular à NA exógena (a base desse mecanismo se complica ainda mais se levarmos em consideração, e o que veremos nas provas de infusão com outras drogas vasopressoras, o fenômeno mais global que é o da supersensibilidade vascular às drogas vasoativas constatada nesse tipo de paciente). Dessa forma, são clássicos na literatura os seguintes conceitos:

- 1º: a hiperreatividade vascular à NA exógena pode ser explicada, pelo menos parcialmente, pela deficiência dos baroreceptores ou do baroreflexo à responder ao aumento da pressão arterial sistêmica (SHEPPERD 1963; COWLEY et al., 1974). É a clássica frenagem da atividade simpática pelo parassimpático.
- 2º: a reatividade vascular normal à NA exógena depende da densidade das terminações simpáticas ao nível da parede vascular (MELLANDER e JOHANSSON, 1968).
- 3º: as constatações feitas por KONTOS et al. (1975), WILCOX e AMINOFF (1976) e APRIGLIANO e HERMSMEYER (1977) mostram a importância do papel da diminuição das concentrações da NA pre-sináptica na base do

mecanismo da hiperreatividade vascular à NA exógena. Isso é indiretamente corroborado pela ausência de modificação das concentrações plasmáticas da NA endógena, quando das modificações de postura, em pacientes com hipotensão ortostática idiopática ou síndrome de Shy-Drager (CRYER et al., 1974b; CRYER e WEISS, 1976; LOHMANN et al., 1976; OSIKOWSKA e SEVER, 1976; BANNISTER et al., 1977; NANDA et al., 1977; ZIEGLER et al., 1977; BANNISTER, 1978; SEVER, 1978). Este mecanismo não parece ser a chave da questão se levarmos em consideração os trabalhos de SJOERDSMA et al. (1965) e de ENGELMANN et al. (1966, 1968, 1968a). De fato, inspirando-nos nesses trabalhos observamos em 3 indivíduos normais (3 homens cujas idades eram de 32, 35 e 38 anos) que a inibição da síntese da NA pela α -metil-p-tirosina (AMPT) provoca uma discreta diminuição da pressão arterial sistêmica em clonotatismo sem alterar o comportamento postural da pressão arterial, fenômeno básico da clínica das hipotensões ortostáticas (cf. Figura 30).

4º: por fim, as constatações feitas por DAVIES et al. (1982) em pacientes com síndrome de Shy-Drager sugerem que a base do mecanismo da supersensibilidade vascular à NA exógena estaria em relação com o aumento dos receptores pos-sinápticos (medida dos α -receptores simpáticos plaquetários) enfatizando a noção teórica da regulação do número de receptores pelo aparelho pre-sináptico.

Afora o estudo da sensibilidade vascular, o teste de infusão à NA permite também verificar o estado da inervação simpática e parassimpática cardíaca. Dessa maneira, a constatação de taquicardia durante o teste (DEMANET, 1976; WILCOX e AMINOFF, 1976) reflete uma hipersensibilidade do nódo sino-atrial (desnervação cardíaca) (BANNISTER et al., 1979). Isso é considerado um sinal pejorativo no prognóstico da doença nesses pacientes com alto risco de arritmia cardíaca.

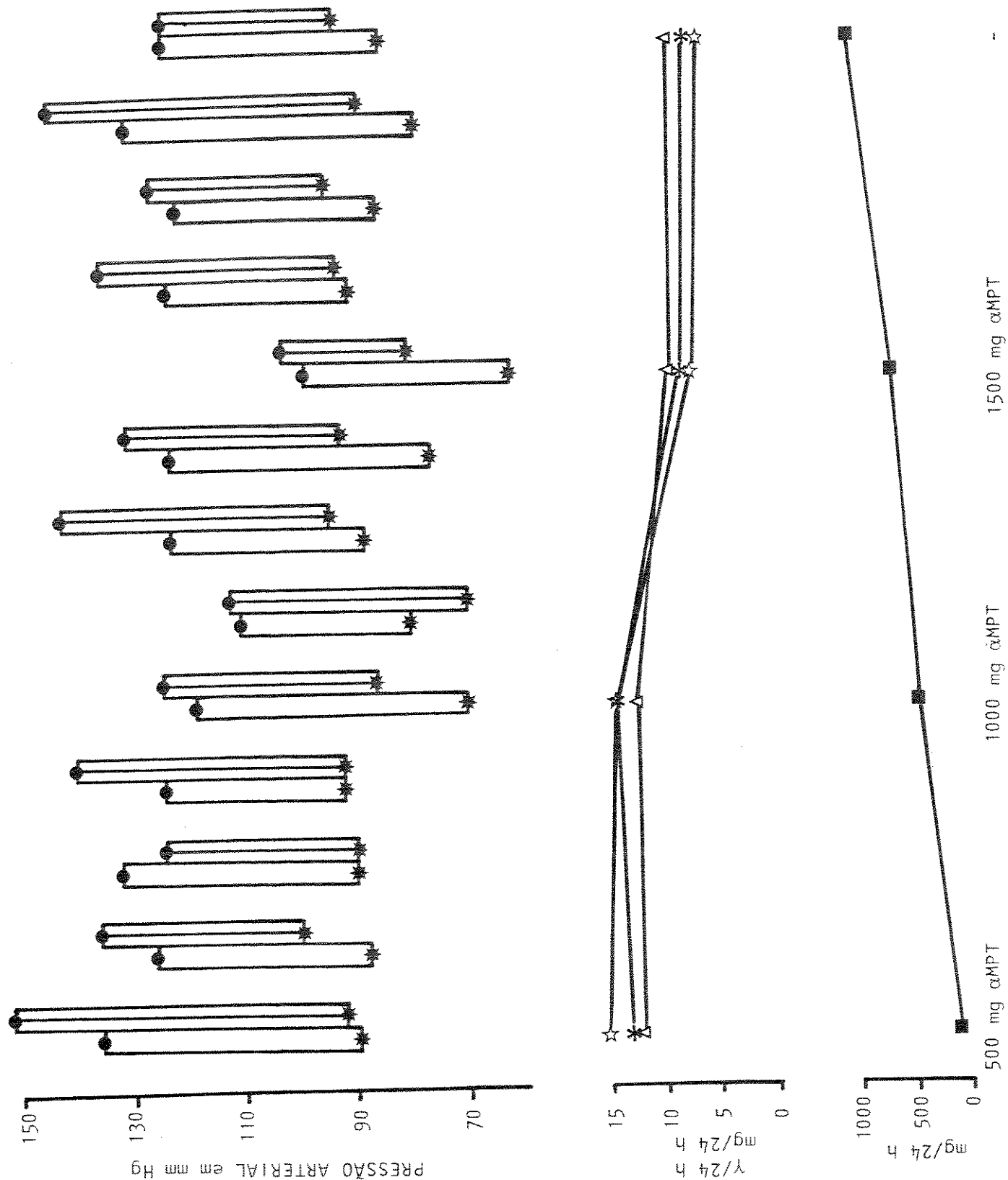


Figura 30: Evolução da pressão arterial clino-ortostática, das catecolaminas (NA e Ad) e do ácido vanil-mandêlico (VMA) sob o efeito da α -metil-p-tirosina no indivíduo normal. (n=3)

□: clinostatismo; □: ortostatismo; ●: PA sistólica; * : PA diastólica; Δ: VMA urinário; ☆: noradrenalina urinária; * : adrenalina urinária; ■: α MPT urinária.

O número de dias da experiência e a hora da tomada da droga são indicadas na parte inferior da figura.

Por outro lado, a bradicardia reflexa desencadeada pela hipertensão arterial durante o teste (BARCROFT e KONZETT, 1943; GOLDENBERG *et al.*, 1948 HEYMANNS e VLEESCHOUWER, 1950; PASSEMORE e ROBSON, 1970) é considerada por BANNISTER (1978) como sendo o único meio capaz de julgar a normalidade da via vagal eferente cardíaca.

6. conclusões pessoais:

As constatações feitas em nossos dois pacientes são superponíveis às publicadas na literatura. Pode-se portanto concluir que em ambos os pacientes existe uma " hipersensibilidade " dos receptores α periféricos. No que tange a base do mecanismo dessa hiperreatividade vascular à NA exógena ela parece ser multi-fatorial, sobretudo se levarmos em consideração a ausência de resposta parasimpática secundária à hipertensão arterial em nossos casos.

No que se refere ao estado da inervação cardíaca, apenas o paciente P. S... (observação 3) apresenta sinais evidentes de desnervação simpática cardíaca tendo em vista a constatação de taquicardia associada ao aumento da pressão arterial sistêmica.

b³- Teste de infusão de vasopressina (AVP)

1. *objetivo*: O teste de infusão de AVP (*arginina-vasopressina*) objetiva estudar o funcionamento do arco reflexo do controle da pressão arterial. Isso tem por base um grande número de trabalhos experimentais (COWLEY *et al.*, 1974; HOFBAUER *et al.*, 1977; MÖHRING, 1975, 1977, 1978, 1978a) e clínicos (WAGNER e BRAUNVALD, 1956; SHY e DRAGER, 1960; SOLOMON e KUHN, 1960; MÖHRING *et al.*, 1979, 1980) que mostra a importância do efeito tampão do sistema nervoso autônomo sobre o aumento da pressão arterial sistêmica secundária à vasoconstrição desencadeada pela AVP.

2. *material e método*: O teste de infusão de AVP foi realizado em um grupo de 3 indivíduos normais (3 homens cujas idades eram de 38 e 39 anos pesando respectivamente 67,5 kg, 72 kg e 75 kg; cf. In: MÖHRING et al., 1979, 1980) e em apenas um dos nossos pacientes (E.F... Obs. 1) que concordou em participar da prova.

Devido a inativação rápida da AVP circulante (*ao nível do fígado e do rim sobretudo*) e da sua curta meia-vida biológica (*da ordem de 18 minutos, ou seja um clearance total de 8 a 15 ml/kg/h, GANONG, 1971*) o teste foi realizado através de infusão contínua.

Os testes são realizados em clinostatismo, no período matinal ou vespertino. A pressão arterial sistêmica é medida a intervalos de 2 minutos através de um registrador automático (*arteriosonda automática ultrasonica, Roche*) e a frequência cardíaca é dada pelo registro ECG. O examinando permanece em clinostatismo com uma infusão de SF 0,9% (*fluxo médio = 50 ml/h*) durante 1 a 2 horas até que se obtenha a estabilização dos parâmetros cardio-circulatórios. Após esse período são retirados 5 ml de sangue para medir o hematócrito, a osmolaridade e a concentração plasmática de AVP (*método de radioimunoensaio segundo MÖHRING e MÖHRING, 1975*) . Estes parâmetros servirão de base para se estudar as variações induzidas pela infusão de AVP exógena.

Em seguida prepara-se uma solução fisiológica contendo 80 fmol/ml de AVP (*grupo controle*) e 16 fmol/ml (*paciente*) (*AVP sintetizada e purificada por Ferring, Malmö, Suécia*) (MÖHRING et al., 1979, 1980).

O teste de infusão é iniciado (*perfusor B. Braun, Melsungen, tipo 1830*) com doses crescentes de AVP. Cada dose é infundida durante 20 minutos, deixando-se intervalos de 20 a 30 minutos entre cada dose (*cf. meia-vida biológica da AVP*). No grupo controle 4 doses foram infundidas (0,1, 0,5, 2,1 e 6,2 fmol/kg/min.) enquanto que na Obs. nº 1

foram infundidas 3 doses (0,024, 0,12 e 0,49 fmol/kg/min.).

Ao término de cada dose são retirados 5 ml de sangue para a dosagem do hematócrito, osmolalidade e das concentrações plasmáticas da AVP.

3. *resultados normais*: A resposta padrão cardiovascular é apresentada na Figura 31 abaixo. Podemos observar que a infusão de uma

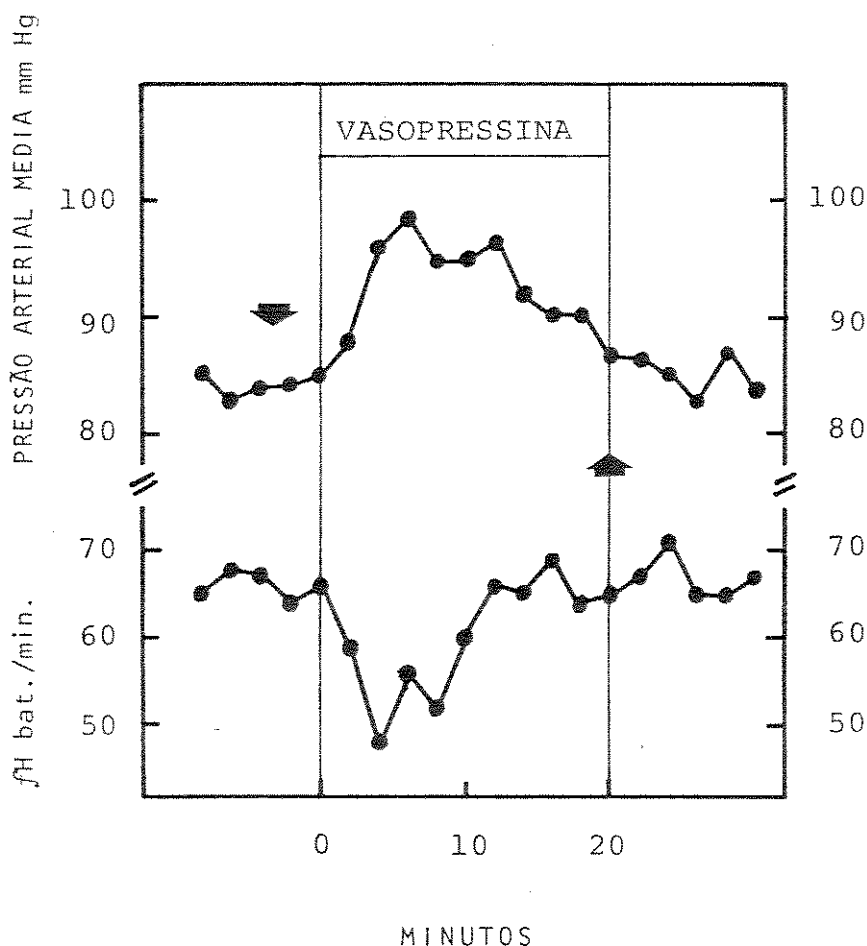


Figura 31: Variações da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca sob o efeito da infusão de uma dose de 5,8 fmol/kg/min. de AVP no indivíduo normal. (segundo MÖHRING et al., 1980).

A flecha indica o momento da colheita do sangue para a dosagem do hematócrito, osmolalidade e da concentração plasmática de AVP.

dose de AVP provoca uma hipertensão arterial sistêmica que é acompanhada por uma bradicardia reflexa. A dosagem das variações plasmáticas da AVP mostra que a mesma aumenta de forma linear (cf. Figura 32), enquanto o hematócrito e a osmolalidade plasmática permanecem inalterados.

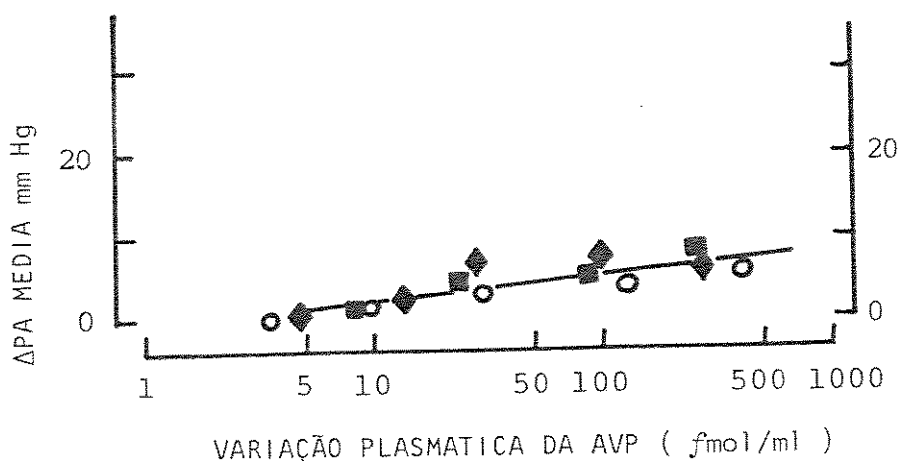


Figura 32: Variações das concentrações plasmáticas da AVP e da pressão arterial média em função da dose de AVP infundida no indivíduo normal, segundo MÖHRING et al., 1980.

Todos os indivíduos do grupo controle apresentaram uma palidez cutânea quando da administração das duas doses mais elevadas. Dois dentre eles mencionaram uma necessidade urgente para defecar.

A relação dose-efeito calculada (da mesma forma como já mencionado para o teste à NA) (cf. Figura 34) servira de base para o estudo da resposta da nossa paciente.

4. resultado obtido na paciente: Na paciente E.F... (observação nº 1) a pressão arterial média em clinostatismo é bastante instável (cf. Figura 33), contrastando com a estabilidade da frequência cardíaca.

Quando da infusão da primeira dose ($0,024 \text{ fmol/kg/min.}$) constatouse que a pressão arterial aumenta progressivamente no início da infusão, permanecendo em platô durante os 10 últimos minutos (cf. Figura 33). A frequência cardíaca permanece inalterada. A concentração plasmática da AVP é praticamente duplicada (repouso = $1,3 \text{ fmol/ml}$ após infusão = $2,5 \text{ fmol/ml}$). Esta variação é discreta se comparada aquela observada no grupo controle. No entanto, e contrariamente aos indivíduos normais, ela provoca uma hipertensão arterial significativa.

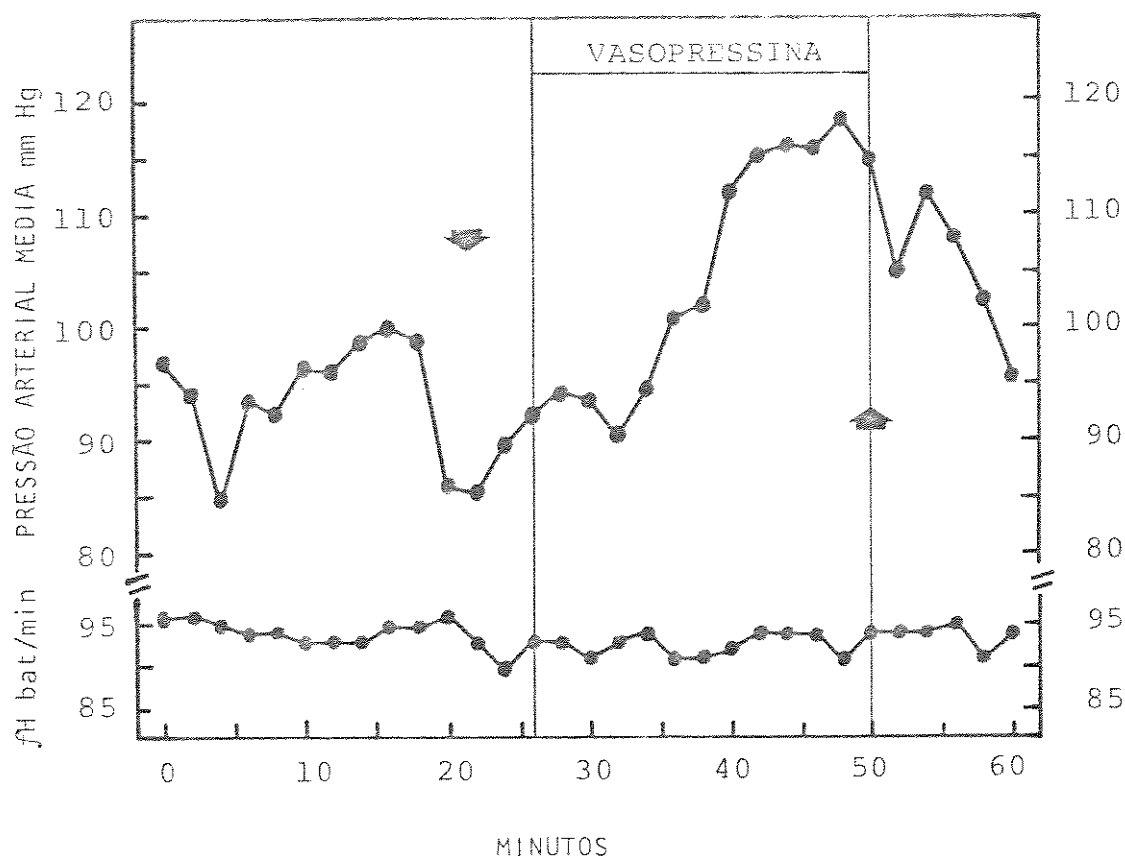


Figura 33: Variações da pressão arterial média e da frequência cardíaca sob o efeito de uma dose de 0,024 fmol/kg/min. de AVP na paciente E.F... (observação nº 1).

As flechas indicam o momento da colheita de sangue para as dosagens do hematócrito, osmolalidade e das concentrações plasmáticas da AVP. (segundo MÖHRING et al., 1980).

tiva .

A curva dose-resposta (cf. Figura 34) da nossa paciente se encontra bastante deslocada para a esquerda daquela do grupo controle.

O cálculo do fator de deslocamento da curva da nossa paciente é da ordem de 1.000 para uma variação de 10 mm Hg da pressão arterial média (para o grupo controle o cálculo para uma variação de 10 mm Hg da pressão arterial média foi extrapolado) (cf. Figura 34).

Nas duas doses maiores observou-se uma palidez cutâneo-mucosa intensa que foi acompanhada de cefaléia. Devido a potente hipertensão desencadeada tivemos que verticalizar a paciente, o que induziu a uma diminuição progressiva da pressão arterial.

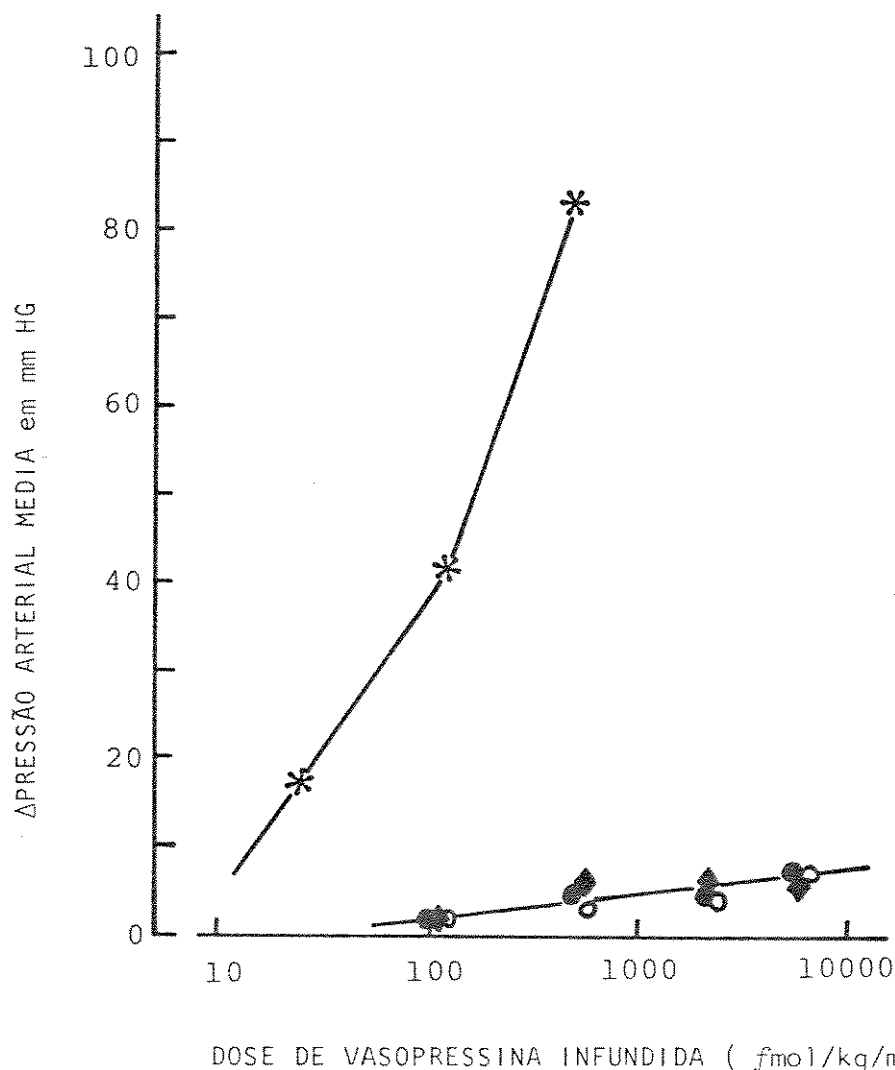


Figura 34: Relação entre a curva dose-resposta obtida no grupo controle e a obtida na paciente E.F... Observação nº 1 (*).

5. conclusões da literatura:

Como visto anteriormente (*Capítulo II, II.1.A.2.a*) a vasopressi na desempenha um papel preponderantemente central na regulação da pressão arterial através da modulação da atividade dos centros vaso-motor e vagal.

Em patologia humana a prova de infusão de AVP foi realizada raramente. Nas observações de síndrome de Shy-Drager onde a prova foi realizada (WAGNER e BRAUNWALD, 1956; SHY e DRAGER, 1960; SOLOMON e KUHN 1960; MÖHRING et al., 1979, 1980) os autores sempre observaram uma hiperreatividade vascular à AVP exógena. Os mecanismos dessa hiperreatividade vascular não são bem conhecidos. No entanto, se levar-

mos em consideração os trabalhos experimentais de COWLEY et al. (1974, 1980) e de MONTANI et al. (1980) e os dados da patologia humana, em particular na síndrome de Shy-Drager, a hipótese de um distúrbio central do controle da homeostasia cardiovascular se torna relevante para explicar a base do mecanismo da hiperreatividade vascular observada nesses pacientes. Assim, para MÖHRING et al. (1980) o aumento das concentrações plasmáticas da AVP provoca, no indivíduo normal, um aumento ("gain") do sistema de retro-controle ("feed-back") através do SNA, tamponando rapidamente o efeito vasopressor da AVP. Isso quer dizer que a "monitorização" do "sinal" desencadeado pela elevação da concentração plasmática da AVP seria independente do aumento da pressão arterial. Uma explicação plausível desse hipotético mecanismo de ação da AVP seria através das projeções das vias vasopressinérgicas (BUIJS, 1978; SOFRONIEW e WEINDL, 1978) que modulariam a atividade das estruturas centrais do baroreflexo. Esses neurônios poderiam ser ativados através de um estímulo osmótico (*captados por osmoreceptores*, VERNEY, 1947; BIE, 1977).

Para LIARD (1980) o mecanismo central da ação da AVP se daria em algum ponto do baroreflexo, limitando assim o efeito das modificações da pressão arterial sobre o centro vasomotor e vagal, com conseqüente inibição do tonus simpático e/ou estimulação do tonus vagal.

Para enfatizar a noção do efeito predominantemente central da AVP no controle da pressão arterial cabe destacar a constatação de uma resistência periférica maior nos animais com SNA intato do que naqueles com baroreceptores desnervados (COWLEY et al., 1974; MONTANI et al., 1980). Esta ação central da AVP incidiria sobretudo nos sistemas neuronais responsáveis pelo controle da frequência cardíaca e do débito cardíaco (MONTANI et al., 1980).

6. conclusões pessoais:

Os resultados obtidos na nossa paciente E.F... são superponíveis aos já relatados na literatura. Dois aspectos devem, no entanto, ser salientados: 1º é a ausência de bradicardia reflexa secundária a hipertensão arterial, 2º é a hiperreatividade vascular à AVP. Inspirados nos dados da literatura parece-nos apropriado a hipótese de um distúrbio central do arco reflexo cardiovascular para explicar ambos os fenômenos. Neste caso haveria portanto uma deficiente ativação do vago bem como uma deficiente inativação do simpático. É bem provável que o nível da lesão se encontre nas formações neuronais responsáveis pelos centros vaso-motor e vagal tendo em vista a magnitude do fator de deslocamento da curva para a esquerda observada na paciente E.F..., como aliás também o foi nas experimentações levadas a cabo pelas equipes de COWLEY et al. em 1974 e MONTANI et al. em 1980.

b⁴- Teste de infusão de angiotensina II (A-II)

1. *objetivo*: Como as ações cardiovasculares da A-II são dependentes da intermediação do SNC e das vias simpáticas eferentes (BICKERTON e BUCKLEY, 1961; ZIMMERMAN, 1962; MC GIFF e ISOKOVITZ, 1964; MC GIFF e FASY, 1965; SCROOP et al., 1965, 1971, 1975; SCROOP e WHELAN, 1966; DICKINSON e YU, 1967; HENNING e JOHNSON, 1967; ZIMMERMAN, 1967; ZAIMIS, 1968; JOY e LOWE, 1970; FEUERSTEIN et al., 1977), o teste de infusão permite estudar o funcionamento desse sistema. Por outro lado, a A-II circulante pode interferir na resposta dos centros vaso-motores através da estimulação de certas zonas de receptores onde existem falhas da barreira hemato-encefálica (JOY e LOWE, 1970; FERRARIO et al., 1972; BRODY et al., 1978; BUGGY e JOHNSON, 1978). Essa ação central depende no entanto da

liberação de vasopressina ao nível do SNC (SEVERS *et al.*, 1970; HUTCHINSON *et al.*, 1976; HOFFMAN *et al.*, 1977; BRODY *et al.*, 1978; BUGGY *et al.*, 1978; HAACK e MÖHRING, 1978; SIRET *et al.*, 1979). Assim, o teste de infusão de A-II representa um meio indispensável ao conhecimento do funcionamento de todos esses sistemas.

2. *material e método*: Para se estudar a resposta cardiovascular à angiotensina II, nós procedemos a infusão de doses crescentes em 4 indivíduos normais (3 homens cujas idades eram de 30, 49 e 53 anos, e 1 mulher de 53 anos) e em apenas um dos nossos pacientes que aceitou se submeter a prova (observação nº 1). Nós nos inspiramos na metodologia proposta por IMBS (1966).

Os examinandos permanecem em repouso clinostático durante 15 a 30 minutos até a estabilização dos parâmetros cardiovasculares, pressão arterial (esfigmomanometria) e frequência cardíaca (registro ECG), com uma infusão de SF 0,9% (fluxo médio = 50 ml/h). A prova é realizada durante o período vespertino.

A dose de A-II (val⁵-hipertensin II-aspartato-β-amida, Hypertensin^R Ciba) a ser infundida (perfusor B. Braun, Melsungen, tipo 1830) é calculada em função do peso do indivíduo (10 ng/kg de peso) e diluída em 40 ml de SG 5%. Cada dose é infundida durante 10 minutos e os parâmetros cardiovasculares são medidos a intervalos de 2 minutos.

Os resultados são expressos através da relação dose-resposta para uma variação de 10 e 20 mm Hg da pressão arterial média, como já anteriormente referido no texto. Desta forma pode-se comparar a resposta do grupo controle com a da paciente.

3. *resultados normais*: Os resultados obtidos no grupo controle se encontram resumidos no quadro VIII. Do ponto de vista da resposta cardíaca ao teste, registra-se uma bradicardia reflexa em todos os indivíduos normais, em associação com a hipertensão arte-

rial.

Quadro VIII: Cálculo da relação dose-resposta ao teste de infusão de angiotensina II em um grupo de 4 indivíduos normais.

Relação dose-resposta	valores $\pm$ EP	(extremos)
Δ PA média 10 mm Hg	$5,94 \pm 1,41$	(4 e 6,5 ng/kg/min.)
Δ PA média 20 mm Hg	$9,30 \pm 2,25$	(6,5 e 12 ng/kg/min.)

EP: erro padrão

4. *resultados obtidos na paciente*: Na paciente E.F... (observação nº 1) registra-se uma importante hipertensão arterial secundária a infusão de uma dose de 3,75 ng/kg/min. de A-II. A vasoconstrição periférica é intensa, a paciente apresenta palidez cutânea e se queixa de cefaléia pulsátil. A frequência cardíaca permanece praticamente inalterada (cf. Figura 35).

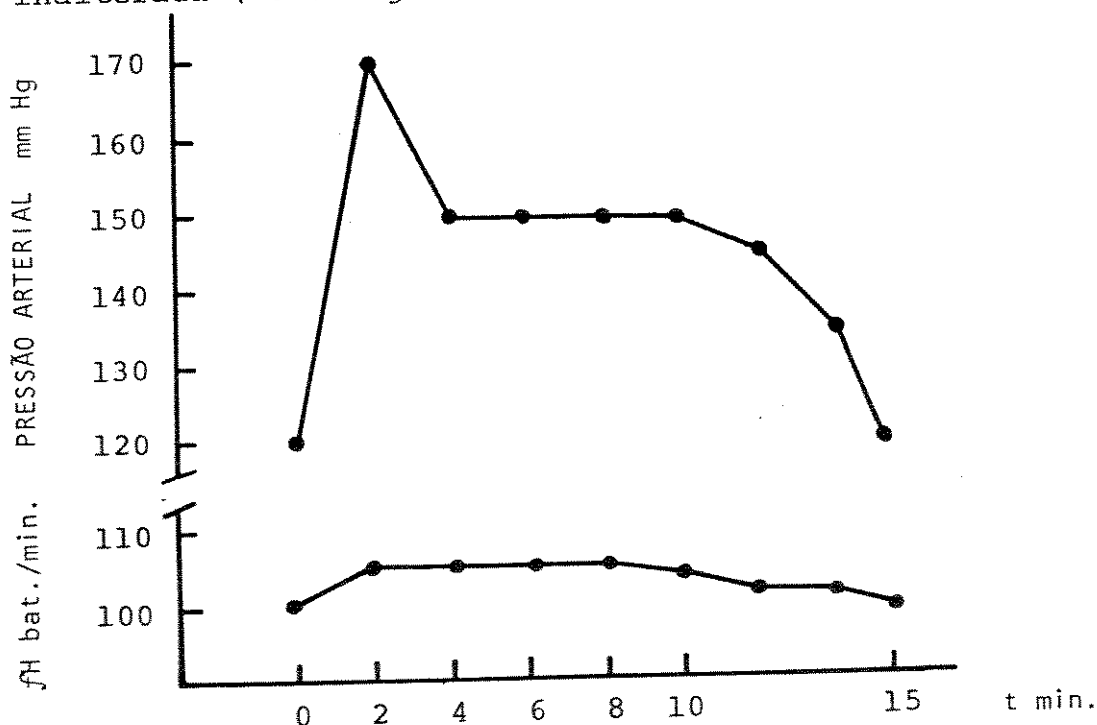


Figura 35: Modificações cardiovasculares induzidas pela infusão de uma dose de 3,75 ng/kg/min. de A-II na paciente E.F... (observação nº 1).

O cálculo da relação dose-resposta, bem como a sua diagramação através de uma curva semi-logarítmica, permite objetivar um deslocamento para a esquerda (curva obtida na paciente) da curva obtida no grupo controle (cf. Figura 36). O fator de deslocamento da curva calculado é da ordem de 4.

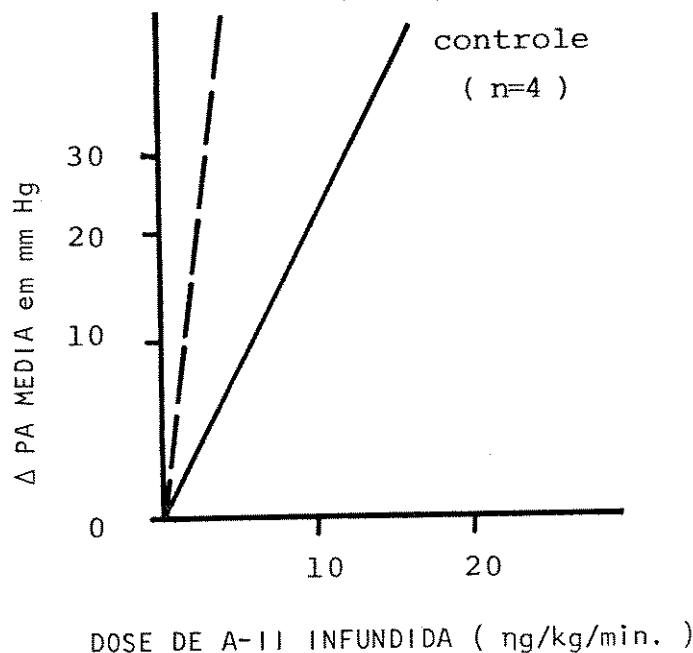


Figura 36: Relação entre as curvas dose-resposta obtida na paciente E.F... (observação nº 1) (---) e no grupo controle (—) através do Teste de infusão de Angiotensina-II.

5. conclusões da literatura:

5.1. no indivíduo normal: A angiotensina II é conhecida por sua ação vasoconstritora potente (HADDY *et al.*, 1962; PASSEMORE e ROBSON, 1970). Em doses eqüipotenciais a relação entre a A-II e a NA é da ordem de 1 : 10 (FINNERTY, 1962; GROSS e BOCK, 1962; IMBS, 1966).

Nos indivíduos normais, doses de 10 a 20 ng/kg de peso de A-II em infusão I.V., provocam uma hipertensão arterial sistêmica importante (SEGEL *et al.*, 1960; FINNERTY, 1962; GROSS e BOCK, 1962; HADDY *et al.*, 1962; DEPASQUALE e BRUCH, 1963, 1963a; LOUIS e DOYLE, 1966a; IMBS, 1966). Essa hipertensão arterial predomina nitidamente sobre o seu componente diastólico e, sobretudo, se a compararmos com a resposta hiperten

siva induzida pela infusão de NA exógena (FINNERTY, 1962; GROSS e BOCK 1962; IMBS, 1966).

A hipertensão arterial desencadeada pela A-II é acompanhada por uma bradicardia reflexa de origem vagal (SEGEL *et al.*, 1960; MC QUEEN e MORRISON, 1961; FINNERTY, 1962; IMBS, 1966). O débito cardíaco não se modifica, a não ser quando a dose infundida ultrapassa 10 ng/kg/min. e sobretudo nas doses de 30 ng/kg/min. (SEGEL *et al.*, 1960; FINNERTY, 1962; JOHNSON e BRUCE, 1962; CHIANDUSSI *et al.*, 1963; DE BONO *et al.*, 1963; NOLAN *et al.*, 1967).

Comparativamente ao teste de infusão de NA, após a administração de A-II a pressão arterial retorna de maneira mais lenta às condições basais (IMBS, 1966).

5. na hipotensão ortostática: Nos poucos casos relatados onde a prova de infusão de A-II foi realizada, a hiperreatividade vascular foi a regra (RADONIĆ *et al.*, 1970; ANLAUF *et al.*, 1975; WILCOX e AMINOFF, 1976; MATHIAS *et al.*, 1977; BANNISTER *et al.*, 1979).

No que se refere à fisiopatogenia da hiperreatividade vascular à A-II e o sítio da lesão do arco reflexo responsável pelo fenômeno na síndrome de Shy-Drager, devemos considerar:

1º: a A-II, como a maioria das cininas, possui uma ação periférica vasoconstritiva sobre o músculo liso da parede vascular (SCROOP e WHELAN, 1966; WEI *et al.*, 1978), mormente sobre o setor vascular de resistência (FOLKOW *et al.*, 1960) onde existem receptores específicos ao nível das regiões pré-capilares (MC QUEEN e MORRISON, 1961; ROSE *et al.*, 1962; COHN, 1966; ZAIMIS, 1968) como bem demonstraram BLUMBERG *et al.* (1977) ao nível dos vasos mesentéricos e renais.

2º: a resposta cardiovascular da A-II depende da normalidade do SNC e da via simpática eferente (BICKERTON e BUCKLEY, 1961; ZIMMERMAN, 19

62; MC GIFF e ISOKOVITZ, 1964; MC GIFF e FASY, 1965; SCROOP et al., 1965, 1971, 1975; SCROOP e WHELAN, 1966; DICKINSON e YU, 1967; HENNING e JOHNSON, 1967; ZIMMERMAN, 1967; ZAIMIS, 1968; JOY e LOWE, 1970 FEURSTEIN et al., 1977).

- 3º: a A-II circulante pode intervir na resposta dos centros vasomotores autônômicos através da estimulação de certas zonas de " receptores " do SNC onde a barreira hemato-encefálica inexiste (area postrema: JOY e LOWE, 1970; FERRARIO et al., 1972 e organum vasculosum da lamina terminalis: BRODY et al., 1978; BUGGY e JOHNSON, 1978).
- 4º: a ação central da A-II depende da liberação de vasopressina (SEVERs et al., 1970; HUTCHINSON et al., 1976; HOFFMAN et al., 1977; BRODY et al., 1978; BUGGY et al., 1978; HAACK e MÖHRING, 1978; SIRET et al. 1979).
- 5º: por fim, e levando em conta os dados levantados na síndrome de Shy-Drager onde é norma a hiperreatividade vascular à A-II e a ausência de bradicardia reflexa (deficiência dos mecanismos oriundos da atividade baroreceptora e/ou dos mecanismos centrais responsáveis pela regulação da pressão arterial, KAPLAN e SILAH, 1964; PICKERING et al., 1968) é possível chegar-se a conclusão de que a base do fenômeno é devida a uma deficiente modulação central do arco reflexo responsável pela homeostasia cardio-circulatória.

6. conclusões pessoais:

As constatações feitas na paciente E.F... (observação nº 1) são superponíveis às já relatadas na literatura. Considerando o que foi exposto anteriormente é possível concluir que a gênese da hiperreatividade vascular observada nesta paciente ao teste de infusão de A-II é devida à uma lesão central do arco reflexo de controle da função cardiovascular (vide considerações nas conclusões fisiopatológicas no final desse capítulo).

b⁵- Teste de infusão de fentolamina

1. *objetivo*: O teste de infusão de fentolamina objetiva estudar a capacidade de liberação de NA pelo aparelho pré-sináptico.

2. *material e método*: Nós estudamos a resposta cardiovascular à fentolamina em um grupo de 5 indivíduos normais (4 homens e 1 mulher, cujas idades variavam entre 30 e 35 anos e cujos pesos variavam entre 56 e 63 kg) e em apenas um dos nossos pacientes (E.F... observação nº 1) que aceitou se submeter ao teste.

As provas foram realizadas no período vespertino. Em clinostatismo sobre mesa basculante a pressão arterial (esfigmomanometria) e a frequência cardíaca (registro ECG) são medidas a intervalos de 2 minutos, durante 15 a 30 minutos, como definido anteriormente. Após a estabilização dos parâmetros cardio-circulatórios, procede-se a uma prova de ortostatismo a 45°, sob controle dos parâmetros cardiovasculares a intervalos de 1 minutos, durante 5 minutos. As médias de variação da pressão arterial e da frequência cardíaca, em clinostatismo e em ortostatismo, servirão posteriormente de termo de comparação para avaliar a ação da droga sobre o sistema cardiovascular e indiretamente a função secretória do aparelho pré-sináptico. Após o retorno a posição clinostática e a nova estabilização dos parâmetros cardiovasculares, inicia-se a infusão (bomba de infusão B. Braun, Melsungen, tipo 1830) de 10 mg de fentolamina (Regitina^R) diluída em 20 ml de SG a 5% (velocidade de infusão: 1 ml/min., ou seja 0,5 mg/ml/min.). Em clinostatismo são infundidos 5mg de fentolamina em 10 minutos. Em seguida procede-se a um basculamento da mesa a 45° e 2,5 mg de fentolamina são infundidos em 5 minutos. Retorna-se ao clinostatismo e os 2,5 mg restantes são infundidos em 5 minutos.

3. *resultados normais*: Nos indivíduos normais, em clinostatismo, a infusão lenta de fentolamina não provoca modificações significativas da pressão arterial, sistólica e diastólica (-5 a -10 mm Hg em relação a média de variação do mesmo período em repouso). A frequência cardíaca se acelera de maneira significativa do início ao fim da infusão (+10 a + 30 bat./min.). O basculamento a 45° não provoca hipotensão postural. Ao contrário, os níveis tensionais, sobretudo diastólicos, tendem a se elevar (+5 a + 15 mm Hg). A taquicardia é importante, se comparada ao igual período sem fentolamina (+25 a +45 bat./min.).

O retorno ao clinostatismo permite constatar níveis tensionais superiores ao igual período de referência sem fentolamina em 3 dos 5 indivíduos normais. A frequência cardíaca permanece acelerada mas a um nível inferior aquela observada durante a prova de ortostatismo.

4. *resultados obtidos na paciente*: Os resultados obtidos na paciente E.F... (observação nº 1) se encontram resumidos na Figura 37. Em clinostatismo a infusão de fentolamina provoca uma hipotensão arterial manifesta, sistólica (em média -25 mm Hg) e diastólica (em média -10 mm Hg) se comparada ao igual período de repouso. A taquicardia, discreta (em média +6 bat./min.) é incapaz de compensar a queda da pressão arterial através do aumento do débito cardíaco.

A prova de ortostatismo a 45° acentua de forma drástica a hipotensão postural. A taquicardia se acentua (em média +22 bat./min).

O retorno ao clinostatismo provoca uma melhoria nos níveis tensionais que permanecem no entanto ligeiramente inferiores aos do igual período em repouso (vide M₁ e M₂).

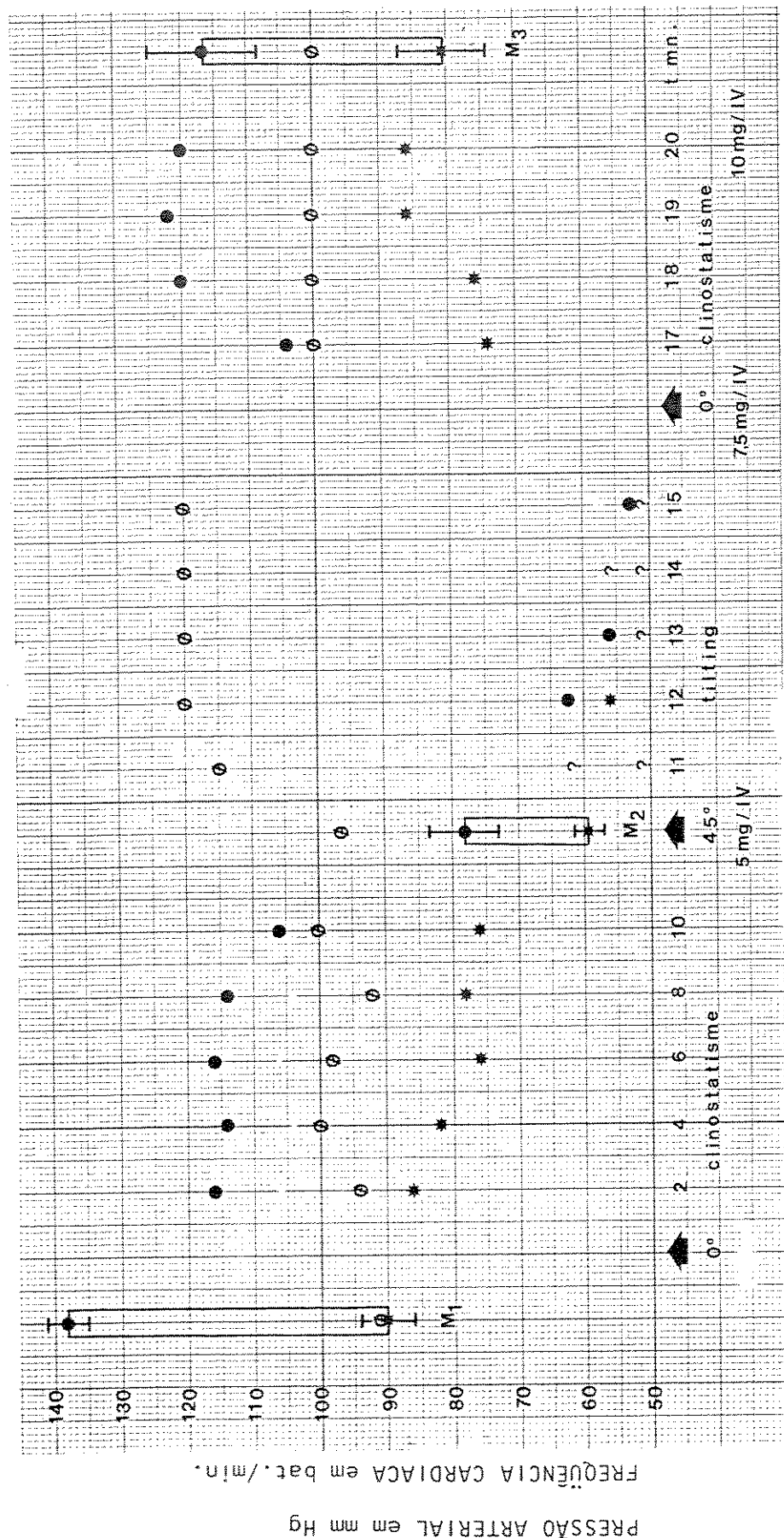


Figura 37: EFEITO DA INFUSÃO CONTINUA DE FENTOLAMINA ASSOCIADA AO ESTRESSE PROVOCADO PELO ORTOSTATISMO SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES NA OBSERVAÇÃO Nº 1 (E.F...).

●: pressão arterial sistólica; *: pressão arterial diastólica; ?: pressão arterial não mensurável
 ○: frequência cardíaca; : M₁: média ⁺EP do período de repouso em clinostatismo; M₂: média ⁺EP do período de ortostatismo antes da infusão; M₃: média ⁺EP clinostática sob fentolamina

As flechas indicam as modificações da postura e a dose de fentolamina infundida.

5. conclusões da literatura:

A fentolamina (*derivado da imidazolina*) é um potente bloqueador adrenérgico α_1 e α_2 , mas sua ação é transitória (AHLQUIST, 1965; BOISSIER, 1969; PASSEMORE e ROBSON, 1970; JOHNSON e SPALDING, 1974). O efeito α -bloqueador é oriundo do mecanismo de competição com a noradrenalina (*antagonista da NA*) ao nível do receptor pós-sináptico (BOISSIER, 1969; GRAHAM, 1971).

O bloqueio α -adrenérgico porta sobre os receptores pré e pós sinápticos. Como os receptores pré-sinápticos desempenham um papel fundamental na auto-regulação da liberação da NA pelo aparelho pré sináptico (*feed-back negativo*), seu bloqueio provoca um aumento na liberação de NA na fenda sináptica (QUEIROZ, 1979; WEINER, 1980).

A dose de 5 a 10 mg I.V. de fentolamina provoca, no indivíduo normal, uma discreta queda da pressão arterial devido a vasodilação periférica (arterial, mas sobretudo venosa) secundária ao bloqueio dos receptores da musculatura lisa da parede vascular, e uma taquicardia devido a estimulação direta do nodo sino-atrial (PASSEMORE e ROBSON, 1970; GRAHAM, 1971; QUEIROZ, 1979).

Com relação a síndrome de Shy-Drager, não foram registrados relatos de teste de infusão de fentolamina na literatura compulsória.

5. conclusões pessoais:

Devido a ação transitória da fentolamina e dos efeitos hipotensores observados em indivíduos normais com a injeção I.V. de uma dose de 5 a 10 mg, optou-se pela infusão contínua de pequenas doses (0,5 mg/ml/min.) pois o que queremos estudar é a secreção de NA pelo aparelho pré-sináptico. Desta forma, no grupo de indivíduos normais, a ausência de efeito hipotensor marcante, tanto em clinos

tatismo como em ortostatismo, sob o efeito de baixas doses de fen-
tolamina pode ser explicada pelo aumento da liberação de NA na fen-
da sináptica. Por outro lado, a sensibilidade acentuada ao teste,
observada na paciente E.F... (observação nº 1), levanta a hipóte-
se da diminuição da liberação da NA pela terminação pré-sináptica
secundária a diminuição dos estoques noradrenérgicos das termina-
ções simpáticas. Aliás, essa noção é corroborada pela constatação
de baixas concentrações plasmáticas de NA em clinostatismo e que
praticamente não se alteram com a modificação de postura, relatadas
nos casos de síndrome de Shy-Drager (LOHMANN *et al.*, 1976; OSIKOWSKA e
SEVER, 1976; BANNISTER *et al.*, 1977; NANDA *et al.*, 1977; ZIEGLER *et al.*, 1977),
bem como quando do teste de infusão de tiramina (*vide discussão sobre
a fisiopatogenia da síndrome de Shy-Drager no final desse capítulo*).

c) ESTUDO ELETRENCEFALOGRAFICO DA ADAPTAÇÃO POSTURAL SOBRE MESA BASCULANTE

1. *objetivo*: O estudo da atividade elétrica cerebral através do
registro EEG durante as provas de clino-ortostatismo permite fazer
uma abordagem aproximativa da capacidade de auto-regulação da cir-
culação encefálica. Assim, vários autores tem salientado a correla-
ção existente entre a lentificação da atividade EEG desencadeada
pelo ortostatismo à perda parcial da auto-regulação vascular cere-
bral (FREEMAN, 1968; FREEMAN e INGVAR, 1968; MEYER *et al.*, 1973; DEPRESSEUX,
DEPRESSEAU e FRANCK, 1979).

2. *material e método*: Devido a noção clássica, difundida larga-
mente nos livros texto, da ausência de lentificação EEG em indiví-
duos normais submetidos as provas de ortostatismo, nós nos abstive-
mos de fazer um estudo de grupo controle. O registro EEG durante as
provas clino-ortostáticas foi realizado apenas nos nossos 3 pacien-

tes.

Em clinostatismo, sobre mesa basculante, procede-se ao registro contínuo do EEG (8 derivações, Alvar, REEGA 8), controlando-se a pressão arterial (esfigmomanometria) e a frequência cardíaca (registro ECG) a intervalos de 2 minutos durante 15 a 30 minutos. Em seguida procede-se a duas provas de ortostatismo a $+60^{\circ}$ e a $+90^{\circ}$ sob registro contínuo do EEG. Os parâmetros cardiovasculares são medidos a intervalos de 1 minuto. O tempo de duração da prova é de 5 minutos, salvo se as manifestações sincopais a impossibilitem.

O EEG é interpretado da maneira clássica. O ritmo de fundo, parieto-occipital, é medido a intervalos de 10 segundos, em repouso. A média dos valores obtidos servirá de ponto de referência para analisar as variações EEG induzidas pelo ortostatismo.

3. *resultados normais*: No indivíduo normal, a passagem ao ortostatismo não provoca modificações (*a não ser a reação normal de dessincronização eletrográfica*), em particular lentificação da atividade EEG.

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Nos nossos três pacientes o EEG se encontra normal em clinostatismo. Durante as duas provas de basculamento, $+60^{\circ}$ e $+90^{\circ}$, não se observam anormalidades EEG, em particular lentificação do ritmo de fundo.

5. *conclusões da literatura*:

É clássica a noção de que o EEG permite obter informações precisas no domínio da insuficiência vascular cerebral, aguda ou crônica (GASTAUT e NAQUET, 1965).

Tanto no homem quanto na experimentação animal (INGVAR *et al.* 1965; SULG e INGVAR, 1968) existe uma correlação significativa entre o "índice de frequência EEG" e o débito sanguíneo cerebral regional. A frequência média do EEG é sensivelmente proporcional ao consumo

de O₂ pelo córtex cerebral (GLEICHMANN *et al.*, 1962). Desta forma, a lentificação EEG pode ser correlacionada com um distúrbio da auto-regulação vascular encefálica (FREEMAN, 1966; FREEMAN e INGVAR, 1968; MEYER *et al.*, 1973; DEPRESSEUX, ROUSSEAU e FRANCK, 1979).

Em certas observações da síndrome de Shy-Drager os autores puderam constatar o desaparecimento da atividade alfa de fundo e a sua substituição por uma atividade lenta teta-delta quando da passagem ao ortostatismo (HICKLER *et al.*, 1959; SHY e DRAGER, 1960; THOMAS e SCHIRGER, 1963; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; TARTIERE, 1976). Essa lentificação EEG é correlacionada com a queda do fluxo sanguíneo cerebral regional em ortostatismo, medido através das técnicas radioisotópicas (MEYER *et al.*, 1973; DEPRESSEUX, ROUSSEAU e FRANCK, 1979).

Certos autores (HICKLER *et al.*, 1959; CHOKROVERTY *et al.*, 1969) registraram o aparecimento de sinais de lateralização ou focalização lenta em ortostatismo e que desapareciam com o retorno ao clinostatismo em certos casos de hipotensão ortostática idiopática ou de síndrome de Shy-Drager.

Essas anormalidades EEG não são, no entanto, encontradas de forma sistemática em todas as observações de hipotensão ortostática idiopática e de síndrome de Shy-Drager relatadas na literatura (LEWIS, 1967; SCHWARZ, 1967; VOICULESCU *et al.*, 1968; THOMAS e SCHIRGER, 1970; SCHIRGER e THOMAS, 1976).

6. conclusões pessoais:

Tomando por base os resultados relatados na literatura e suas correlações com a auto-regulação cerebral, podemos concluir que a normalidade da atividade EEG, durante as provas de clino-ortostatismo, em nossos pacientes sugerem, de forma indireta, a preservação dos mecanismos responsáveis pela auto-regulação vascular cerebral.

d) EXAMES LABORATORIAIS

d¹ - Dosagem das variações posturais da atividade renina plasmática (ARP)

1. *objetivo*: A dosagem das variações posturais da ARP permite estudar indiretamente a integridade dos reflexos autonômicos (*via simpática eferente e terminações simpáticas renais*) através da sua ação moduladora da secreção da renina pelo aparelho juxta-glomerular.

2. *material e método*: Devido a estandardização previamente efetuada pelo Laboratório de Farmacologia para um grupo de indivíduos normais nós nos ativemos a estudar apenas os nossos 3 pacientes.

Para a dosagem das variações posturais da ARP o paciente permanece sob dieta normosódica e não recebe nenhuma medicação diurética durante 8 dias. No 9º dia, por volta de 8 horas da manhã, antes de levantar e em jejum retira-se 10 ml de sangue (*dosagem clínica plasmática de base*). O sangue é coletado diretamente em um tubo contendo 0,5 ml de Complexon (EDTA 3,8% pH 6,5, Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Strasbourg), que é em seguida agitado durante alguns segundos e colocado no gelo.

A amostra ortostática é coletada, se possível, após 15 minutos de marcha, nas mesmas condições expostas acima.

A dosagem da ARP é realizada segundo a técnica de radioimunoensaio da Angiotensina I descrita por HABER et al., em 1968.

3. *resultados normais*: Nos indivíduos normais, nas mesmas condições, as variações posturais da ARP fornecidas pelo Laboratório são as seguintes:

clinostatismo: 0,05 a 1,20 ng/ml/hora (média = 0,50)

ortostatismo: 0,20 a 2,60 ng/ml/hora (média = 1,00)

4. *resultados obtidos nos pacientes:* Nos nossos três pacientes as variações posturais das concentrações da ARP são as seguintes:

na observação nº 1 (E.F...): as concentrações plasmáticas da atividade renina se encontram diminuídas em clinostatismo (0,02 ng/ml/H). A resposta ao ortostatismo é nítida (0,79 ng/ml/H) e se encontra dentro dos limites de variação do grupo de indivíduos normais.

na observação nº 2 (R.B...): a dosagem em clinostatismo se encontra normal (0,09 ng/ml/H), mas pouco estimulável sob o efeito do ortostatismo (0,15 ng/ml/H).

na observação nº 3 (P.S...): as concentrações de ARP se encontram normais em clinostatismo (0,22 ng/ml/H) e estimuláveis pela ação do ortostatismo (1,0 ng/ml/H).

5. *conclusões da literatura:*

5.1. no indivíduo normal: As concentrações de ARP apresentam um ritmo nictemeral (GORDON et al., 1966). As concentrações plasmáticas mais elevadas são registradas entre 02 e 08 horas da manhã, enquanto que os valores mais baixos são observados entre 12 e 18 horas. A passagem ao ortostatismo provoca um aumento da ARP, nitidamente mais importante pela manhã. Essa variação postural da ARP está sob a dependência de múltiplos fatores:

1º. da integridade dos reflexos autonômicos, ou pelo menos de certos componentes da via simpática eferente (GORDON et al., 1967; MOGIL et al., 1969; KANEKO et al., 1970; BIRBARI, 1971; KOTCHEN et al., 1971; LOVE et al., 1971; JOHNSON, 1976). No entanto, a constatação de uma resposta postural normal da ARP em tetraplégicos por secção fisiológica da medula cervical (LOVE et al., 1971; JOHNSON e PARK, 1973; MATHIAS et al., 1979) e em pacientes com transplante renal (LEWIS et al., 1966; GREENE et al., 1968; BLAUFOX et al., 1969) sugerem a existência de fatores intra-renais

independentes do SNA, cuja importância não deve ser negligenciada.

2º. da integridade das terminações simpáticas renais, como foi demonstrado pelas experiências de estimulação do complexo nervo-artéria renal no cão (VANDER, 1965) e das terminações nervosas renais no gato (COOTE et al., 1972). Por outro lado, TAQUINI et al. (1967) mostraram que o sistema nervoso possui uma ação trófica sobre o rim (no rim desnervado foi observado uma diminuição do conteúdo de renina e da granularidade das células juxta-glomerulares).

3º. do aumento das concentrações das catecolaminas circulantes (VANDER 1965; WATHEN et al., 1965; GORDON et al., 1967; ASSAYKEEN et al., 1970; UEDA et al., 1970; MOLZAHN et al., 1972; JOHNSON et al., 1979).

5₂. na síndrome de Shy-Drager: A resposta postural da ARP é variável segundo as diferentes observações relatadas na literatura.

A resposta postural se encontra normal na maioria dos casos publicados (CHOKROVERTY et al., 1969; ROESSMANN, 1975; BANNISTER et al., 1977; MATHIAS et al., 1977). Ela se encontra abolida ou diminuída em outras observações (CHOKROVERTY et al., 1969; ANLAUF et al., 1975; KALLAY e BENCSA, 1976; TARTIERE, 1976; BANNISTER et al., 1977).

6. conclusões pessoais:

Em apenas um dos nossos pacientes as concentrações clinostáticas e as variações posturais da ARP se encontram normais (observação nº 3). Essas constatações em nada diferem das já relatadas por outros autores.

Inspirados nos conhecimentos recentes sobre a fisiologia da secreção da ARP, podemos dizer que a presença de fatores intra-renais de secreção da ARP, independentes do SNA, permitem que se observem variações posturais normais nos casos de síndrome de Shy-Drager. Desta forma, nos parece indispensável a realização de um estu

do anatômico sistemático do estado da inervação renal, do conteúdo de renina e de células juxta-glomerulares, com o objetivo de responder a esse aparente paradoxo constatado na síndrome de Shy-Dra-ger. Não conseguimos encontrar nenhuma referência a essa questão na literatura compulsada.

d²- Dosagem das variações posturais da dopamina- β -hidroxilase sérica

1. *objetivo*: A dopamina- β -hidroxilase é a enzima que catali-za a beta-hidroxilação da dopamina transformando-a em noradrenali-na. Teóricamente a sua dosagem deveria refletir o grau de ativida-de adrenérgica do organismo, pois a DBH é liberada quando da esti-mulação simpática. No entanto, cabe ressaltar que na prática as cons-tatações feitas por MIRAS-PORTUGAL et al. (1975) e PLANZ et al. (1975) mostram que as variações plasmáticas da enzima só podem ser correlacionadas ao grau de atividade simpática apenas em condi-ções de estresse importante.

2. *material e método*: As variações posturais das concentrações da DBH foram estudadas em um grupo de 14 indivíduos normais (10 ho-mens e 4 mulheres, cujas idades variavam entre 30 e 71 anos, média = 48,85), e em nossos 3 pacientes.

Pela manhã, em jejum e antes de levantar, procede-se a uma medida da pressão arterial (esfigmomanometria) e da frequência cardíaca (registro ECG) e a colheita de 10 ml de sangue para do-sar a atividade da enzima (nível clinostático de base). Em segui-da solicita-se ao examinando que se levante e deambule durante 15 minutos e procede-se a uma nova medida dos parâmetros cardiovascu-lares e a nova colheita de sangue (nível ortostático).

A purificação e a dosagem da enzima são feitas através da me

metodologia descrita e discutida largamente nas Teses de Doutoramento de AUNIS (1975) e MIRAS-PORTUGAL (1975), bem como nas publicações de AUNIS et al. (1975) e MIRAS-PORTUGAL et al. (1975a,b, 1976).

3. *resultados normais*: Os resultados obtidos no grupo controle se encontram representados no quadro IX.

Quadro IX: Variações das concentrações plasmáticas da Dopamina- β -hidroxilase em um grupo de indivíduos normais. (n=14)

nome	idade	sexo	PA/D. β .H. clinostática		PA/D. β .H. ortostática	
J.C...	33	M	120/90	20,00 UI	150/100	20,80 UI
P.G...	41	M	110/70	44,50 UI	130/100	47,20 UI
F.C...	30	M	140/90	22,40 UI	140/90	18,40 UI*
L.H...	45	M	120/80	27,20 UI	130/80	21,60 UI*
L.S...	56	F	150/90	24,80 UI	140/80	16,00 UI*
A.M...	44	F	110/60	14,00 UI	105/70	15,10 UI
J.D...	53	M	135/60	16,00 UI	140/70	16,80 UI
C.R...	62	M	190/90	11,05 UI	195/100	11,05 UI
W.T...	35	M	140/70	22,40 UI	145/80	23,20 UI
M.D.	62	F	140/90	20,00 UI	130/90	23,20 UI
J.R.	48	M	128/84	14,80 UI	130/90	14,56 UI*
A.S.	30	M	120/75	106,00 UI	115/84	78,80 UI*
E.K.	71	M	174/84	7,92 UI	152/94	8,56 UI
P.W...	30	M	110/70	20,00 UI	110/65	20,00 UI

UI = nanomol/ml/min., * = indica a diminuição da atividade enzimática em ortostatismo, M = masculino, F = feminino, PA em mm Hg

Como pode ser observado houve uma diminuição da atividade enzimática ortostática em 5 indivíduos, em 2 ela permaneceu inalterada em ortostatismo e em 7 aumentou.

4. *resultados obtidos nos pacientes:* Como pode ser observado no quadro X, as concentrações séricas e as variações posturais da atividade da D.β.H. são praticamente superponíveis às do grupo controle. Apenas na observação nº1 (E.F...) os níveis plasmáticos ortostáticos são inferiores aos obtidos em clinostatismo.

Quadro X: Variações das concentrações plasmáticas da Dopamina-β-hidroxilase em 3 pacientes portadores de síndrome de Shy-Drager.

nome	D.β.H. clinostática	D.β.H. ortostática
E.F... Obs.nº1	56,80 UI	54,00 UI*
R.B... Obs.nº2	34,80 UI	36,00 UI
P.S... Obs.nº3	18,40 UI	22,40 UI

UI = nanomol/ml/min., * = indica a diminuição da atividade enzimática em ortostatismo

5. *conclusões da literatura:*

O estudo das variações posturais das concentrações séricas de D.β.H. foi raramente realizado nas observações de hipotensão ortostática idiopática e de síndrome de Shy-Drager relatados na literatura. Existem relatos de aumento (BANNISTER *et al.*, 1977) e de diminuição da atividade enzimática em ortostatismo (ZIEGLER *et al.*, 1977) nos casos de síndrome de Shy-Drager publicados.

6. *conclusões pessoais:*

As constatações efetuadas no nosso grupo controle e em nossos pacientes são superponíveis às da literatura. Desta forma, pode-se concluir que nas provas de clino-ortostatismo a dosagem sérica da D.β.H. se mostra incapaz de refletir, com fidedignidade, a atividade das terminações simpáticas (*secretoras de noradrenalina*).

d³- Dosagem das variações posturais da noradrenalinúria e adrenalinúria

1. *objetivo*: É clássica a noção de que a excreção urinária de noradrenalina reflete o grau de ativação do sistema simpático, enquanto que a adrenalinúria traduz o grau de estimulação reflexa da suprarrenal. Desta forma, o seu estudo tentará objetivar a hipofunção simpática nos casos de síndrome de Shy-Drager.

2. *material e método*: Nós nos abstinemos do estudo de um grupo controle tendo em vista a sua prévia realização pelo Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Strasbourg. Assim, apenas os nossos 3 pacientes foram submetidos ao exame, que foi realizado em dois períodos de 12 horas. No 1º período, o paciente permanece deitado entre 21 e 09 horas (*excreção urinária clinostática*). No 2º período, o paciente permanece de pé ou sentado entre 09 e 21 horas (*excreção urinária ortostática*).

A urina é coletada, logo após sua emissão, em um frasco contendo 10 ml de ácido clorídrico concentrado para cada 1000 ml de urina.

A dosagem das catecolaminas urinárias é realizada segundo o método de Von EULER modificado pelo Laboratório de Farmacologia.

3. *resultados normais*: Segundo os dados fornecidos pelo Laboratório de Farmacologia, a excreção urinária das catecolaminas nas 24 horas é a seguinte:

noradrenalina = 20 - 50 ng/24h

adrenalina = 6 - 10 ng/24h

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Os resultados obtidos nos nossos pacientes se encontram sintetizados no quadro XI. A excreção urinária de NA de 24 horas se encontra normal na observação nº 1 e fortemente diminuída nas observações 2 e 3. Apenas em uma das obser

vações (P.S... obs.nº3) a noradrenalinúria não é estimulável pelo ortostatismo.

No que se refere à adrenalinúria de 24 horas, ela se encontra diminuída nas observações de nº 2 e 3. Ela é estimulável pelo ortostatismo em todos os casos.

Quadro XI: Modificações induzidas pelo ortostatismo na excreção urinária das catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, em 3 pacientes portadores da síndrome de Shy-Drager.

nome	NORADRENALINA		ADRENALINA	
	clinostatismo	ortostatismo	clinostatismo	ortostatismo
E.F...	4 ng/12 h	42 ng/12 h	4 ng/12 h	9 ng/12 h
R.B...	0,82 ng/12 h	3,15 ng/12 h	0,54 ng/12 h	1,5 ng/12 h†
P.S...	1,5 ng/12 h	1,5 ng/12 h*	1,5 ng/12 h	4 ng/12 h†

* = indica a ausência de estimulação do ortostatismo

† = indica a diminuição da excreção de 24 horas da adrenalinúria

5. conclusões da literatura:

Desde as constatações de Von EULER (1954) e Von EULER e FRANKSSON (1957) tornou-se clássica a noção de que a excreção urinária de NA traduz o grau de atividade global do simpático, enquanto que a adrenalinúria guarda relação estreita com a estimulação reflexa (*via simpático*) da medula suprarrenal. Praticamente neste mesmo período GOODALL e MEHAN (1956) correlacionam o aumento postural da noradrenalinúria com a tolerância do homem aos efeitos engendrados pela ação da gravidade no sistema cardio-circulatório. E SUNDIN (1956) corroborava essa noção mostrando que a noradrenalinúria aumentava em função do grau de ortostatismo (*provas de ortosta*

tismo reduzido sobre mesa basculante; ângulos de 25° , 50° e 75°).

Na hipotensão ortostática idiopática e na síndrome de Shy-Dra-
ger a resposta ortostática da excreção urinária das catecolaminas
é variável: dentro dos limites da normalidade (SUNDIN, 1956; HICKLER
et al., 1959; SOLOMON e KUHN, 1960; LEVIN et al., 1964; JOHNSON et al., 1966, 19
71; MARTIN et al., 1968; CHOKROVERTY et al., 1969; BLIDDAL e NIELSEN, 1970; RA-
DONIĆ et al., 1970; LOVE et al., 1971; THAPEDI et al., 1971; EVANS et al., 1972, SCHÖ-
BER et al., 1975; TARTIERE, 1976), ou francamente diminuída (LUFT e Von
EULER, 1953; BENESTAD e BØE, 1954; BARNETT e HAMILTON, 1955; ENGELMANN et al.,
1964; GOODALL et al., 1967; HEDELAND et al., 1969; DIAMOND et al., 1970; DEMANET
et al., 1971; MEYER et al., 1973; ANLAUF et al., 1975).

6. conclusões pessoais:

Nossas observações, superponíveis às já relatadas, levam a
concluir que em apenas dois pacientes (observações 2 e 3) a nor-
adrenalinúria de 24 horas se encontra diminuída, mas em apenas um
dos casos (observação 3) ela não é estimulável sob o efeito do
ortostatismo. Esta constatação pode indicar uma hipofunção do sim-
pático ? Baseados nos resultados discrepantes evidenciados por ou-
tros autores, achamos que a resposta não pode ser categórica. Além
disso, se a noradrenalinúria guardasse relação estreita com o grau
de função do simpático era de se esperar (pelo menos teoricamente) um
aumento da sua excreção nos casos de hipertensão arterial essencial
onde, em princípio, existe um hiperfuncionamento simpático. No en-
tanto não é o que se constata nos clássicos trabalhos de SUNDIN
(1956). Por outro lado, no caso raro e interessante de hiperten-
são arterial ortostática relatado por SAPRU et al. (1979) parado-
xalmente a noradrenalinúria de 24 horas e ortostática não difere
dos indivíduos normais.

A partir dessas considerações cabe salientar a limitação inerente ao próprio teste, que não parece apropriado para o estudo da função simpática, sobretudo pelo desenvolvimento das técnicas de medida das concentrações plasmáticas da noradrenalina. Por outro lado poder-se-ia contra-argumentar que as disparidades da excreção das catecolaminas urinárias e sua estimulação pelo ortostatismo registradas na literatura e em nossos casos seria oriunda de graus diferentes de desnervação simpática em que se encontram os pacientes no momento da prova. Tal noção não nos parece a mais apropriada se levarmos em consideração que a paciente E.F... (observação nº 1) era aquela onde a clínica disautônômica era a mais exuberante, mas que paradoxalmente apresentava as melhores performances na excreção urinária das catecolaminas. Além disso, se a função da suprarrenal depende da ativação simpática, é paradoxal a resposta obtida no paciente P.S... (observação nº 3), onde a noradrenalinúria não é estimulável pelo ortostatismo, enquanto que a adrenalinúria apresenta uma resposta ortostática normal.

e) ESTUDO DINÂMICO DA SECREÇÃO DA DOPAMINA E DA SEROTONINA PELA DOSAGEM DOS RESPECTIVOS CATABOLITOS, ACIDO HOMOVANILICO E ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO, NO LIQUOR ATRAVÉS DO TESTE DO PROBENECIDE

1. *objetivo*: O estudo do "turn-over" das monoaminas cerebrais através do teste do probenecide apresenta um interesse fisiopatológico marcante para o melhor conhecimento dos mecanismos básicos da clínica da síndrome de Shy-Drager.

2. *material e método*: Como RENAUD (1974) havia dedicado sua Tese de Doutorado ao estudo da dinâmica da secreção das monoaminas cerebrais através do Teste do Probenecide, nós nos limitamos o nosso estudo apenas nos nossos 3 pacientes.

A metodologia utilizada nos nossos casos é superponível à proposta por RENAUD (1974) e, desta forma, os nossos resultados podem ser comparados aos do seu grupo controle.

Inicialmente o paciente permanece 48 horas sem medicação alguma e com um regime isento de qualquer alimento cujo conteúdo é classicamente conhecido como estimulante do metabolismo das aminas cerebrais (*café, chá, chocolate, banana, etc...*).

No dia da colheita do liquor o paciente permanece deitado até 13 horas, quando uma punção lombar é realizada e são colhidos 10 ml de LCR (*concentrações líquóricas de base ou estática*), que são colocados no gelo e enviados rapidamente ao Laboratório (*Laboratório de Neuroquímica, Prof. MANDEL, Faculdade de Medicina de Strasbourg*).

Após um intervalo de 48 horas da primeira punção líquórica, e nas mesmas condições, procede-se a infusão de uma solução contendo 75 mg/kg de peso de probenecide diluída em 1000 ml de S.F.0,9% por via venosa durante o período de 7 a 13 horas, quando nova punção lombar é realizada.

Os catabólitos da Dopamina (DA), o ácido homovanílico (HVA) e da Serotonina (5-HT), o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), são dosados por fluorimetria. Os resultados, antes e após probenecide, são comparados para julgar a taxa de renovação das monoaminas do SNC. A dosagem das concentrações líquóricas de probenecide é realizada sistematicamente, pois ela reflete a qualidade do teste (*a capacidade de acúmulo de catabólitos é proporcional a sua concentração no LCR*).

3. *resultados normais*: Os resultados do grupo de indivíduos normais, tomados de RENAUD (1974) se encontram resumidos no quadro XII.

Quadro XII: Variações das concentrações do HVA e do 5-HIAA no liquor sob o efeito do probenecide segundo RENAUD, 1974.

	PROBENECIDE ($\mu\text{g/ml}$)	H.V.A. ($\mu\text{g/ml}$)	5-H.I.A.A. ($\mu\text{g/ml}$)
LCR antes	-	47 ± 8	21 ± 3
LCR após	$18,3 \pm 4$	172 ± 30	114 ± 19
Δ aumento ($\mu\text{g/ml}$)		125 ± 28	93 ± 20
relação dos Δ aumentos ($\Delta\text{H.V.A.} / \Delta\text{5-H.I.A.A.}$)		$1,36 \pm 0,10$	

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Os resultados obtidos nos nosos pacientes estão representados nos quadros XIII, XIV e XV.

Quadro XIII: Estudo da taxa de renovação das monoaminas, DA e 5-HT, do L.C.R. através do Teste do Probenecide na paciente E.F... (obs. nº. 1).

	PROBENECIDE ($\mu\text{g/ml}$)	H.V.A. ($\mu\text{g/ml}$)	5-H.I.A.A. ($\mu\text{g/ml}$)
LCR antes	-	$12,0 \pm 4,4$	$15,7 \pm 4,7$
LCR após	12,3	$81,0 \pm 2,0$	$65,0 \pm 11,3$
Δ aumento ($\mu\text{g/ml}$)		69,0	49,3
relação dos Δ aumentos ($\Delta\text{H.V.A.} / \Delta\text{5-H.I.A.A.}$)		1,40	

Quadro XIV: Estudo da taxa de renovação das monoaminas, DA e 5-HT, do L.C.R. através do Teste do Probenecide no paciente R.B... (obs.nº 2).

	PROBENECIDE ($\mu\text{g/ml}$)	H.V.A. ($\mu\text{g/ml}$)	5-H.I.A.A. ($\mu\text{g/ml}$)
LCR antes	-	$16,5 \pm 2,1$	$12,5 \pm 3,5$
LCR após	12,0	$79,0 \pm 5,7$	$38,5 \pm 4,9$
Δ aumento ($\mu\text{g/ml}$)		62,5	26,0
relação dos Δ aumentos ($\Delta\text{H.V.A.} / \Delta\text{5-H.I.A.A.}$)		2,40	

Quadro XV: Estudo da taxa de renovação das monoaminas, DA e 5-HT, do L.C.R. através do Teste do Probenecide no paciente P.S... (obs.nº 3).

	PROBENECIDE ($\mu\text{g/ml}$)	H.V.A. ($\mu\text{g/ml}$)	5-H.I.A.A. ($\mu\text{g/ml}$)
antes	-	112 ± 19	15,0
LCR após	$21,6 \pm 3,8$	197 ± 22	$73,0 \pm 21$
Δ aumento ($\mu\text{g/ml}$)		85	58
relação dos Δ aumentos ($\Delta\text{H.V.A.} / \Delta\text{5-H.I.A.A.}$)		1,47	

Em todos os casos estudados existe uma redução da taxa de renovação da serotonina líquórica, como pode ser constatado pelas variações da dosagem do seu catabólito o 5-H.I.A.A., antes e após a infusão de probenecide, bem evidenciada pelo gradiente de aumento. Além disso, o nível de serotonina basal também se encontra diminuido em todos os casos.

No que se refere a dopamina, apenas o paciente P.S... (obs. nº 3) apresenta níveis basais normais. No entanto, se analisarmos os gradientes de aumento, antes e após probenecide, do H.V.A. constata-se uma diminuição do "turn-over" dessa monoamina em todos os casos estudados.

O cálculo da relação entre os gradientes de aumento H.V.A./5-H.I.A.A. mostra um desequilíbrio da balança dopamina/serotonina em prol da dopamina, na observação nº 2 (R.B...).

5. *conclusões da literatura:*

5.1. no indivíduo normal: Os métodos de separação e dosagem das monoaminas cerebrais e de seus catabólitos (WATERBURY e PEARCE, 1972; BERTILSSON e PALMER, 1973; BOWERS, 1974; DZIEZIC e GITLOW, 1974) bem como de suas origens respectivas no L.C.R., já estão bem estabelecidos (NEF *et al.*, 1964; BULAT e SUPEK, 1968a, 1968b; MOIR, 1970; CURZON *et al.* 1971; PAPESCHI *et al.*, 1971; FORN, 1972; SCHUBERT, 1974; GARELIS e SOURKES, 1973 1974). É conhecido, que em condições normais, fisiológicas, o HVA o 5-HIAA e o MHPG (3-metoxi, 4-hidroxifeniletileneglicol, catabólito da noradrenalina) se originam exclusivamente do metabolismo das monoaminas cerebrais. Assim, as suas dosagens respectivas no LCR refletem o grau de funcionamento dos diferentes sistemas monoaminérgicos do SNC. No que se refere à dopamina, a principal via de degradação é a que conduz a formação de HVA (derivado ácido, 30 ng/ml) enquanto que

a via metabólica que conduz a formação do derivado alcoólico, o MHPE (3-metoxi, 4-hidroxifeniletanol) é nítidamente minoritária (<1,5 ng/ml) (WILK, 1973).

A serotonina produz apenas a formação de um catabólito ácido o 5-HIAA.

No homem, o processo de colheita habitual do liquor é a punção lombar. Ao nível dessa região, as concentrações de HVA e de 5-HIAA são respectivamente 9 e 5 vezes menores que as observadas ao nível do LCR ventricular (RENAUD, 1974) (cf. Quadro XVI).

Quadro XVI: Concentração média de H.V.A. e de 5-H.I.A.A. no liquor ventricular, cisternal e lombar do homem, segundo MOIR et al., 1970 (mo dificado).

Origem do L.C.R.	H.V.A.		5-H.I.A.A.	
	ng/ml $\pm$ 1DP	nº	ng/ml $\pm$ 1DP	nº
LCR ventricular	466 $\pm$ 163	18	105 $\pm$ 49	20
LCR cisternal	185	1	85	1
LCR lombar	53 $\pm$ 37	11	19 $\pm$ 4	21

nº = número de indivíduos estudados, DP = desvio padrão

A produção medular de DA é insignificante. Desta forma, po de-se concluir que o HVA do LCR é quase que inteiramente de origem cerebral e mais particularmente estriatal (SOURKES, 1973). O 5-HIAA, por outro lado, proven essencialmente do metabolismo medular (GAREL LIS e SOURKES, 1973, 1974) e mais particularmente dos agrupamentos ce lulares da coluna intermédialateral e póstero-lateral do corno anterior, onde se encontram concentradas as terminações serotoniné-

gicas e noradrenérgicas (HILLARP et al., 1966; BULAT et al., 1974).

O probenecide (ácido para- (d-n-propil-sulfamil)-benzoico, Benemide^R, Lab. Théraplix) provoca a inibição dos mecanismos de transporte ativo dos catabólitos ácidos orgânicos para fora do SNC (NEFT et al. 1964, 1967; REID et al., 1968).

Alguns pontos obscuros sobre a fisiologia das aminas biogênicas limitam em parte a interpretação do Teste do Probenecide (RENAUD, 1974); dentre eles, é imperativo enfatizar:

1º. *fatores fisiológicos, em particular as eventuais variações inter-indivíduals, tais como: a) os mecanismos de transporte ativo e o de difusão simples dos ácidos orgânicos ao nível do SNC; b) a velocidade de passagem dos catabólitos entre o parenquima nervoso e o LCR circunvizinho; c) o gradiente de concentração ventrículo-lombar do HVA e do 5-HIAA; d) o tempo gasto para o transporte dos catabólitos desde a grande cisterna até o fundo de saco dural lombar; e) o volume total e a taxa de renovação ou secreção do LCR.*

2º. *a existência de pontos obscuros no que tange ao metabolismo das monoaminas no homem.*

3º. *os problemas de especificidade suscitados pela utilização de uma molécula farmacologicamente ativa.*

Apesar das limitações inerentes ao teste, a prova do probenecide representa, atualmente, o melhor método para se estudar, "in vivo", o metabolismo das monoaminas, DA e 5-HT, nas doenças do SNC.

5.2. na síndrome de Shy-Drager: O Teste do Probenecide foi raramente utilizado pelos autores que estudaram a síndrome de Shy-Drager. As taxas de renovação do 5-HIAA se encontram sempre diminuídas, enquanto que a redução das taxas de renovação do HVA é função da gravidade da sintomatologia extrapiramidal associada (RENAUD, 1978, comunicação pessoal).

Nas duas observações anatomo-clínicas de síndrome de Shy-Drager relatadas por SCHÖBER et al., em 1975, a degeneração da coluna intermédialateral da medula foi correlacionada com a baixa concentração de 5-HIAA encontrada no liquor desses pacientes.

6. conclusões pessoais:

Apesar das limitações do Teste do Probenecide e após as considerações sobre a origem dos catabólitos, HVA e 5-HIAA, do LCR, e os trabalhos experimentais sobre as formações autonômicas medulares (HILLARP et al., 1966; BULAT et al., 1974) corroborados pelas constatações feitas na síndrome de Shy-Drager, é possível concluir que a diminuição das concentrações líquóricas basais do 5-HIAA e a redução na sua taxa de renovação, observada em nossos pacientes, reflete, de maneira indireta, uma hipofunção serotoninérgica secundária a degeneração neuronal da coluna intermédialateral medular.

O distúrbio do metabolismo da DA, observado em nossos pacientes, mormente no que se refere a taxa de renovação do HVA, é correlacionado com os graus de intensidade diferente da síndrome parkinsoniana, que classicamente se associa a doença de Shy-Drager. Em particular, na observação nº 3 (P.S...) onde os sintomas extrapiramidais eram discretos quando da realização do Teste (*os níveis basais de HVA são normais, mas a sua taxa de renovação é nitidamente inferior à do grupo controle*).

II. Estudo dos mecanismos de controle da respiração

A interrelação estreita entre a função respiratória e a função autonômica, assim como a proximidade existente entre as formações neuronais respiratórias e vegetativas ao nível do tronco cerebral (*ponte e medula oblonga*), nos fizeram optar pelo estudo sistemá

tico de certos mecanismos de controle da ventilação com o objetivo de aprofundar o conhecimento da fisiopatologia da síndrome de Shy-Drager. Essa diretriz foi inspirada em raros relatos publicados na literatura que faziam alusão à distúrbios da ventilação pulmonar em vigília, durante o sono e quando das provas de clinorortostatismo em pacientes com síndrome de Shy-Drager.

Finalmente, com o estudo da reatividade dos centros respiratórios bulbares ao Teste do CO_2 , bem como da reatividade dos motoneurônios respiratórios ao Teste de pressão de oclusão, tentar-se-á abordar o problema do diagnóstico topográfico da lesão responsável pelo distúrbio da ventilação.

a) ESTUDO POLIGRAFICO DA ADAPTAÇÃO POSTURAL DA RESPIRAÇÃO

1. *objetivo*: Através das modificações da respiração, induzidas pelas variações da postura, tentamos estudar a influência das modificações cardiovasculares posturais sobre a ventilação pulmonar.

2. *material e método*: Foram estudadas as variações posturais da ventilação pulmonar em um grupo de 4 indivíduos normais, dentre o pessoal médico e de enfermagem do Serviço (2 homens e 2 mulheres, cujas idades variavam entre 26 e 48 anos) e nossos 3 pacientes.

O estudo poligráfico da respiração sobre mesa basculante comportou:

1. *registro dos débitos aéreos instantâneos e os volumes correntes, inspiratório e expiratório por pneumotacografia (Pneumotachograph Godart Statham) e, por integração a ventilação minuto, e a frequência respiratória, e*

2. *a concentração instantânea de CO_2 no ar expirado através da capnografia por infra-vermelho (Capnograph Mark II Gould-Godart)*

Esse estudo poligráfico era acompanhado pelo registro contínuo da frequência cardíaca (cardiotacômetro tipo 9857 acoplado ao poligrafo Beckmann Dynograph R 411) e da pressão arterial sistêmica (esfigmomanometria).

Após 15 minutos de repouso clinostático, quando os parâmetros fisiológicos já se encontravam estabilizados, procede-se às provas posturais. No grupo de indivíduos normais realiza-se um basculamento da mesa a 90° , aí permanecendo durante 5 minutos sob registro contínuo das variáveis fisiológicas (*salvo a pressão arterial que era medida a intervalos de 1 minuto*). Logo após, retorna a posição clinostática de repouso, aí permanecendo até o retorno das condições básicas, quando então se procede a uma prova de Trendelenburg a -30° , durante 5 minutos, sob controle dos parâmetros fisiológicos. Em seguida retorna a posição de repouso e a prova termina.

Nos pacientes a prova é realizada da mesma maneira, só que em três etapas: basculamentos de 45° e de 90° , e Trendelenburg de -30° .

A análise das variações posturais da ventilação pulmonar é feita de maneira qualitativa, a procura de hipopnéias e apnéias, e de maneira quantitativa, através da comparação entre a média dos valores obtidos para cada parâmetro, em clinostatismo, e para cada postura, por períodos de 1 minuto. Os dados coletados são representados graficamente através da percentagem de variação em relação ao período de repouso.

3. *resultados normais*: As variações posturais da ventilação pulmonar obtidas no grupo controle estão representadas na Figura 38. Pode-se observar que a manutenção do ortostatismo provoca:

1. *um aumento do volume corrente (até 22%), mais significativo a partir do 1º minuto de manutenção da postura,*

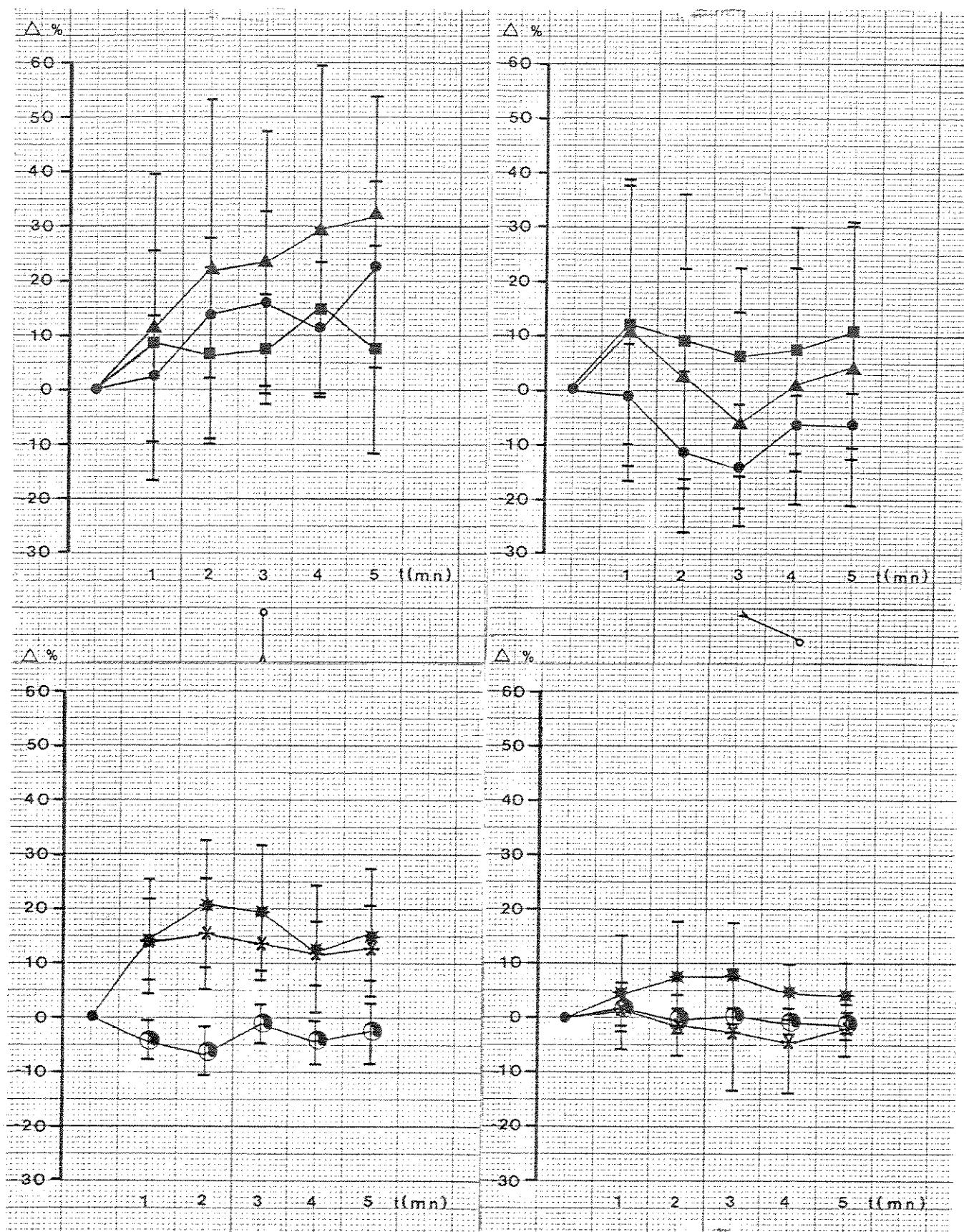


Figura 38: Variações posturais, ventilatórias e cardiovasculares, em um grupo de 4 indivíduos normais.

●: volume corrente; ▲: ventilação minuto; ■: frequência respiratória

○: pressão arterial diastólica

2. uma aceleração da frequência respiratória (de 8% até 15%),
3. um aumento da ventilação minuto (de 11% até 33%), em relação ao tempo de permanência em ortostatismo,
4. com relação aos parâmetros cardiovasculares, registra-se uma discreta diminuição da pressão arterial sistólica (-3,6%) e um aumento da pressão arterial diastólica (média de 16,4%) e da frequência cardíaca (média de 13,4%).

Por seu turno, a manutenção do Trendelenburg de -30° , provoca:

1. uma diminuição progressiva do volume corrente, do início ao fim do período da prova (até -14%), em relação ao período de repouso,
2. uma aceleração da frequência respiratória (da ordem de 6% a 12%),
3. um aumento da ventilação minuto durante o 1º minuto da prova, seguindo-se uma diminuição progressiva até o 3º minuto (-6%), retornando a aumentar discretamente no final da prova.
4. no que se refere aos parâmetros cardiovasculares registra-se um discreto aumento da pressão arterial diastólica que se acompanha de uma bradicardia também discreta, enquanto que a pressão arterial sistólica permanece praticamente inalterada.

4. resultados obtidos nos pacientes: Para melhor compreensão dos distúrbios da ventilação observados nos nossos pacientes, os diferentes parâmetros ventilatórios foram desmembrados e apresentados separadamente, juntamente com a média de variação observada no grupo controle.

Qualitativamente, a paciente E.F... (observação nº 1) apresenta uma respiração regular em clinostatismo e não se registra hipopnéia ou apnéia em ortostatismo ou quando do retorno ao clinostatismo. Do ponto de vista quantitativo, observa-se que o volume cor

rente aumenta nos dois primeiros minutos da prova, sobretudo quando a angulação do basculamento é mais intensa (90°), mas, ao contrário do grupo controle, diminui progressivamente com a manutenção do ortostatismo (cf. Figura 39). A taquipnéia é manifesta quando o ortostatismo é reduzido (45°). Ao contrário, quando se aumenta o ângulo de ortostatismo (90°) registra-se uma bradipnéia, significativa se comparada à observada no grupo controle (cf. Figura 40). Com a ventilação minuto observa-se praticamente a mesma coisa ou seja, a acentuação do basculamento de 45° para 90° provoca o aparecimento do distúrbio ventilatório (cf. Figura 41).

No que se refere aos parâmetros cardiovasculares observa-se a hipotensão ortostática a pulso fixo (cf. Figura 45).

A prova de Trendelenburg (-30°), ao contrário do grupo controle, provoca uma discreta diminuição do volume corrente (cf. Figura 42). A frequência respiratória se lentifica, sobretudo nos 2 primeiros minutos de manutenção da postura (cf. Figura 43). Em seguida ela se acelera, mas nitidamente à níveis inferiores as do grupo controle. A ventilação minuto praticamente segue o mesmo comportamento postural (cf. Figura 44).

Com relação aos parâmetros cardiovasculares (cf. Figura 45) registra-se uma discretíssima elevação da pressão arterial sistólica, uma diminuição da diastólica e a inalterabilidade da frequência cardíaca.

Conclusão: As provas posturais respiratórias desencadeiam um distúrbio dos diversos parâmetros ventilatórios estudados.

No paciente R.B... (observação nº 2) o teste foi realizado quando o paciente já se encontrava sob tratamento pela ciproheptadina. Qualitativamente, a acentuação da prova de ortostatismo (90°)

provoça o aparecimento de um ritmo respiratório irregular e uma única apnéia, do tipo central, com duração de 5 segundos. Do ponto de vista quantitativo observa-se que o volume corrente diminui na prova de "tilting" reduzido (45°). O ortostatismo a 90° provoca um aumento do volume corrente durante os 2 primeiros minutos da prova, para, em seguida, diminuir progressivamente até o final da mesma (cf. Figura 39). A frequência respiratória, variável, não segue o padrão registrado no grupo controle, embora o aumento do ângulo de "tilting" (90°) desencadeie uma taquipnéia persistente a partir do 3º minuto até o final da prova (cf. Figura 40). Com relação a ventilação minuto é de se salientar que o aumento do ângulo de basculamento a 90° provoca um aumento significativo durante os 3 primeiros minutos da prova, diminuindo rapidamente em seguida até o final da mesma (cf. Figura 41).

No que tange os parâmetros cardiovasculares observa-se uma hipotensão arterial ortostática a pulso variável que se acentua com a majoração do ângulo de basculamento (cf. Figura 46).

A prova de Trendelenburg a -30° provoca um aumento importante do volume corrente (cf. Figura 42). Nota-se, no entanto, sua grande variabilidade no decorrer da prova. A bradipnéia é manifesta, sobretudo no 3º e último minuto da prova (cf. Figura 43). A ventilação minuto se mantém a níveis elevados durante toda a duração da prova, sobretudo no seu início (cf. Figura 44).

No que se refere aos parâmetros cardiovasculares não se observa diferenças significativas em relação ao grupo controle. (cf. Figura 46).

Conclusão: Distúrbio do controle postural da respiração.

No paciente P.S... (observação nº 3), registra-se em repouso, em clinostatismo, um ritmo respiratório irregular. Ao "tilting"

a 45° observa-se um aspecto gráfico "em fusão" da respiração e o aparecimento de 5 hipopnéias cuja duração média é de 8,6 segundos (valores extremos: 6 e 15 segundos). Quantitativamente observa-se que o volume corrente aumenta significativamente, respondendo de maneira adequada a acentuação do ortostatismo (de 45° para 90° , cf. Figura 39). Contrariamente, a bradipnéia se acentua com a majoração do ângulo de basculamento da mesa (cf. Figura 40). A ventilação minuto diminui fortemente em ortostatismo (cf. Figura 41).

Os parâmetros cardiovasculares refletem a hipotensão arterial ortostática a pulso variável que se acentua quando do aumento do ângulo de "tilting" (cf. Figura 47).

A prova de Trendelenburg a -30° provoca uma diminuição do volume corrente (cf. Figura 42) que é acompanhado de uma taquipnéia acentuada (cf. Figura 43) se reduzindo no final da prova. A ventilação minuto se mantém elevada de forma variável até o 3º minuto da prova (cf. Figura 44).

Os parâmetros cardiovasculares permanecem praticamente inalterados durante toda a prova (cf. Figura 47).

A análise qualitativa dos traçados, nos períodos de repouso entre as provas posturais, permitiu observar entre as duas provas ortostáticas (45° e 90°) uma regularização parcial do ritmo respiratório, sobretudo a partir do 4º minuto de repouso pós-prova. Três hipopnéias foram então registradas cuja duração variava entre 7 e 10 segundos.

Durante a prova ortostática a 90° a respiração se torna lenta, irregular e de grande amplitude. Não foram registradas hipopnéias nem apnéias. O aparecimento de uma lipotímia nos obrigou a interromper a prova no 2º minuto. De retorno ao clinostatismo observa-se a regularização da ventilação. Durante os 15 minutos seguintes são

registradas 9 hipopnéias cuja duração média é de 9 segundos (valores extremos: 6 e 17 segundos).

Durante a prova de Trendelenburg a -30° o ritmo respiratório se torna irregular, registrando-se 3 hipopnéias cuja duração média é de 6,33 segundos (valores extremos: 6 e 7 segundos). O retorno a posição de repouso melhora a qualidade da ventilação se bem que 4 hipopnéias foram registradas cuja duração média é de 10 segundos (valores extremos: 7 e 13 segundos).

Conclusão: Distúrbio da ventilação pulmonar, em clinostatismo e nas provas posturais.

5. *conclusões da literatura*:

5₁. no indivíduo normal: Desde o trabalho pioneiro de LILJES TRAND e WOLLIN (1913) e de seus seguidores (TURNER, 1927; HAMILTON *et al.*, 1932; MAIN, 1937; MC MICHAEL, 1938; FRANSEN e HELLEBRANDT, 1943) tornou-se clássica a noção da modificação da ventilação pulmonar em função da postura adotada, bem representada nos nossos diagramas das variações posturais do grupo controle. Não mecerendo portanto maiores descrições.

5₂. na síndrome de Shy-Drager: CHOKROVERTY *et al.* (1978) foram os únicos a descreverem os distúrbios do controle postural da respiração na síndrome de Shy-Drager. Nos quatro casos descritos foram registradas apnéias e hipopnéias periódicas quando o ângulo de basculamento da mesa passava de $+30^{\circ}$ para $+60^{\circ}$. As apnéias tinham uma duração de 5 a 10 segundos e se acompanhavam pela ausência de atividade EMG nos músculos intercostais. As hipopnéias, cuja duração era bem maior (8 a 22 segundos) estavam associadas a uma diminuição da atividade EMG ao nível dos musculos intercostais. O volume corrente aumentava discretamente e se acompanhava de bradipnéia.

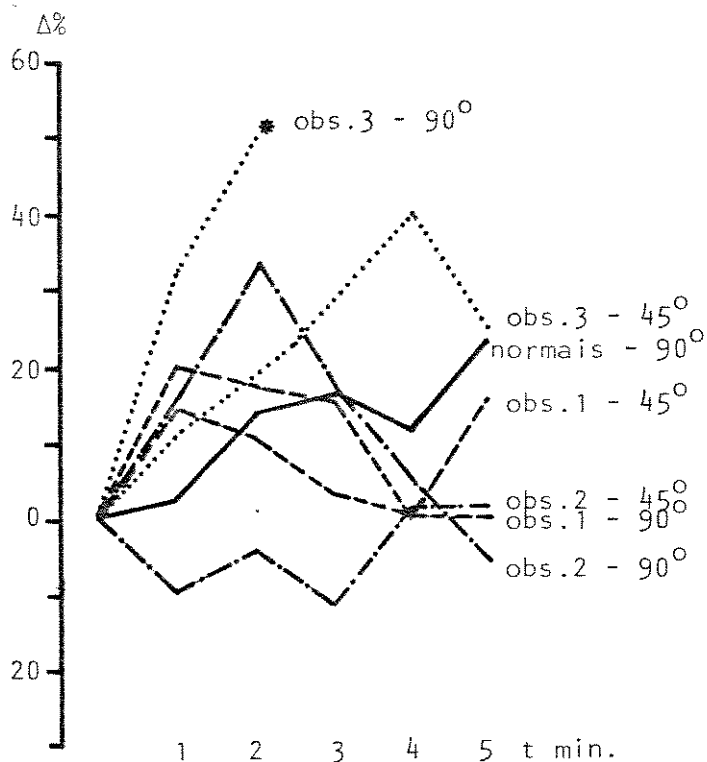


Figura 39: Modificações do volume corrente induzidas pelo ortostatismo a 45° e a 90° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.nº1 (---), na obs.nº2 (-.-.-) e na obs.nº3 (.....).

*: episódio sincopal.

$\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso

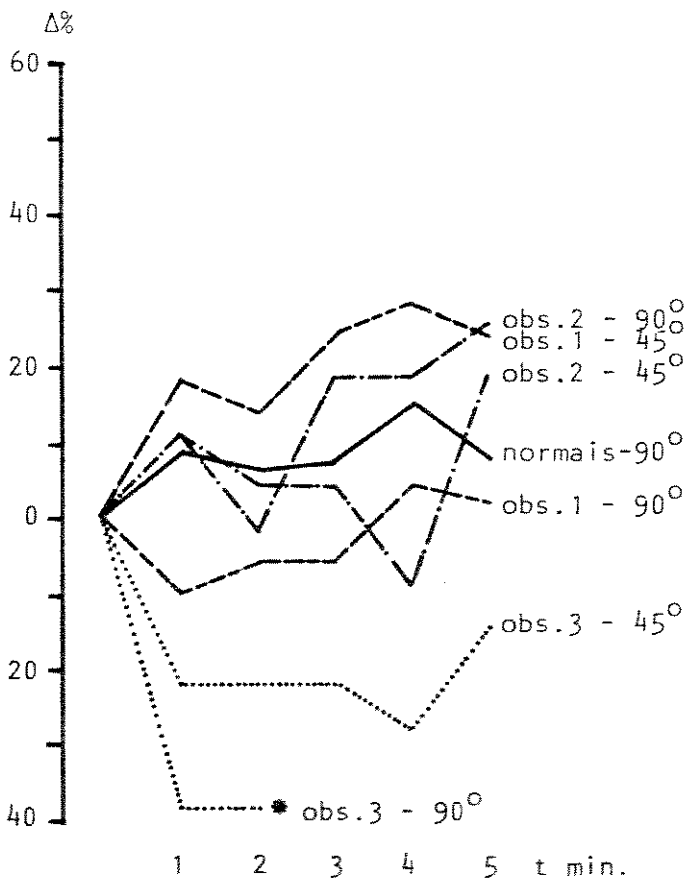


Figura 40: Modificações da frequência respiratória induzidas pelo ortostatismo a 45° e a 90° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.nº1 (---), na obs.nº2 (-.-.-) e na obs.nº3 (.....).

*: episódio sincopal.

$\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso.

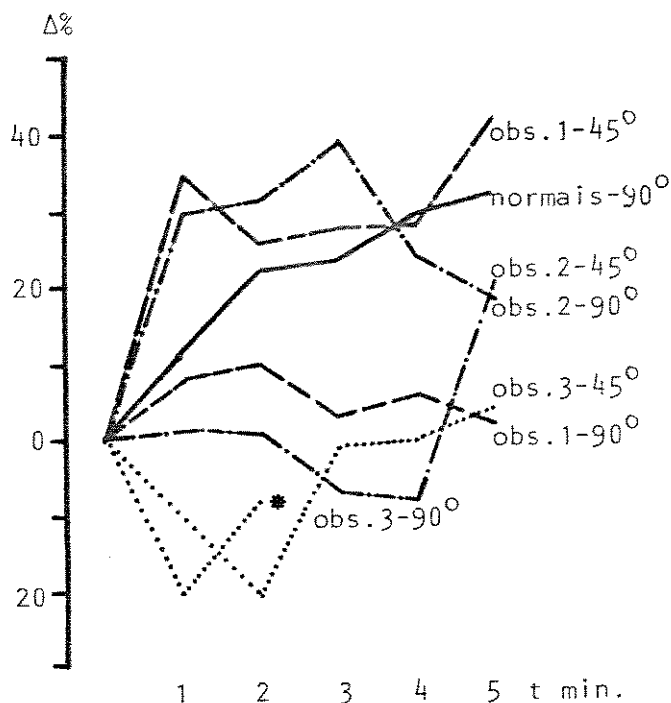


Figura 41: Modificações da ventilação minuto induzidas pelo ortostatismo a 45° e a 90° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.1 (---), na obs.2 (-.-.-) e na obs.3 (...).

*: episódio sincopal
 $\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso

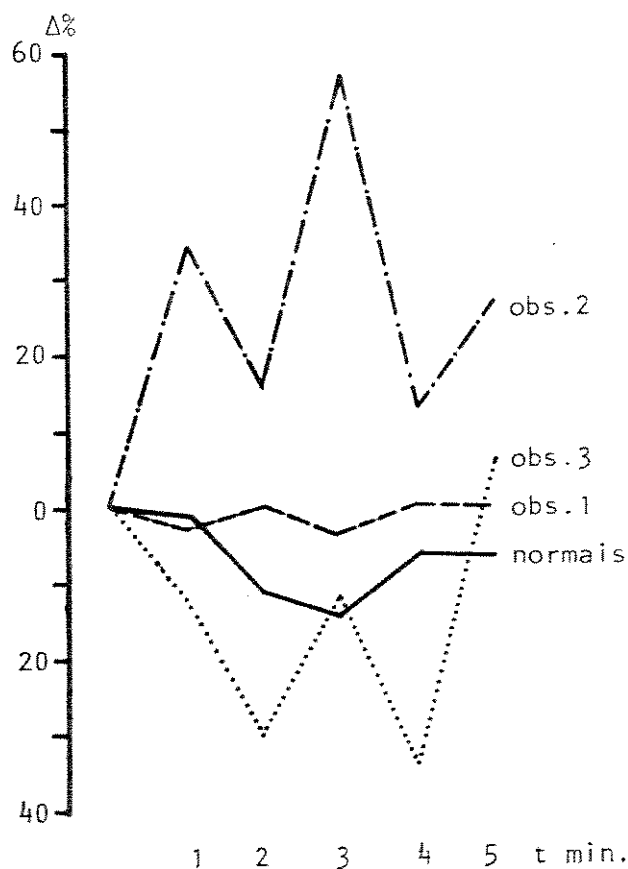


Figura 42: Modificações do volume corrente induzidas pela prova de Trendelenburg a -30° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.1 (---), na obs.2 (-.-.-) e na obs.3 (...).

$\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso

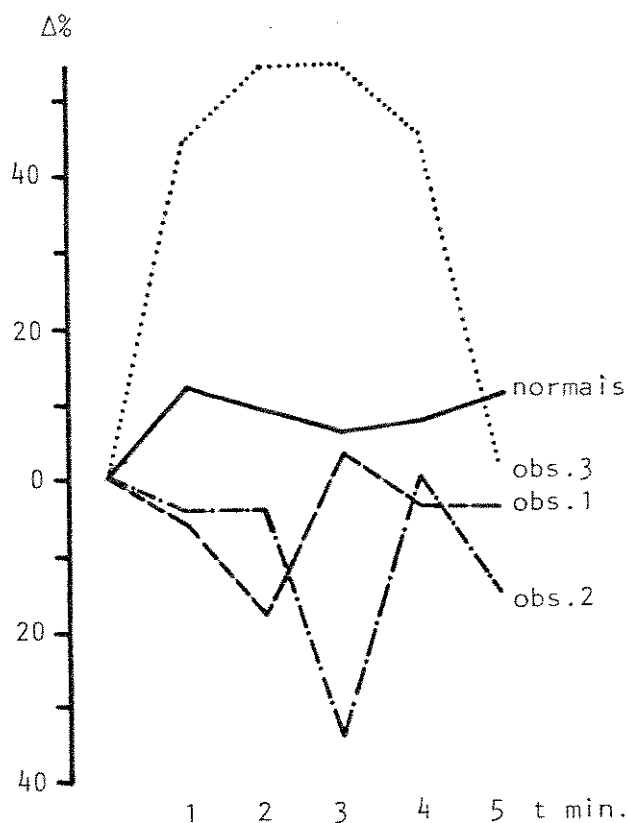


Figura 43: Modificações da frequência respiratória induzidas pela prova de Trendelenburg a -30° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.1 (---), na obs.2 (----) e na obs.3 (....). $\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso.

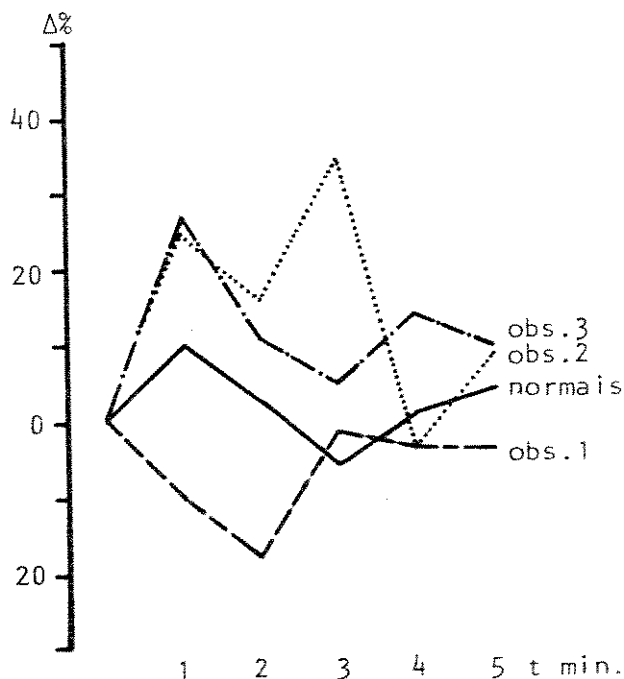


Figura 44: Modificações da ventilação minuto induzidas pela prova de Trendelenburg a -30° em um grupo de indivíduos normais (—), na obs.1 (---), na obs.2 (----) e na obs.3 (....). $\Delta\%$: porcentagem de variação em relação ao período de repouso.

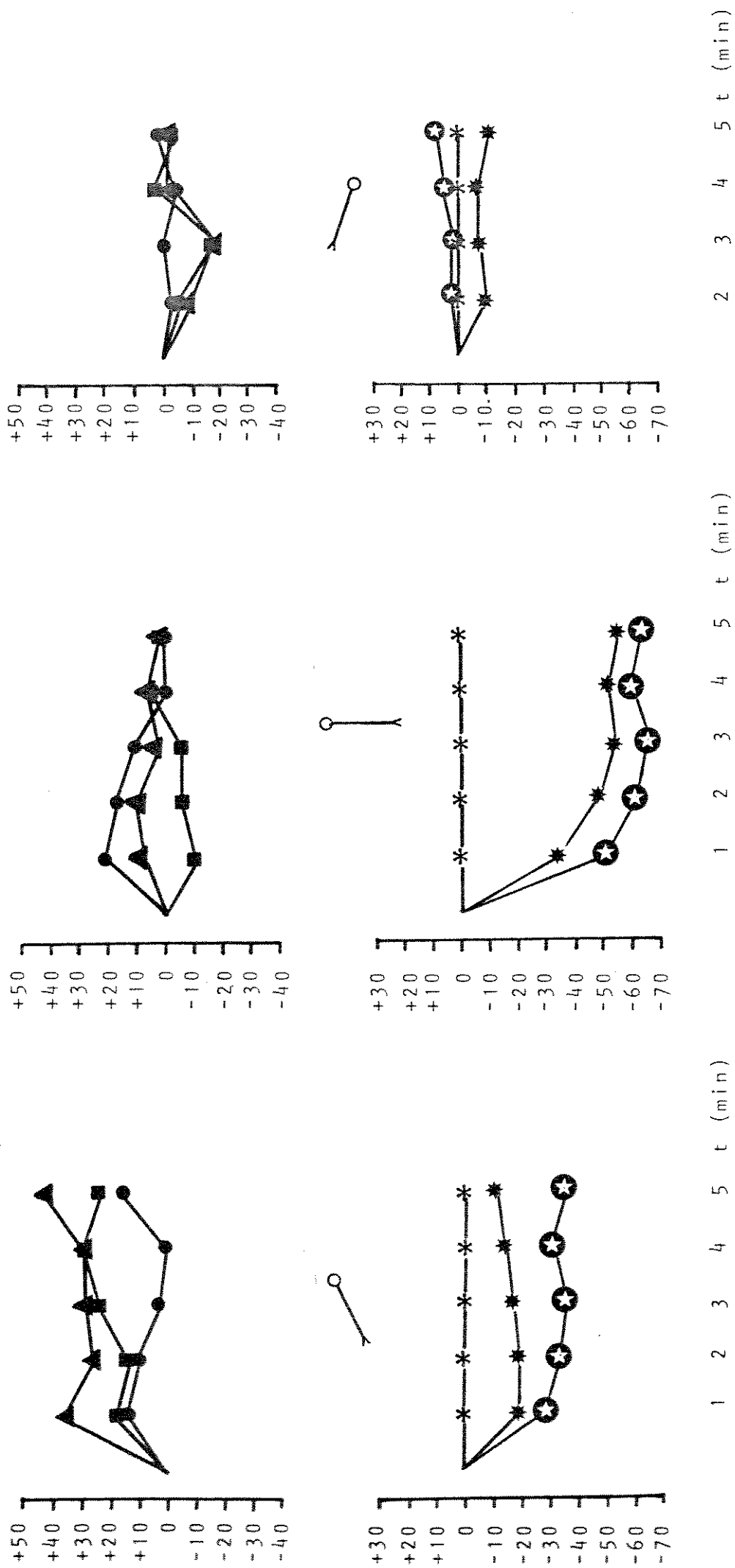


Figura 45: Variações dos parâmetros ventilatórios e cardiovasculares em função da postura na paciente E.F... (obs.nº1).
●: volume corrente; ■: frequência respiratória; ▲: ventilação minuto; ☆: pressão arterial sistólica;
★: pressão arterial diastólica; *: frequência cardíaca; Δ: porcentagem de variação em relação ao repouso

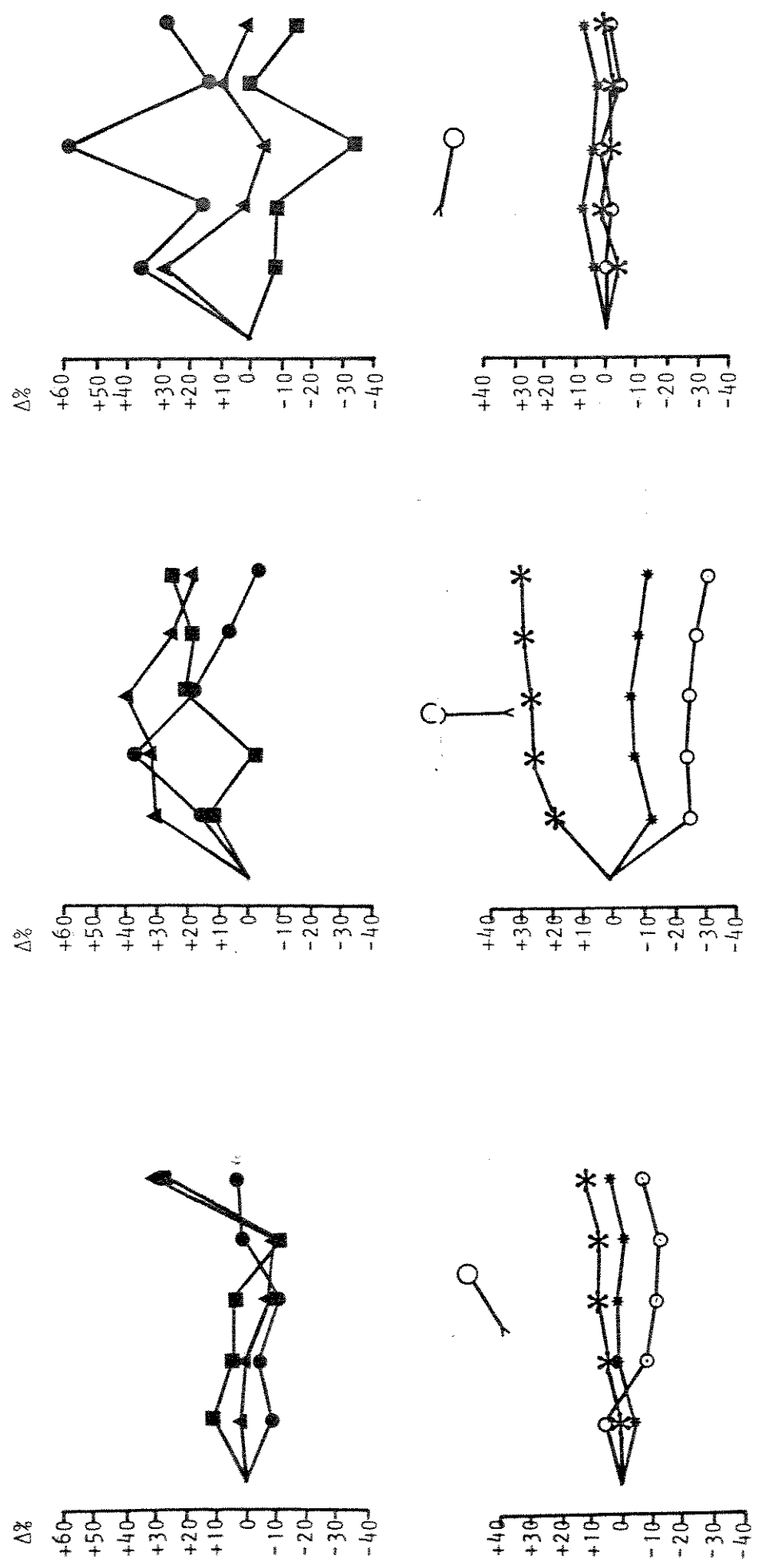


Figura 46: Variações dos parâmetros ventilatórios e cardiovasculares em função da postura no paciente R.B... (obs.nº2).
●: volume corrente; ■: frequência respiratória; ▲: ventilação minuto; ○: pressão arterial sistólica;
*: pressão arterial diastólica; *: frequência cardíaca; Δ%: porcentagem de variação em relação ao repouso.

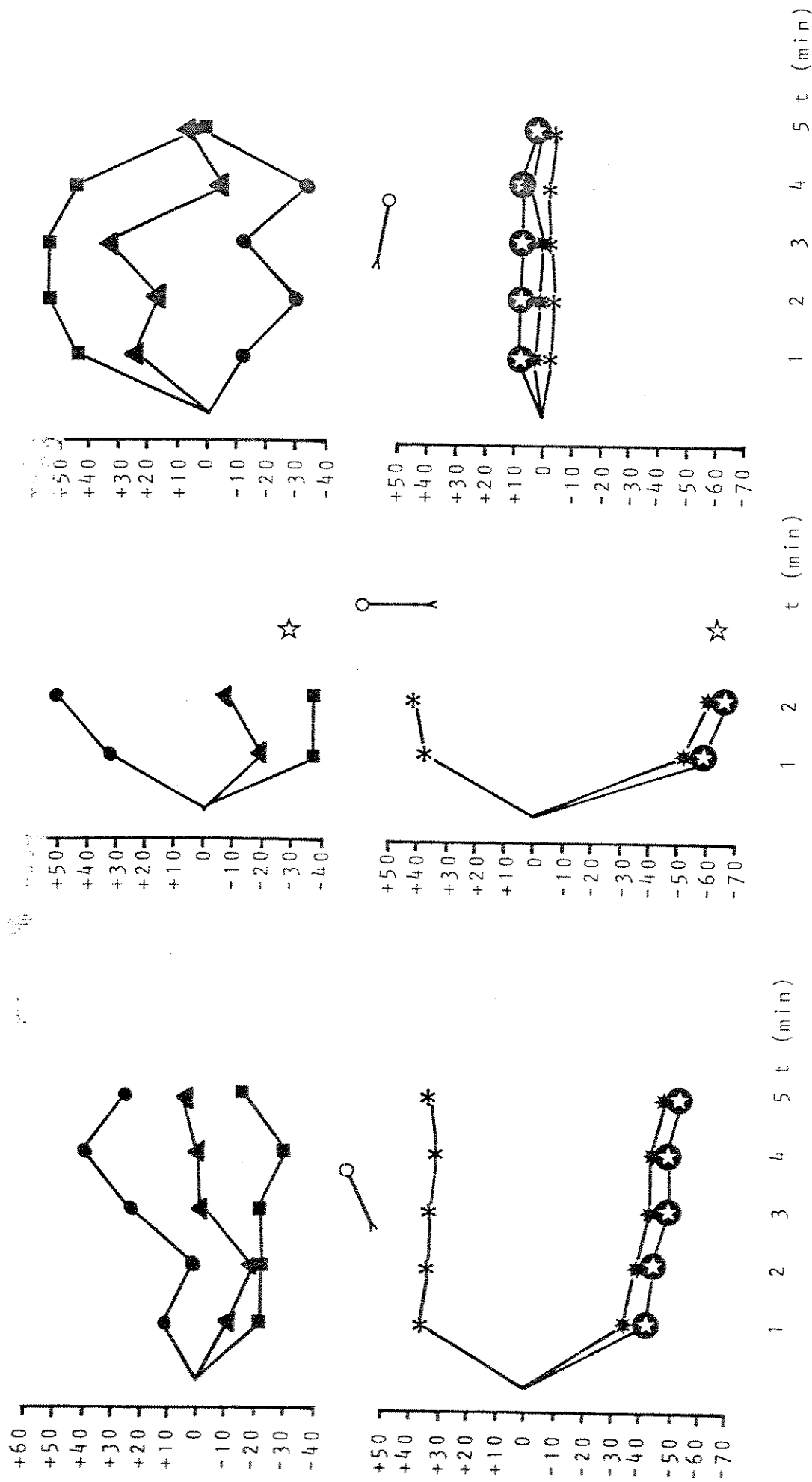


Figura 47: Variações dos parâmetros ventilatórios e cardiovasculares em função da postura no paciente P.S... (obs.nº3).
 ●: volume corrente; ■: frequência respiratória; ▲: pressão arterial sistólica; ☆: frequência cardíaca; *: pressão arterial diastólica; Δ: episódio sincopal; Δ%: porcentagem de variação em relação ao repouso.

As constatações anatomo-patológicas efetuadas em dois dos quatro pacientes do estudo (despopulação neuronal e astrocitose do tegmento pontino, atrofia dos núcleos da ponte) permitiram aos autores evocarem a hipótese de uma disfunção dos centros respiratórios bulbo-pontinos como origem dos distúrbios posturais da ventilação pulmonar. No entanto, e apesar dessas constatações anômicas, os autores não descartam formalmente a possibilidade de uma disfunção dos neurônios dos centros respiratórios sob o efeito da isquemia cerebral ortostática oriunda da queda da pressão arterial sistêmica.

6. conclusões pessoais:

Embora superponível, em linhas gerais aos resultados obtidos na literatura, não foram encontrados estudos detalhados como o que realizamos, sobretudo se levarmos em consideração o número de parâmetros funcionais ventilatórios e a utilização de grupo controle.

Todos os nossos pacientes estudados apresentam distúrbio da ventilação pulmonar quando das mudanças de postura. A gênese dessa disfunção respiratória postural não esta bem esclarecida.

É lógico que as modificações posturais desempenham papel preponderante na exteriorização dos distúrbios ventilatórios (exemplo típico é o constatado quando se aumenta o ângulo de basculamento da mesa, de 45° para 90°). Entretanto, cabe perguntar: quais são os fatores que intervem no desencadeamento dos distúrbio ventilatório postural? A alegação de que o distúrbio postural da respiração seria secundário à hipotensão ortostática, levando à disfunção isquêmica dos centros respiratórios, não encontra substrato nas nossas observações: 1º: porque na prova de Trendelenburg, onde

não se observa hipotensão postural nos casos estudados, persiste o distúrbio funcional da ventilação; 2º: quando da volta às condições clinostáticas de base é comum a constatação de alterações da função ventilatória (como é o caso do paciente P.S..., observação nº3 que apresentava hipopnéias e apnéias no período de repouso pós prova postural); 3º: as constatações de distúrbio da respiração durante o sono (vide estudo poligráfico da respiração durante o sono II.b) e 4º: as constatações anatômicas de lesões degenerativas difusas do tronco cerebral, como mencionado anteriormente, são sugestivas da hipótese de uma disfunção primariamente central.

Para finalizar, e com base no exposto, podemos concluir que o distúrbio da ventilação pulmonar em nossos pacientes, quando das mudanças de postura, provavelmente é secundário à lesões degenerativas primárias das formações neuronais bulbo-pontinas responsáveis pelo controle da respiração.

b) ESTUDO POLIGRAFICO DA RESPIRAÇÃO DURANTE O SONO

1. *objetivo*: O estudo poligráfico das funções ventilatórias durante o sono tem por objetivo aprofundar o estudo da fisiopatogenia do distúrbio do ritmo respiratório e corroborar a noção de uma disfunção do "comando central" da ventilação pulmonar na síndrome de Shy-Drager.

2. *material e método*: Devido a grande experiência do Serviço de Exploração Funcional do Sono (Prof. D. Kurtz, Clínica Neurológica Hospital Civil de Strasbourg) nós nos limitamos a estudar apenas os nossos 3 pacientes.

Os registros poligráficos nictemerais são realizados em uma peça calma não insonorizada; paciente em clinostatismo.

Os parâmetros ventilatórios registrados são: a medida dos débitos aéreos e os volumes, inspiratório e expiratório, determinação do CO₂ e os movimentos torácicos e abdominais, como anteriormente descrito (vide II.a).

Além do registro poligráfico da ventilação pulmonar, procedeu-se ao estudo das variações do ritmo sono-vigília através do registro da atividade elétrica cerebral comportando:

- a. o registro da atividade EEG através de 8 derivações (Fp_2-C_4 , C_4-O_2 , T_4-C_4 , C_4-Cz , $Cz-C_3$, C_3-T_3 , Fp_1-C_3 e C_3-O_1) em aparelho REEGA XVI Alvar;
- b. o registro da atividade EMG do músculo quadrado do mento através de um fio eletródio;
- c. registro dos movimentos oculares através de eletródios colados no ângulo externo das órbitas;
- d. registro dos movimentos corporais globais (actografo Alvar);
- e. registro da frequência cardíaca instantânea (cardiotacômetro tipo 9857).

O estudo dos hipnogramas é feito através da análise dos diferentes estados do sono, segundo por segundo, distinguindo-se segundo os critérios da classificação de RECHTSCHAFFEN e KALES (1968):

- estado de vigília
- estados I e II ou sono lento superficial
- estados III e IV ou sono lento profundo
- sono rápido (sono paradoxal ou sono REM).

Os diferentes eventos respiratórios são classificados segundo GASTAUT et al. (1965) em:

1. hipopnêias (quando a amplitude do volume inspiratório é inferior à 50% em relação à média de um período de 3 minutos em vigília calma e quando a duração é superior a 2 ciclos respiratórios);
2. apnéias centrais (quando existe uma parada simultânea do fluxo aéreo e dos movimentos tóraco-abdominais cuja duração é superior a 2 ciclos respiratórios);
3. apnéias obstrutivas (quando ocorre parada do fluxo aéreo persistindo, ou até aumentando a amplitude dos movimentos tóraco-abdominais cuja duração é superior a 2 ciclos respiratórios);
4. apnéias mistas (se iniciando como uma apnéia central e se continuando como uma apnéia obstrutiva, ou seja, uma retomada da cinética diafragmática sem retomada do fluxo aéreo).

Para cada paciente a contabilização dos eventos ventilatórios (número e duração) é feita em função de suas características semiológicas e por períodos de uma hora de sono. Em seguida procede-se ao cálculo de 3 índices (MANGIN, 1978):

1. Índice global das apnéias (número e duração global do conjunto de todas as apnéias para cada hora do sono total noturno);
2. Índice de apnéia específico para cada tipo semiológico de apnéia (número e duração para cada hora do sono total noturno);
3. Índice de hipopnéia (número e duração de todas as hipopnéias registradas durante cada hora do sono total noturno).

A duração de cada uma dessas variáveis é expressa através da média dos seus valores e do seu desvio padrão (cf. Figuras 48 e 49). Calculou-se ainda o tempo e a duração total de cada evento respiratório em relação à duração total do sono noturno (cf. Quadros XVII e XVIII).

3. resultados normais: O número máximo de apnéias "fisiológicas"

durante o sono noturno em indivíduos normais carece de determinação mais acurada. GUILLEMINAULT e NAVELET (1977) consideram como limite máximo da normalidade 30 apnéias por 8 horas de sono noturno (estudo realizado em um grupo de adultos jovens). Por outro lado, BLOCK et al. (1979) mostraram que o número de apnéias aumenta de maneira nítida nos indivíduos mais velhos, com uma predominância masculina evidente (51 apnéias em 12 homens contra 9 apnéias em 3 mulheres).

4. resultados obtidos nos pacientes: Nos nossos pacientes, apenas R.B... (observação nº2) se encontrava sob tratamento pela ciproheptadina.

Na paciente E.F... (observação nº1) foram registradas 20 apnéias durante o sono noturno (cf. Figura 48) que correspondem a 0,36% da duração total do sono (cf. Quadro XVII). As apnéias são predominantemente do tipo central (cf. Quadro XVIII).

O número de hipopnéias é importante (tanto no sono diurno como noturno, cf. Figura 48), correspondendo a 18,38% do tempo total do sono noturno (cf. Quadro XVII).

No paciente B.R... (observação nº2) que se encontrava sob tratamento (20 mg/dia de ciproheptadina) foram registradas 78 apnéias durante o sono noturno (cf. Figura 49), correspondendo a 1,6% da duração total do sono (cf. Quadro XVII). O predomínio das apnéias do tipo central é evidente (cf. Quadro XVIII).

O número de hipopnéias é menor do que o registrado na observação anterior (589 contra 131). Elas correspondem a 8,82% da duração do tempo total do sono noturno (cf. Quadro XVII).

No paciente P.S... (observação nº3) foram registradas 49 apnéias durante o sono noturno (cf. Figura 50). Elas correspondem a 5,1% da duração total do sono (cf. Quadro XVII). As apnéias

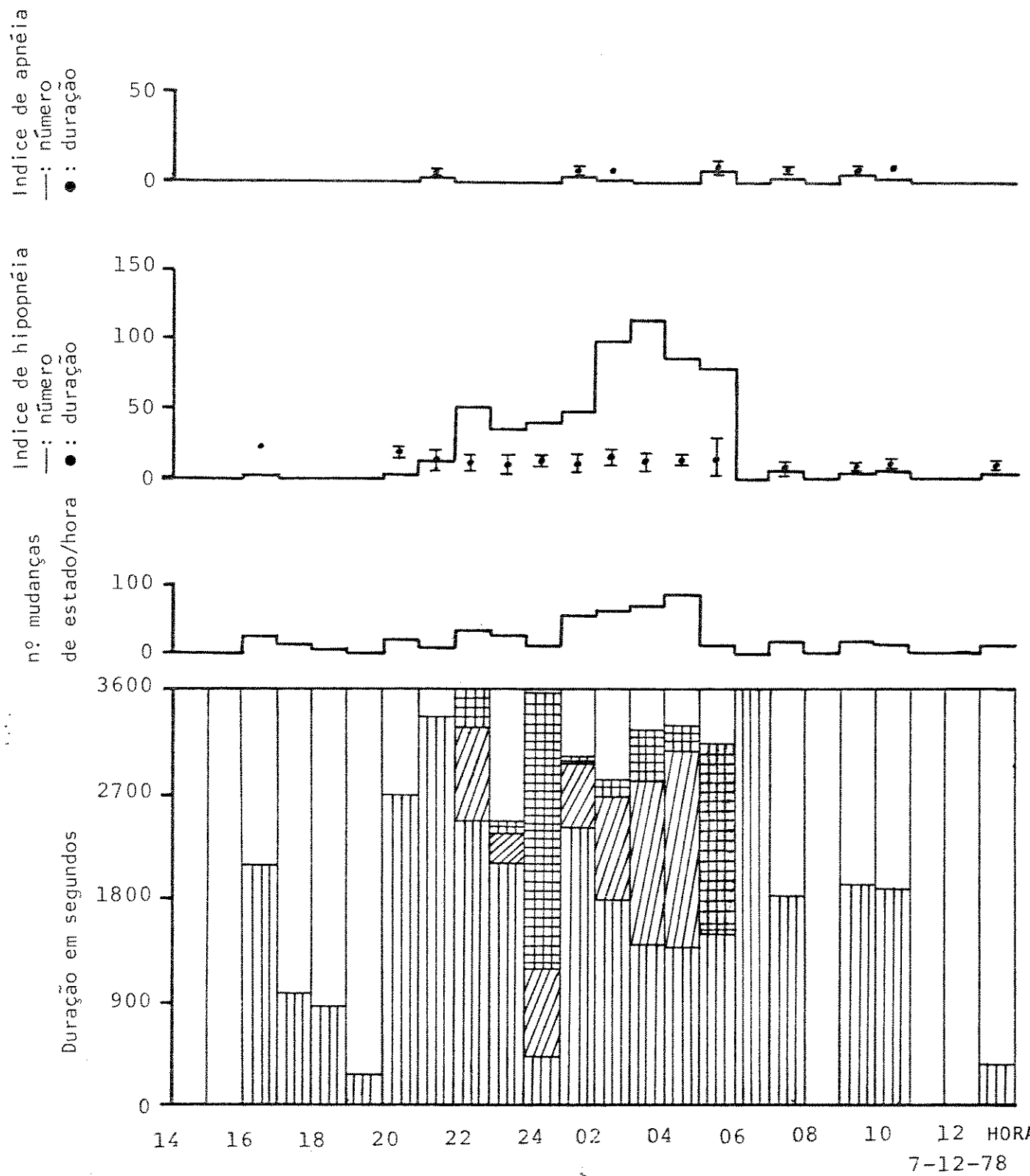


Figura 48: Poligrafia das variações nictemerais do ritmo sono-vigília e da respiração na paciente E.F... (observação nº1).

▤: estado I

▨: estado II

▩: estado III + IV

■: sono rápido (REM)

□: estado de vigília

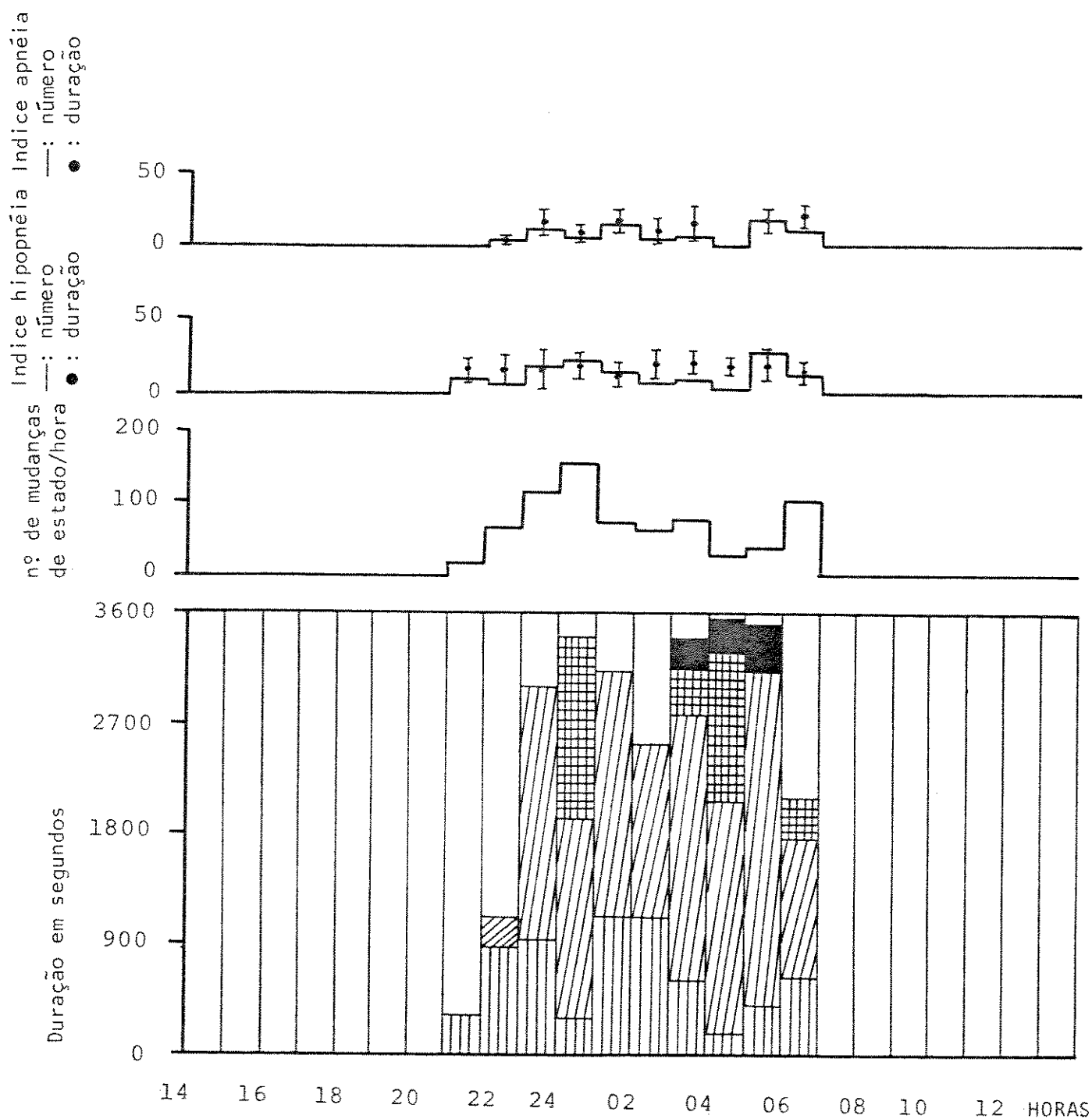


Figura 49: Poligrafia das variações nictemerais do ritmo sono-vigília e da respiração no paciente R.B... (observação nº2).

|||| : estado I
 |||| : estado III + IV
 |||| : estado de vigília
 |||| : estado II
 |||| : sono rápido (REM)

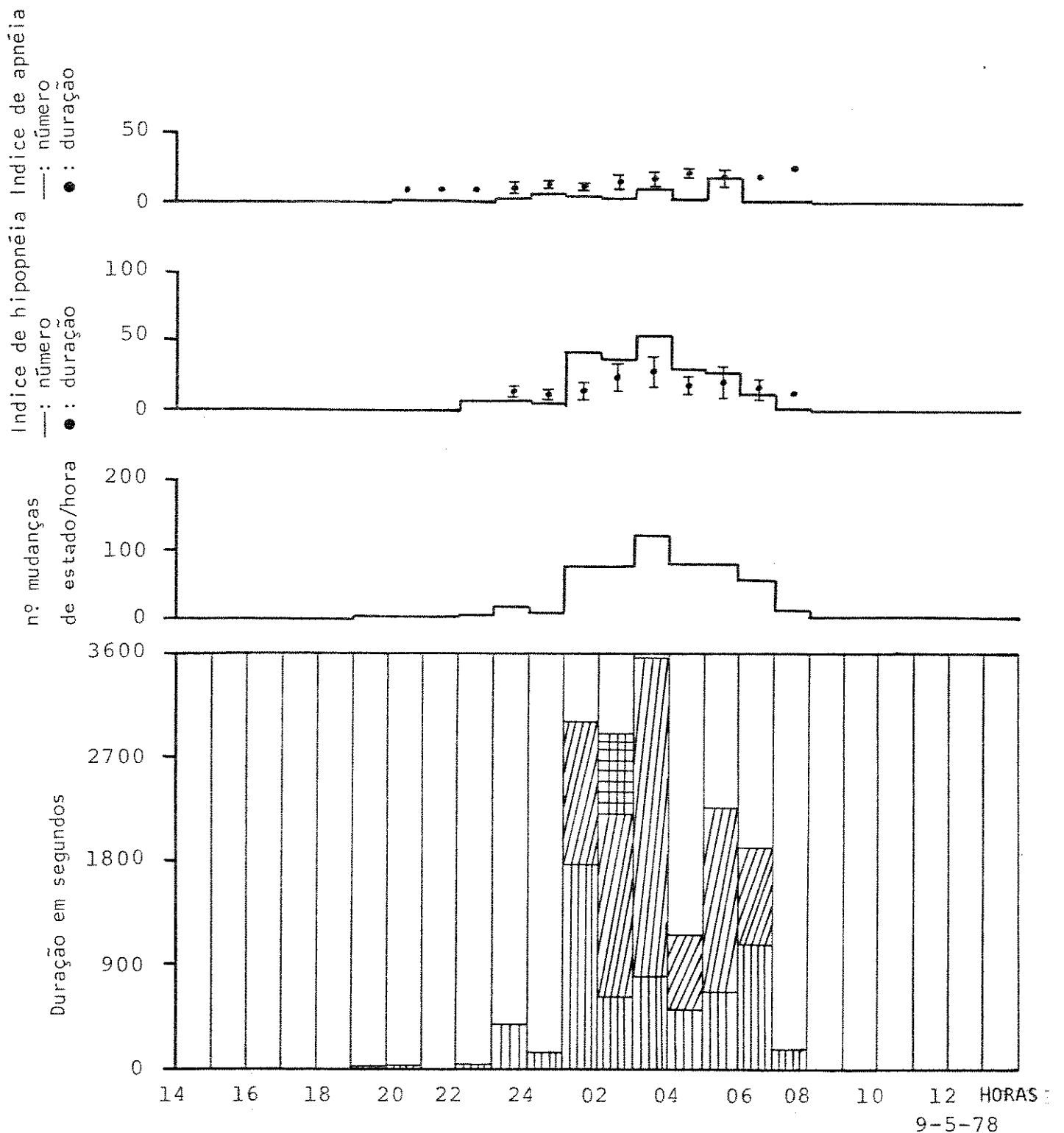


Figura 50: Poligrafia das variações nictemerais do ritmo sono-vigília e da respiração no paciente P.S... (observação nº3).

▤: estado I

▨: estado II

▩: estado III + IV

■: sono rápido (REM)

□: estado de vigília

Quadro XVII: Relação entre a porcentagem de tempo passado em apnéia e em hipopnéia e a duração total do sono noturno nos pacientes com síndrome de Shy-Drager.

	duração total do sono	tempo passado em hipopnéia - %	tempo passado em apnéia - %	número de hipopnéias	número de apnéias
E.F... (obs.nº1)	11 H 31 min 2 seg	7620 seg (18,38%)	151 seg (0,36%)	589	20
R.B... (obs.nº2)*	7 H 20 min 58 seg	2287 seg (8,82%)	1194 seg (4,6%)	131	78
P.S... (obs.nº3)	4 H 38 min 16 seg	4843 seg (30,70%)	810 seg (5,1%)	223	49

* paciente se encontrava sob tratamento por ciproheptadina (20 mg/dia) no momento da realização do teste.

Quadro XVIII: Porcentagem dos diferentes tipos semiológicos de apnéia em relação ao conjunto de todas as apnéias registradas durante o sono em pacientes com síndrome de Shy-Drager.

	número total de apnéias	apnéia central - %	apnéia obstrutiva - %	apnéia mista - %
E.F... (obs.nº1)	20	18 (90%)	2 (10%)	0
R.B... (obs.nº2) *	78	40 (51,28%)	30 (38,46%)	8 (10,26%)
P.S... (obs.nº3)	49	16 (32,65%)	32 (65,31%)	1 (2,04%)

*paciente se encontrava sob tratamento por ciproheptadina (20 mg/dia) no momento do teste.

do tipo obstrutivo predominam em relação aos outros diferentes tipos semiológicos (cf. Quadro XVIII). Essas apnéias sempre provocam uma superficialização do sono ou até mesmo o acordar. Freqüentemente elas se associam com arritmias cardíacas (cf. Figuras 51, 52, 53, 54 e 55). Muitas vezes elas aparecem de maneira agrupada ou intercaladas com hipopnéias.

Embora o número de hipopnéias seja menor do que na observação nº1 (589 hipopnéias contra 223) elas são de duração mais longa e ocupam 30,70% do tempo de duração do sono total (cf. Quadro XVII). Essas hipopnéias se apresentam freqüentemente de forma seriada esboçando as vezes a figura clássica do ritmo de Cheyne-Stokes. Elas podem ou não se associarem à arritmias cardíacas (cf. Figuras 56, 57 e 58). No entanto, cabe salientar que essas arritmias cardíacas não são apanágio único e exclusivo do sono tendo em vista que elas também podem ser registradas em vigília (cf. Figura 59).

5. conclusões da literatura:

A síndrome de apnéia do sono (SAS) foi estudada em várias entidades nosológicas e em particular na síndrome de Pickwick (GASIT et al., 1965; KURTZ et al., 1972, 1972a; GUILLEMINAULT et al., 1973; KRIEGER, 1975; KURTZ e KRIEGER, 1978, 1978a; MANGIN, 1978). Entretanto, a síndrome de apnéia do sono como sintoma associado da doença de Shy-Drager tem merecido pouca atenção por parte dos diferentes autores que se dedicaram a estudar a doença. CASTAIGNE et al. em 1977 e posteriormente CHOKROVERTY et al. em 1978 relataram apnéias e hipopnéias durante o sono em pacientes com síndrome de Shy-Drager. Elas freqüentemente se encontram associadas com arritmias cardíacas (o que explicaria as mortes súbitas desses pacientes durante o sono). Concomitantemente ISRAEL e MARINO (1977) relatavam obstrução das vias aéreas

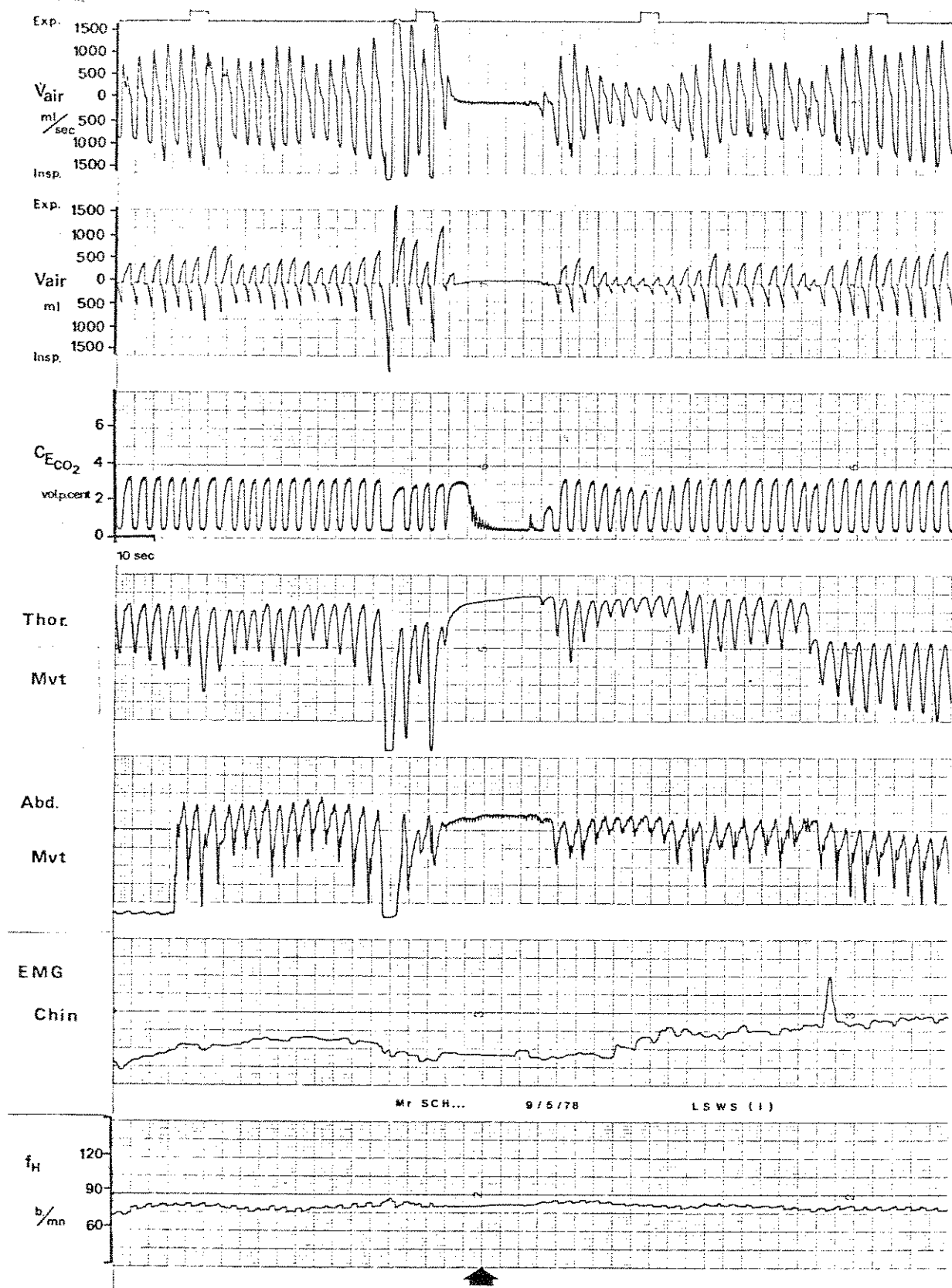


Figura 51: Registro de uma apnéia do tipo central durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Vair: débitos instantâneos, expiratório e inspiratório

Vair: volume corrente $C_{E}CO_2$: concentração de CO_2 no ar

expirado Thor. e Abd. Mvt.: movimentos torácico e abdominal

EMG chin: EMG do mento f_H : frequência cardíaca

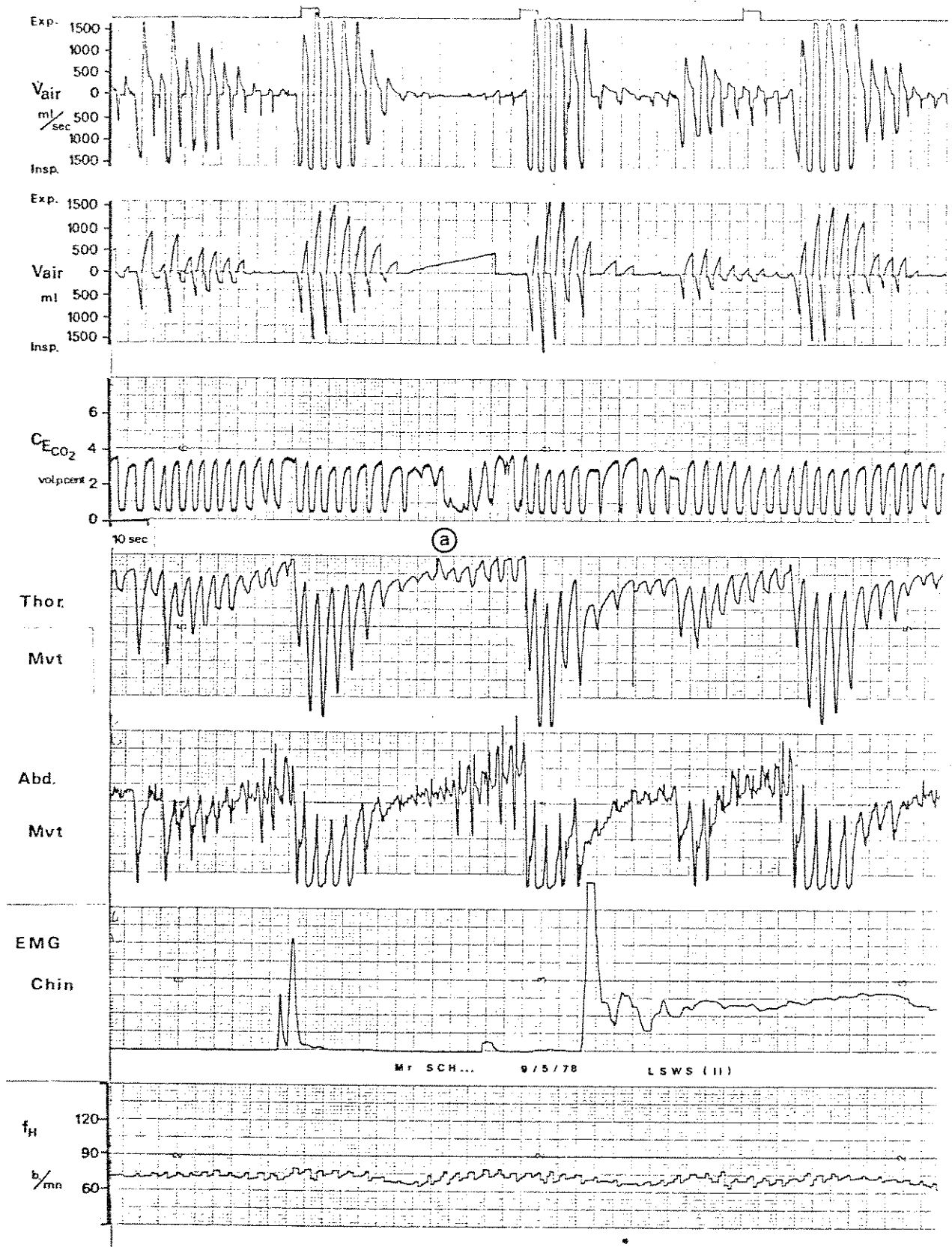


Figura 52: Registro de apnéia do tipo obstrutivo (A) e de hipopnéias durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

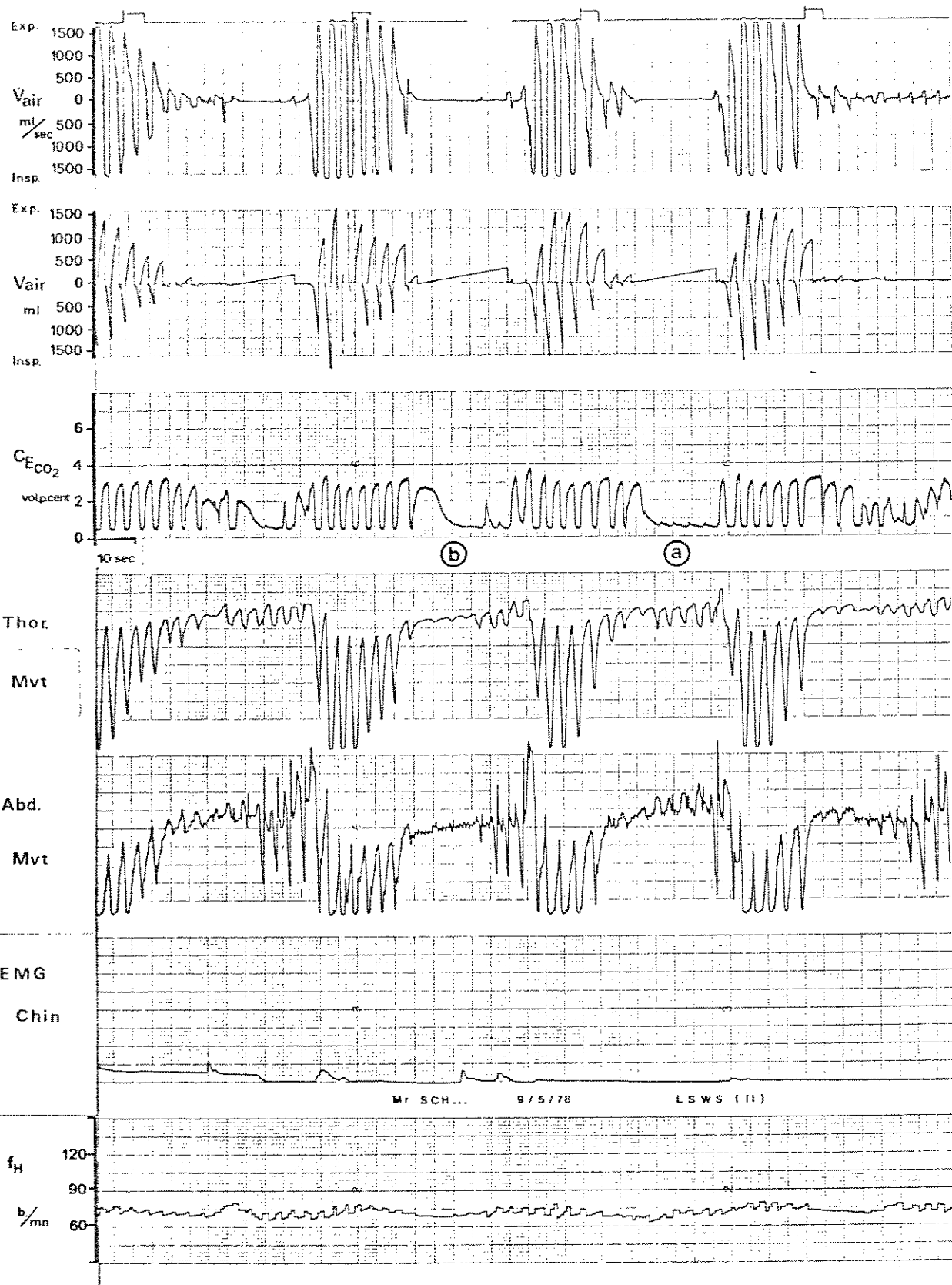


Figura 53: Registro de apnéia do tipo obstrutivo (A) e do tipo misto (B) durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

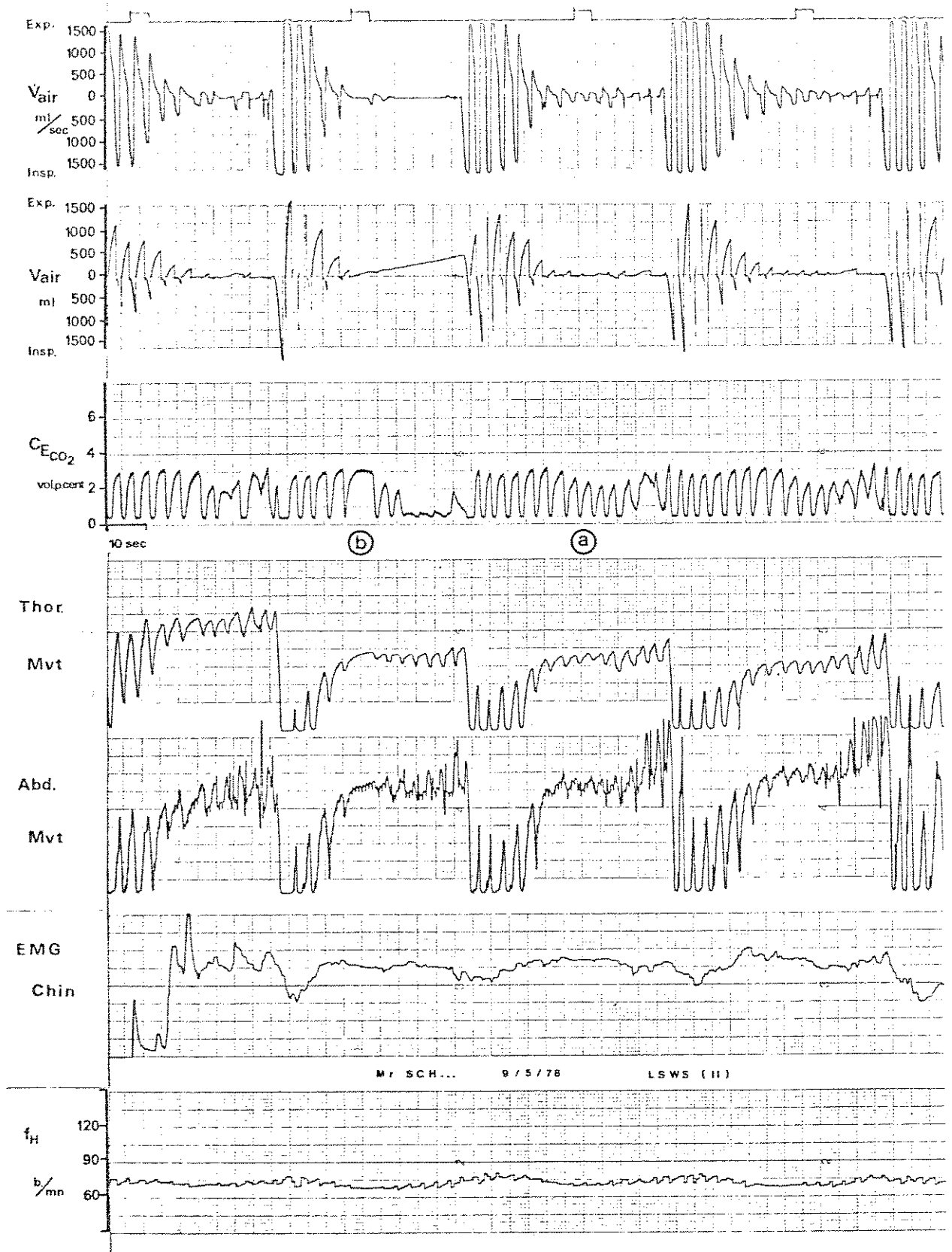


Figura 54: Registro de apnéia do tipo obstrutivo (A) e do tipo misto (B) durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

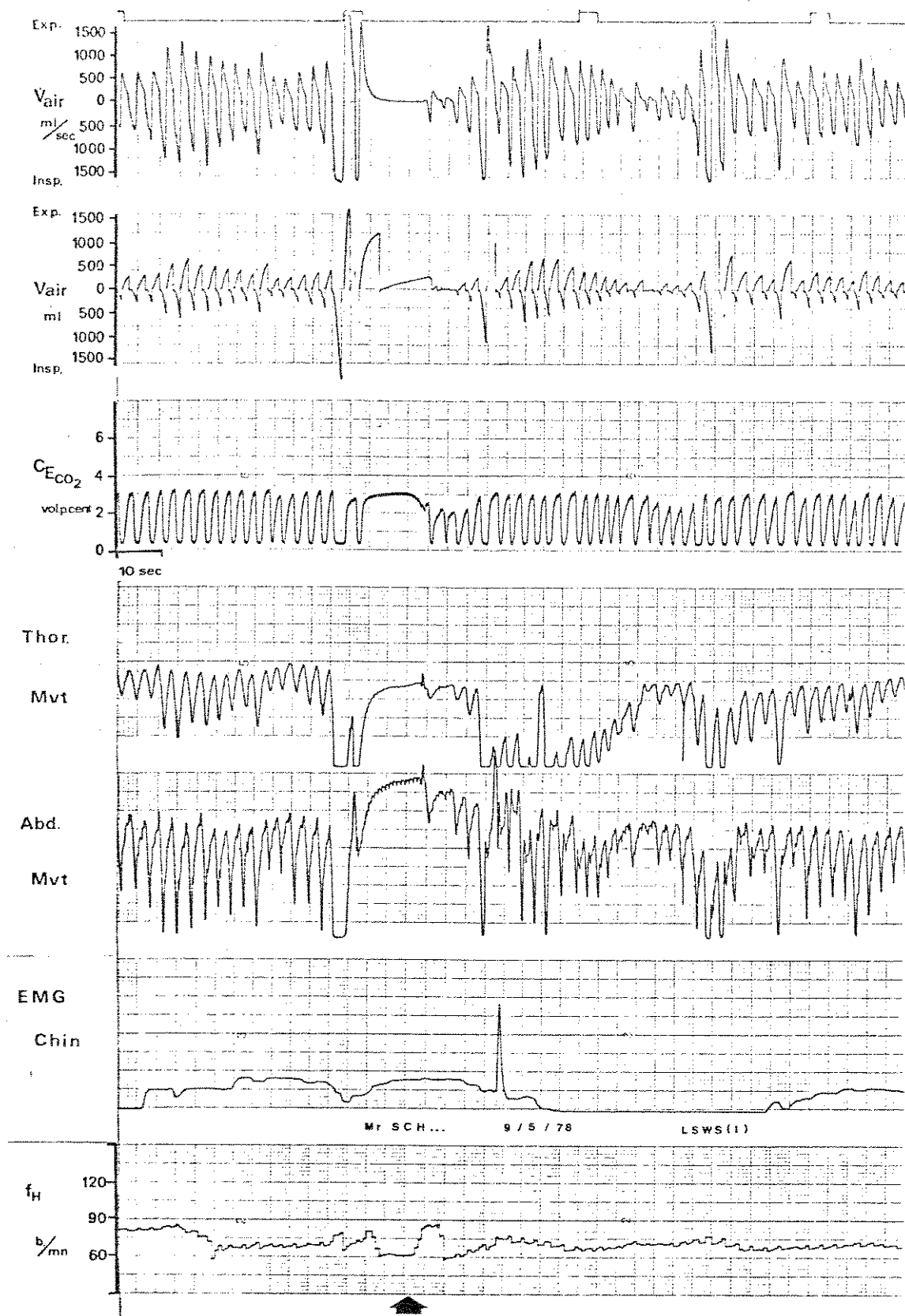


Figura 55: Registro de apnéia do tipo central acompanhada de arritmia cardíaca (↑) durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

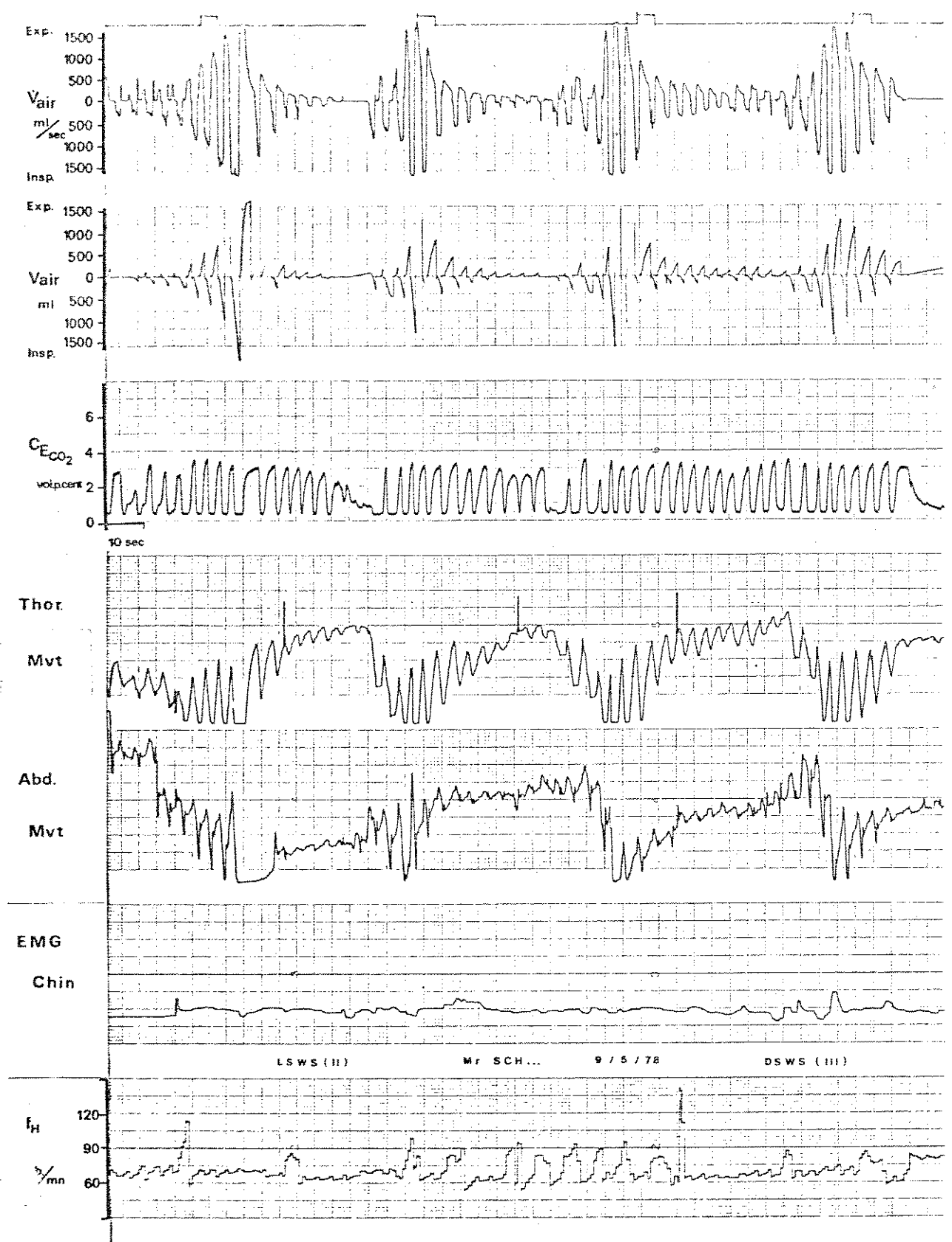


Figura 56: Registro seriado de hipopnêias acompanhadas de arritmia cardíaca durante a fase de sono lento profundo no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.



Figura 57: Registro seriado de hipopnéias durante a fase de sono lento superficial no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.



Figura 58: Registro de uma longa hipopnêia (3min.8seg.) acompanhada de arritmia cardíaca durante a fase de sono lento profundo no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

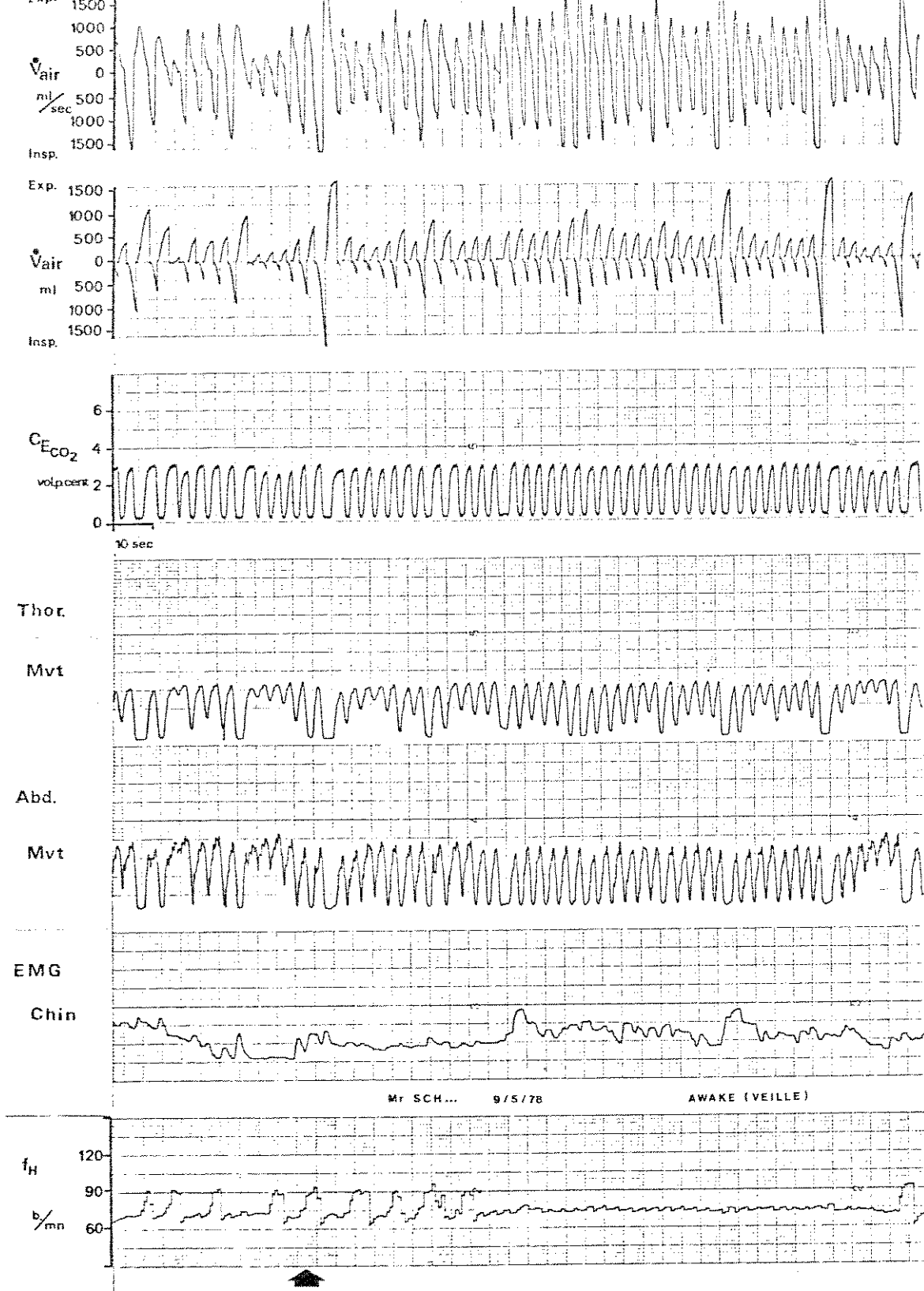


Figura 59: Registro de arritmia cardíaca não associada aos eventos respiratórios durante o período de vigília no paciente P.S... (observação nº3).

Para os símbolos vide figura 51.

superiores e WILLIAMS et al. (1978) constatavam a presença de paralisias, ou paralisias, das cordas vocais nesses pacientes, lançando a hipótese de um distúrbio periférico como causa das apnéias do sono.

6. conclusões pessoais:

Nossas constatações mostram que o distúrbio da ventilação aparece unicamente quando o paciente dorme (*mesmo nas cochiladas durante o dia, como bem exemplificado na observação nº1*). Essas apnéias e hipopnéias provocam uma instabilidade do sono e freqüentemente até acordam o paciente (*nos hipnogramas é bem perceptível pois a somatória dos curtos períodos em que o paciente acordou leva a uma diminuição do tempo de sono registrado durante o período de 1 hora*).

As arritmias cardíacas, sobretudo registradas na observação nº3, nem sempre guardam uma relação estrita com o evento respiratório. Elas podem aparecer associadas com as apnéias ou com as hipopnéias e mesmo em período de vigília. Isso leva a pensar que elas são independentes das modificações do equilíbrio ácido-básico gerado pelo evento respiratório (*aliás, cabe salientar que o teste de perfusão com a NA é sugestivo de desnervação cardíaca no paciente P.S...*).

No que tange a base fisiopatogênica das apnéias e hipopnéias na síndrome de Shy-Drager observadas durante o sono, é possível extrapolá-las a partir de constatações feitas por outros autores. Dessa forma, um mecanismo de origem periférico, do tipo paralisia ou paresia das cordas vocais foi evocado a partir do exame otorrinolaringológico de pacientes com doença de Shy-Drager (SCHWARZ, 1967; GUILLEMINAULT et al., 1977; ISRAEL e MARINO, 1977, WILLIAMS, 1978).

As constatações anatômicas feitas por BANNISTER e OPPENHEIMER em 1972 (*lesões degenerativas dos núcleos pontinos*) e por LOCKWOOD em 1976 (*lesões degenerativa da formação reticular bulbo-pontina*) são sugestivas

vas de uma disfunção "do comando central" da respiração.

Nos nossos pacientes, o exame otorrinolaringológico tendo sido normal, os achados poligráficos do sono corroboram a noção de um distúrbio central das formações neuronais responsáveis pelo ritmo ventilatório.

c) TESTE DO CO₂ EM HIPEROXIA

1. *objetivo*: Como os nossos pacientes apresentavam distúrbios do controle da respiração (postural e durante o sono) o teste do CO₂ foi realizado objetivando estudar a resposta dos centros respiratórios (quimiorreceptores bulbares) no sentido de tentar elucidar a base fisiopatogênica da disfunção ventilatória.

2. *material e método*: O teste do CO₂ foi realizado de maneira sistemática em todos os nossos pacientes.

Nós utilizamos o método do "rebreathing" (*respiração em circuito fechado com um balão de pequeno volume cujas pressões parciais dos gases são conhecidas*) proposto por READ em 1967. Os testes são realizados no período vespertino, pelo menos três horas após o almoço. O paciente permanece em clinostatismo.

Num balão de pequeno volume (5 a 7 litros) prepara-se uma mistura gasosa contendo 54% de O₂ e cerca de 6% de CO₂, ou seja, concentrações semelhantes as do sangue.

O paciente respira ao ar livre durante um período de tempo suficiente a estabilizar o seu ritmo respiratório (em média 20 a 30 minutos). Em seguida calcula-se a média dos valores da ventilação (V_E) e da P_ACO₂ no fim da expiração (end-tidal P_ACO₂), que servirão de base para julgar a reatividade ao teste. Posteriormente, e sem que o paciente perceba, o circuito é fechado com o balão

e ele fica respirando em circuito fechado durante 5 a 6 minutos, em função da sua tolerância ao teste (cf. Figura 60). Os valores da resposta ventilatória são inscritos sobre um sistema de coordenadas permitindo traçar a curva da relação estímulo-efeito.

3. *resultados normais*: A resposta ao CO_2 é bastante variável no indivíduo normal. Assim no grupo de 16 homens e 5 mulheres, estudados por READ (1967) as respostas se situavam entre 1,16 e 6,18 l/min. para cada aumento de 1 mm Hg da $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$.

4. *resultados obtidos nos pacientes*: Os resultados obtidos nos pacientes se encontram resumidos nas Figuras 61, 62 e 63. Cabe ressaltar que apenas o paciente R.B... (observação nº2) se encontrava sob tratamento (ciproheptadina 20 mg/dia) (neste caso procedeu-se também ao estudo do teste em ortostatismo).

Em todos os casos estudados a resposta ventilatória era igual ou superior a 1,50 l/mm Hg de $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$.

5. *conclusões da literatura*:

Considera-se como anormal as respostas ao teste que sejam iguais ou inferiores a 1 l/min da ventilação minuto para um aumento de 1 mm Hg da $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ (READ, 1967).

Nos raros casos onde o teste do CO_2 foi utilizado na síndrome de Shy-Drager com disfunção ventilatória ele se mostrou normal (LOCKWOOD, 1976; CHOKROVERTY et al., 1978). Esses achados sugerem a preservação da atividade dos quimiorreceptores periféricos (*carotidianos e aórticos*) e centrais (*quimiorreceptores da superfície ventro-lateral do bulbo*, MITCHELL et al., 1963).

6. *conclusões pessoais*:

Tendo em vista as considerações precedentes, aliadas as constatações de provas espirométricas normais em nossos pacientes (des-

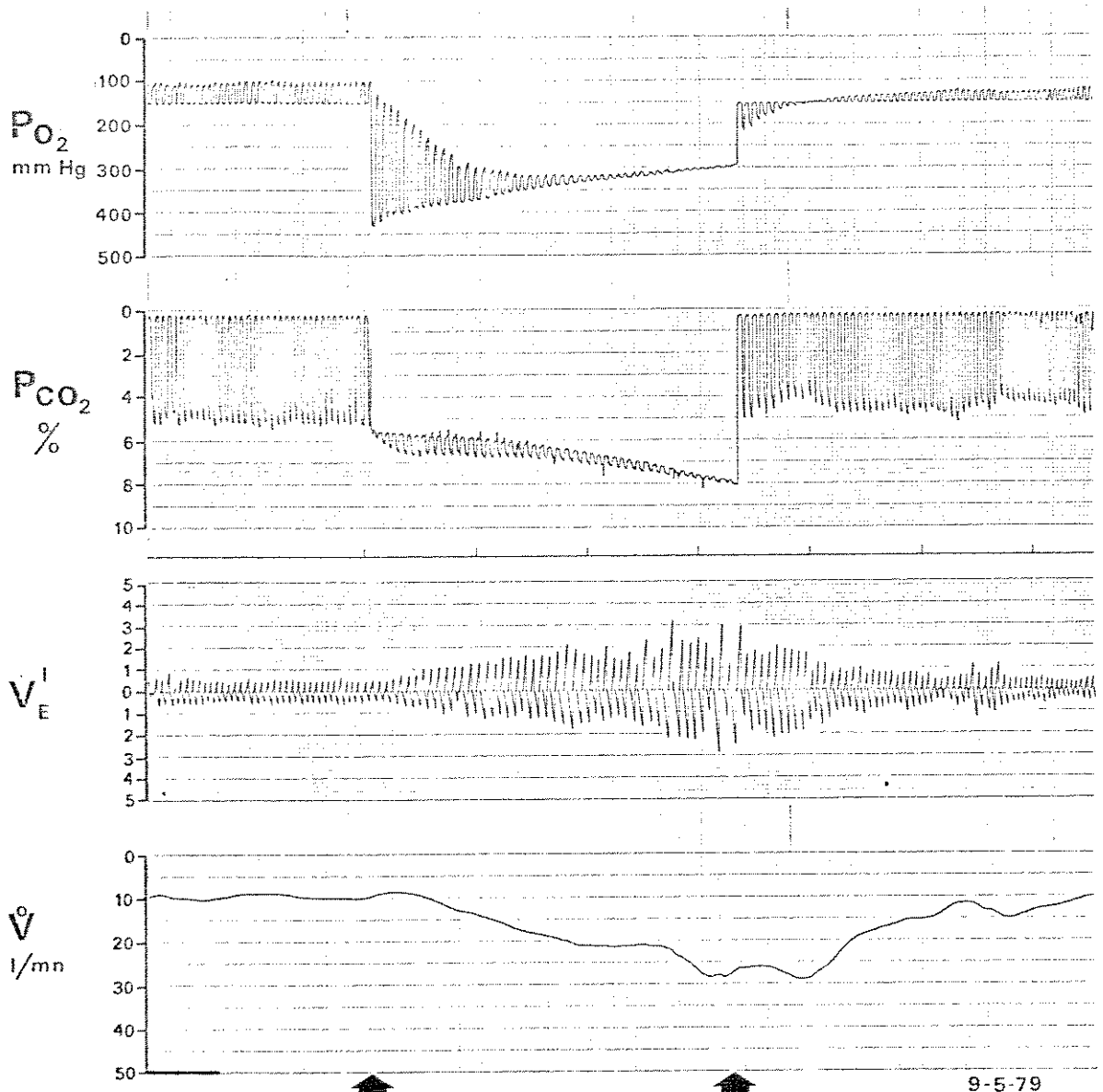


Figura 60: Resposta normal neuro-ventilatória ao teste do CO_2 .

Para esse exemplo utilizou-se o registro obtido no paciente R.B...
(observação nº2).

P_{O_2} : pressão parcial do oxigênio no ar expirado em mm Hg

P_{CO_2} : porcentagem de variação da pressão parcial de gas carbônico
no ar expirado

V_E^I : débito instantâneo e volume corrente, inspiratório e expiratório

$\dot{V}$: ventilação minuto (l/min)

As flechas indicam o início e o fim do período de "rebreathing".

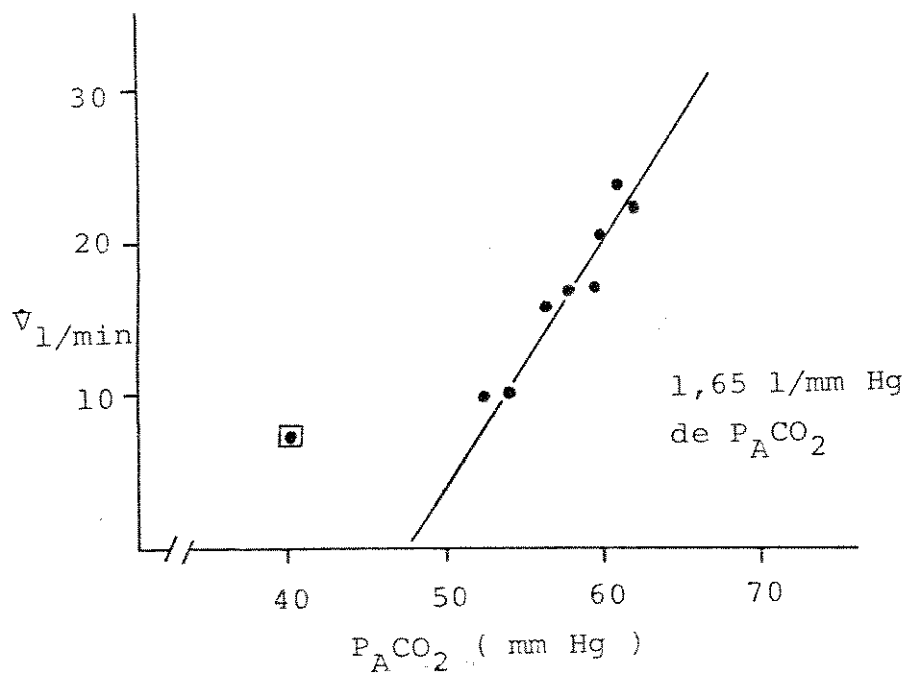


Figura 61: Variações da ventilação minuto induzidas pelo teste do CO_2 na paciente E.F... (observação nº1).

$\dot{V}$: ventilação minuto (l/min)

□: media dos valores da ventilação minuto em repouso, respiração ao ar livre.

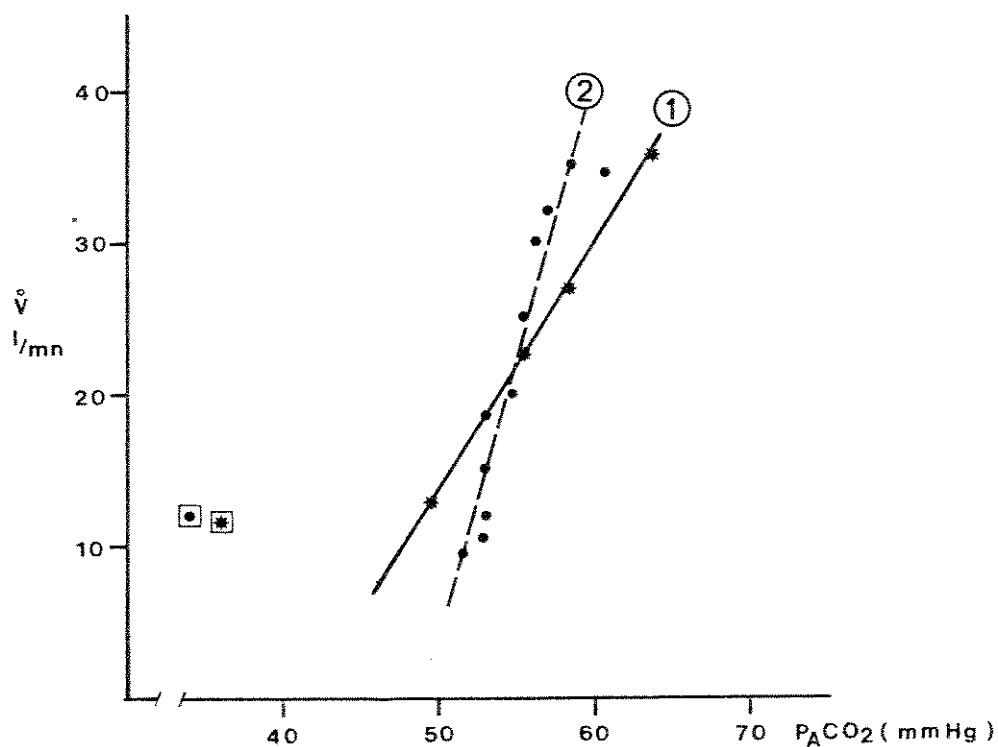


Figura 62: Variações da ventilação minuto induzidas pelo teste do CO₂ no paciente R.B... (observação nº2) em posição sentada e em ortostatismo (paciente sob tratamento: ciproheptadina 20 mg/dia).

V̇: ventilação minuto (l/min)

□: média dos valores da ventilação minuto em repouso, respiração ao ar livre

1: teste realizado em posição sentada
resultado: 1,5 l/mm Hg de P_ACO₂

2: teste realizado em ortostatismo
resultado: 3,8 l/mm Hg P_ACO₂

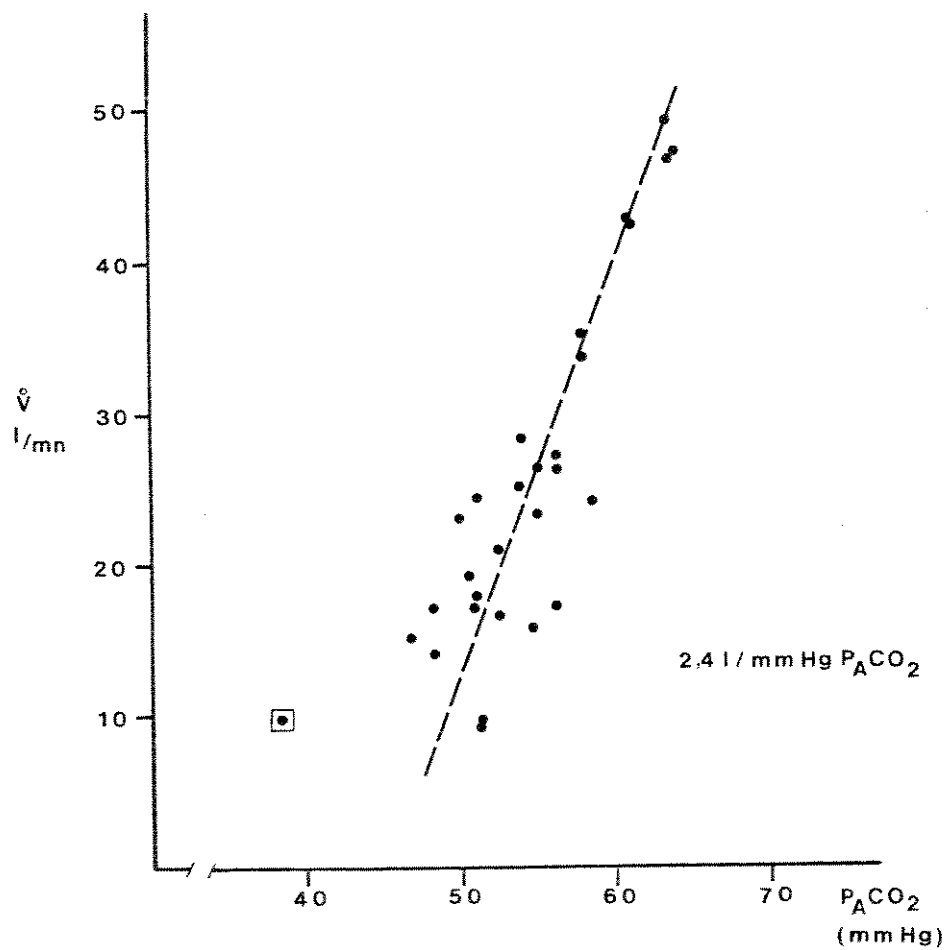


Figura 63: Variações da ventilação minuto induzidas pelo teste do CO_2 no paciente P.S... (observação nº3).

$\dot{V}$: ventilação minuto (l/min)

□: média dos valores da ventilação minuto em repouso, respiração ao ar livre.

cartando portanto alterações da função pulmonar periférica), podemos concluir pela normalidade do reflexo ventilatório desencadeado pelo teste do CO_2 (via aferente: nervo vago e via eferente: nervo frênico).

d) TESTE DE PRESSÃO DE OCLUSÃO EM CIRCUITO ABERTO E FECHADO

1. *objetivo*: Esse teste visa estudar o sistema respiratório nos pacientes que não respiram devido a uma disfunção central ou muscular da ventilação. De fato, a pressão intra-bucal gerada pela contração da musculatura inspiratória (pressão de oclusão) constitui um índice da atividade dos centros respiratórios (descarga dos motoneurônios) que não é influenciada pelos reflexos volumétricos pulmonares de origem vagal (reflexo de Hering-Breuer).

2. *material e método*: O teste foi realizado nos três pacientes em posição sentada, no período vespertino, pelo menos 3 horas após o almoço. Nós utilizamos o método proposto por WHITHELAW et al. em 1975. Sob registro poligráfico da ventilação pulmonar | registro dos débitos instantâneos e dos volumes correntes por pneumotacografia (Pneumotacógrafo Godart Statham) e por integração a frequência respiratória e a ventilação minuto, a concentração parcial de CO_2 no ar expirado (capnógrafo Cosma Rubis 3000) | e das variações da pressão intra-bucal (transdutor) a prova é realizada de duas maneiras: 1º o paciente respirando o ar ambiente e 2º respirando em circuito fechado ("rebreathing").

Inicialmente o paciente respira o ar ambiente durante 20 a 30 minutos até a estabilização dos parâmetros ventilatórios. Sem que o paciente perceba e a intervalos de tempo irregulares o operador fecha o lado inspiratório da válvula durante o período final da expiração. No ciclo respiratório seguinte ao tentar inspirar o

paciente desenvolve uma pressão negativa ao nível do transdutor bucal e a válvula é aberta após 0,3 segundos. Esse esforço inspiratório é registrado para posterior análise. Para que não haja qualquer possibilidade de habituação por parte do paciente o fechamento da válvula se faz a intervalos de tempo variável. Devido a sua origem reflexa, a pressão de oclusão (*fôrça inspiratória torácica oriunda da contração isométrica dos músculos respiratórios secundária a obstrução momentânea e não esperada das vias aéreas superiores*) é mensurada unicamente nos primeiros 100 ms ($P_{0,1}$) que se seguem à oclusão das vias aéreas superiores (cf. Figura 64).

Na segunda parte da prova, sem que o paciente perceba fecha-se a comunicação da válvula com o ar ambiente e ele começa a respirar em circuito fechado com um balão de pequeno volume contendo uma mistura de O_2 , CO_2 e N_2 (*conforme anteriormente descrito no teste do CO_2*). Durante esse período procede-se a várias provas de oclusão das vias aéreas superiores, analisando-se em seguida a relação entre as variações da $P_{0,1}$ em função do aumento das concentrações de CO_2 do circuito (cf. Figuras 64B e 65B). Os valores da $P_{0,1}$ são posteriormente registrados em escala semi-logarítmica (*as variações da $P_{0,1}$ é uma função exponencial das variações da $P_A CO_2$ do circuito*) obtendo-se uma reta que permite então o cálculo da relação $\Delta P_{0,1} / \Delta P_A CO_2$ (cf. Figuras 66c, 67c e 68c).

3. resultados normais:

A resposta normal padrão ao teste de pressão de oclusão se encontra representada nas figuras 64, 65 e 67 (*paciente R.B... observação nº 2*). Respirando ao ar livre a pressão de oclusão permanece constante a 1,1 cm H_2O (cf. Figura 65A). Quando o paciente começa a respirar em circuito fechado ("rebreathing") constata-se um

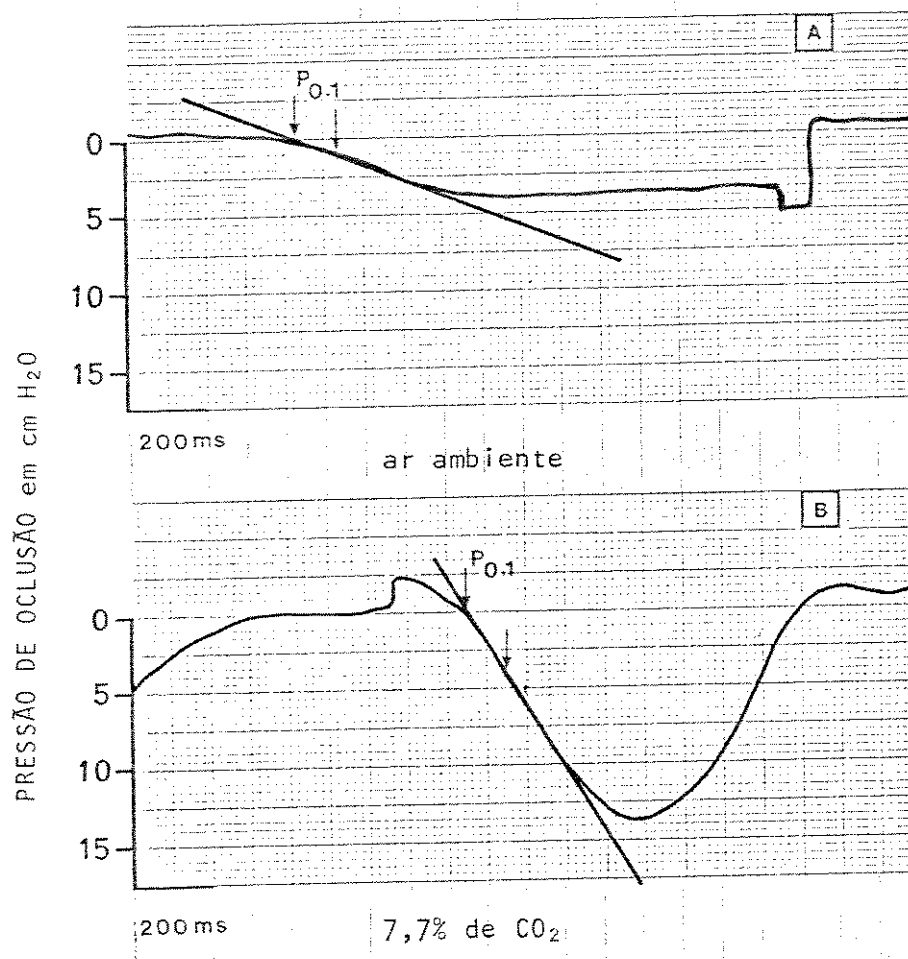


Figura 64: Resposta neuro-ventilatória ao teste de pressão de oclusão.

Para esse exemplo utilizou-se a resposta normal obtida no paciente R.B... (observação nº2).

A: resposta ao teste, respiração com o ar ambiente

B: resposta ao teste, respiração em "rebreathing"

$P_{0,1}$: pressão intra-bucal engendrada pelo fechamento das vias aéreas superiores durante os primeiros 100 ms do período inspiratório.

aumento progressivo dos valores de $P_{0,1}$ em função da elevação da $P_A CO_2$ do circuito (cf. Figura 65B). Essa elevação da $P_{0,1}$ é uma função exponencial das concentrações de CO_2 do circuito (cf. Figura 67b). O registro das variações de $P_{0,1}$ em escala semi-log (cf. Figura 67c) permite o cálculo da relação $\Delta P_{0,1} / \Delta P_A CO_2$ para cada elevação de 1 mm Hg da $P_A CO_2$ do circuito. Desta forma e segundo WHITE LAW, MILIC-EMILI e DERENNE (1975), em um grupo de 10 indivíduos normais, observaram que para duplicar a pressão de oclusão era necessário uma elevação de 5,6 a 10,5 mm Hg da $P_A CO_2$ do circuito. Além disso eles também observaram que a resposta ao teste não se modifica em função da postura.

4. resultados obtidos nos pacientes:

Na paciente E.F... (observação nº1) observa-se que a pressão de oclusão é bastante variável na primeira fase do teste. Respirando ao ar livre a $P_{0,1}$ varia entre 1,25 e 3,0 cm de H_2O (cf. Figura 66a). Na segunda fase do teste, em "rebreathing", verifica-se que a $P_{0,1}$ não é uma função exponencial da $P_A CO_2$ (cf. Figura 66b). Para duplicar a pressão de oclusão verifica-se que é necessário aumentar 12 mm Hg a $P_A CO_2$ do circuito (cf. Figura 66c).

Conclusão: Teste de pressão de oclusão anormal.

No paciente R.B... (observação nº2) o teste é normal e já foi anteriormente descrito no parágrafo precedente.

No paciente P.S... (observação nº3) os valores da $P_{0,1}$ são bastante variáveis sob respiração ao ar livre (cf. Figura 68a). Os valores extremos se situam entre 0,5 e 2 cm de H_2O . Na segunda fase do teste, em "rebreathing", observa-se que os valores de $P_{0,1}$ são bastante dispersos (cf. Figura 68b), dificultando o cálculo da relação $\Delta P_{0,1} / \Delta P_A CO_2$ pois os valores não se distribuem homogenea

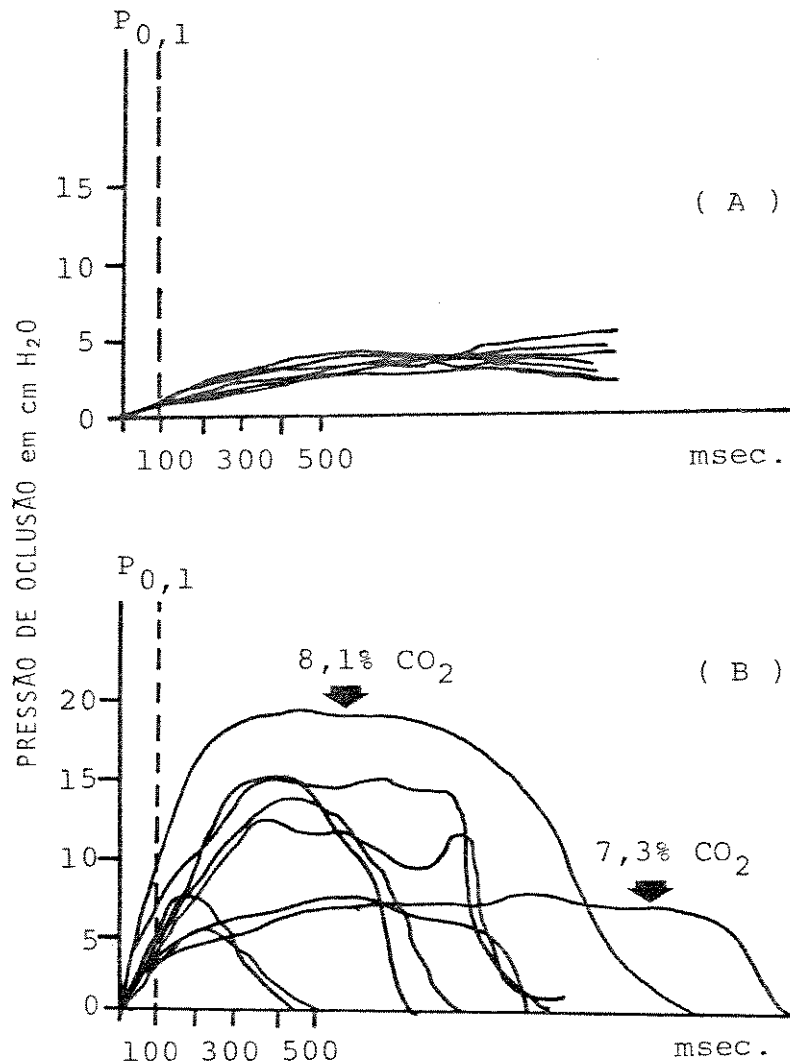


Figura 65: Teste de pressão de oclusão ao ar livre (A) e sob respiração em circuito fechado (B).

Tomou-se como exemplo os valores normais do teste obtidos no paciente R.B... (observação nº 2).

Como pode ser observado, a $P_{0,1}$ constante quando em respiração ao ar livre aumenta progressivamente em "rebreathing" em função da elevação da $P_A CO_2$ do circuito (vide setas indicativas).

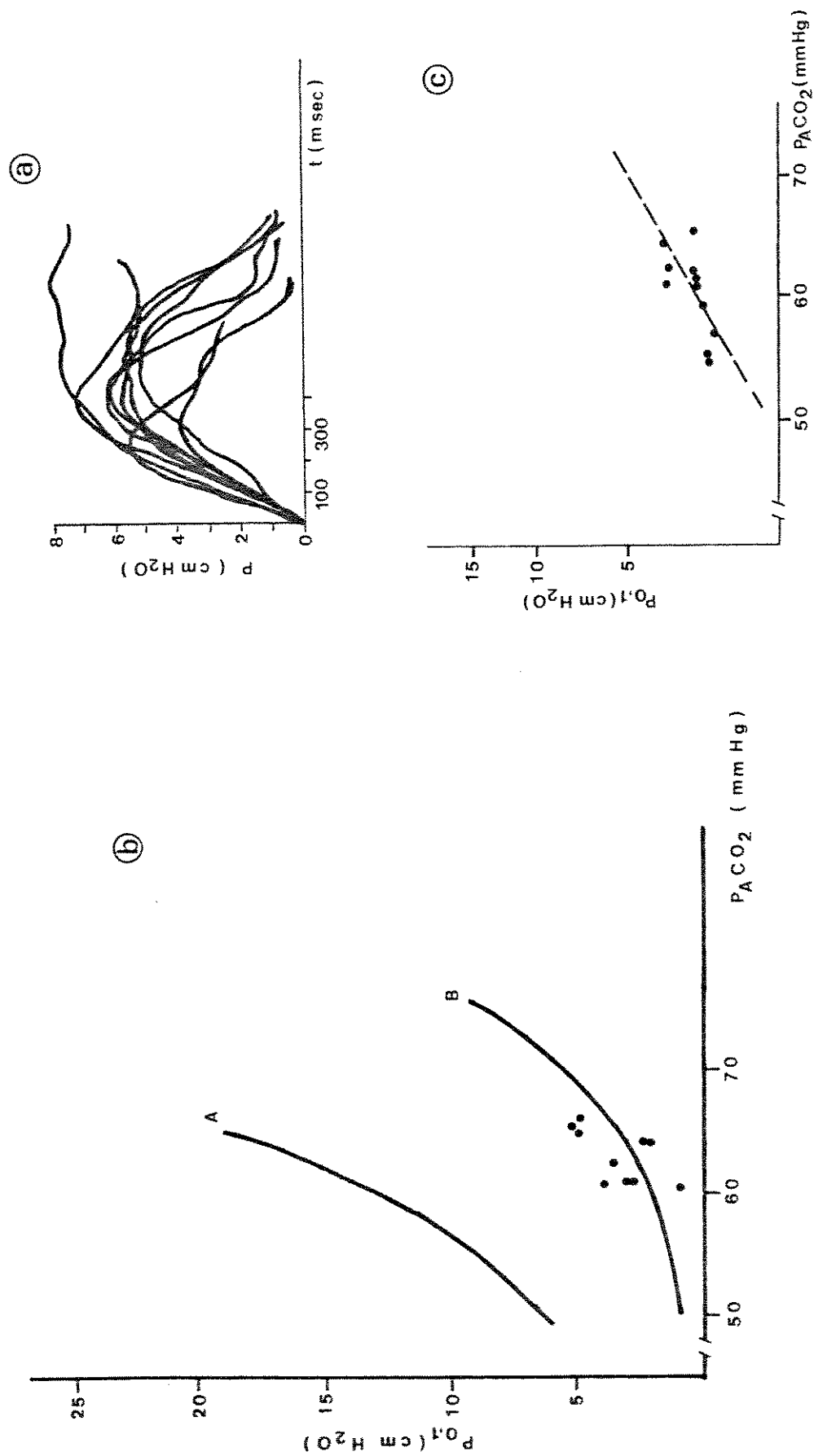


Figura 66: Teste de pressão de oclusão obtido na paciente E.F... (observação nº 1) ao ar livre (a) e em "rebreathing" (b) e (c).
A-B: resultados das variações de $P_{0,1}$ em função da $P_A CO_2$ obtidos em um grupo controle seg. WHITELOW et al.1975.

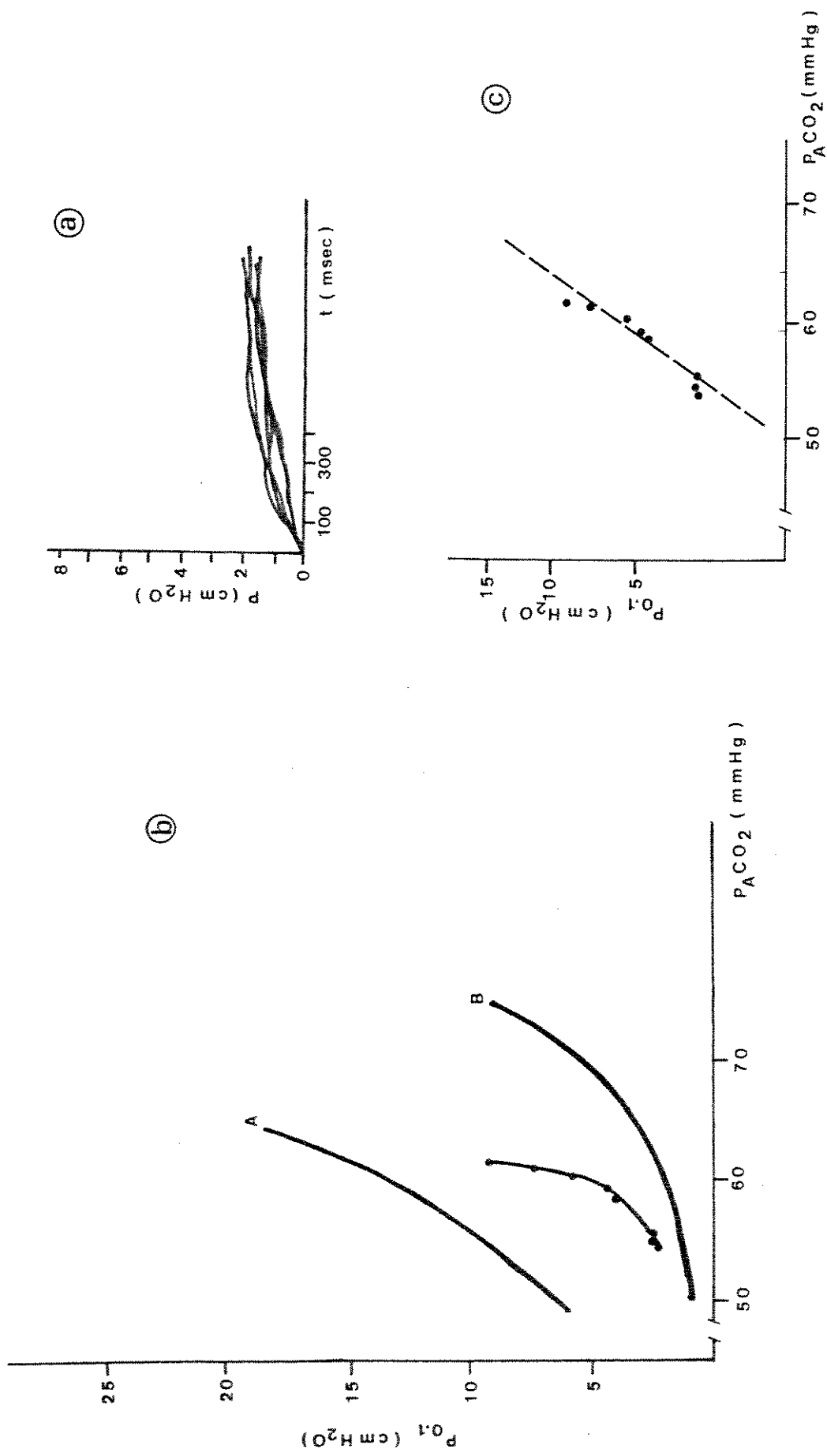


Figura 67: Teste de pressão de oclusão obtido no paciente R.B... (observação nº 2) ao ar livre (a) e em "rebreathing" (b) e (c).
A-B: resultados das variações de P_{O_2} em função da $P_A CO_2$ obtidos em um grupo controle seg. WHITELOW et al.1975.

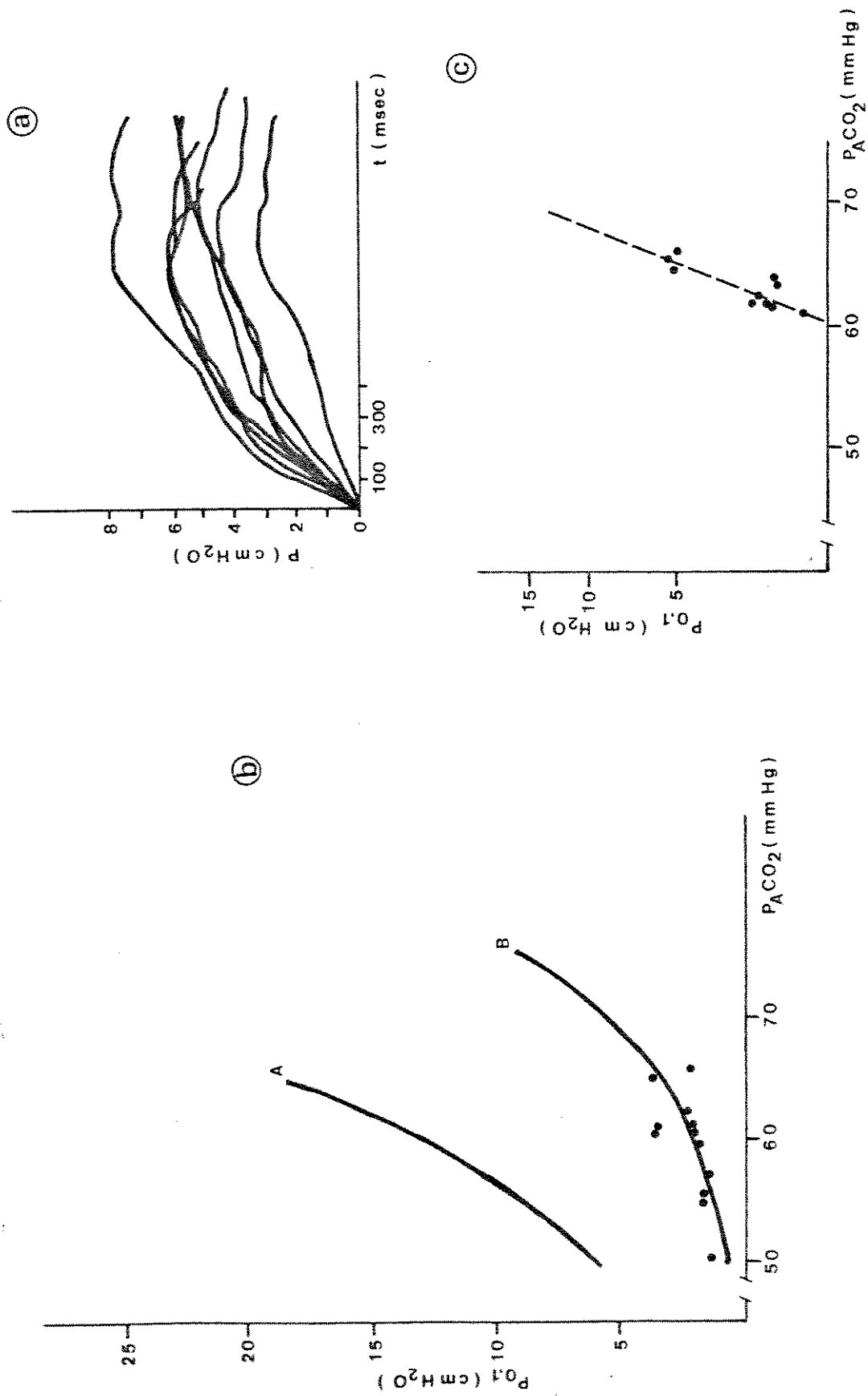


Figura 68: Teste de pressão de oclusão obtido no paciente P.S... (observação nº 3) ao ar livre (a) e em "rebreathing" (b) e (c).

A-B: resultados das variações de $P_{0,1}$ em função da $P_A CO_2$ obtidos em um grupo controle seg. WHITELOW et al. 1975.

mente através da reta, agrupando-se na sua porção inferior e superior (cf. Figura 68b e 68c).

Conclusão: Teste de pressão de oclusão anormal.

5. conclusões da literatura:

É sabido que a atividade eferente dos neurônios do sistema respiratório é modulada através da intervenção dos sistemas químico e neuroquímico de controle. Esses dois sistemas produzem modificações compensatórias da ventilação desde que haja modificação na concentração dos gases inspirados, nas suas concentrações metabólicas ou nas propriedades mecânicas do pulmão ou da caixa torácica (KELLOG, 1964; MILIC-EMILI e PENGELLY, 1970). O controle químico da ventilação é comumente avaliado através da resposta respiratória à hipercapnia ou à hipoxia (CORMACK *et al.*, 1957; CUNNINGHAM *et al.*, 1957; READ 1967; REBUCK e CAMPBELL, 1974). Enquanto que a atividade neuro-ventilatória (*atividade dos neurônios respiratórios*) pode ser estudada através do teste de pressão de oclusão (MILIC-EMILI e PENGELLY, 1970; GRUNSTEIN *et al.*, 1973; MILIC-EMILI *et al.*, 1975; WHITELAW *et al.*, 1975; ALTOSE *et al.*, 1977; AUBIER *et al.*, 1980). De fato a pressão de oclusão guarda relação direta com o número de impulsos nervosos registrados ao nível do nervo frênico e não desaparece quando da secção do nervo vago (MILIC-EMILI *et al.*, 1975), mostrando que ela representa um bom indicador da atividade neuronal do sistema respiratório bulbo-pontino.

Afora o domínio das doenças pulmonares não encontrou-se menção alguma sobre a aplicação do teste de pressão de oclusão em doenças do SNC, em particular na síndrome de Shy-Drager, na literatura compulsada.

6. conclusões pessoais:

Dos nossos três pacientes, apenas dois apresentavam um teste

de pressão de oclusão anormal. Esses achados são sugestivos de um distúrbio dos centros respiratórios responsáveis pelo reflexo desencadeado pela oclusão das vias aéreas superiores.

O controle central da respiração é organizado basicamente em duas colunas, irregulares e contíguas, de neurônios: 1: neurônios inspiratórios, localizados na porção p^osterolateral da medula oblonga; 2: neurônios expiratórios, localizados nas porções interna e rostral da medula oblonga. Os agrupamentos neuronais inspiratórios se encontram situados junto aos clássicos centros inspiratórios (*trato solitário, núcleo ambíguo e retroambíguo*). Segundo Von EULER et al. (*in*: DERENNE, MACKLEM e ROUSSOS, 1978) os neurônios inspiratórios são divididos em três agrupamentos: A: *núcleo ambíguo*, gera o comando inspiratório central e está conectado aos motoneurônios inspiratórios e à algumas formações neuronais do trato solitário; B: recebe as informações relacionadas às variações volumétricas através da via aferente vagal; C: esse agrupamento B e o centro penumotáxico estão conectados à um outro "pool" de neurônios cuja ação seria a de fechar o ciclo inspiratório e talvez seriam responsáveis pelo mecanismo de tempo ("timing").

Tendo em vista essas considerações de ordem fisiológica pode-se concluir que a anormalidade do teste de pressão de oclusão observada em dois dos nossos pacientes é sintomática de uma disfunção ventilatória eferente, mais precisamente ao nível das formações neuronais responsáveis pelo mecanismo da inspiração e que se localizam na medula oblonga.

III. Estudo eletrencefalográfico do nictêmero

1. *objetivo*: O estudo eletrencefalográfico do nictêmero na síndrome de Shy-Drager visa aprofundar o conhecimento da fisiopatolo-

gia desta afecção. Duas razões nos levam a essa afirmação. A primeira, de ordem anatômica, está relacionada a constatação de que certas formações responsáveis pela hipnogênese são as mesmas estruturas onde terminam as aferências autonômicas (p. ex.: formações bulbares). A segunda, de ordem bioquímica: é sabido que a redução do "turn-over" da serotonina do S.N.C. (*avaliada através da dosagem do seu catabólito, 5-H.I.A.A., no L.C.R. através do teste do probenecide*) pode ser correlacionada com a degeneração das formações autonômicas medulares (cf. IV.2.I.e) na síndrome de Shy-Drager. Por outro lado, o papel importante dessa mesma substância nos mecanismos do sono, em particular no sono rápido, sugerem a possibilidade de disfunção da organização do sono, o que pode ser integrado no contexto anatomo-clínico da doença de Shy-Drager.

2. *material e método*: O registro eletrencefalográfico (EEG) do nictêmero foi realizado de maneira sistemática nos nossos pacientes. Ele sempre foi associado ao registro poligráfico da respiração (cf. IV.2.II.b).

O registro EEG do nictêmero sempre foi precedido por uma noite de habituação onde todos os eletródios eram colocados no paciente para que se adaptasse às condições do teste. O estudo EEG foi efetuado em um quarto calmo não insonorizado.

O estudo poligráfico comportou:

1. *registro EEG efetuado em aparelho REEGA XVI Tr (Alvar) recolhido através de oito derivações (Fp_2-C_4 ; C_4-O_2 ; T_4-C_4 ; C_4-C_2 ; C_2-C_3 ; C_3-T_3 ; Fp_1-C_3 ; C_3-O_1);*
2. *registro EMG do mento (atividade global externa ou através de fio-eletródio;*

3. registro dos movimentos oculares através de um eletródio colado no ângulo de cada órbita;
4. registro dos movimentos corporais globais (actôgrafo Alvar solidário ao estrado do leito do paciente);
5. registro ECG através do cardiotacômetro tipo 9854 acoplado ao Polígrafo Beckman tipo R 411.

O estudo dos hipnogramas foi realizado através da análise das fases do sono, segundo por segundo, distinguindo-se

1. estado de vigília;
2. fase de sono lento superficial (re-agrupamento das fases I e II da classificação de DEMENT e KLEITMANN, 1957);
3. fase de sono lento profundo (re-agrupamento das fases III e IV da classificação de DEMENT e KLEITMANN, 1957);
4. sono rápido com ou sem movimentos oculares mas comportando uma atividade elétrica cortical rápida ou da banda theta, de ondas "em dente de serra" e uma abolição do tomus EMG.

O número de mudanças de fase do sono e a duração de cada uma delas, por período de uma hora, é representado graficamente em seguida.

3. resultados normais:

Nos indivíduos normais o registro EEG contínuo durante 8 horas de sono noturno mostra (PASSOUANT, 1969):

1. que a duração total do sono lento é cerca de 6 horas,
2. que a duração total do sono rápido é em torno de 2 horas (20% da totalidade do sono).

O sono lento profundo (fases III + IV) predomina no início do sono noturno e raro em fim de noite. O sono rápido, por outro lado, predomina no fim do período de sono noturno.

4. resultados obtidos nos pacientes:

Na paciente E.F... (observação nº1) registra-se uma hipersonia caracterizada por uma sonolência diurna (períodos de fase I). (cf. Figura 69). O sono noturno é constituído pela predominância de sono lento superficial (fase I + II). As seqüências de sono lento profundo (fase III + IV) tem uma duração relativamente breve, salvo no período entre 24 e 01 horas e entre 05 e 06 horas da manhã. Não foram registradas seqüências de sono rápido.

Se levarmos em consideração o número de mudanças de fases do sono por hora observa-se que o sono é bastante estável durante a noite.

No paciente R.B... (observação nº2) o registro poligráfico foi realizado sob tratamento pela ciproheptadina (20 mg/dia). Não se observou sono diurno. A duração total do sono noturno é de 7 horas 20 minutos e 58 segundos. As seqüências de sono lento superficial predominam nítidamente (cf. Figura 70). Períodos de sono lento profundo foram registrados entre 24 e 01 hora, 03 e 05 horas e 06 e 07 horas da manhã. Curtas seqüências de sono rápido foram registradas entre 04 e 06 horas. Elas representam apenas 5,17% da duração total do sono noturno. O número de mudanças de fase por período de uma hora é bastante significativo.

No paciente P.S... (observação nº3) observa-se uma nítida redução da duração total do sono noturno que é de 04 horas 38 minutos e 16 segundos. Na verdade, o paciente só consegue conciliar o sono a partir de 01 hora da manhã até as 07 horas. Os períodos de vigília são longos (cf. Figura 71). O sono é constituído basicamente por seqüências de sono lento superficial. O sono lento profundo foi registrado apenas entre 02 e 03 horas da manhã. O sono rápido não foi registrado. O sono noturno é bastante instável visto

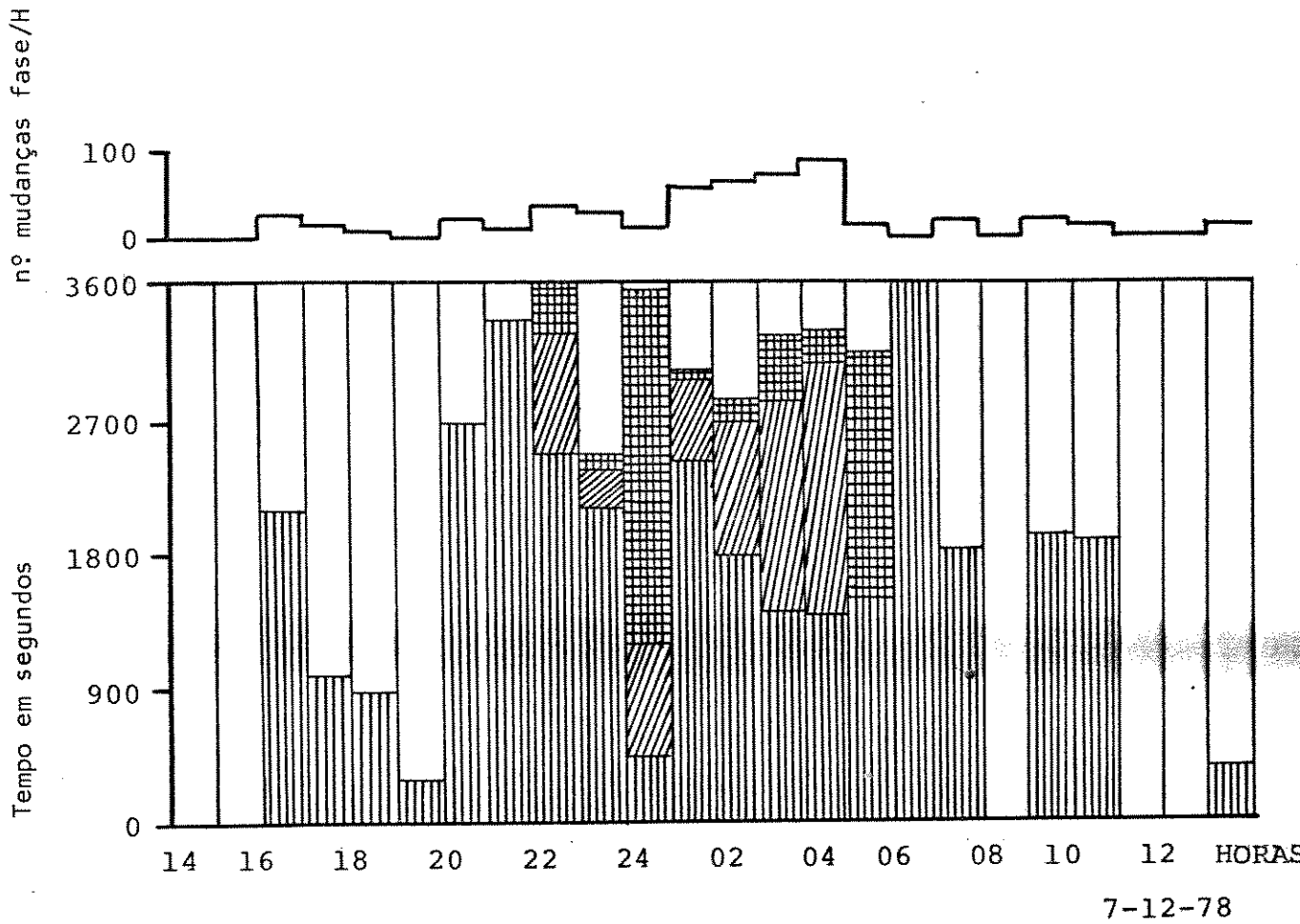
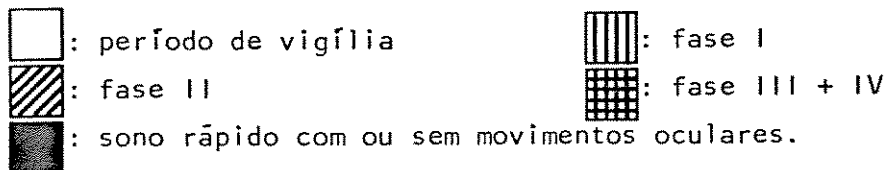


Figura 69: Representação gráfica do registro poligráfico do nictêmero da paciente E.F... (observação nº1).



nº mudanças fase/H

Tempo em segundos

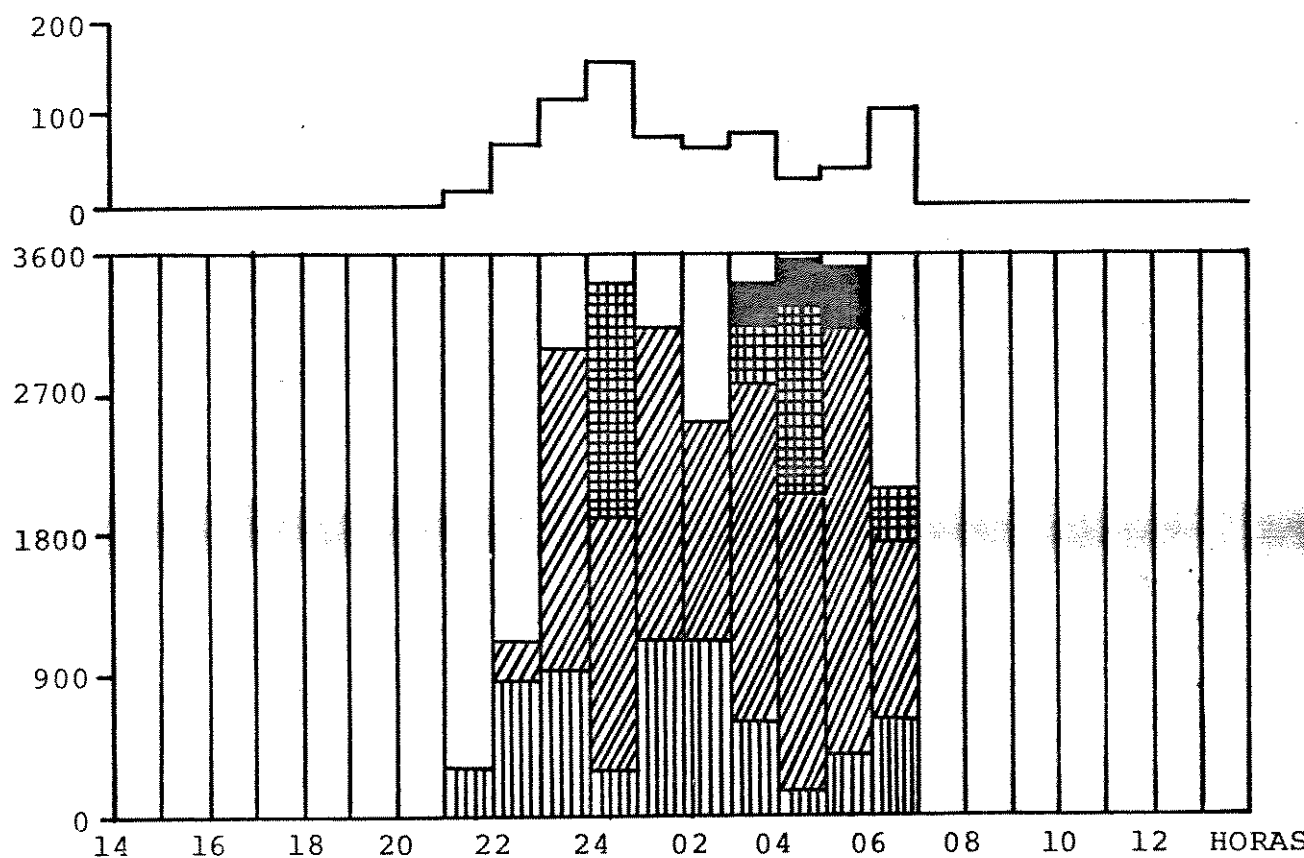
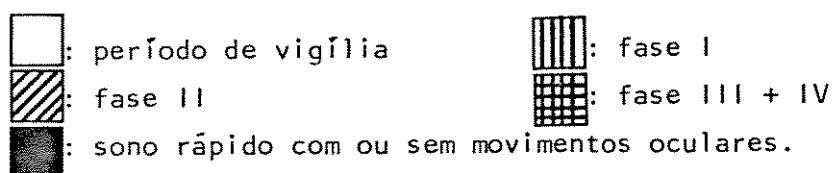


Figura 70: Representação gráfica do registro poligráfico do nictêmero do paciente R.B... (observação nº2) que na ocasião se encontra sob tratamento (ciproheptadina 20 mg/dia).



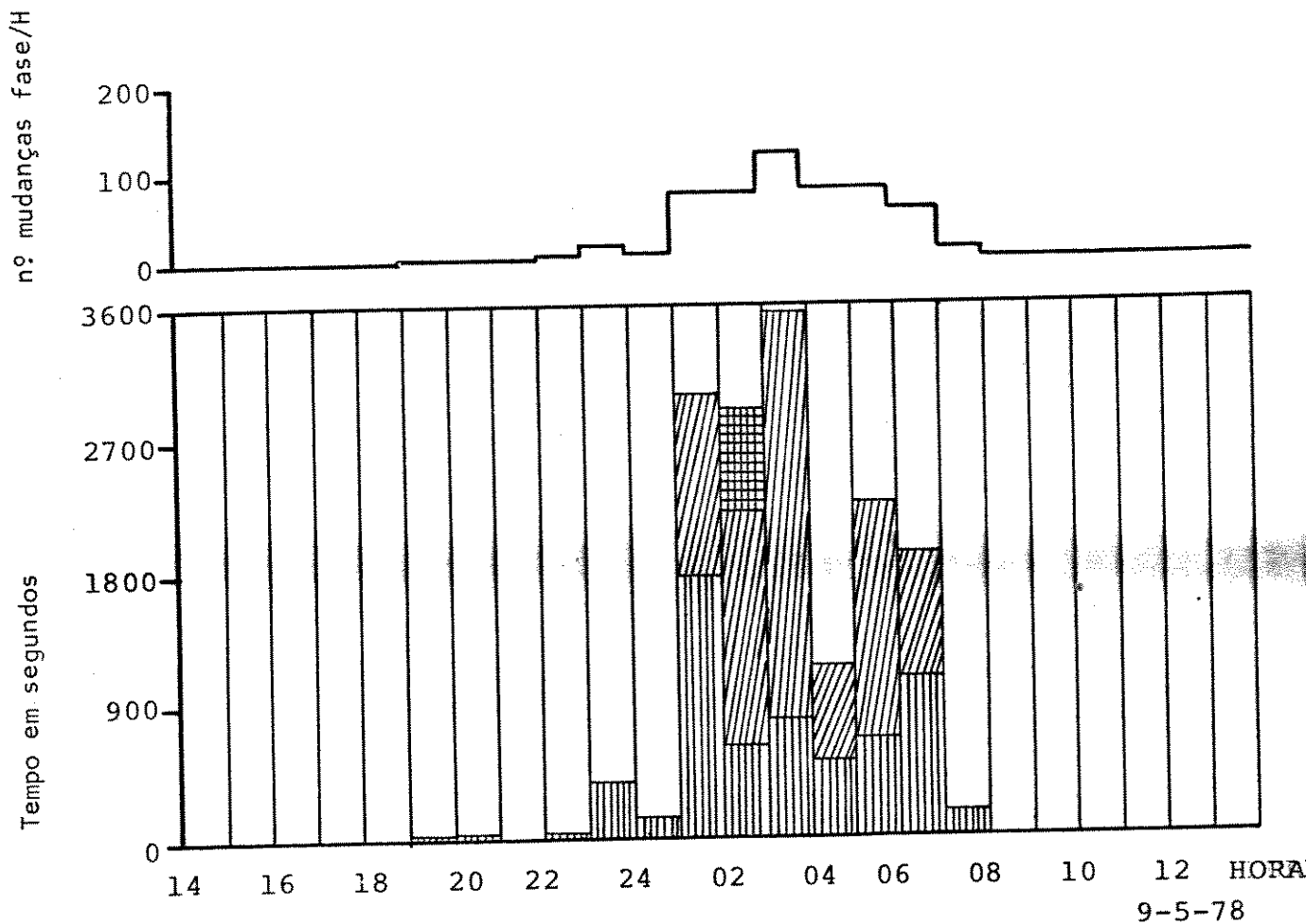
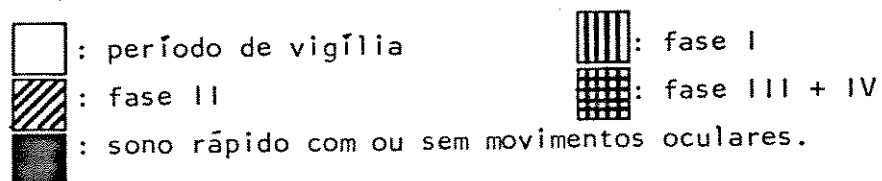


Figura 71: Representação gráfica do registro poligráfico do nictêmero do paciente P.S... (observação nº3).



o grande número de mudanças de fase durante o período de uma hora.

4. conclusões da literatura:

Do ponto de vista anatômico existem pelo menos três estruturas no S.N.C. que são responsáveis pelo desencadeamento e pela manutenção da hipnôgênese (JOUVET, 1967, 1976):

a: as estruturas bulbares onde chegam as aferências vaso-aórticas;

b: o sistema dos neurônios da rafe, e

c: o sistema dos neurônios da região pré-óptica.

De maneira resumida podemos dizer que nas estruturas bulbares se encontram as formações responsáveis pela inativação da vigília (inativação dos sistemas monoaminérgicos). O sistema da rafe mediana é constituído por neurônios serotoninérgicos responsáveis pelo desencadeamento do sono lento. A região pré-óptica controlaria os sistemas pós-sinápticos efetores do sono (neurônios serotoninérgicos).

No homem, os dados relativos ao papel desempenhado pelas monoaminas cerebrais nos mecanismos do sono são bastante contraditórios, e sua interpretação é bastante delicada. No entanto é possível destacar algumas conclusões positivas: (MANGIN, 1978)

1. no homem os processos responsáveis pelo sono são sub-corticais e localizados no tronco cerebral.

A intervenção de um mecanismo serotoninérgico no determinismo do sono lento é levantada tendo em vista a constatação de insônia duradoura e reversível pelo 5-hidroxitriptofano nas lesões da rafe mediana. Por outro lado, também foi constatado um aumento do ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) no LCR ventricular durante a fase de sono lento.

A serotonina parece também intervir na iniciação da fase de sono paradoxal (sono rápido). Aliás, os métodos farmacológicos que visam a redução

das concentrações endógenas de serotonina produzem uma diminuição do sono rápido. Essas mesmas constatações foram feitas quando se produz um bloqueio dos receptores da serotonina pela metisergida.

2. como já foi demonstrado no gato, o sistema colinérgico parece intervir no determinismo do sono rápido. A administração de atropina provoca uma redução do sono paradoxal, enquanto que os anticolinesterásicos produzem o efeito inverso.

3. os sistemas catecolaminérgicos parecem também desempenhar um papel importante no determinismo do sono rápido. Entretanto, no presente momento é impossível fazer a separação entre a ação da dopamina e a da noradrenalina. De fato, quando o "turn-over" da dopamina se encontra acelerado registra-se um aumento do sono rápido, enquanto que a utilização de α -metil-dopa ou de inibidor da mono-amina-oxidase provocam uma diminuição do sono paradoxal.

Na síndrome de Shy-Drager a organização do sono noturno é semelhante aquela observada nos registros poligráficos de pacientes parkinsonianos (TRACZYNSKA-RUBIN et al., 1969; FISCHER e SCHÖT, 1976) e nos casos de paralisia supra-nuclear progressiva (GROSS et al., 1978).

As alterações observadas são de dois tipos:

1. aumento do tempo de adormecimento que freqüentemente se associa a uma tendência a insônia (insônia de início de noite);
2. diminuição ou abolição do sono rápido (REM).

Apesar do aludido acima COTRUFO e BONAVIDA (1976) publicaram uma observação de síndrome de Shy-Drager onde os registros de sono noturno não mostravam diminuição ou abolição do sono rápido, embora à autópsia as lesões degenerativas do locus caeruleus fossem bastante significativas.

5. *conclusões pessoais:*

Nos nossos três pacientes apenas P.S... (observação nº3) apresenta uma insônia importante, de início e de fim de noite, com redução da duração total do sono noturno. E.F... (observação nº1) apresentava uma tendência a hipersonia.

O registro poligráfico desses pacientes mostra uma abolição do sono rápido em dois deles (E.F... e P.S...) e uma redução importante no caso de R.B... (observação nº2).

A luz dos conhecimentos sobre a fisiologia e as bases neuroquímicas do sono podemos concluir que os mecanismos de iniciação do sono rápido se encontram alterados em todos os nossos pacientes. Esses achados nos levam a levantar a hipótese de uma diminuição do "turn-over" da serotonina central, o que pode ser correlacionado com o observado no estudo de LCR com o teste do probenecide nesses pacientes (cf. IV.2.I.e). No entanto, a complexidade dos mecanismos em causa e as limitações dos métodos clínicos nos sugerem prudência na delimitação de apenas um agente metabólico como base do distúrbio do sono nos nossos pacientes.

IV. Eletrodiagnóstico neuromuscular

a) E.M.G. DOS ESFINCTERES ESTRIADOS ANAL E URETRAL

1. *objetivo:* É sabido que a atividade tônica e reflexa dos esfíncteres se encontram diminuídas ou abolidas na doença de Shy-Dra_ger. Desta forma, o seu estudo visa trazer subsídios para a melhoria dos conhecimentos sobre a fisiopatologia desta afecção.

2. *material e método*: O registro da atividade E.M.G. dos esfincteres, anal e uretral, foi realizada em dois dos nossos pacientes (R.B... recusou participar da prova).

A técnica de registro E.M.G. dos esfíncteres estriados, anal e uretral, é bem conhecida e estandardizada (JESEL *et al.*, 1970, 1973). Ela comporta basicamente três fases: o registro da atividade de repouso, da atividade voluntária e quando da contração reflexa.

3. *resultados normais*:

Segundo JESEL *et al.* (1970, 1973) o registro eletromiográfico dos esfíncteres estriados, anal e uretral, evidencia o que se gue:

a: atividade muscular de repouso: *ela é variável de um momento a outro na dependência do grau de relaxamento muscular, constituindo-se por grupamentos de potenciais polifásicos de pequena amplitude (inferior a 500 microvolts) pulsando a baixa frequência. O silêncio elétrico pode ser obtido através do relaxamento muscular voluntário, ou reflexo durante a micção ou simulação da micção;*

b: atividade voluntária: *obtida através do fechamento voluntário do esfíncter estriado, é constituída pela formação de um traçado E.M.G. rico, interferencial, com amplitude média de 2 milivolts. A riqueza do traçado reflete a somação temporo-espacial normal dos potenciais da unidade motora;*

c: atividade automático-reflexa: *desencadeada pelo esforço da tosse ou através do reflexo anal, se apresenta eletromiograficamente tão rica quanto a atividade voluntária.*

4. *resultados obtidos nos pacientes*:

Na paciente E.F... (observação nº1) registra-se um empobreu

cimento acentuado da atividade elétrica ao nível dos esfíncteres estriados anal e uretral.

No esfíncter uretral a atividade E.M.G. é do tipo intermediária, bastante pobre, em ambas as metadas direita e esquerda do esfíncter. Pode-se acompanhar um potencial de 100 microvolts que permanece pulsando a baixa freqüência.

Na metade esquerda do esfíncter estriado anal o traçado é do tipo intermediário pobre. Potenciais polifásicos de 400 microvolts podem ser acompanhados pulsando a freqüência elevada.

O toque retal desencadeia um discreto enriquecimento do traçado E.M.G. onde são registrados surtos de potenciais de 200 e 300 microvolts pulsando a freqüência elevada até 60 c/seg.

No paciente P.S... (observação nº3) a atividade de repouso do esfíncter anal é constituída por agrupamentos de potenciais polifásicos cuja amplitude é inferior a 500 microvolts.

A ativação voluntária e reflexa permite o registro de uma atividade do tipo intermediária pobre, comportando agrupamentos de potenciais polifásicos de 500 a 700 microvolts sendo que alguns parecem atingir a freqüência de 20 c/seg.

Ao nível do esfíncter estriado uretral a atividade voluntária e reflexa produz um traçado do tipo intermediário pobre constituindo-se de agrupamentos de potenciais polifásicos de 300 a 500 microvolts que permanecem a baixa freqüência.

5. conclusões da literatura:

Na literatura compulsada encontramos apenas uma referência sobre o estudo E.M.G. dos esfíncteres estriados na síndrome de Shy-Drager. SAKUTA et al. (1978) procederam ao estudo E.M.G. do esfíncter anal em 8 pacientes portadores da doença de Shy-Drager.

Eles observaram que a atividade E.M.G. de repouso se encontrava bastante reduzida. Quando da ativação voluntária o traçado evidenciava uma redução no número de unidades motoras que eram de grande amplitude (320 a 1900 microvolts) e polifásicas. A atividade reflexa não foi estudada.

Através da analogia entre a sintomatologia clínica e eletromiográfica dos seus pacientes e as observadas por MANNEN e TOYOKURA os autores concluem na existência de uma degeneração das formações autonômicas do grupo X de Onuf (*vide* LARUELLE, 1937) na altura do segmento S₂ da medula sacra como base da fisiopatologia dos distúrbios esfinterianos na síndrome de Shy-Drager. Aliás, as constatações anatomo-clínicas (o E.M.G. não foi realizado) de SCHOBER et al. (1975) são praticamente superponíveis às de MANNEN e TOYOKURA, no que tange ao nível da lesão medular sacra.

6. *conclusões pessoais:*

Nos dois pacientes onde foi registrada a atividade E.M.G. dos esfínteres observa-se uma nítida redução no número de unidades motoras cuja ativação se faz de maneira desorganizada. Esses achados são compatíveis com uma lesão do tipo crônica ao nível da medula sacra e são relativamente próximos aos relatados na literatura.

b) ESTUDO DA CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA PERIFÉRICA

1. *objetivo:* Tendo em vista os relatos da literatura, o estudo da velocidade de condução nervosa motora periférica se impõe na doença de Shy-Drager visando constatar a presença de um acometimento do sistema nervoso periférico associado.

2. *material e método*: O estudo foi realizado em apenas 2 dos nossos 3 pacientes (R.B... recusou participar do teste).

O exame é realizado segundo o método clássico: inicialmente recolhe-se a atividade muscular através de uma agulha eletródio de Bronk e em seguida procede-se a estimulação do ponto proximal e distal do tronco nervoso. O registro do potencial assim evocado permite estudar as suas características morfológicas, a sua amplitude e duração, bem como a latência proximal e distal.

3. *resultados normais*: De maneira sumária e segundo BATHIEN, 1981 ao nível do nervo tibial posterior (ciático poplíteo interno) a latência distal é de $4,4 \text{ ms} \pm 0,9$ e a velocidade de condução motora é de $45,5 \text{ m/s} \pm 3,8$; ao nível do nervo fibular (ciático poplíteo externo) a latência distal é de $5,1 \text{ ms} \pm 0,5$ e a velocidade de condução motora é de $50 \text{ m/s} \pm 3,5$.

4. *resultados obtidos nos pacientes*:

Na paciente E.F... (observação nº1) registra-se no músculo curto abdutor do halux esquerdo uma atividade do tipo intermediária basicamente, sendo interrompida esporadicamente por agrupamentos de potenciais cuja amplitude chega a 1 - 2 mV. A velocidade de condução motora do nervo tibial posterior é de 36 m/s, a resposta evocada atinge uma amplitude de 1 a 2,5 mV, com uma duração de 5 ms. A latência distal é de 5 ms.

No paciente P.S... (observação nº3) registra-se no músculo glúteo máximo, na porção longa do biceps crural e no gastrocnémio interno do membro inferior direito, uma atividade voluntária rica, geralmente mal organizada, alternando com agrupamentos de potenci-

ais polifásicos de duração breve, amplitude de 1 a 2 mV e oscilações do tipo interferencial de 6 a 8 mV de amplitude. A velocidade de condução motora é normal.

5. *conclusões da literatura:*

A constatação de um acometimento do sistema nervoso periférico (SHY e DRAGER, 1960; TARTIERE, 1976; SAKUTA *et al.*, 1978) e de uma desorganização da atividade elétrica muscular associada à potenciais de fibrilação e de fasciculação (HOHL *et al.*, 1965; CHOKROVERTY *et al.*, 1969) foram igualmente relatadas na síndrome de Shy-Drager. Por outro lado, o E.M.G. se encontra normal em outras observações (VOICULESCU *et al.*, 1968; CHOKROVERTY *et al.*, 1969; MEYER *et al.*, 1973; TARTIERE, 1976 SAKUTA *et al.*, 1978).

A velocidade de condução nervosa motora foi relatada como normal ou no limite inferior da normalidade nas observações de CHOKROVERTY *et al.*, 1969; de MEYER *et al.*, 1973 e de TARTIERE, 1976.

6. *conclusões pessoais:*

Os dados eletromiográficos e a medida de velocidade de condução motora nos nossos pacientes mostram uma lentificação da condução motora na paciente E.F..., enquanto que no paciente P.S... observa-se uma desorganização da atividade elétrica muscular. Essas constatações sugerem um acometimento do tipo periférico cuja sintomatologia clínica é nitidamente mais importante na observação nº1.

C A P I T U L O V

DISCUSSÃO GERAL DOS DADOS OBTIDOS NAS 3 OBSERVAÇÕES

V.1. DO PONTO DE VISTA CLINICO

V.2. DO PONTO DE VISTA DO PROTOCOLO FUNCIONAL DO S.N.A.

V.3. CONCLUSÕES FISIOPATOGÊNICAS SOBRE OS CASOS ESTUDADOS

DISCUSSÃO GERAL DOS DADOS OBTIDOS NAS 3 OBSERVAÇÕES

V.1. DO PONTO DE VISTA CLINICO (vide Quadro XIX)

As três observações estudadas e aqui relatadas apresentam uma sintomatologia análoga à descrita nos casos da síndrome publicados desde a descrição original feita por SHY e DRAGER em 1960. Afora a sintomatologia autonômica, as observações que relatamos apresentam os sinais neurológicos constatados nesta afecção.

Os sintomas autonômicos precedem o aparecimento dos sinais neurológicos. Os primeiros a aparecerem são habitualmente os distúrbios da função vésico-esfincteriana (*polaciúria e incontinência urinária predominantemente noturna*). No homem, a impotência é freqüente. Também se associam uma intolerância ao calor podendo ser acompanhada por uma hiposudorese de intensidade variável.

A hipotensão ortostática freqüentemente é do tipo a pulso fixo. Ela acompanha ou segue a instalação dos distúrbios vésico-esfincterianos.

Os sinais neurológicos são constituídos pela associação de síndrome extrapiramidal, piramidal e cerebelar, de sinais pseudo-bulbares, deterioração mental, sinais de acometimento do sistema nervoso periférico e sinais oculares funcionais (*paralisias oculomotoras, anormalidades nos reflexos pupilares, síndrome de Claude Bernard-Horner atrofia iridiana, trombose da veia central da retina*).

A síndrome de Shy-Drager é uma afecção degenerativa lentamente progressiva. O óbito sobrevém ao final de 5 a 15 anos de evolução da doença (*complicações intercorrentes, arritmia cardíaca, apnéia durante o sono*).

Na nossa primeira observação (E.F...) a doença parece ter

Quadro XIX: Sínatomas e sinais, autonômicos e neurológicos, em três pacientes com síndrome de Shy-Drager.

a: <i>sínatomas e sinais autonômicos</i>	E.F...	R.B...	P.S...
<i>sínatomas posturais</i>	+	+	+
<i>intolerância ao calor</i>	+	+	+
<i>hipo ou anhidrose</i>	+	-	-
<i>impotência sexual</i>	?	+	+
<i>distúrbios esfincterianos</i>			
<i>uretral</i>	+	+	+
<i>anal</i>	+	-	+
<i>distúrbios digestivos</i>	+	+	+
<i>crises de estridor laríngeo</i>	-	-	-
b: <i>sínatomas e sinais neurológicos</i>			
<i>síndrome piramidal de liberação</i>	+	+	+
<i>síndrome extrapiramidal</i>	+	+	+
<i>síndrome cerebelar</i>	+	-	+
<i>síndrome de Claude Bernard-Horner</i>			
<i>intermitente</i>	-	-	+
<i>amiotrofia das mãos</i>	+	-	-
<i>deterioração mental</i>	+	+	-

+: presença do sinal ou sintoma; -: ausência do sinal ou sintoma; ?: a presença ou ausência do sinal ou sintoma foi difícil de averiguar.

se iniciada 10 anos antes da primeira internação pelo aparecimento de distúrbios da função vésico-esfincteriana. Posteriormente instalou-se uma intolerância ao calor, sintomas posturais e um acometimento difuso do sistema nervoso central e periférico com deterioração mental importante.

Na segunda observação (R.B...) a doença se iniciou 3 anos antes da primeira hospitalização pelo aparecimento de distúrbios vésico-esfincterianos, impotência, distúrbios digestivos e hipotensão ortostática que havia sido diagnosticada pelo médico cardiologista que o tratava. Os sinais neurológicos, discretos, apareceram durante a evolução da doença (*diplopia horizontal e vertical sem fator posicional, síndrome piramidal e extrapiramidal, nistagmo horizontal, deterioração mental*).

Na terceira observação (P.S...) os sintomas disautonômicos se iniciaram 9 anos antes da primeira internação: aparecimento progressivo de impotência, distúrbios esfincterianos (*anal e vesical*) e hipotensão ortostática notada quando ele foi submetido a uma ressecção prostática por via endoscópica. Posteriormente se agregaram sinais de acometimento do S.N.C. (*síndrome de Claude Bernard-Horner intermitente, síndrome piramidal, síndrome extrapiramidal, síndrome cerebelar*).

Dentre os sinais disautonômicos merece ser ressaltado que apenas na observação nº1 (E.F...) a hipotensão postural era do tipo a pulso fixo. Essa constatação já havia sido feita por outros autores (RADONIĆ *et al.*, 1970; ANLAUF *et al.*, 1975; KONTOS *et al.* 1975). Essa constatação pode ser explicada por graus de intensidade diferente entre a desnervação cardíaca e a desnervação vasomotora em

função de cada paciente isoladamente e em função da evolução da própria doença.

V.2. DO PONTO DE VISTA DO PROTOCOLO FUNCIONAL DO S.N.A.

As observações relatadas apresentam as anomalias funcionais descritas na síndrome de Shy-Drager (vide Quadro XX).

As provas hemodinâmicas realizadas em nossos pacientes sugerem a existência de um distúrbio da via eferente (simpático) e aferente (parassimpático) do arco reflexo cardiovascular.

Os testes de infusão de substâncias vaso-ativas mostram a inespecificidade do fenômeno da supersensitividade dos receptores vasculares periféricos. Na verdade, esse fenômeno tem como base o distúrbio da modulação dos centros vasomotores que na síndrome de Shy-Drager são incapazes de tamponar adequadamente a hipertensão arterial desencadeada. Isso fica patente nas provas de infusão de vasopressina e angiotensina II. Por outro lado, a prova de infusão de fentolamina realizada em apenas um dos nossos casos sugere uma redução na capacidade de secreção de noradrenalina pelo aparelho pré-sináptico.

A hipótese de um distúrbio central do reflexo cardiovascular pode também ser testada de maneira indireta através do estudo dos mecanismos da respiração. Como relatamos, todos os nossos pacientes apresentam um distúrbio da adaptação postural da respiração e síndrome de apnéia durante o sono. O teste ao CO₂ sendo normal indica a preservação dos mecanismos dos quimiorreceptores. Por outro lado, a constatação de anormalidades no teste de pressão de oclusão em dois pacientes sugere que a lesão responsável pelo distúrbio neuro-ventilatório se encontra ao nível dos motoneurônios respi

Quadro XX: Síntese dos resultados do protocolo de estudo funcional do sistema nervoso autônomo em três pacientes com síndrome de Shy-Drager.

Prova funcional	E.F...	R.B...	P.S...
<i>Hipotensão ortostática</i>	+	+	+
<i>Taquicardia ortostática</i>	-	+	+
<i>Hipertensão de decúbito</i>	+	-	+
<i>Prova de Valsalva</i>			
<i>Taquicardia moderada/fase II</i>	+	+	+
<i>Ausência de overshoot/fase IV</i>	nc	nc	+
<i>Ausência de bradicardia/fase IV</i>	+	+	+
<i>Teste do cálculo mental</i>	-	-	-
<i>Teste ao frio</i>	+	-	↓
<i>Teste de compressão carotidiana</i>	-	-	-
<i>P.V.C. clino-ortostática</i>	↓	nc	nc
<i>P.A.P. clino-ortostática</i>	nc	nc	↓
<i>Teste da atropina</i>	↓	-	↓
<i>Teste de infusão de noradrenalina</i>			
<i>Supersensibilidade vascular</i>	+	nc	+
<i>Ausência de bradicardia/↑PA</i>	+	nc	+
<i>Taquicardia associada ao ↑PA</i>	-	nc	+
<i>Teste de infusão de vasopressina</i>			
<i>Supersensibilidade vascular</i>	+	nc	nc
<i>Ausência de bradicardia/↑PA</i>	+	nc	nc
<i>Teste de infusão de angiotensina II</i>			
<i>Supersensibilidade vascular</i>	+	nc	nc
<i>Ausência de bradicardia/↑PA</i>	+	nc	nc
<i>Teste de infusão de fentolamina</i>			
<i>Hipotensão clinostática significativa</i>	+	nc	nc
<i>Taquicardia discreta</i>	+	nc	nc
<i>Exacerbação da hipotensão ortostática</i>	+	nc	nc

vide continuação

continuação do Quadro XX	E.F...	R.B...	P.S...
Estudo EEG da adaptação postural	normal	normal	normal
Estudo das variações posturais/ARP			
Clinostatismo	↓	normal	normal
Reação ortostática	+	↓	+
Estudo das variações posturais/DBH			
Clinostatismo	normal	normal	normal
Reação ortostática	-	+	+
Variações posturais da Ad/NA urinária			
Excreção urinária de 24 horas/NA	normal	↓	↓
Reação ortostática	+	+	-
Excreção urinária de 24 horas/Ad	normal	↓	↓
Reação ortostática	+	+	+
Teste do probenecide no líquido			
H.V.A. antes do probenecide	↓	↓	normal
após probenecide	discreto↑	discreto↑	discreto↑
5-H.I.A.A. antes do probenecide	↓	↓	↓
após probenecide	discreto↑	discreto↑	discreto↑
Adaptação postural da respiração	-	-	-
Distúrbio da respiração/sono	+	+	+
Episódios de taquicardia durante a vigília e/ou sono	+	-	+
Teste do CO ₂	+	+	+
Teste de pressão de oclusão	-	+	-
Distúrbio da organização do sono	+	+	+
Distúrbio E.M.G. dos esfíncteres	+	nc	+
Distúrbio E.M.G. do S.N.P.	+	nc	+

nc: não controlado; +: presente normal ou anormal; -: ausente; ↑: aumentado; ↓: diminuído

ratórios da medula oblonga. Esse distúrbio do "comando central" da respiração foi anteriormente descrito clinicamente em outras observações da síndrome de Shy-Drager cujos achados necroscópicos mostravam lesões degenerativas dos núcleos pontinos (BANNISTER e OPPENHEIMER, 1972) e da formação reticular bulbo-pontina (LOCKWOOD, 1976).

O estudo eletromiográfico dos esfíncteres estriados, anal e vesical, sugere o acometimento das formações autonômicas da medula sacra, anteriormente salientado por SAKUTA et al. em 1978.

Do ponto de vista neuroquímico a constatação de uma diminuição das concentrações liquóricas de 5-HIAA em repouso e sua elevação discreta após administração de probenecide testemunham a hipotividade do metabolismo da serotonina ao nível do S.N.C. Esses achados corroboram a noção de uma lesão central do S.N.A. nesses casos visto que a serotonina é encontrada predominantemente nas células da coluna intermédialateral da medula espinhal. Por outro lado, as variações das concentrações liquóricas do H.V.A. após probenecide refletem com bastante fidedignidade a clínica do acometimento do sistema extrapiramidal nos nossos pacientes.

No que se refere ao distúrbio da organização do sono dos nossos pacientes e, em particular a diminuição ou ausência de sono rápido, ressalvadas as dificuldades já relatadas sobre a sua fisiopatogenia, é impossível não se ser tentado a fazer uma correlação com os achados de diminuição do metabolismo das aminas dopamina e sobretudo serotonina.

As provas laboratoriais (dosagem das variações posturais da A.R.P., da D.β.H. e da Ad/NA urinária) não trouxeram maiores subsídios para a compreensão do problema. Elas se mostraram inclusive conflitantes entre si se levarmos em consideração os seus resultados entre si e sobretudo quando sabemos da sua dependência da função autonômica.

Por outro lado a presença de órgãos periféricos capazes de secretar essas substâncias pode explicar essas aparentes disparidades.

Os sintomas de desconforto e lipotímia postural dos nossos pacientes sugerem um distúrbio da auto-regulação vascular encefálica. Entretanto as provas funcionais realizadas não permitem esta confirmação nos nossos pacientes (não foram estudados o débito sanguíneo e o metabolismo cerebral como o fizeram MEYER et al. 1973 e DEPRESSEUX et al., 1979). Parece portanto judicioso não afirmar a normalidade desses mecanismos tendo como base apenas o estudo eletrencefalográfico durante as variações da postura.

Para finalizar, apenas na observação nº3 (P.S...) foi constatado sinais de desnervação cardíaca franca, caracterizados pela presença de taquicardia associada à hipertensão arterial desencadeada pela infusão de noradrenalina exógena. Por outro lado, episódios de taquicardia foram registrados durante o período de vigília e/ou sono nas observações nº1 e 3 (respectivamente E.F... e P.S...) que não guardavam relação estreita com os eventos respiratórios. Essas constatações representam fator de risco importante piorando o prognóstico de vida desses pacientes cuja morte pode sobrevir por arritmia cardíaca.

V.3. CONCLUSÕES FISIOPATOGÊNICAS SOBRE OS CASOS ESTUDADOS

O estudo dos resultados obtidos com o emprego do protocolo funcional do S.N.A. nos nossos 3 pacientes e sua confrontação com os relatos da bibliografia compulsada permitem concluir:

1º: a hipotensão ortostática é secundária ao processo degenerativo que acomete a formações autonômicas centrais do S.N.C. e provavelmente está relacionada à hipofunção serotoninérgica com havia assinalado MAHOUDAU et al. (1972);

2º o distúrbio do arco reflexo responsável pela homeostasia cardiovascular quando das mudanças de postura se localiza nas formações autonômicas centrais;

3º a hiperreatividade vascular às substâncias vaso-ativas, constatadas em nossos doentes, é oriunda do deficiente funcionamento do sistema nervoso central. Isso provoca um déficit nos estoques de noradrenalina pré-sináptica com diminuição da liberação do neuromediador. Para tanto, vide o teste de infusão de fentolamina (pag. 125). Corrobora este ponto de vista a constatação feita por DAVIES et al. (1982) do aumento do número de receptores pós-sinápticos;

4º as anomalias da função ventilatória, durante as mudanças de postura e sob sono, e os distúrbios da organização do sono noturno representam facetas diferentes do mesmo processo que acomete as formações autonômicas do sistema nervoso central.

CONCLUSÕES

Após o término desse trabalho onde nos propusemos a estudar o sistema nervoso autônomo na síndrome de Shy-Drager, é possível avançar algumas conclusões tendo como base as constatações feitas nos nossos três pacientes e aquelas referidas na literatura.

- 1º: do ponto de vista anátomo-funcional a síndrome de Shy-Drager se caracteriza pelo acometimento difuso das formações autonômicas centrais bem como de outras porções do sistema nervoso central. Isso se traduz clinicamente pela síndrome disautonômica, na qual hipotensão postural é o sinal maior, e pelas síndromes de acometimento dos sistemas motores (*piramidal, extrapiramidal e cerebelar*);
- 2º: do ponto de vista neuroquímico a diminuição do "turn-over" central da dopamina e da serotonina pode ser correlacionada com as lesões do sistema estriato-nígrico e autonômico e conseqüentemente pelo cortejo sintomatológico apresentado pelos doentes;
- 3º: o protocolo de estudo funcional do SNA permite objetivar uma disfunção dos sistemas simpático e parassimpático em todos os casos. O nível topográfico da lesão do arco reflexo cardiovascular se situa nas formações autonômicas centrais responsáveis pela integração e modulação da atividade reflexa. Comprovam essa hipótese os resultados obtidos com o estudo da respiração durante as modificações posturais e durante o sono;
- 4º: a hiperreatividade vascular às drogas vaso-ativas, observada nos nossos doentes, pode ser explicada pela falência da capacidade do sistema nervoso central em tamponar as variações pressóricas induzidas na árvore circulatória;

- 5º: a redução ou ausência de sono rápido, constatada durante o sono noturno dos nossos pacientes, pode ser correlacionada com os distúrbios do metabolismo da dopamina e sobretudo da serotonina evidenciados através do teste do probenecide;
- 6º: as anomalias da função motora periférica, evidenciadas pelo estudo eletroneuromiográfico, integram-se no contexto da desorganização da motricidade na síndrome de Shy-Drager;
- 7º: as constatações feitas em nossos pacientes corroboram a noção de uma hipofunção dos sistemas aminérgicos do sistema nervoso central;
- 8º: para finalizar, acreditamos que o número de provas do protocolo submetido aos nossos doentes é por demais extenso e somente explicado pela necessidade imperativa de portar um julgamento sobre a qualidade dos testes funcionais propostos pelos diferentes autores. Acreditamos que na prática médica e para fins exclusivamente de diagnóstico são imprescindíveis as seguintes provas:
- a. medida da pressão arterial e da frequência cardíaca durante as provas posturais;
 - b. manobra de Valsalva;
 - c. medida das variações posturais da pressão venosa central;
 - d. teste de infusão de noradrenalina;

R E F E R Ê N C I A S

B I B L I O G R A F I C A S

1. ADDISON, T.

A collection of the published writings of the late Thomas Addison M.D., New Sydenham Soc. London, 1868, pp. 211.

2. AGOSTINI, G.

Considérations sur un cas important d'hypotension orthostatique syncopale. Moyens physiques pour l'empêcher.
Arch. Mal. Coeur, 1937, 30: 91-105.

3. AHLQUIST, R.P.

A study of the adrenotrophic receptors.
Am. J. Physiol., 1948, 153: 586-600.

4. AHLQUIST, R.P.

Effects of autonomic drugs on the circulatory system.
In: Handbook of Physiology, Circulation, 1965, Part 3: 2457-2475.
American Physiological Society, Washington.

5. ALLWOOD, M.J.; GINSBURG, J.

The effect of phenoxyzeneamine (Dibenylene) on the vascular response to sympathomimetic amines in the forearm.
J. Physiol., 1961, 158: 219-228.

6. ALLWOOD, M.J.; COBBOLD, A.F.; GINSBURG, J.

Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine.
Brit. Med. Bull., 1963, 19: 132-136.

7. ALTOSE, M.D.; Mc CAULLY, W.C.; KELSEN, S.G.; CHERNIACK, N.S.

Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction.
J. clin. Invest., 1977, 59: 500-507.

8. ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T.

Vascular smooth and neuro-hypophyseal hormones.
Federation Proceed., 1977, 36: 1853-1860.

9. AMINOFF, M.J.

Autonomic defects in paralysis agitans and in the Shy-Drager syndrome.
Acta Neurol. Scand., 1972, 51 (Suppl.): 105-107.

10. AMINOFF, M.J.; WILCOX, C.S.

Assessment of autonomic function in patients with a parkinsonian syndrome.

Brit. Med. J., 1971, 4: 80-84.

11. ANLAUF, M.; WERNER, U.; MERGUET, P.; NITZSCHE, T.; GRABEN, N.; BOCK, K.D.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen bei Patienten mit asympathikotoner Hypotonie.

Dtsch. med. Wschr., 1975, 100: 924-933.

12. ANNAT, G.; PEQUIGNOT, J.M.

Étude des sécrétions de rénine et des catécholamines dans un cas d'hypotension artérielle orthostatique, son intérêt physiopathologique.

Lyon Méd., 1972, 228: 691-696.

13. APPENZELLER, O.; DESCARRIES, L.

Circulatory reflexes in patients with cerebrovascular disease. New Engl. J. Med., 1964, 271: 820-823.

14. APPENZELLER, O.; RICHARDSON, E.P.Jr.

The sympathetic chain in patients with diabetic and alcoholic polyneuropathy.

Neurology, 1966, 16: 1205-1209.

15. APRIGLIANO, O.; HERMSMEYER, K.

Trophic influence of the sympathetic nervous system on the rat portal vein.

Circ. Res., 1977, 41: 198-206.

16. ASSAYKEEN, T.A.; CLAYTON, P.L.; GOLFIEN, A.; GANONG, W.G.

Effect of alpha and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs.

Endocrinology, 1970, 87: 1318-1322.

17. AUBIER, M.; MURCIANO, D.; FOURNIER, M.; MILIC-EMILI, J.; PARIENTE, R.; DERENNE, J.-Ph.

Central respiratory drive in acute respiratory failure of pa-

tients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122: 191-199.

18. AUNIS, D.

La Dopamine-beta-hydroxylase de la médullo-surrénale de boeuf.
Thèse Docteur Es Sciences, Strasbourg, 1975, 88 pp.

19. AUNIS, D.; MIRAS-PORTUGAL, M.-T.; MANDEL, P.

Bovine adrenal medullary dopamine-beta-hydroxylase: studies on
interaction with concanavalin A.
J. Neurochem., 1975, 24: 425-431.

20. BABINSKI, J.; LAUBRY, Ch.

Léçons de séméiologie cardio-vasculaire. Art vertige. Doin
Édit., Paris, 1924, pp. 339.

21. BAISSET, A.; MONTASTRUC, P.

Polyurie par distention auriculaire chez le chien: rôle de l'
hormone antidiurétique.
J. Physiol. (Paris), 1957, 49: 33-36.

22. BANNISTER, R.

The diagnosis and management of chronic autonomic failure.
In: N.J. Legg (Editor). Neurotransmitter Systems and their
Clinical Disorders. Academic Press Inc. (London) Ltd., 1978:
65-83.

23. BANNISTER, R.; ARDILL, L.; FENTEM, P.

Defective autonomic control of blood vessels in idiopathic
orthostatic hypotension.
Brain, 1967, 90: 725-746.

24. BANNISTER, R.; ARDILL, L.; FENTEM, P.

An assessment of various methods of treatment of idiopathic
orthostatic hypotension.
Q. Jl. Med., 1969, 38: 377-395.

25. BANNISTER, R.; OPPENHEIMER, D.R.

Degenerative diseases of the nervous system associated with
autonomic failure.
Brain, 1972, 95: 457-474.

26. BANNISTER, R.; DAVIES, B.; HOLLY, E.; ROSENTHAL, T.; SEVER, P.
Defective cardiovascular reflexes and supersensitivity to
sympathomimetics drugs in autonomic failure.
Brain, 1979, 102: 163-176.
27. BANNISTER, R.; SEVER, P.; GROSS, M.
Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progres-
sive autonomic failure.
Brain, 1977, 100: 327-344.
28. BÁRÁNY, F.R.; COOPER, E.H.
Pilomotor and sudomotor innervation in diabetes.
Clin. Sci., 1956, 15: 533-540.
29. BARCROFT, H.; KONZETT, H.
On the actions of noradrenaline, adrenaline and isopropyl nor-
adrenaline on the arterial blood pressure, heart rate and mus-
cle blood flow in man.
J. Physiol., 1949, 110: 194-204.
30. BARNETT, A.J.; HAMILTON, M.D.; KAY, H.B.
Severe orthostatic hypotension.
Australas. Am. Med., 1955, 4: 183-194.
31. BARNETT, A.J.; WAGNER, R.G.
Severe orthostatic hypotension: case report and description of
response to sympathomimetic drugs.
Am. Heart J., 1958, 56: 412-424.
32. BARTELSTONE, H.J.; NASMYTH, P.A.
Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat,
cat and rat aortic strip.
Am. J. Physiol., 1965, 208: 754-762.
33. BATHIEN, N.
Electrodiagnostic des atteintes neuromusculaires (exploration
électrophysiologique de la motricité).
Encycl. Méd.-Chir. (Paris), Neurologie, 17030 A¹⁰, 9-1981.
34. BENESTAD, A.M.; BØE, J.
Idiopathic orthostatic hypotension. Clinical and laboratory
studies with report of a case.

35. BERTILSSON, L.; PALMER, L.

Determination of isomeric acid dopamine metabolites in human cerebrospinal fluid by mass fragmentography.
Life Sci., 1973, 13: 859-866.

36. BEST, C. H.; TAYLOR, N. B.

Physiological basis of medical practice.
Edited by J. R. Broebeck. 9 ed., 1973. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. USA.

37. BEVEGÅRD, S.; HOLMGREN, A.; JONSSON, B.

The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume.

Acta Physiol. Scand., 1960, 49: 279-298.

38. BEVEGÅRD, S.; HOLMGREN, A.; JONSSON, B.

Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position.

Acta Physiol. Scand., 1963, 57: 26-50.

39. BEVEGÅRD, S.; SHEPHERD, J. T.

Regulation of the circulation during exercise in man.

J. Physiol. (Lond.), 1967, 47: 178-213.

40. BICKEL, A.; DEMOLE, M.

Hypotension artérielle orthostatique.

Rev. Méd. Suis. Rom., 1936, janvier, 56: 1-5.

41. BICKELMANN, A.G.; LIPPSCHUTZ, E.J.; BRUNJES, C.F.

Hemodynamics of idiopathic orthostatic hypotension.

Am. J. Med., 1961, 30: 26-38.

42. BICKERTON, R.K.; BUCKLEY, J.P.

Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 106: 834-836.

43. BIE, P.

Sustained water diuresis in anesthetized dogs: antidiuresis in response to intravenous and bilateral intracarotid infusion of hyper-osmolar solutions of sodium chloride.

Acta Physiol. Scand., 1977, 101: 446-457.

44. BIRBARI, A.

Effect of sympathetic nervous system on renin release.

Am. J. Physiol., 1971, 220: 16-18.

45. BIRCHFIELD, R.I.

Postural hypotension in Wernicke's disease. A manifestation of autonomic nervous system involvement.

Am. J. Med., 1964, 36: 404-414.

46. BIRCHFIELD, R.I.; SIEKER, H.O.; HEYMAN, A.

Alterations in blood gases during natural sleep and narcolepsy: a correlation with the electroencephalographic stages of sleep. Neurology, 1958, 8: 107-112.

57. BIRMINGHAM, A.T.; AKUBUE, P.I.; SZOLCSANYI, J.

A quantitative analysis of the antagonism of intravenous norepinephrine by thymoxamine or phentolamine on the blood pressure of the conscious cat.

J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19: 137-145.

58. BJÖRK, V.O.; MALMSTÖM, G.; UGGLA, L.G.

Left atrial and pulmonary "capillary" pressure curves during Valsalva's experiment.

Am. Heart J., 1954, 47: 635-644.

59. BLAUFOX, M.D.; LEWIS, E.J.; JAGGER, P.; LAULER, D.; HICKTER, R. MERRIL, J.P.

Physiologic response of the transplanted human kidney.

New Engl. J. Med., 1969, 280: 62-66.

60. BLIDDAL, J.; NIELSEN, D.

Renin, aldosterone and electrolytes in idiopathic orthostatic hypotension.

Dan. med. Bull., 1970, 17: 153-157.

61. BLOCK, A.J.; BOYSEN, P.G.; WYNNE, J.W.; HUNT, L.A.
Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance.
New Engl. J. Med., 1979, 300: 513-517.
62. BLUMBERG, A.L.; NISHIKAWA, K.; DENNY, S.E.; MARSHALL, G.R.; NEEDLEMAN, A.
Angiotensin (A I, A II, A III) receptor characterization. Correlation of prostaglandin release with peptide degradation.
Circ. Res., 1977, 41: 154-158.
63. BÖHM, C.
Hypotension and orthostatic syndrome, disease evaluation and therapy from the viewpoint of professional practice.
Internist (Berlin), 1973, 14: 511-520.
64. BOISMARE, F.; SAMSON, M.; BROUTA, M.
La pression artérielle et l'irrigation cérébrale chez le parkinsonien traité par L-Dopa. Leur régulation posturale.
Nouv. Presse Méd., 1973, 38: 2552.
65. BOISMARE, F.; SAMSON, M.; POULIQUEN, A.; HACPILLE, L.
Disparition par l'adjonction de benzérazide de la dysrégulation posturale de l'irrigation encéphalique chez le parkinsonien traité par la L-Dopa.
Thérapie, 1976, 31: 615-622.
66. BOISSIER, J.R.
Syndromes hypotenseurs orthostatiques d'origine iatrogène.
In: La régulation orthostatique. Table ronde, Monte-Carlo, 31 mai-1^{er} juin 1969, pp. 243-266, Sandoz Edt.
67. BONDUELLE, M.; TCHERDAKOFF, P.H.; LORMEAU, G.; SAFAR, M.
Hypotension orthostatique associée à un syndrome cérébelleux, les limites du syndrome de Shy et Drager.
Rev. Neurol., 1972, 126: 442-443.
68. BOTICELLI, J.T.; KEELAN, M.H.; ROSENBAUM, F.F.; LANCE, R.L.
Circulatory control in idiopathic orthostatic hypotension.
Circulation, 1968, 38: 870-879.

69. BOWERS, M.B.

Clinical measurements of central dopamine and 5-hydroxy-tryptamine metabolism: reliability and interpretation of cerebrospinal fluid acid monoamine metabolite measures.
Neuropharmacology, 1972, 11: 101-111.

70. BOWERS, M.B.

Fluorometric measurement of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and tryptophan in human CSF: effects of high doses of probenecid.

Biological Psychiatry, 1974, 9: 93-97.

71. BOZOVIC, L.; CESTENFORS, J.; ORÖ, L.

Plasma renin activity in patients with disturbed sympathetic vasomotor control (postural hypotension).
Acta Med. Scand., 1970, 188: 385-388.

72. BRADBURY, S.; EGGLESTON, C.

Postural hypotension. A report of three cases.
Am. Heart J., 1925, 1: 73-86.

73. BRADBURY, S.; EGGLESTON, C.

Postural hypotension: autopsy on a case.
Am. Heart J., 1927, 3: 105-106.

74. BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F.; MUNOZ, J.M.

The substance causing renal hypertension.
J. Physiol. (London), 1940, 98: 283-298.

75. BRAUN-MENENDEZ, E.

Pharmacology of renin and hypertensin.
Pharmacol. Rev., 1956, 8: 25-55.

76. BRIGDEN, W.; HOWARTH, S.; SHARPEY-SCHAFER, E.P.

Postural changes in the peripheral blood flow of normal subjects with observations on vasovagal fainting reactions as a result of tilting, the lordotic position, pregnancy and spinal anaesthesia.
Clin. Sci., 1950, 9: 79-91.

77. BROD, J.; FENCL, V.; HEIL, Z.; JIRKA, J.

Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects.

Clin. Sci., 1959, 18: 269-279.

78. BRODAL, A.

Neurological anatomy in relation to clinical medicine.

Second edition, Oxford University Press, Inc., 1969.

79. BRODY, M.J.; FINK, G.D.; BUGGY, J.; HAYWOOD, J.R.; GORDON, F.J. JOHNSON, A.K.

The role of the anteroventral third ventricle (AV3V) region in experimental hypertension.

Circ. Res., 1978, 43 (Suppl. 1): I-2, I-13.

80. BUGGY, J.; FINK, G.D.; JOHNSON, A.K.; BRODY, M.J.

Prevention of renal pressor effect of angiotensin by lesion of median eminence.

Circulation, 1977, 56 (Suppl., III): 162-

81. BUGGY, J.; HOFFMAN, W.E.; JOHNSON, A.K.

Preoptic-hypothalamic periventricular ablation alters ADH release and attenuates pressor responses to intracerebroventricular injections of angiotensin and hyperosmotic solutions.

Soc. Neurosci. Abs., 1977, 3: 340.

82. BUGGY, J.; JOHNSON, A.K.

Angiotensin induced thirst: effects of third ventricle obstruction and periventricular ablation.

Brain Res., 1978, 149 (1):117-128

83. BUIJS, R.M.

Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat.

Cell. Tissue Res., 1978, 192: 423-435.

84. BULAT, M.; SUPEK, Z.

Mechanism of 5-hydroxytryptamine penetration through the cerebrospinal fluid-brain barrier.

Nature, 1968, 219: 72-73.

85. BULAT, M.; SUPEK, Z.

Passage of 5-hydroxytryptamine through the blood-brain-barrier, its metabolism in the brain and elimination of 5-hydroxyindoleacetic acid from the brain tissue.

J. Neurochem., 1968, 15: 383-389.

86. BULAT, M.; ZIVKOVIC, B.

Origin of 5-hydroxyindoleacetic acid in the spinal fluid.

Science, 1971, 173: 738-740.

87. BULAT, M.; ZIVKOVIC, B.

Penetration of 5-hydroxyindoleacetic acid across the blood-cerebrospinal fluid barrier.

J. Pharm. Pharmacol., 1973, 25: 178-179.

88. BULAT, M.; LACKOVIC, Z.; JAKUPCEVIC, M.; DAMJANOV, I.

5-hydroxyindoleacetic acid in the lumbar fluid: a specific indicator of spinal cord injury.

Science, 1974, 185: 527-528.

89. BURNS, R.J.; DOWNEY, J.A.; FREWIN, D.B.; WHELAN, R.F.

Autonomic dysfunction with orthostatic hypotension.

Aust. NZ J. Med., 1971, 1: 15-21.

90. CAIRD, F.I.; ANDREWS, G.R.; KENNEDY, R.D.

Effect of posture on blood pressure in the elderly.

Brit. Heart J., 1973, 35: 527-530.

91. CANDEL, S.; EHRLICH, D.E.

Venous blood flow during the Valsalva experiment including some clinical applications.

Am. J. Med., 1953, 15: 307-315.

92. CANNON, W.B.

A law of denervation.

Am. J. Med. Sci., 1939, 198: 737-750.

93. CANNON, W.B.; ROSENBLUETH, A.

The supersensitivity of denervated structures: a law of denervation.

New York, Mac Millan, 1949.

94. CAPACCIO, G.D.; DONALD, C.J.

Orthostatic hypotension: report of a case treated with neosynephrin hydrochloride.

J.A.M.A., 1938, 110: 1180-1182.

95. CARONNA, J.J.; PLUM, F.

Cerebrovascular regulation in preganglionic and postganglionic autonomic insufficiency.

Stroke, 1973, 4: 12-19.

96. CASTAIGNE, P.; LAPLANE, D.; AUTRET, A.; BOUSSER, M.G.; GRAY, F. BARON, J.C.

Syndrome de Shy et Drager avec troubles du rythme respiratoire et de la vigilance. A propos d'un cas anatomo-clinique.

Rev. Neurol. (Paris), 1977, 133: 455-466.

97. CERVERA, C.; BOFILL, J.; CODINA, A.

Hipotension ortostatica idiopatica y afectacion neurologica plurisistemica (sindrome de Shy Drager). Estudio de una observacion.

Rev. Neurol. (Barcelona), 1974, 1/8: 351-376.

98. CHARDON, G.

Physiopathologie de l'orthostatisme. Étude expérimentale et critique sur le chien.

Thèse Médecine, Alger, n° 9, 1940, Imp. La Typo-Litho et Jules Carbonel Réunies, 140 pp.

99. CHENOWETH, M.B.; ELLMAN, G.L.; REYNOLDS, R.C.; SHEA, P.J.

A secondary response to pressor stimuli caused by sensitization to an endogenous pituitary hormone.

Circ. Res., 1958, 6: 334-342.

100. CHEW, E.M.; ALLEN, E.V.; BARKER, N.W.

Orthostatic hypotension: a report of a six cases and review of the literature.

Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1936, 11: 535-538.

101. CHIANDUSSI, L.; INDOVINA, D.; GRECO, F.; CESANO, L.; MURATORI, F.; VACCARINO, A.; CAMPI, L.

Effeto dell'infusione di alcuni farmaci sull'emodinamica splancnica.

Minerva Med., 1963, 54: 997- 1001.

102. CHOKROVERTY, S.; BARRON, K.D.; KATZ, F.H.; DEL GRECO, F.; SHARP, T.J.

The syndrome of primary orthostatic hypotension.

Brain, 1969, 92: 743-768.

103. CHOKROVERTY, S.; SHARP, J.T.; BARRON, K.D.

Periodic respiration in erect posture in Shy-Drager syndrome.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1978, 41: 980-986.

104. CHOKROVERTY, S.; SACHDEO, R.

Autonomic deficits in spinocerebellar degeneration.

Neurology (Minneapolis), 1978, 28: 403.

105. CLAYBAUGH, J.R.; SHARE, L.

Vasopressin, renin, and cardiovascular responses to continuous slow hemorrhage.

Am. J. Physiol., 1973, 224: 519-523.

106. CLOAREC, M.

Valeur de l'orthostatisme en exploration fonctionnelle.

In: La régulation orthostatique. Table ronde, Monte-Carlo, 31 mai-1^{er} juin 1969, pp. 81-99, Sandoz Edit.

107. COHEN, J.I.

Postural hypotension.

The Johns Hopkins Med. J., 1981, 148: 127-131.

108. COHN, J.N.

Relationship of plasma volume changes to resistance and capacitance vessel effects of sympathomimetic amines and angiotensin in man.

Clin. Sci., 1966, 30: 267-278.

109. COOTE, J.H.; JOHNS, E.J.; SINGER, B.

Renal nerve stimulation and plasma renin activity in the cat.

J. Physiol. (London), 1972, 222: 73-74.

110. CORBETT, J.L.

Some aspects of the autonomic nervous system in normal and abnormal man.

D. Phil. Thesis, University of Oxford, 1969.

111. CORMACK, R.S.; CUNNINGHAM, D.J.C.; GEE, J.B.L.

The effect of carbon dioxide on the respiratory response to want of oxygen in man.

Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci., 1957, 42: 303-319.

112. COTRUFO, R.; BONAVIDA, V.

La sindrome di Shy-Drager: studio di un caso.

Acta Neurol. (Napoli), 1976, 31/2: 170-178.

113. COUMEL, H.; COUMEL, P.

Hypotension orthostatique ou posturale.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Coeur et Vaisseaux, 11304 A¹⁰: 1-10 (2), 1963.

114. COWLEY, A.W.; LIARD, J.F.; GUYTON, A.C.

Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs.

Circ. Res., 1973, 32: 564-576.

115. COWLEY, A.W.; MONOS, E.; GUYTON, A.C.

Interaction of vasopressin and baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog.

Circ. Res., 1974, 34: 505-514.

116. COWLEY, A.W.; SARA, J.S.; GUINN, M.N.

Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog.

Circ. Res., 1980, 46: 58-67

117. CRAMPTON, C.W.

Blood ptosis, a test of vasomotor efficiency.

New York Med. J., 1913, 98: 916-918.

118. CROLL, W.F.; DUTHIE, R.J.

Postural hypotension.

Lancet, 1935, 1: 194-198.

119. CRYER, P.E.; SANTIAGO, J.V.; SHAH, S.

Measurement of norepinephrine and epinephrine in small volumes of human plasma by single isotope derivative method: response to the upright posture.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1974, 39: 1025-1029.

120. CRYER, P.E.; WEISS, S.

Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction.

Arch. Neurol., 1976, 33: 275-277.

121. CRYER, P.E.; WEISS, S.; LANDAU, W.

Plasma norepinephrine and epinephrine in primary autonomic dysfunction.

Clin. Res., 1974, 22 (abstract): 594 A.

122. CUDKOWICZ, L.

Normal, pharmacological and disordered systemic circulatory responses to the Valsalva manoeuvre.

Respiration, 1968, 25: 81-115.

123. CUNNINGHAM, D.J.C; CORMACK, R.S.; O'RIORDAN, J.L.H.; JUKES, M.G.M.; LLOYD, B.B.

An arrangement for studying the respiratory effects in man of various factors.

Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci., 1957, 42: 294-303.

124. CURRENS, J.H.

Comparison of blood pressure in lying and standing positions:
study of 500 men and 500 women.

Am. Heart J., 1948, 35: 646-654.

125. CURZON, G.; GUMPERT, E.J.W.; SHARPE, M.

Amine metabolites in the lumbar cerebrospinal fluid of humans
with restricted flow of cerebrospinal fluid.

Nature, 1971, 231: 189-191.

126. DAVIES, B.; SUDERA, D.; SAGNELLA, G.; MARCHESI-SAVIOTTI, E.;
MATHIAS, C.; BANNISTER, R.; SEVER, P.

Increased numbers of alpha receptors in sympathetic denerva-
tion supersensitivity in man.

J. clin. Invest., 1982, 69: 779-784.

127. DAVIS, P.L.; SHUMWAY-DAVIS, M.

Orthostatic hypotension. The treatment of two cases with ben-
zedrinesulfate.

J.A.M.A., 1937, 108: 1247-1249.

128. DE BONO, E.F.

A simple method of intra-arterial pressure measurement.

Lancet, 1963, 1: 1142-1143.

129. DE BONO, E.F.; LEE, G. de J.; MOTTRAM, F.R.; PICKERING, G.W.;
BROWN, J.J.; KEEN, H.; PEART, W.S.; SANDERSON, P.H.

The action of angiotensin in man.

Clin. Sci., 1963, 25: 123-157.

130. DELIUS, W.; KELLEROVA, E.

Reactions of arterial and venous vessels in the human forearm
and hand to deep breath or mental strain.

Clin. Sci., 1971, 40: 271-282.

131. DEMANET, J.C.

Usefulness of noradrenaline and tyramine infusion tests in
the diagnosis of orthostatic hypotension.

Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 213-224.

132. DEMANET, J.C.; STAQUET, M.; BASTENIE, P.A.

Une méthode de mesure de la sensibilité vasculaire à la nor-adrenaline en clinique.

Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1965, 10: 53-58.

133. DEMANET, J.C.; STERNEN, J.; FRANKEN, L.; FICHEFET, J.P.; VANDERHAEGEN, J.J.

L'hypotension orthostatique.

Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 1971, 11: 393-419.

134. DEMENT, W.; KLEITMANN, N.

Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body mobility and dreaming.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1957, 9: 673-690.

135. DEMPSEY, J.A.; SKTRUD, J.A.; FORSTER, H.V.; HANSON, P.G.; CHOSY, L.W.

Is brain ECF H^+ an important drive to breathe in man?

Chest, 1978, 73 (Suppl.: Neuromuscular and chemical control of breathing): 251-253.

136. DEPASQUALE, N.P.; BURCH, G.E.

Angiotensin II, digital blood flow and the precapillary and postcapillary blood vessels of man.

Am. Intern. Med., 1963, 58: 278-292.

137. DEPASQUALE, N.P.; BURCH, G.E.

Effect of angiotensin II on the intact forearm veins of man.

Circ. Res., 1963, 13: 239-245.

138. DEPRESSEUX, J.C.; ROUSSEAU, J.J.; FRANCK, G.

The autoregulation of cerebral blood flow, the cerebrovascular reactivity and their interaction in the Shy-Drager syndrome.

Eur. Neurol., 1979, 18: 295-301.

139. DERENNE, J.-Ph.; GRASSINO, A.E.; WHITELAW, W.A.; AMAR, J.; MILIC-EMILI, J.

Occlusion pressures ($P_{0.1}$) in normal supine men.

Am. Rev. Respir. Dis., 1975, 111: 907 (Abstract).

140. DERENNE, J.-Ph.; MACKLEM, P.T.; ROUSSOS, C.H.
The respiratory muscles: mechanics, control, and pathophysiology. Part II.
Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 118: 373-390.
141. DE WIED, D.
Behavioral effects of intraventricularly administered vasopressin and vasopressin fragments.
Life Sci., 1976, 19: 685-690.
142. DIAMOND, M.A.; MURRAY, R.H.; SCHMID, P.G.
Idiopathic postural hypotension: physiologic observations and report of a new mode of therapy.
J. clin. Invest., 1970, 49: 1341-1348.
143. DICKSON, C.J.; YU, R.
The progressive pressor response to angiotensin in the rabbit.
J. Physiol. (London), 1967, 190: 91-99.
144. DICKSON, C.J.; YU, R.
Mechanisms involved in the progressive pressor response to very small amounts of angiotensin in conscious rabbits.
Circ. Res., 1967, 20 e 21 (Suppl. II): 157-163.
145. DOBA, N.; REIS, D.-J.
Acute fulminant neurogenic hypertension produced by brain stem lesions in the rat.
Circ. Res., 1973, 32: 584-593.
146. DOYLE, J.T.; WILSON, J.S.; LEPINE, C.; WARREN, J.V.
An evaluation of the measurement of the cardiac output and the so-called pulmonary blood volume by the dye-dilution method.
J. Lab. and Clin. Med., 1953, 41: 29-39.
147. DUVOISIN, R.C.
The Valsalva maneuver in the study of syncope.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1961, 13: 622-626.

148. DZIEZIC, S.W.; GITLOW, S.E.

Cerebrospinal fluid homovanillic acid and iso-homovanillic acid: a gas liquid chromatographic method.

J. Neurochem., 1974, 22: 333-335.

149. EAST, T.; BRIGGEN, W.

Postural hypotension.

Brit. Heart J., 1946, 8: 103-109.

150. ECKSTEIN, J.W.; HAMILTON, W.K.

The pressure-volume responses of human forearm veins during epinephrine and noraepinephrine infusions.

J. clin. Invest., 1957, 36: 1663-1671.

151. EISELE, J.H.; GROSS, C.E.; RAUSCH, D.C.; KURPERSHOEK, C.J.; ZELIS, R.E.

Abnormal respiratory control in acquired dysautonomia.

New Engl. J. Med., 1971, 285: 366-368.

152. ELGHOZI, J.L.; MIACH, P.; MEYER, Ph.

Hypertension artérielle: rôle du système nerveux central. I.

Contrôle nerveux de la pression artérielle.

Nouv. Presse Méd., 1978, 7: 647-655.

153. ELGHOZI, J.L.; MIACHI, P.; MEYER, Ph.

Hypertension artérielle: rôle du système nerveux central. II.

Étude expérimentale et clinique.

Nouv. Presse Méd., 1978, 7: 743-751.

154. ELISBERG, E.I.; MILLER, G.; WEINBERG, S.L.; LATZ, L.N.

The effect of Valsalva maneuver on the circulation. II. The role of the autonomic nervous system in the production of the overshoot.

Am. Heart J., 1953, 45: 227-236.

155. ELISBERG, E.I.; SINGIAN, E.; MILLER, G.; KATZ, L.N.

The effect of Valsalva maneuver on the circulation. III. The influence of heart disease on the expected poststraining overshoot.

Circulation, 1953, 7: 880-889.

156. ELLIS, L.B.; HAYNES, F.W.
Postural hypotension with particular reference to its occurrence in disease of the central nervous system.
Arch. Intern. Med., 1936, 58: 773-798.
157. ENGELMAN, K.; HORWITZ, D.; JEQUIER, E.; SJOERDSMA, A.
Biochemical and pharmacologic effects of alpha-methyltyrosine in man.
J. clin. Invest., 1968, 47: 577-593.
158. ENGELMAN, K.; JEQUIER, E.; UDENFRIEND, S.; SJOERDSMA, A.
Metabolism of alpha-methyltyrosine in man: relationship to its potency as an inhibitor of catecholamine biosynthesis.
J. clin. Invest., 1968, 47: 568-576.
159. ENGELMAN, K.; MUELLER, P.S.; HORWITZ, D.; SJOERDSMA, A.
Denervation hypersensitivity of adipose tissue in idiopathic orthostatic hypotension.
Lancet, 1964, 2: 927-930.
160. ENGELMAN, K.; PORTNOY, B.
A sensitive double-isotope derivative assay for norepinephrine and epinephrine.
Circ. Res., 1970, 26: 53-57.
161. ENGELMAN, K.; PORTNOY, B.; LOVENBERG, W.
A sensitive and specific double-isotope derivative method for the determination of catecholamines in biological specimens.
Am. J. Med. Sci., 1968, 255: 259-268.
162. ENGELMAN, K.; SJOERDSMA, A.
Inhibition of catecholamine biosynthesis in man.
Circ. Res., 1966, 18 (Suppl. 1): 104-109.
163. ENOCH, D.M.; KERR, W.L.
Hypothalamic vasopressor and vesicopressor pathways. I. Functional studies.
Arch. Neurol. (Chicago), 1967, 16: 290-306.

164. ENOCH, D.M.; KERR, W.L.

Hypothalamic vasopressor and vesicopressor pathways. II. Anatomical study of their course and connections.

Arch. Neurology (Chicago), 1967, 16: 307-320.

165. EVANS, D.J.; LEWIS, P.D.; MALHOTRA, O.; PALLIS, C.

Idiopathic orthostatic hypotension. Report of an autopsied case with histoclinical and ultrastructural studies of the neuronal inclusions.

J. Neurol. Sci., 1972, 17: 209-218.

166. FAVAREL-GARRIGUES, J.C.; CLEDES, J.

Volume sanguin circulant e pression veineuse centrale.

Encycl. Méd.-Chir. (Paris), Anesthésie (1) 036 C¹⁰, 3-1972.

167. FERRARIO, C.M.; GILDENBERG, P.L.; McCUBBIN, J.W.

Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system.

Circ. Res., 1972, 30: 257-262.

168. FEUERSTEIN, G.; BOONYAVIROJ, P.; GUTMAN, Y.

Renin-angiotensin mediation of adrenal catecholamine secretion induced by haemorrhage.

Eur. J. Pharmacol., 1977, 44: 131-142.

169. FICHEFET, J.P.; STERNON, J.E.; FRANKEN, L.; DEMANET, J.C.; VANDERHAEGHEN, J.J.

Étude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique "idiopathique".

Acta Cardiol., 1965, 20: 332-348.

170. FINNERTY, F.A.

Hemodynamics of angiotensin in man.

Circulation, 1962, 25: 255-258.

171. FISCHER, C.; SCHOTT, B.

Troubles du sommeil et lésions du système nerveux central.

Rev. Prat. (Paris), 1976, 26: 1937-1942.

172. FISCHER, E.; PETRI, C.

The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager. A clinical pathological report.

Danish. Med. Bull., 1969, 16: 189-192.

173. FLUCK, D.C.; SALTER, C.

Effect of tilting on plasma catecholamine levels in man.

Cardiovascular Res., 1973, 7: 823-826.

174. FOLKOW, B.; JOHANSSON, B.; MELLANDER, S.

Comparison of effects of noradrenaline and angiotensin on resistance and capacitance vessels in cats.

Acta Physiol. Scand. (Abstr.), 1960, 50 (Suppl.175): 50.

175. FOLKOW, B.; JOHANSSON, B.; MELLANDER, S.

The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections.

Acta Physiol. Scand., 1961, 53: 99-104.

176. FOLKOW, B.; RUBINSTEIN, E.H.

Cardiovascular effects of acute and chronic stimulation of the hypothalamic defence area in the rat.

Acta Physiol. Scand., 1966, 68: 48-57.

177. FORN, J.

Active transport of 5-hydroxyindoleacetic acid by the rabbit choroid plexus "in vitro". Blockade by probenecid and metabolic inhibitors.

Biochem. Pharmacol., 1972, 21: 619-624.

178. FOWLER, N.O.; WESTCOTT, R.N.; SCOTT, R.C.; MCGUIRE, J.

The effect of norepinephrine upon pulmonary arteriolar resistance in man.

J. clin. Invest., 1951, 30: 517-524.

179. FRANSEN, E.B.; HELLEBRANDT, F.A.

Postural changes in respiration.

Am. J. Physiol., 1943, 138: 364-369.

180. FREEMAN, J.

Elimination of Brain cortical blood flow autoregulation following hypoxia.

Scand. J. L. Clin. Invest., (Suppl. 102), V:E, 1968.

181. FREEMAN, J.; INGVAR, D.H.

Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship.

Exp. Brain Res., 1968, 5: 61-71.

182. FUXE, K.

Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system.

Acta Physiol. Scand., 1965, 64 (Suppl.247): 39-85.

183. GANONG, W.F.

Review of medical physiology.

Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1971.

184. GARELIS, E.; SOURKES, T.L.

Sites of origin in the central nervous system of monoamine metabolites measured in human cerebrospinal fluid.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1973, 36: 625-629.

185. GARELIS, E.; SOURKES, T.L.

Use of cerebrospinal fluid drawn at pneumoencephalography in the study of monoamine metabolism in man.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1974, 37: 704-710.

186. GASTAUT, H.; NAQUET, R.

Étude EEG de l'insuffisance circulatoire cérébrale.

In: Symposium Internationale sur la Circulation Cérébrale, Sandoz Edit., Paris, 1965, pp. 163-191.

187. GASTAUT, H.; TASSINARI, C.A.; DURON, B.

Étude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick.

Rev. Neurol. (Paris), 1965, 112: 568-579.

188. GAUER, O.H.

Kreislauf des Blutes.

In: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. R. Landois e H. Rosemann. Berlin: Urban und Schwarzenberg, 28 th ed., 1960, vol. 1, pp. 65-186.

189. GAUER, O.H.; HENRY, J.P.

Circulatory basis of fluid volume control.
Physiol. Rev., 1963, 43: 423-481.

190. GAUER, O.H.; HENRY, J.P.; BEHN, C.

The regulation of extracellular fluid volume.
Ann. Rev. Physiol., 1970, 32: 547-595.

191. GAUER, O.H.; THRON, H.L.

Postural changes in circulation.

In: Handbook of Physiology, Circulation, 1965, Part. 3, pp: 2409-2439. American Physiological Society, Washington.

192. GHRIST, D.G.; BROWN, G.E.

Postural hypotension with syncope. Its successful treatment with Ephedrine.

Am. J. Med. Sci., 1928, 175: 336-349.

193. GINSBURG, J.; DUFF, R.S.

Inhibition of levarterenol by intra-arterial phenobenzamine in man.

Circ. Res., 1958, 6: 751-754.

194. GLEICHMAN, U.; INGVAR, D.H.; LASSEN, N.A.; LUBBERS, D.W.; SIESJO, B.K.; THEWS, G.

Regional cerebral cortical metabolic rate of oxygen and carbon dioxide related to the EEG in the anesthetized dog.

Acta Physiol. Scand., 1962, 42: 130-142.

195. GOLDBLATT, A.; HARRISON, D.C.; GLICK, G.; BRAUNWALD, E.

Studies on cardiac dimensions in intact, unanesthetized man. II. Effects of respiration.

Circ. Res., 1963, 8: 455-458.

196. GOLDBERG, H.; ELISBERG, E.I.; KATZ, L.N.
The effect of the Valsalva-like maneuver upon the circulation in normal individuals and patients with mitral stenosis.
Circulation N.Y., 1952, 5: 38-47.
197. GOLDENBERG, M.; PINES, K.L.; NALDWIN, E. de F.; GREEN, D.G.; ROH, C.E.
Hemodynamic response of man to nor-epinephrine and epinephrine and its relation to problem of hypertension.
Am. J. Med., 1948, 5: 792-806.
198. GOODALL, M.; HARLAM, W.R.Jr.; ALTON, H.
Noradrenaline release and metabolism in orthostatic (postural) hypotension.
Circulation, 1967, 36: 489-496.
199. GOODALL, McM.; MEEHAN, J.P.
Correlation of "g" tolerance to urinary adrenaline and noradrenaline.
Am. J. Physiol., 1956 (Abstract), 187: 601.
200. GORDON, R.D.; KUCHEL, O.; LIDDLE, G.W.; ISLAND, D.P.
Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man.
J. clin. Invest., 1967, 46: 599-605.
201. GORDON, R.D.; WOLFE, L.K.; ISLAND, D.P.; LIDDLE, G.W.
A diurnal rhythm in plasma renin activity in man.
J. clin. Invest., 1966, 45: 1587-1592.
202. GORLIN, R.; KNOWLES, J.; STOREY, C.
The Valsalva maneuver as a test of cardiac function.
Am. J. Med., 1957, 22: 197-212.
203. GOULON, M.; NOUAILHAT, F.; GROSBUIS, S.; GAJDOS, Ph.
Hypotension orthostatique à pouls variable. Étude hémodynamique d'une neuropathie amyloïde et d'une forme idiopathique transitoire.
Rev. Neurol. (Paris), 1971, 125: 257-272.

204. GRAHAM, J.C.; OPPENHEIMER, D.R.

Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1969, 32: 28-34.

205. GRAHAM, J.D.P.

Pharmacology for medical students.

Second Ed., Oxford University Press, London, 1971.

206. GRAVENSTEIN, J.S.; ANDERSEN, T.W.; DE PADUA, C.B.

Effects of atropine and scopolamine on the cardiovascular system in man.

Anesthesiology, 1964, 25: 123-130.

207. GRAVENSTEIN, J.S.; PERKINS, H.M.

The effect of neostigmine, atropine and ephedrine on heart rate in man.

Anesthesiology, 1966, 27: 298-303.

208. GREENE, D.G.; BUNNEL, I.L.

Vasomotor tone in the lesser circulation and its inhibition by tetra-ethyl-ammonium bromide.

J. clin. Invest., 1950, 29: 818-819.

209. GREENE, D.G.; BUNNEL, I.L.

The circulatory response to the Valsalva maneuver of patients with mitral stenosis with or without autonomic blockade.

Circulation N.Y., 1953, 8: 264-268.

210. GREENE, J.A.; VANDER, A.J.; KOWALCZYK, R.S.

Plasma renin activity and aldosterone excretion after renal homotransplantation.

J. Lab. Clin. Med., 1968, 71: 586-595.

211. GRIBBIN, B.; PICKERING, T.G.; SLEIGHT, P.; PETO, R.

Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man.

Circ. Res., 1971, 29: 424

212. GROSS, F.; BOCK, K.D.
Some contributions to the pharmacology of synthetic angiotensin.
Circulation N.Y., 1962, 25: 193-199.
213. GROSS, R.A.; SPEHLMANN, R.; DANIELS, J.C.
Sleep disturbances in progressive supranuclear palsy.
Electr. Clin. Neurophysiol., 1978, 45: 16-25.
214. GUARD, O.; SINDOU, M.; CARRIER, H.
Syndrome de Shy-Drager: Une nouvelle observation anatomo-clinique.
Lyon Médical., 1974, 231: 1075-1084.
215. GRUNSTEIN, M.M.; YOUNES, M.; MILIC-EMILI, J.
Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats.
J. Appl. Physiol., 1973, 35: 463-476.
216. GUERIN, J.; BIOULAC, B.; LOISEAU, P.; HENRY, P.
Anatomie du système végétatif.
Encycl. Méd.-Chir., (Paris), Neurologie, 17800 B¹⁰, 4.2.07
217. GUILLEMINAULT, C.; ELCHIDGE, F.L.; DEMENT, W.C.
Insomnia with sleep apnea: a new syndrome.
Science, 1973, 181: 856-858.
218. GUILLEMINAULT, C.; MOTTA, J.; CUMMISKEY, J.; DEMENT, W.C.
Breathing control mechanisms in REM versus NREM sleep: effect of oxygen in sleep apnea syndrome.
Neurology, 1978, 28: 334.
219. GUILLEMINAULT, C.; NAVELET, Y.
Les apnées au cours du sommeil.
Le perfectionnement du Praticien, Paris, 29 nov.1977, 252:53-69.
220. GUILLEMINAULT, C.; TILKIAN, A.; LEHRMAN, K.; FORNO, L.; DEMENT, W.
Sleep apnea syndrome: states of sleep and autonomic dysfunction.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1977, 40: 718-725.

221. GULDBERG, H.C.; ASHCROFT, G.; CRAWFORD, T.B.B.

Concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid of the dog before and during treatment of probenecid.

Life Sci., 1966, 5: 1571-1575.

222. GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; COWLEY, A.W.; MANNIG, R.G.; NORMAN, R.A.; FERGUSON, J.D.

A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension.

Circ. Res., 1974, 35: 159-176.

223. HAACK, D.; MÖHRING, J.

Vasopressin-mediated blood pressure response to intraventricular injection of angiotensin II in rat.

Pflügers Arch., 1978, 373: 167-173.

224. HABER, E.; KOERNER, T.; PAGE, L.B.; KLIMAN, B.; PURNODE, A.

Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects.

J. Clin. Endocr., 1969, 29: 1349-1355.

225. HADDY, F.J.; MOLNAR, J.I.; BORDEN, C.W.; TEXTER, E.C.Jr.

Comparison of effects of angiotensin and other vasoactive agents on small and large blood vessels in several vascular beds.

Circulation N.Y., 1962: 25: 239-246.

226. HALDANE, J.; EMITH, J.L.

The physiological effects of air vitiated by respiration.

J. Path. Bact., 1892, 1: 168.

227. HAMILTON, J.E.; LICHTY, J.S.; PITTS, W.R.

Cardiovascular response of healthy young men to postural variations at varied temperatures.

Am. J. Physiol., 1932, 100: 383-393.

228. HAMILTON, W.F.; WOODBURY, R.A.; HARPER, H.T.

Physiological relationship between intrathoracic, intraspinal, and arterial pressure.

J.A.M.A., 1936, 107: 853-856.

229. HARTMANN, A.; ALBERTI, E.; DORNDORF, W.
Idiopathische Orthostatische Hypotension (Shy-Drger-Syndrom)
Ergebnisse regionaler Hirndurchblutungsmessungen.
Arch. Psychiatr. Nervekr., 1975, 221 (2):139-155.
230. HASLENTON, P.; HEATH, D.
Atherosclerotic human carotid sinus.
Cardiology, 1976, 61 (Suppl.1): 46-50.
231. HEDELAND, H.; DYMLING, J.F.; HOKFELT, B.
Catecholamines, renin and aldosterone in postural hypotension.
Acta Endocr., 1969, 62: 399-410.
232. HELLEBRANDT, F.A.; FRANSEEN, E.B.
Physiologic study of vertical stance of man.
Physiol. Rev., 1943, 23: 220-255.
233. HENNING, M.; JOHNSON, G.
Interference of phenodybenzamine and guanethidine with the
vasoconstrictor response of noradrenaline and angiotensin II
in the hand.
Acta Pharmacol. (Kobenhavn), 1967, 25: 373-378.
234. HENRY, D.P.; STARMAN, B.J.; JOHNSON, D.G.; WILLIAMS, R.H.
A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues
and plasma.
Life Sci., 1975, 16: 375-384.
235. HENRY, J.P.; GAUER, O.H.; REVES, J.L.
Evidences of the atrial location of receptors influencing uri
ne flow.
Circ. Res., 1956, 4: 85-90.
236. HERING, H.E.
Ueber die Blutdruckregulierung bei Aenderung Körperstellung
vermittels der Blutdruckzügler und das Zustandekommen der
Ohnmacht beim plötzlichen Uebergang vom Liegen zum Stehen.
Münchener Med. Wschr., 1927, 74: 1611-1613.
237. HEYMANNS, C.; BOUCKAERT, J.-J.; REGNIERS, P.
Le sinus carotidien.
Doin Éditeurs, Paris, 1933.

238. HEYMANN, C.; NEIL, E.
Reflexogenic areas of the cardiovascular system.
Boston, Little Brown, 1958.
239. HEYMANS, G.
Étude d'un cas d'hypotension orthostatique idiopathique.
Acta Clin. Belg., 1969, 24: 50-55.
240. HICKAM, J.B.; PRYOR, W.W.
Cardiac output in postural hypotension.
J. clin. Invest., 1951, 30: 401-405.
241. HICKLER, R.B.; THOMPSON, G.R.; FOX, L.M.; HAMLIN, J.T.
Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone.
New Engl. J. Med., 1959, 16: 788-791.
242. HICKLER, R.B.; WELLS, R.E.Jr.; TYLER, H.R.; HAMLIN, J.T.
Plasma catecholamine and electroencephalographic responses to acute postural change. Evidence of deficient pressor amine response in postural hypotension.
Am. J. Med., 1959, 26: 410-423.
243. HEYMANS, C.; VLEESCHHOUWER, G.de
Mechanism of bradycardia by noradrenaline.
Arch. internat. pharm. dyn., 1950, 84, 2-3: 401-408.
244. HILLARP, N.-A.
Peripheral autonomic mechanisms.
In: Handbook of Physiology. Neurophysiology. Section I. Vol. II
American Physiological Society, Washington, D.C., 1960.
245. HILLARP, N.-A.; FUXE, K.; DAHLSTROM, A.
Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca.
Pharmacol. Rev., 1966, 18: 727-741.
246. HOFBAUER, K.G.; KONRADS, A.; BAUERREISS, K.; MÖHRING, B.; MÖHRING, J.; GROSS, F.
Vasopressin and renin in glycerol-induced acute renal failure in rat.
Circ. Res., 1977, 41: 424-428.

247. HOFFMANN, W.E.; PHILLIPS, M.I.; SCHMID, P.G.; FALCON, J.; WEET, J.F.
Antidiuretic hormone release in the pressor response to central angiotensin II and cholinergic stimulation.
Neuropharmacology, 1977, 16: 463-472.
248. HOHL, R.D.; FRAME, B.; SCHATZ, I.J.
The Shy-Drager variant of idiopathic orthostatic hypotension.
Am. J. Med., 1965, 39: 134-141.
249. HORNER, F.
Über eine form von ptosis.
Klin. Mbl. Augenheilk, 1869, 7: 193-198.
250. HOWARTH, S.; SHARPEY-SCHAFER, E.P.
Baroreceptor responses to acute rhythm changes.
Brit. Heart J., 1957, 19: 39-44.
251. HUGHES, R.C.; CARLIDGE, EN.E.F.; MILLAC, P.
Primary neurogenic orthostatic hypotension.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1970, 33: 363-371.
252. HURST, J.W.
The heart. Arteries and veins.
In Part II Background Information: Structure, function and metabolism of the heart and blood vessels.
Fourth ed. Mc Graw-Hill book Co. A Blackston Publication, 1978.
253. HUTCHINSON, J.S.; SCHELLING, P.; MÖHRING, J.; GANTEN, D.
Pressor action of centrally perfused angiotensin II in rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus.
Endocrinology, 1976, 99: 819-823.
254. IBRAHIM, M.M.
Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension.
Brit. Heart J., 1975, 37: 868-872.
255. IMBS, J.L.
Renine-angiotensine et hypertension artérielle.
Thèse Médecine, Strasbourg, 1966.

256. INGRAM, W.R.

Central autonomic mechanisms.

In: Handbook of Physiology. Neurophysiology. Section 1. Vol.II
American Physiological Society, Washington, D.C., 1960.

257. INGVAR, D.H.

The EEG related to the cortical metabolism.

In: "Aspects anatomofonctionnels de la physiologie du sommeil".
Colloques Intern. C.N.R.S., 1965, 127, 397.

258. ISCH, F.; STOEBNER, P.; ISCH-TREUSSARD, C.; SENDEL, A.

Conduction velocity and ultrastructure of nerves. A study of
30 cases.

In: J.E. Desmedt (Editor), New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Vol. 2: 240-247, 1973
Karger, Basel.

259. ISRAEL, R.H.; MARINO, J.M.

Upper airway obstruction in Shy-Drager syndrome.
Annals Neurol., 1977, 2: 83.

260. JEFFERS, W.A.; MONTGOMERY, H.; BURTON, A.C.

Types of orthostatic hypotension and their treatment.
Am. J. Med. Sci., 1941, 202: 1-14.

261. JESEL, M.

Les troubles mictionnels d'origine neurologique.
Conférences de Neurologie, Paris, 1972, 4: 29-41.

262. JESEL, M.; ISCH-TREUSSARD, C.; ISCH, F.

L'apport de l'électromyographie des sphincters anal et urétral
dans le diagnostic des atteintes de la queue de cheval et de
la moelle lombo-sacrée.

Rev. Neurol. (Paris), 1970, 122: 431-434.

263. JESEL, M.; ISCH-TREUSSARD, C.; ISCH, F.

Electromyography of striated muscle of anal and urethral sphincters.

In: J.E. Desmedt (Editor), New Development in electromyography and clinical neurophysiology. Vol.2:406-420, 1973, Karger
Basel.

264. JOHNSON, J.A.; MOORE, W.W.; SEGAR, W.E.
Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormones titers in dogs.
Am. J. Physiol., 1969, 217: 210-214.
265. JOHNSON, M.D.; SHIER, D.N.; BARGER, A.C.
Circulating catecholamines and control of plasma renin activity in conscious dogs.
Am. J. Physiol., 1979, 236: 463-470.
266. JOHNSON, P.C.
Review of previous studies and current theories of autoregulation.
Circ. Res., 1964, 14 and 15 (Suppl. 1): 1-9.
267. JOHNSON, R.H.
Orthostatic hypotension in neurological disease.
Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 150-167.
268. JOHNSON, R.H.; LEE, J.; OPPENHEIMER, D.R.; SPALDING, J.M.K.
Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration.
Q. J. Med., 1966, 135: 276-292.
269. JOHNSON, R.H.; PARK, D.M.
Blood pressure and plasma renin concentration with change of posture in spinal man.
Clin. Sci., 1973, 44: 539-546.
270. JOHNSON, R.H.; PARK, D.M.; FRANKEL, H.L.
Orthostatic hypotension and the renin-angiotensin system in paraplegia.
Paraplegia, 1971, 9: 146-152.
271. JOHNSON, R.H.; SMITH, A.C.; SPALDING, J.M.K.; WOLLNER, L.
Effect of posture on blood pressure in elderly patients.
Lancet, 1965, 1: 731-733.

272. JOHNSON, R.H.; SMITH, A.C.; SPALDING, J.M.K.

Blood pressure response to standing and to Valsalva's manoeuvre: independence of the two mechanisms in neurological diseases including cervical cord lesions.

Clin. Sci., 1969, 36: 77-86.

273. JOHNSON, R.H.; SPALDING, J.M.K.

Disorders of the autonomic nervous system.

Blackwell Scientific Publications, 1974, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne.

274. JOHNSON, W.P.; BRUCE, R.A.

Hemodynamic and metabolic effects of angiotensin II during rest and exercise in normal healthy subjects.

Am. Heart J., 1962, 63: 212-218.

275. JOSE, A.D.

Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on the heart rate and cardiac function in man.

Am. J. Cardiol., 1966, 18: 476-478.

276. JOSE, A.D.; STITT, F.

Cardiac function after combined beta adrenergic and cholinergic blockade.

Circ. Res., 1967, 20-21 (Suppl. 3): 231-242.

277. JOUVET, M.

Neurophysiology of the states of sleep.

Physiol. Rev., 1967, 47: 117-177.

278. JOUVET, M.

Bilan et perspectives de l'hypnologie.

Rev. Prat. (Paris), 1976, 26: 1901-1910.

279. JOY, M.D.; LOWE, R.D.

Evidence that the area postrema mediates the central cardiovascular response to angiotensin II.

Nature (London), 1970, 228: 1303-1304.

280. HUDSON, W.E.; HATCHER, J.D.; WILKINS, R.W.

Blood pressure responses to the Valsalva maneuver in cardiac patients with or without congestive failure.
Circulation N.Y., 1955, 11: 889-899.

281. JUVARA, G.

The "idiopathic" orthostatic hypotensive syndrome.
Riv. spar. Freniotria, 1970, 94: 1567-1571.

282. KALLAY, K.; BENCSATH, P.

Idiopathic orthostatic hypotension. Pathophysiological observations with special reference to the renal handling of sodium.
Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 168-178.

283. KANEKO, Y.; TAKEDA, T.; IKEDA, T.; TAGAWA, H.; ISHII, M.; TAKABATAKE, Y.; UEDA, H.

Effect of ganglion blocking agents on renin in hypertensive patients.
Circ. Res., 1970, 27: 97-103.

284. KAPLAN, N.M.; SILAH, J.G.;

The effects of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease.
J. clin. Invest., 1964, 43: 659-669.

285. KATIC, F.; JOY, M.D.; LAVERY, H.; LOWE, R.D.; SCROOP, G.C.

Role of central effects of angiotensin in response to haemorrhage in the dog.
Lancet, 1971, II: 1354-1356.

286. KAY, O.F.; WOODS, J.W.Jr.; LINSSER, H.F.Jr.; BENJAMIN, J.M.Jr.

The validity of the electrokymographic method for measurement of diameter change of the aorta and pulmonary artery during circulatory disturbance.
J. clin. Invest., 1949, 28: 228-237.

287. KEDZI, P.; SPICKLER, J.W.; KORDENAT, R.K.

Neurogenic factors in renal hypertension.

In: Onesti, Kim and Moyer, Hypertension: mechanisms and management. Grune & Stratton, New York, 1973, pp. 681-692.

288. KELLEROVA, E.; DELLIUS, W.

Unterschiede der vasomotorischen reaktivität im muskel-und akralen Hautgefässgebiet der oberen und unteren extremitäten. Zeitschrift für Kreislanfforschung, 1969, 58: 917-925.

289. KELLOG, R.H.

Central chemical regulation of respiration.

In: Handbook of Physiology. Vol. I. Section 3, Respiration American Ohysiological Society, Washington D.C., 1964, pp. 507-534.

290. KIRCHHEIM, H.-R.

Systemic arterial baroreceptor reflexes.

Physiol. Rev., 1976, 56: 100-176.

291. KONTOS, H.A.; RICHARDSON, D.W.; NORVELL, J.E.

Norepinephrine depletion in idiopathic orthostatic hypotension. Ann. Intern. Med., 1975, 82: 336-341.

292. KORF, J.; Van PRAAG, H.M.

Amine metabolism in the human brain: further evaluation of the probenecid test.

Brain Res., 1971, 35: 221-230.

293. KORF, J.; Van PRAAG, H.M.; SEBENS, J.B.

The effect of intra-venously adminiestered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-glycol in cerebrospinal fluid.

Biochem. Pharmacol., 1971, 20: 668-669.

294. KORF, J.; Van PRAAG, H.M.; SEBENS, J.D.

Serum tryptophan decreased brain tryptophan increased and brain serotonin synthesis unchanged after probenecid loading.

Brain Res., 1972, 42: 239-242.

295. KORF, J.; Van PRAAG, H.M.; SEBENS, J.D.
Tryptophan, tyrosine and cerebral serotonin synthesis after probenecid loading of humans and rats.
Biochem. Pharmacol., 1974, 22: 1902.
296. KORNER, P.I.
Integrative neural cardiovascular control.
Physiol. Rev., 1971, 51: 312-367.
297. KORNER, P.I.; OLIVER, J.R.; SLEIGHT, P.; CHALMERS, J.P.; ROBINSON, J.L.
Effects of clonidine on the baroreceptor heart rate reflex and on single aortic baroreceptor fibre discharge in the rabbit.
Eur. J. Pharmacol., 1974, 28: 189-198.
298. KORNER, P.I.; OLIVER, J.R.; SLEIGHT, P.; CHALMERS, J.P.; ROBINSON, J.L.
Assessment of cardiac autonomic excitability in renal hypertensive rabbits using clonidine-induced resetting of the baroreceptor-heart rate reflex.
Eur. J. Pharmacol., 1975, 33: 353-362.
299. KOTCHEN, T.A.; HARTLEY, L.H.; RICE, T.W.; MONGEY, E.H.; JONES, L.G.; MASON, J.W.
Renin, norepinephrine and epinephrine responses to graded exercise.
J. Appl. Physiol., 1971, 31: 178-184.
300. KRIEGER, J.
Les séquences hypno-apneiques chez les sujets pickwickiens. Leur séméiologie et leur répartition.
Thèse Médecine, Strasbourg, 1975, n° 45, 88 pp.
301. KURTZ, D.; BAPST-REITER, J.; FLETTTO, R.; MICHELETTI, G.; MEUNIER-CARUS, J.; LONDSBORFER, J.; LAMPERT-BENIGNUS, E.
Les formes de transition du syndrome pickwickien (séméiologie et distribution des apnées).
Bull. Physiopath. Resp., 1972, 8 (5): 1115-1125.

302. KURTZ, D.; KRIEGER, J.
Analysis of apnea in sleep apnea.
In: Sleep apnea syndromes, 1978, pp. 145-159, Alan R. Liss, Inc., 150 Fifth Ave., New York, NY 10011.
303. KURTZ, D.; KRIEGER, J.
Les arrêts respiratoires au cours du sommeil. Faits et hypothèses.
Rev. Neurol. (Paris), 1978, 134: 11-22.
304. KURTZ, D.; KRIEGER, J.; LONDSORFER, J.
Séquences hypno-apneiques chez les sujets pickwickiens.
Rev. E.E.G. Neurophysiol. (Paris), 1976, 6: 62-69.
305. KURTZ, D.; LONDSORFER, J.; MEUNIER-CARUS, J.; MICHELETTI, G. LAMPERT-BENIGNUS, E.
Contribution à l'étude du type et la répartition des apnées au cours du syndrome de Pickwick.
Rev. E.E.G. Neurophysiol. (Paris), 1972, 2: 367-378.
306. LAGERLÖF, H.; ELIASCH, H.; WERKÖ, L.; BERGLUNG, E.
Orthostatic changes of pulmonary and peripheral circulation in man: preliminary report.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1951, 3: 85-91.
307. LARUELLE, L.
La structure de la moelle épinière en coupes longitudinales.
Rev. Neurol. (Paris), 1937, 67: 695-725.
308. LASSEN, N.A.
Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.
Physiol. Rev., 1959, 39: 183-238.
309. LAUBRY, Ch.; DOUMER, E.
L'hypotension orthostatique.
Presse Méd. (Paris), 1932, 1: 17-20.
310. LAYCOCK, J.P.; PENN, W.; SHIRLEY, D.G.; WALTER, S.J.
The role of vasopressin in blood pressure regulation immediately following acute hemorrhage in rat.
J. Physiol. (London), 1979, 296: 267-275.

311. LEBEL, M.; CATELLIER, C.
Hypotension orthostatique et diabète sucré.
Un. Méd. Can., 1969, 98: 1325-1329.
312. LEE, G.de J.; MATTHEWS, M.B.; SHARPEY-SCHAFER, E.P.
The effect of the Valsalva manoeuvre on the systemic and pulmonary arterial pressure in man.
Brit. Heart J., 1954, 16: 311-316.
313. LEON, D.F.; SHAVER, J.A.; LEONARD, J.J.
Reflex heart rate control in man.
Am. Heart J., 1970, 80: 729-739.
314. LEVER, A.F.; MOWBRAY, J.F.; PEART, W.S.
Blood flow and blood pressure after noradrenaline infusions.
Clin. Sci., 1961, 21: 69-74.
315. LEVIN, A.B.
A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver.
Am. J. Cardiol., 1966, 18: 90-99.
316. LEVIN, J.M.; RAVENNA, P.; WEISS, M.
Idiopathic orthostatic hypotension. Treatment with a commercially available counterpressure suit.
Arch. Intern. Med., 1964, 114: 145-148.
317. LEWI, S.; BROCHIER, F.
L'hypotension orthostatique chez les sujets âgés.
Sem. Hôp. Paris, 1975, 51: 1009-1017.
318. LEWIS, H.D.; DUNN, M.
Orthostatic hypotension syndrome.
Am. Heart J., 1967, 74: 396-401.
319. LEWIS, P.
Familial orthostatic hypotension.
Brain, 1964, 87: 719-728.
320. LIAN, C.; BLONDEL, A.
Hypotension artérielle orthostatique.
Paris Méd., 1933, 1: 179-184.

321. LEWIS, E.J.; BLAUFOX, M.D.; HICKLER, R.B.
Renin secretion by the denervated kidney.
Brit. Med. J., 1966, 2: 1430-1431.
322. LILJESTRAND, G.; WOLLIN, G.
Einfluss der Körperstellung auf die Zusammensetzung der Alveolarluft des Menschen.
Zentralbl. f. Physiol., 1913, 27: 1268-1270.
323. LOCKWOOD, A.H.
Shy-Drager syndrome with abnormal respirations and antidiuretic hormone release.
Arch. Neurol. (Chicago), 1976, 33: 292-295.
324. LOHMANN, F.W.; GOTZEN, R.; UNGEWISS, U.
Das Verhalten der Plasma-Noradrenalin-Konzentration in Orthostase vor und nach Dihydroergotamigabe.
Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 309-315.
325. LOUIS, W.J.; DOYLE, A.E.
The pressor response to noradrenaline and tyramine during angiotensin tachyphylaxis in the dog.
Clin. Sci., 1966, 31: 247-254.
326. LOUIS, W.J.; DOYLE, A.E.
The relationship between the vascular response to the peptides angiotensin and pitressin.
Clin. Sci., 1966, 31: 255-263.
327. LOVE, D.R.; BROWN, J.J.; CHINN-JOHNSON, R.H.; LEVER, A.F.; PARK, D.M.; ROBERTSON, J.I.S.
Plasma renin concentration in idiopathic orthostatic hypotension: differential response in subjects with probable afferent and efferent autonomic failure.
Clin. Sci., 1971, 41: 289-299.
328. LOW, P.A.; DYCK, P.J.
Splanchnic preganglionic neurons in man. II. Preganglionic ventral root fibers.
Acta Neuropathol. (Berlin), 1977, 40: 219-226.

329. LOW, P.A.; DYCK, P.J.

The effect of age and disease on the splanchnic autonomic outflow in man.

Neurology, 1978, 28: 391. (Abstr.)

329. LOW, P.A.; OKAZAKI, H.; DYCK, P.J.

Splanchnic preganglionic neurons in man. I. Morphometry of preganglionic cytons.

Acta Neuropathol. (Berlin), 1977, 40: 55-61.

330. LOW, P.A.; THOMAS, J.E.; DYCK, P.J.

The splanchnic autonomic outflow in Shy-Drager syndrome and idiopathic orthostatic hypotension.

Ann. Neurol., 1978, 4: 511-514.

331. LOW, P.A.; WALSCH, J.C.; HUANG, C.Y.; MCLEOD, J.G.

The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study.

Brain, 1975, 98: 341-356.

332. LUFT, R.; Von EULER, U.S.

Two cases of postural hypotension showing deficiency in release of norepinephrine and epinephrine.

J. clin. Invest., 1953, 32: 1065-1069.

333. Mc GIFF, J.C.; FASY, T.M.

The relationship of the renal vascular activity of angiotensin II to the autonomic nervous system.

J. clin. Invest., 1965, 44: 1911-1923.

334. Mc GIFF, J.C.; ITSEVITZ, H.D.

Loss of renal vasoconstrictor activity of angiotensin II during renal ischaemia.

J. clin. Invest., 1964, 43: 2359-2367.

335. Mc INTOSH, H.D.; BOENEN, C.F.; RICHAM, J.B.; WARREN, J.V.

Circulatory changes produced by the Valsalva maneuver in normal subjects, patients with mitral stenosis, and autonomic nervous system abnormalities.

Circulation N.Y., 1964, 30: 511-520.

336. Mc MICHAEL, J.

Postural changes in cardiac output and respiration in man.
Q. J. Exp. Physiol., 1938, 27: 55-72.

337. Mc MICHAEL, J.; SHARPEY-SCHAFER, E.P.

Cardiac output in man by a direct Fick method. Effects of posture, venous pressure change, atropine and adrenaline.
Brit. Med. J., 1944, 6: 33-40.

338. Mc QUEEN, E.G.; MORRISON, R.B.I.

Effects of synthetic angiotensin and noradrenaline on blood pressure and renal function.
Brit. Heart J., 1961, 23: 1-6.

339. MAHOUDEAU, D.; SINGER, B.; GILBERT, J.C.; GOULON, M.; GAJDOS, Ph.

A propos d'un cas de maladie de Shy et Drager. Études hémodynamiques et pharmacodynamiques. Intérêt de la cyproheptadine.
Rev. Neurol. (Paris), 1972, 126: 401-414.

340. MAIN, R.J.

Alterations of alveolar CO₂ in man accompanying postural change.
Am. J. Physiol., 1937, 118: 435-440.

341. MANGIN, P.

Métabolisme des monoamines et syndrome d'apnée au cours du sommeil (Étude biochimique, pharmacologique et polygraphique).
Thèse Médecine, Strasbourg, 1978, n° 74, 184 pp.

342. MANNEN, T.; IWATA, M.; TOYOKURA, Y.; NAGASHIMA, K.

Preservation of a certain motoneurone group of the sacral cord in amyotrophic lateral sclerosis: its clinical significance.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1977, 40: 464-469.

343. MARSHALL, R.J.; SCHIRLER, A.; SHEPHERD, J.T.

Blood pressure during exercise in idiopathic orthostatic hypotension.
Circulation, 1960, 24: 71-81.

344. MARTIN, J.B.; RANDALL, H.T.; Van den NOORT, S.
Centrally mediated orthostatic hypotension.
Arch. Neurol., 1968, 19: 163-173.
345. MATHIAS, C.J.; MATTHEWS, W.B.; SPALDING, J.M.K.
Postural changes in plasma renin activity and response to va
soactive drugs in a case of Shy-Drager syndrome.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1977, 40: 138-143.
346. MELAMED, E.; LAVY, S.; COOPER, G.; BENTIN, S.
Regional cerebral blood flow before and after levodopa.
J. Neurol. Sci., 1978, 38: 391-397.
347. MELLANDER, S.; JOHANSSON, B.
Control of resistance, exchange, and capacitance functions in
the peripheral circulation.
Pharm. Rev., 1968, 20: 117-196.
348. MENDLOWITZ, M.; NAFTCHI, N.E.; BOHROW, E.B.; WOLF, R.L.;
GITLOW, S.E.
The effect of aldosterone on electrolytes and on digital vas
cular reactivity to l-norepinephrine in normotensive, hyper-
tensive and hypotensive subjects.
Am. Heart J., 1963, 65: 93-101.
349. MEYER, J.S.; SHIMAZU, K.; FUKUUCHI, Y.; OHUCHI, T.; OKAMOTO, S.
KOTO, A.; ERICSSON, A.D.
Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic
hypotension (Shy-Drager syndrome).
Neurology, 1973, 23: 262-273.
350. MILIC-EMILI, J.; PENGELLY, L.D.
Ventilatory effects of mechanical loading.
In: The respiratory muscles, mechanics and neural control.
E.J.M. Campbell, E. Agostini, J. Newson - Davis (Editor's).
W.B. Saunders Co., Phyladelphia, 1970, pp. 271-290.
351. MILIC-EMILI, J.; WHITELAW, W.A.; DERENNE, J.Ph.
Occlusion pressure - a simple measure of the respiratory cen-
ter's output.
New Engl. J. Med., 1975, 293: 1029-1030.

352. MILLS, J.N.

Changes in alveolar carbon dioxide tension by night and during sleep.

J. Physiol., 1953, 122: 66-80.

353. MILLS, L.C.; MOYER, J.H.

The effects of various catecholamines on specific vascular hemodynamics in hypotensive and normotensive subjects.

Am. J. Cardiol., 1960, 5: 652-659.

353. MIRAS-PORTUGAL, M.T.; AUNIS, D.; MANDEL, P.

Neurochimie: Étude structurale de la dopamine-bêta-hydroxylase purifiée du sérum humain.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1975, 280: 479-482.

354. MIRAS-PORTUGAL, M.T.; AUNIS, D.; MANDEL, P.; WARTER, J.M.; COQUILLAT, G.; KURTZ, D.

Human circulating dopamine-beta-hydroxylase and epilepsy. Psychopharmacologia (Berlin), 1975, 41: 75-79.

355. MIRAS-PORTUGAL, M.-T.

La dopamine-bêta-hydroxylase du sérum humain.

Thèse Docteur d'Université (mention Sciences), Strasbourg, 1975.

356. MIRAS-PORTUGAL, M.-T.; AUNIS, D.; MANDEL, P.; WARTER, J.M.; COQUILLAT, G.; COLLARD, M.; ROHMER, F.

La dopamine-bêta-hydroxylase. Intérêt de son étude en neurologie.

Rev. Neurol. (Paris), 1976, 132: 383-389.

357. MITCHELL, R.A.; BAINTON, C.R.; SEVERINGHAUS, J.W.; EDELIST, G.

Respiratory response and CSF pH during disturbances in blood acid-base balance in awake dogs with denervated aortic and carotid bodies.

Physiologist, 1964, 7 (Abstract): 208.

358. MITCHELL, R.A.; LOESCHKE, M.H.; MASSION, W.M.; SEVERINGHAUS, J.W.
Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla.
J. Appl. Physiol., 1963, 18: 523-543.
359. MITCHELL, R.A.; LOESCHKE, M.H.; SEVERINGHAUS, J.W.; RICHARDSON, B.W.; MASSION, W.M.
Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 109: 661-681.
360. MOGIL, R.A.; ITSKOVITZ, H.D.; RUSSEL, J.H.; MURPHY, J.J.
Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension.
Am. J. Physiol., 1969, 216: 693-697.
361. MÖHRING, B.; MÖHRING, J.
Plasma ADH in normal Long-Evans rats and in Long-Evans rats heterozygous for hypothalamic diabetes insipidus.
Life Sci., 1975, 17: 1307-1314.
362. MÖHRING, J.
Pathogenesis of malignant hypertension: experimental evidence from the renal hypertensive rat.
Clin. Nephrol., 1975, 5: 167-174.
363. MÖHRING, J.
The case for humoral factors as well as pressure.
In: L.J. Beilin and F.S. Goldby. Editorial: controversy in clinical science. High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension.
Clin. Sci. Mol. Med., 1977, 52: 111-117.
364. MÖHRING, J.
Neurohypophyseal vasopressor principle: vasopressor hormone as well as antidiuretic hormone?
Klin. Wochenschr., 1978, 56 (Suppl. 1): 71-79.

365. MÖHRING, J.; ARBOGAST, R.; DÜSING, R.; GLÄNZER, K.; KINTZ, J.
LIARD, J.-F.; MACIEL, J.A.Jr.; MONTANI, J.P.; SCHOUN, J.
Vasopressor role of vasopressin in hypertension.
Proceedings of a Symposium on Brain and Pituitary Peptides,
XII Acta Endocrinologica Congress, Munchen, june 1969,
S. Karger, Basel.
366. MÖHRING, J.; GLÄNZER, K.; MACIEL, J.A.Jr.; DÜSING, R.; KRAMER,
H.J.; ARBOGAST, R.; KOCH-WESER, J.
Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in
patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopa
tic orthostatic hypotension.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1980, 2: 367-376.
367. MÖHRING, J.; KINTZ, J.; SCHOUN, J.
Role of vasopressin in blood pressure control of spontaneous
ly hypertensive rats.
Clin. Sci. Mol. Med., 1978, 55: 247s-250s.
368. MÖHRING, J.; MÖHRING, B.; PETRI, M.; HAACK, D.
Vasopressor role of ADH in the pathogenesis of malignant DOC
hypertension.
Am. J. Physiol., 1977, 232: 260-269.
369. MÖHRING, J.; MÖHRING, B.; PETRI, M.; HAACK, D.
Plasma vasopressin concentrations and effects of vasopressin
antiserum on blood pressure in rats with malignant two-kidney
Goldblaat hypertension.
Circ. Res., 1978, 42: 17-22.
370. MOHLZAHAN, M.; DISSMANN, T.H.; HALIM, S.; LOHMANN, F.W.;
OELKERS, W.
Orthostatic changes of haemodynamics, renal function, plasma
catecholamines and plasma renin concentration in normal and
hypertensive man.
Clin. Sci., 1972, 42: 209-222.
371. MOIR, A.T.B.; ASHCROFT, G.W.; CRAWFORD, T.B.B.; GULDBERG, M.C.
Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical
approach to the brain.
Brain, 1970, 93: 357-368.

372. MONTANI, J.P.; LIARD, J.F.; SCHOUN, J.; MÖHRING, J.

Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dog.
Circ. Res., 1980, 47: 346-355.

373. NAIMARK, A.; WASSERMAN, K.

The effect of posture on pulmonary capillary blood flow in man.
J. clin. Invest., 1962, 41: 949-954.

374. NANDA, R.N.; BOYLE, F.C.; GILLESPIE, J.S.; JOHNSON, R.H.; KEOGH, H.J.

Idiopathic orthostatic hypotension from failure of noradrenaline release in a patient with vasomotor innervation.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1977, 40: 11-19.

375. NASHOLD, B.S.; MANNARINO, E.; WUNDERLICH, M.

Pressor-depressor blood pressure responses in the cat after intraventricular injection of drugs.
Nature, 1962, 193: 1297-1298.

376. NATVIG, P.

The volume of the heart in Muller's and Valsalva's tests.
Acta Radiol., 1934, 15: 657-658.

377. NEFF, N.H.; TOZER, T.N.; BRODIE, B.B.

Indole metabolism: Part II: A specialized transport system to transfer 5-HIAA directly from brain to blood.
Pharmacologist, 1964, 6: 162-174.

378. NEFF, N.H.; TOZER, T.N.; BRODIE, B.B.

Application of steady-state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 158: 214-218.

379. NICK, J.; CONTAMIN, F.; ESCOUROLLE, A.; GUILLARD, A.; MARCANTONI, J.-P.

Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique complexe à prédominance extra-pyramidale. Étude anatomo-clinique d'un cas.
Rev. Neurol. (Paris), 1967, 116: 213-227.

380. NOLAN, J.P.; COBB, L.A.; THOMPSON, J.I.
Circulatory responses to angiotensin in man.
Clin. Pharmacol. Ther., 1967, 8: 235-242.
381. ÖBERG, B.
Overall cardiovascular regulation.
Ann. Rev. Physiol., 1976, 38: 537-570.
382. OFFORD, K.; OHTA, M.; OENNING, R.G.; PETER, J.D.
Method of morphometric evaluation of spinal and autonomic ganglia.
J. Neurol. Sci., 1974, 22: 65-71.
383. OHTA, M.; OFFORD, K.; DYCK, P.J.
Morphometric evaluation of first sacral ganglia in man.
J. Neurol. Sci., 1974, 22: 73-82.
384. OLSSON, R.; ROOS, B.E.
Concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease.
Nature, 1968, 219: 502-503.
385. OSIKOWSKA, B.A.; SEVER, P.S.
Alterations in plasma noradrenaline concentration in response to postural change in normal subjects, in patients with autonomic failure and essential hypertension.
Brit. J. Clin. Pharmacol., 1976, 3/5: 963-964.
386. OTIS, A.B.; RAHN, H.; BRONTMAN, M.; MULLINS, L.J.; FENN, W.O.
Ballistocardiographic study of changes in cardiac output due to respiration.
J. clin. Invest., 1946: 413-421.
387. OTSUKA, K.; ASSAYKENN, T.A.; GOLDFIEN, A.; GANONG, W.
Effect of hypoglycemia on the plasma renin activity in dogs.
Endocrinology, 1970, 87: 1300-1317.
388. PAGE, I.H.; BUMPUS, F.M.
Angiotensin.
Physiol. Rev., 1960, 41: 331-390.

389. PAGE, E.B.; KICKAM, J.B.; SIEKER, H.D.; Mc INTOSH, H.D.;
PRYOR, W.W.

Reflex venomotor activity in normal persons and in patients
with postural hypotension.

Circulation, 1955, 11: 262-270.

390. PAPESCHI, R.; SOURKES, T.L.; POIRIER, L.J.; BOUCHER, R.

On the intracerebral origin of homovanillic acid of the cerebro
spinal fluid of experimental animals.

Brain Res., 1971, 28: 527-533.

391. PARKINSON, J.

An essay on the shaking palsy.

London: Printed by Whittingham and Rowland, For Sherwood, Nelly
ly, and Jones, 1817.

392. PARKS, V.J.; SANDISON, A.G.; SKINNER, S.L.; WHELAN, R.F.

Sympathomimethic drugs in orthostatic hypotension.

Lancet, 1961, 1: 1133-1136.

393. PASSMORE, R.; ROBSON, J.S.

The cardiovascular system.

In: A companion to medical studies. Vol. 1, 1968: 28.1-28.42.

394. PASSOUANT, P.

Le sommeil et ses troubles.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Neurologie, 17025 A¹⁰, 9-1969.

395. PATTERSON, J.L.Jr.; CANNON, J.L.

Postural changes in the cerebral circulation, studied by continuous
eximetric and pressure-recording techniques.

J. clin. Invest., 1951, 30: 664-668.

396. PATTERSON, J.L.Jr.; WARREN, J.V.

Mechanisms of adjustment in the cerebral circulation upon
asumption of the upright position.

J. clin. Invest., 1952, 31: 653.

397. PEARSON, J.; PYTEL, B.A.

Quantitative studies of sympathetic ganglia and spinal cord
intermedio-lateral columns in familial dysautonomia.
J. Neurol., Sci., 1978, 39: 47-59.

398. PICKERING, G.W.; SLEIGHT, P.; SMYTH, H.S.

The reflex regulation of arterial pressure during sleep in
man.
J. Physiol., 1968, 194: 46

399. PICORNELL-DARDER, I.; CARRASCO, J.L.; ROSTAIN, J.C.; NAQUET, R.

A study on the Valsalva manoeuvre in young healthy subjects.
Electroenc. Clin. Neurophysiol., 1978, 45: 648-654.

400. PICORNELL-DARDER, I.; TERZANO, M.; FRUCTUS, X.; ROSTAIN, J.C.;
NAQUET, R.

L'épreuve de Valsalva et l'E.E.G. A propos d'une enquête chez
les plongeurs professionnels et candidats plongeurs.
Rev. E.E.G. Neurophysiol., 1977, 7: 170-173.

401. PIORRY, P.A.

Influence de la pesanteur sur la circulation.
Arch. Gén. Méd., 1826, 12: 527-529.

402. PIORRY, P.A.

Influence de la pesanteur sur le cours du sang, diagnostic
de la syncope et de l'apoplexie.
J. Hebd. Méd., 1826, 2: 292-297.

403. PLANTZ, G.; WIETHOLD, G.; APPEL, E.; BOHMER, D.; PALM, D.;
GROBECKER, H.

Correlation between increased dopamine-beta-hydroxylase acti
vity and catecholamine concentration in plasma: determination
of acute changes in sympathetic activity in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1975, 8: 181-188.

404. POLINSKY, R.J.; KOPIM, I.J.; EBERT, M.H.; WEISE, V.W.

Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotensi
on syndromes.
Neurology, 1981, 31: 1-7.

405. PONT, M.

L'hypotension orthostatique. Étude clinique, expérimentale et pathogénique.

Thèse Médecine, Lyon, 1944-1945, n° 35, Imp. A. Rey, 1944, in-8°, 224 pp, 8 pl.

406. QUEIROZ, F.P.

In: A.C. Zanini e S. Oga (Editores), Farmacologia aplicada. Atheneu: Ed. Universidade de São Paulo, Brasil, 1979.

407. RADONIČ, M.; GRGAS, J.; NOVAK, Z.

Kronična idiopatska ortostatska hipotenzija.

Acta Med. Iug., 1970, 24: 269-279.

408. RAJPUT, A.H.; ROZDILSKY, B.

Dysautonomia in parkinsonism: a clinicopathological study.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1970, 39: 1092-1100.

409. READ, D.J.C.

A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide.

Aust. Am. Med., 1967, 16: 20-32.

410. REBUCK, A.S.; CAMPBELL, E.J.M.

A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia.

Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 109: 345-350.

411. RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A.

A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.

U.S. Public Health Service, Edit., Washington, D.C., 1968.

412. REED, D.J.; KELLOGG, R.H.

Changes in respiratory response to CO₂ during natural sleep at sea level and at altitude.

J. Appl. Physiol., 1958, 13: 325-330.

413. REID, I.A.

Is there a brain renin-angiotensin system.

Circ. Res., 1977, 41: 147-153.

414. REID, J.L.; CALNE, D.B.; GEORGE, C.F.; VAKIL, S.D.
The action of L-Dopa on baroreflexes in parkinsonism.
Cl. Sci., 1972, 43: 851-859.
415. REID, W.D.; VOLICER, L.; BRODIE, B.B.
Inhibition of 5-hydroxyindoleacetic acid transport from brain
by 2,4-dinitrophenol.
Life Sci. (Part I), 1968, 7: 577-581.
416. RENAUD, B.
Contribution à l'étude pharmacologique du métabolisme cérébral
de la dopamine et de la sérotonine chez l'homme.
Thèse Pharmacie, Lyon, 1974, 229 pp.
417. REXED, B.
A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in cat.
J. Comp. Neurol., 1954, 100: 297-379.
418. ROESSMANN, U.
Primary orthostatic hypotension.
In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: Handbook of Clinical Neurology.
Vol. 21: System disorders and atrophies. Part I. North Holland
Publishing Co., Amsterdam, 1975, pp. 231-242.
419. ROESSMANN, U.; Van Der NOORT, S.; Mc FARLAND, D.E.
Idiopathic orthostatic hypotension.
Arch. Neurol., 1971, 24: 503-510.
420. ROGGE, J.D.; MOORE, W.W.; SEGAR, W.E.; FASOLA, A.F.
Effect of +Gz and +Gx acceleration on peripheral venous ADH
levels in humans.
J. Appl. Physiol., 1967, 23: 870-874.
421. ROGGE, J.D.; MOORE, W.W.
Influence of lower body negative pressure on peripheral venous
ADH levels in man.
J. Appl. Physiol., 1968, 25: 134-138.

422. ROHMER, F.; SCHAFF, G.; COLLARD, M.; KURTZ, D.

La motilité spontanée, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire au cours du sommeil chez l'homme normal.

In: Le sommeil de nuit normal et pathologique, 1965: 192-205.
Masson Edît., Paris, 391 pp.

423. ROHMER, F.; WARTER, J.M.; COQUILLAT, G.; SCHUPP, C.; MAITROT, D.

"Maladie" de Shy et Drager. A propos d'une observation anatomo-clinique. Revue de la littérature.

Ann. Méd. Int. (Paris), 1971, 10: 665-673.

424. ROSE, J.C.; FREIS, E.D.

Alterations in systemic vascular volume of the dog in response to hexamethonium and norepinephrine.

Am. J. Physiol., 1957, 191: 283-286.

425. ROSE, J.C.; KOT, P.A.; COHN, J.N.; FREIS, E.D.; ECKERT, G.E.

Comparison of effects of angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in the dogs.

Circulation, 1962, 25: 247-252.

426. ROUSSEL, B.

Les critères d'aptitude physique. Étude critique et expérimentale de quelques épreuves d'aptitude "cardiaque" à l'effort.
Thèse Médecine, Nancy, 1927-1928, n° 380, Nancy, Imp. Camille André, 1927, 238 pp.

427. ROWELL, L.B.; DETRY, J.-M.R.; PROFANT, G.R.; WYSS, C.

Splanchnic vasoconstriction in hyperthermic man - role of falling blood pressure.

J. Appl. Physiol., 1971, 31: 864-869.

428. RUBENTEIN, A.E.; YAHR, M.D.; MYTILINEOU, C.

Peripheral adrenergic hypersensitivity in orthostatic hypotension: the effects of denervation versus decentralization.

Neurology, 1978, 28: 376 (Abst).

429. SAKUTA, M.; NOAKANISHI, T.; ROYOKURA, Y.

Anal muscle electromyograms differ in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome.

Neurology, 1978, 28: 1289-1293.

430. SAMUELOFF, S.L.; BEVEGÅRD, B.S.; SHEPHERD, J.T.
Temporary arrest of circulation to a limb for the study of venomotor reactions in men.
J. Appl. Physiol., 1966, 21: 341-346.
431. SAPRU, R.P.; SLEIGHT, P.; ANAND, I.S.; SAMBHI, M.P.; LOPEZ, R. CHHUTTANI, P.N.
Orthostatic hypertension.
Am. J. Med., 1979, 66: 177-182.
432. SARNOFF, S.J.; HANDENBENGH, E.; WHITTENBERGER, J.L.
Mechanism of the arterial pressure response to the Valsalva test: the basis for its use as an indicator of the intactness of sympathetic outflow.
Am. J. Physiol., 1948, 154: 316-327.
433. SCHAFF, G.; MARBACK, G.; VOGT, J.J.
Variations concomitantes de la motilité spontanée, de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire au cours du sommeil sous l'influence de divers états de fatigue.
C.R.Soc. Biol. (Paris), 1962, 156: 1517-1525.
434. SCHATZ, I.J.; PODOLSKY, S.; FRAME, B.
Idiopathic orthostatic hypotension. Diagnosis and treatment.
J.A.M.A., 1963, 186: 537-540.
435. SCHERBA, E.J.
Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia.
Am. J. Med., 1954, 17: 880-886.
436. SCHIRGER, A.; THOMAS, J.E.
Idiopathic orthostatic hypotension: clinical spectrum and prognosis.
Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 144-149.
437. SCHNEIDER, E.C.; TRUESDELL, D.
A statistical study of the pulse rate and the arterial blood pressures in recumbent, standing and after a standard exercise.
Am. J. Physiol., 1922, 61: 429-474.

438. SCHNEIDER, P.B.

Orthostatic hypotension. Observations on the effect of levar
terenol and hypertensin II.

Arch. Intern. Med., 1962, 110: 240-248.

439. SCHOBER, R.; LANGSTON, J.W.; FORNO, L.S.

Idiopathic orthostatic hypotension. Biochemical and pathologic observations in 2 cases.

Europ. Neurol., 1975, 13: 177-188.

440. SCHUBERT, J.

Labelled 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid: effect of Probenecid.

Acta Physiol. Scand., 1974, 90: 401-408.

441. SCHWARZ, G.A.

The orthostatic hypotension. Syndrome of Shy-Drager. A clinical
pathologic report.

Arch. Neurol., 1967, 16: 123-139.

442. SCHWARZ, G.A.

Dysautonomia syndromes in adults.

In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: Handbook of Clinical Neurology.
Vol. 21: System disorders and atrophies. Part I. North Holland
Publishing Co., Amsterdam, 1975, pp. 243-280.

443. SCROOP, G.C.; KATIC, F.P.; JAY, M.D.; LOWE, R.D.

Importance of central vasomotor effects in angiotensin-induced hypertension.

Brit. Med. J., 1971, 1: 324-326.

444. SCROOP, G.C.; KATIC, F.P.; BROWN, M.J.; CAIN, M.D.; ZEEGERS, P.J.

Evidence for a significant contribution from central effects of angiotensin in the development of acute renal hypertension in Greyhound.

Clin. Sci. mal. Med., 1975, 48: 115-119.

445. SCROOP, G.C.; WALSH, J.A.; WHELAN, R.F.

A comparison of the effects of intra-arterial and intravenous infusions of angiotensin and noradrenaline on the circulation.

Clin. Sci., 1965, 29: 315-326.

446. SCROOP, G.C.; WHELAN, R.F.

A central vasomotor action of angiotensin in man.
Clin. Sci., 1966, 30: 79-90.

447. SEARS, T.A.

The respiratory motoneuron and apneusis.
Federation Proc., 1977, 36: 2412-2420.

448. SEGAR, W.E.; MOORE, W.W.

The regulation of antidiuretic hormone release in man. I. Effects of change in position and ambient temperature on blood ADH levels.

J. clin. Invest., 1968, 47: 2143-2151.

449. SEGEL, N.; HARRIS, P.; BISHOP, J.M.

The effects of synthetic hypertensin on the systemic and pulmonary circulations in man.

Clin. Sci., 1960, 20: 49-61.

450. SEVER, P.S.

Hypertension, hypotension and the autonomic nervous system.
In: N.J. Legg (Editor): Neurotransmitter systems and their clinical disorders. Academic Press Inc. (London) Ltd.,
1978: 53-63.

451. SEVERS, W.B.; SUMMY-LONG, J.; TAYLOR, J.S.; CONNOR, J.D.

A central effect of angiotensin: release of pituitary pressor material.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 174: 27-34.

452. SHARE, L.

Effects of carotid occlusion and left atrial distension on plasma vasopressin titer.

Am. J. Physiol., 1965, 208: 219-233.

453. SHARE, L.

Control of plasma ADH titer in hemorrhage: role of atrial and arterial receptors.

Am. J. Physiol., 1968, 215: 1384-1389.

454. SHARE, L.

Role of cardiovascular receptors in the control of ADH release.

Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 51-64.

455. SHARE, L.; LEVY, M.N.

Effect of carotid chemoreceptor stimulation on plasma antidiuretic hormone titer.

Am. J. Physiol., 1966, 210: 157-161.

456. SHARE, L.; LEVY, M.N.

Carotid sinus pulse pressure: A determinant of plasma antidiuretic hormone concentration.

Am. J. Physiol., 1966, 211: 721-724.

457. SHARPE, J.; MARQUEZ-JULIO, A.; ASHBY, P.

Idiopathic orthostatic hypotension treated with levodopa and MAO inhibitor: a preliminary report.

Can. Med. Ass. J., 1972, 107: 295-300.

458. SHARPEY-SCHAFER, E.P.

Effects of coughing on intrathoracic pressure, arterial pressure and peripheral blood flow.

J. Physiol. (London), 1953, 122: 351-357.

459. SHARPEY-SCHAFER, E.P.

The mechanism of syncope after coughing.

Brit. Med. J., 1953, 2: 860-863.

460. SHARPEY-SCHAFER, E.P.

Effects of Valsalva's manœuvre on the normal and failing circulation.

Brit. Med. J., 1955, 1: 693-695.

461. SHARPEY-SCHAFER, E.P.

Circulatory reflexes in chronic disease of the afferent nervous system.

J. Physiol. (London), 1956, 34: 1-10.

462. SHARPEY-SCHAFFER, E.P.

Venous tone: effects of reflex changes, humoral agents and exercise.

Brit. Med. Bull., 1963, 19: 145-148.

463. SHARPEY-SCHAFFER, E.P.

Effect of respiratory acts on the circulation.

In: Handbook of Physiology. Circulation. Part 3, pp. 1875-1886
American Physiological Society, Washington D.C., 1965.

464. SHARPEY-SCHAFFER, E.P.; GINSBURG, J.

Humoral agents and venous tone effects of catecholamines, 5-hydroxytryptamine, histamine and nitrites.

Lancet, 1962, II: 1337-1340.

465. SHARPEY-SCHAFFER, E.P.; TAYLOR, P.J.

Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis.

Lancet, 1960, I: 559-562.

466. SHEEHAN, D.

Discovery of the autonomic nervous system.

Arch. Neurol., 1936, 35: 1081-1115.

467. SHINOHARA, Y.; COTOH, F.; TAKAGI, S.

Cerebral hemodynamics in Shy-Drager syndrome. Variability of cerebral blood flow dysautoregulation and the compensatory role of chemical control in dysautoregulation.

Stroke, 1978, 9: 504-508.

468. SHY, G.M.; DRAGER, G.A.

Neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study.

Arch. Neurol., 1960, 2: 511-527.

469. SCHIRGER, A.; HINES, E.A.Jr.; MOLNAR, G.D.; THOMAS, J.E.

Idiopathic orthostatic hypotension.

J.A.M.A., 1962, 181: 822-826.

470. SHU'AYB, W.A.; MORAN, W.H.; ZIMMERMANN, R.

Studies of the mechanism of antidiuretic hormone secretion and post-commissurotomy dilutional syndrome.

Ann. Surg., 1965, 162: 690-701.

471. SIEMSEN, J.K.; MEISTER, L.

Bronchogenic carcinoma associated with severe orthostatic hypotension.

Ann. Intern. Med., 1963, 58: 669-679.

472. SINGER, H.S.; COYLE, J.T.; PRICE, D.L.

Monoaminergic innervation in developing spinal cord.
Neurology, 1978, 28: 375 (Abstr.)

473. SIRETT, N.E.; THORNTON, S.N.; HUBBARD, J.I.

Angiotensin binding and pressor activity in the rat ventricular system and midbrain.

Brain Res., 1979, 166: 139-148.

474. SJOERDSMA, A.; ENGELMAN, K.; SPECTOR, S.; UDENFRIEND, S.

Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.

Lancet, 1965, 2: 1092-1094.

475. SLEIGHT, P.

Neurophysiology of the carotid sinus receptors in normal and hypertensive animals and man.

Cardiology, 1976, 61 (Suppl. 1): 31-45.

476. SMITH, A.A.; DANCIS, J.

Exaggerated response to infused norepinephrine in familial dysautonomia.

New Engl. J. Med., 1964, 270: 704-707.

477. SOFRONIEW, M.V.; WEINDL, A.

Projections from the parvocellular vasopressin- and neurophysin-containing neurons of the suprachiasmatic nucleus.

Am. J. Anat., 1978, 153: 391-430.

478. SOKOLOFF, L.; MANGOLD, R.; WECHSLER, R.L.; KENNEDY, C.; KETY, D.S.

The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism.

J. clin. Invest., 1955, 34: 1101-1108.

479. SOLOMON, A.; KUHN, L.A.

Postural hypotension. Report of a case with hemodynamic studies of central peripheral and pulmonary artery pressures. Am. J. Med., 1960, 28: 328-332.

480. SOURKES, T.L.

On the origin of homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid.

J. Neurol. Transm., 1973, 34: 153-157.

481. SPALDING, J.M.K.; SMITH, A.C.

Clinical practice and physiology of artificial respiration. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.

482. SPINGARN, C.H.; HITZIG, W.M.

Orthostatic circulatory insufficiency.

Arch. Intern. Med., 1942, 69: 23-40.

483. STANFORD, W.

Use of US Air Force antigravity suit in a case of severe postural hypotension.

Ann. Intern. Med., 1961, 55: 843-845.

484. STEAD, E.A.Jr.; EBERT, R.V.

Postural hypotension: a disease of the sympathetic nervous system.

Arch. Int. Med., 1941, 67: 546-562.

485. STEAD, E.A.Jr.; WARREN, J.V.; MERRILL, A.J.; BRANNON, E.S.

The cardiac output in male subjects as measured by the technique of right atrial catheterization. Normal values with observations of the effect anxiety and tilting.

J. clin. Invest., 1945, 24: 326-331.

486. STENBERG, J.; ASTRAND, P.-O.; EKBLOM, B.; ROYCE, J.; SALTIN, B.

Hemodynamic response to work with different muscle group, sitting and supine.

J. Appl. Physiol., 1967, 22: 61-70.

487. STERNON, J.; FRANKEN, L.

Les hypotensions orthostatiques neurologiques.
Acta Cardiol. (Bruxelas), 1971, 26: 429-440.

488. STOLL, K.D.

Clinical and statistical evaluation of schellong's standing test for the objective assessment of the therapeutic results of 9-fluorhydrocortisone in orthostatic circulation regulation disorders.

Arzneim. Forsch., 1971, 21 (Suppl.): 1150-1152.

489. STONE, D.J.; LYON, A.F.; TEIRSTEIN, A.S.

A reappraisal of the circulatory effects of the Valsalva maneuver.

Am. J. Med., 1965, 39: 923-933.

490. STRANDELL, T.

Circulatory studies on healthy old men, with special reference to the limitation of the maximal physical working capacity.

Acta Med. Scand., 1964, 175 (Suppl. 414): 5-44.

491. SULG, U.A.; INGVAR, D.H.

Regional cerebral blood flow and EEG in occlusions of the middle cerebral artery.

In: International Symposium on CSF-CBF, Lund and Copenhagen, may 9-11, 1968.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, 22 (Suppl. 102), XVI:D

492. SUNDIN, T.

The influence of body posture on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline.

Acta Med. Scand., 1956, 313 (Suppl.): 1-57

493. SUZUKI, T.; HIGA, S.; HAYASHI, A.; NAKAGAWA, T.; FUJII, K.; SATO, Y.; OURA, T.

A case of new dysautonomia-like disorder found in Japan. I. Clinical and metabolic studies.

Europ. Neurol., 1976, 14: 146-160.

494. SZCZEPAŃSKA-SADOWSKA, E.

The reactivity of the hypothalamo-hypophyseal antidiuretic system in conscious dogs.

Pflügers Arch. ges Physiol., 1972, 335: 139-146.

495. TAMARKIN, N.R.; GGODWIN, E.K.; AXELROD, J.

Rapid elevation of biogenic amine metabolites in human CSF following probenecid.

Life Sci., 1970 (Part I), 9: 1397-1408.

496. TAQUINI, A.C.; BLAQUIER, P.; TAQUINI, A.C.Jr.

On the production and role of renin.

Canad. Med. Ass. J., 1964, 90: 210-213.

497. TARTIERE, M.J.

Étude de l'hypotension orthostatique dans les affections dégénératives du névraxe du type Shy-Drager. Elaboration d'un protocole d'examen du système nerveux autonome à propos de 3 observations.

Thèse Médecine, Caen, 1976, 240 pp.

498. THAPEDI, I.M.; ASHENHURST, E.M.; ROZDILSKY, B.

Shy-Drager syndrome. Report of an autopsied case.

Neurology, 1971, 21: 26-32.

499. THOMAS, J.E.; SCHIRGER, A.

Orthostatic hypotension etiologic considerations, diagnosis and treatment.

Med. Clin. N. Amer., 1968, 52/4: 809-816.

500. THOMAS, J.E.; SCHIRGER, A.

Idiopathic orthostatic hypotension: a study of its natural history in 57 neurologically affected patients.

Arch. Neurol. (Chicago), 1970, 22: 289-293.

501. THOMAS, J.E.; SCHIRGER, A.

Neurologic manifestations in idiopathic orthostatic hypotension.

Arch. Neurol. (Chicago), 1963, 8: 204-208.

502. THOMAS, J.E.; SCHIRGER, A.; FEALEY, R.D.; SHEPS, S.G.

Orthostatic hypotension.

Mayo Clin. Proc., 1981, 56: 117-125.

503. THOMPSON, P.D.; MELMON, K.L.

Clinical assessment of autonomic function.

Anesthesiology, 1968, 20: 724-731.

504. THOMPSON, W.O.; THOMPSON, P.K.; DAILEY, M.E.

The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man.

J. clin. Invest., 1928, 5: 573-604.

505. TRACZYNSKA-RUBIN, D.; ATZEF, E.; PETRE-QUADENS, O.

Le sommeil dans la maladie de Parkinson.

Acta Neurol. Belg. (Bruxelles), 1969, 69: 727-733.

506. TROCME, P.

Un cas d'hypotension orthostatique à évolution grave.

Arch. Mal. Coeur (Paris), janvier 1938. citado por PONT, 1944.

507. TURNER, A.H.

The circulatory minute volumes of healthy young women in reclining, sitting and standing positions.

Am. J. Physiol., 1927, 80: 601-630.

508. UEDA, H.; YASUDA, H.; TAKABATAKE, Y.; IIOZOKA, M.; SAKAMOTO, Y.

Observations on the mechanism of renin release by catecholamines.

Circ. Res., 1970, 27: 195-206.

509. UADOT, L.

Hémodynamique de la régulation orthostatique.

In: La régulation orthostatique. Table ronde, Monte-Carlo, 31 mai-1^{er} juin 1969, pp. 39-54, Sandoz Edit.

510. VALSALVA, A.M.

De aure humana tractatus in quo integra auris fabrica, multis inventis et icnismis illustrata, describur, amniumque ejus partium usus indagantur. Quibus interposita est musculorum uvulae, atque pharyngis nova descriptio, et delineatio. Guiljelmum vande Water, Academiae Typographum, 1704, pp.84.

511. VANDERHAECHEN, J.-J.; PERIER, O.; STERNON, J.E.

Pathological findings in idiopathic orthostatic hypotension. Its relationship with Parkinson's disease. Arch. Neurol., 1970, 22: 207-214.

512. VANDER, A.J.

Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am. J. Physiol., 1965, 209: 659-662.

513. VANDER, A.J.

Control of renin release. Physiol. Rev., 1967, 47: 359-382.

514. Van PRAAG, H.M.; FLENTGE, F.; KORF, J.; DOLS, L.C.W.; SHUT, T.

The influence of Probenecid on the metabolism of serotonin, dopamine and their precursors in man. Psychopharmacologia, 1973, 33: 141-151.

515. VAS, C.J.; PARSONAGE, M.; LORD, O.C.

Parkinsonism associated with laryngeal spasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1965, 28: 401-403.

516. VENDSALU, A.

Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma. Acta Med. Scand., 1960, 49 (Suppl. 173): 7-35.

517. VEREL, D.

Postural hypotension: the localization of the lesion. Brit. Heart J., 1951, 13: 61-67.

518. VERNEY, E.B.

The antidiuretic hormone and the factors which determine its release.

Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 1947, 135: 25-106.

519. VERON, J.P.; ESCOUROLLE, R.

Données actuelles sur l'hypotension orthostatique.

Presse Méd. (Paris), 1968, 76: 2343-2346.

520. VOGT, F.B.

Effects of extremity cuff-tourniquets on tilt table after water immersion.

Aerospace Med., 1965, 35: 442-446.

521. VOICULESCU, V.; ROSIANU, C.; CARDAS, M.

Sindromul Shy-Drager.

Neurologia Psihiatria Neurochirurgia (Bucuresti), 1968, 13: 193-201.

522. Von EULER, U.S.

Noradrenaline. Chemistry, physiology, pharmacology and clinical aspects.

Thomas, Springfield, Illinois, 1956.

523. Von EULER, U.S.

Autonomic neuroeffector transmission.

In: Handbook of Physiology. Neurophysiology. Section 1. Vol. I
American Physiological Society, Washington D.C., 1959.

524. Von EULER, U.S.; FRANKSSON, C.

Increase in noradrenaline excretion following activation of the vasomotor system during tilting in adrenalectomized patients.

Acta Physiol. Scand., 1957, 38 (Suppl. 128-130): 275-279.

525. Von EULER, U.S.; FRANKSSON, C.; HELLSTROM, J.

Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man.

Acta Physiol. Scand., 1954, 31: 1-5.

546. WAGNER, H.N.Jr.

Orthostatic hypotension.

Bull. Johns Hopkins Hosp., 1959, 105: 322-359.

527. WAGNER, H.N.Jr.; BRAUNWALD, E.

Pressor effect of antidiuretic principle of posterior pituitary in orthostatic hypotension.

J. clin. Invest., 1956, 35: 1412-1418.

528. WANG, Y.; MARSHALL, R.J.; SHEPHERD, J.T.

The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man.

J. clin. Invest., 1960, 39: 1051-1061.

529. WATERBURY, L.D.; PEARCE, L.A.

Separation and identification of neutral and acidic metabolites in CSF.

Clin. Chemistry, 1972, 18: 258-262.

530. WATERFIELD, R.L.

The effects of posture on the circulating blood volume.

J. Physiol. (London), 1931, 72: 110-120.

531. WATHEN, R.L.; KINGSBURY, N.S.; STODER, D.A.; SCHNEIDER, E.C.
ROSTORFER, H.H.

Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release in anesthetized dogs.

Am. J. Physiol., 1965, 209: 1012-1024.

532. WATSON, W.E.

Some circulatory responses to Valsalva's manœuvre in patients with polyneuritis and spinal cord disease.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1962, 25: 19-23.

533. WAYNBERGER, M.; FLAMMANG, D.

Troubles du rythme.

Encycl. Méd.-Chir. (Paris), Thérapeutique, 25318 A¹⁰, 4-1982.

534. WEBER, S.

Données récentes sur la pharmacologie des récepteurs adrénér-
giques (suite et fin).

E.M.C. Instantanés Médicaux, 1979, 1: 35-38.

535. WEI, E.P.; KONTOS, H.A.; PATTERSON, J.L.Jr.

Vasoconstrictor effect of angiotensin on pial arteries.
Stroke, 1978, 9: 487-489.

536. WEINER, N.

Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic
receptors.

In: Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of thera-
peutics. Sixth Edition, Mac Millan Publishing Co, Inc, 1980,
pp. 183-184.

537. WEISS, S.; BAKER, J.P.

The carotid sinus reflex in health and disease. Its role in
the causation of fainting and convulsions.

Medecine (Baltimore), 1933, 12: 297-354.

538. WEISSMAN, E.B.

Shy-Drager syndrome.

J. Med. Ass. Ga., 1972, 61: 336-337.

539. WHEELER, T.; WATKINS, P.J.

Cardiac denervation in diabetes.

Brit. Med. J., 1973, 4: 584-586.

540. WHITELAW, W.A.; DERENNE, J.-P.; MILIC-EMILI, J.

Occlusion pressure as a measure of respiratory center output
in conscious man.

Resp. Physiol., 1975, 23: 181-199.

541. WIDDICOMBE, J.G.

Respiratory reflexes.

In: Handbook of Physiology. Section 3. Respiration. Vol. 1.
Edited by W.O. Fenn and H. Rahn. American Physiological Soci-
ety, Washington D.C., 1964

542. WIGGERS, C.J.

Studies on the consecutive cases of the cardiac cycle. II.
The laws governing the relative duration of ventricular systole and diastole.

Am. J. Physiol., 1921, 56: 439-441.

543. WILCOX, C.S.; AMINOFF, M.J.

Blood pressure responses to noradrenaline and dopamine infusions in Parkinson's disease and the Shy-Drager syndrome.

Brit. J. Clin. Pharmacol., 1976, 3/2: 207-214.

544. WILCOX, C.S.; AMINOFF, M.J.; KURTZ, A.B.; SLATER, J.D.H.

Comparison of the renin response to dopamine and noradrenaline in normal subjects and patients with autonomic insufficiency.

Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 46: 481-488.

545. WILK, S.

Cerebrospinal fluid levels of 5-hydroxyindoleacetic acid in psychiatric disorders: a critical assessment.

In: J. Barchas and E. Usdin (Editors): Serotonin and Behavior, Academic Press, New York, 1973, pp. 483-486.

546. WILKINSON, P.L.; STOWE, D.F.; TYBERG, J.V.; PARMLEY, W.W.

Pressure and flow changes during Valsalva like maneuvers in dogs following volume infusion.

Am. J. Physiol., 1977, 233: 1793-1799.

547. WILLIAMS, A.; HANSON, D.; CALNE, D.B.

Vocal cord paralysis in the Shy-Drager syndrome.

Neurology, 1978, 28: 411 (Abstract)

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1979, 42: 151-153.

548. ZAIMIS, E.

Vasopressor drugs and catecholamine.

Anesthesiology, 1968, 29: 732-762.

549. ZIEGLER, M.G.; LAKE, C.R.; KOPIN, I.J.

The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension.

New Engl. J. Med., 1977, 296/6: 293-297.

550. ZIMMERMANN, B.G.

Effects of acute sympathectomy on responses to angiotensin and norepinephrine.

Circ. Res., 1962, 21: 780-787.

551. ZOHMAN, J.

Idiopathic postural hypotension: case report.

Am. J. Cardiol., 1961, 8: 135-139.

As normas atinentes a redação desse trabalho de Tese, desde a elaboração do levantamento bibliográfico até a forma de disposição das referências bibliográficas foram retiradas da publicação "Bibliographie et recherche documentaire en médecine et pharmacie" de J. ARCHIMBAUD, em 2 volumes e publicada pela Sandoz Editions, 1972. No que se refere a forma de dispor as referências bibliográficas procurou-se seguir as orientações da UNESCO de 1969, reproduzidas nas páginas 751-756 do livro supra-citado.