



**UnB**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ACURÁCIA DO TESTE DE INCLINAÇÃO SEM FASE  
PASSIVA NA AVALIAÇÃO DA SÍNCOPE VASOVAGAL**

**Paula Gonçalves Macedo**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**BRASÍLIA-DF**

**2010**

**Paula Gonçalves Macedo**

**ACURÁCIA DO TESTE DE INCLINAÇÃO SEM FASE  
PASSIVA NA AVALIAÇÃO DA SÍNCOPE VASOVAGAL**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas da Faculdade  
de Medicina da Universidade de Brasília como  
parte dos requisitos para obtenção do título de  
Mestre**

**Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto**

**Co-orientador: Dr. Luiz Roberto Leite da Silva**

**BRASÍLIA-DF**

**2010**

**Essa dissertação foi submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, outorgado pela Universidade de Brasília**

---

**Paula Gonçalves Macedo**

---

**Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto**  
**- Orientador -**

---

**Dr. Luiz Roberto Leite da Silva**  
**- Co-orientador -**

---

**Prof. Dr. Adalberto Menezes Lorga Filho**  
**Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto**  
**- Examinador -**

---

**Dr. Benhur Davi Henz**  
**Instituto Brasília de Arritmias – Hospital do Coração do Brasil**  
**- Examinador -**

---

**Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos**  
**Departamento de Cardiologia – Hospital Universitário de Brasília/UnB**  
**- Examinador -**

## AGRADECIMENTOS

**À Deus**, por iluminar meu caminho e me dar sabedoria e discernimento para realização desse projeto.

**A todos os indivíduos que aceitaram participar desse estudo**, por sua doação e interesse na evolução da pesquisa médica.

**Ao Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto**, pelo incentivo à pesquisa médica desde o meu primeiro dia de faculdade de medicina e pela excelente orientação nesse projeto.

**Ao Dr. Luiz Roberto Leite da Silva**, pela *expertise*, dedicação e orientação científica nesse projeto e pelo apoio imprescindível ao meu crescimento como profissional e pesquisadora.

**Ao Prof. Dr. Adalberto Menezes Lorga Filho, ao Dr. Benhur Davi Henz e ao Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos**, por aceitarem gentilmente o convite de integrar essa banca de mestrado.

**Ao Dr. Tamer Seixas, ao Dr. Airton Peres, ao Dr. José Roberto Barreto Filho e ao Dr. Henrique Maia**, por me transmitirem os fundamentos da especialidade em arritmias cardíacas e apoiarem incondicionalmente esse projeto desde sua criação.

**À Dra. Leila Maia, ao Dr. André Zanatta, ao Dr. Eustáquio Ferreira Neto, ao Dr. José Sobral Neto, à Dr. Edna Marques, ao Dr. Jairo da Rocha e à Dra. Carla Septímio**, por me ajudarem na seleção dos pacientes e indivíduos controle e na realização dos testes de inclinação.

**Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas**, pela preciosa colaboração na análise estatística dessa pesquisa.

**À Profa. Dra. Denise Hachul**, por gentilmente colaborar na elaboração no artigo de revisão que consta dessa dissertação.

**Aos funcionários do Hospital de Base do Distrito Federal, do Hospital Brasília, da clínica Biocárdios, do Hospital Santa Lúcia e do Ritmocárdio**, por serem pacientes, dedicados e por colaborarem na realização dos testes de inclinação.

**Aos meus pais, Paulo e Lúcia, e ao meu irmão, Bruno**, por tolerarem minha irritabilidade durante a realização desse projeto, por me apoiarem sempre e por me ensinarem que o mais importante é a valorização do ser humano. Obrigada também pela revisão da ortografia e gramática dessa dissertação.

**À minha futura família, Gilnei, Mírian, Renato, Luciana, Márcio, Cláudia e Pedro Paulo**, pelo carinho, apoio e orações, tão importantes para que esse projeto fosse bem-sucedido.

**Ao amor da minha vida, Flávio**, por ser paciente nas minhas ausências, compreensivo nos momentos de estresse e por me dar ânimo e coragem para chegar ao fim desse projeto.

## RESUMO

**Introdução:** O teste de inclinação (TI) é frequentemente utilizado na investigação da síncope inexplicada. No entanto, na prática clínica é considerado muito longo e mal tolerado pelos pacientes.

**Objetivos:** Primário: comparar a sensibilidade, especificidade, acurácia entre o TI convencional e o TI sem fase passiva. Secundários: comparar o tempo de positividade e a tolerabilidade do paciente aos dois protocolos referidos.

**Métodos:** Pacientes com história típica de síncope vasovagal (SVV) foram randomizados para realizar o TI convencional (grupo I) que consistia de 20 minutos de fase passiva seguida por 25 minutos de fase sensibilizada com dinitrato de isossorbida (DNIS); ou para o TI sem fase passiva (grupo II) em que o DNIS era administrado imediatamente após a inclinação e o paciente era observado por 25 minutos no total. O grupo controle era constituído por indivíduos sem história de síncope ou pré-síncope, pareados por gênero e idade com os pacientes. Um questionário para avaliação da tolerabilidade foi aplicado após os exames.

**Resultados:** Sessenta pacientes foram incluídos ( $29 \pm 10$  anos, 82% sexo feminino). No grupo I, 22/30 pacientes tiveram TI positivo comparado a 21/30 no grupo II (73% vs. 70%,  $p=0,77$ ). Também não houve diferença na acurácia entre os dois protocolos (63% vs. 73%,  $p=0,24$ ). O tempo para positividade do exame foi significativamente menor no grupo II (13 vs. 30 minutos,  $p < 0,001$ ). Dentre os indivíduos controle ( $n=60$ ), a frequência de resultados falso-positivos foi de 47% e 23% pelo TI convencional e TI sem fase passiva, respectivamente ( $p=0,058$ ). Após o TI convencional, 75% dos indivíduos classificaram o teste como longo comparado a 35% dos indivíduos submetidos ao TI sem fase passiva ( $p=0,002$ ). Do mesmo modo, indivíduos que realizaram o TI convencional se queixaram mais de cansaço (29% vs. 6%,  $p=0,03$ ) e dor nas pernas (42% vs. 7%,  $p=0,005$ ).

**Conclusões:** No presente estudo, o TI sem fase passiva não foi inferior ao TI convencional no que se refere à sensibilidade, especificidade e acurácia. Além disso, o protocolo mais curto permitiu diagnóstico mais rápido e foi melhor tolerado.

**Palavras-chave:** Teste de inclinação, síncope vasovagal, acurácia diagnóstica

## ABSTRACT

**Background:** The head-up tilt testing (HUT) is widely used to investigate unexplained syncope; however, in the clinical practice, it is time-consuming and poorly tolerated.

**Objectives:** To compare the sensitivity, specificity, accuracy, and patients' tolerability of a conventional and a shortened HUT.

**Methods:** Patients with a typical history of vasovagal syndrome were randomized to a conventional HUT (Group I) consisting of 20-min passive tilting followed by 25 min after administration of sublingual isosorbide dinitrate (ISDN); or a shortened HUT (Group II) where ISDN was given immediately after tilting and were observed for 25 min. The control group consisted of age and gender-matched healthy subjects. A specific questionnaire to evaluate tolerability was applied after the tests.

**Results:** Sixty patients ( $29 \pm 10$  years, 82% female) were included. In group I, 22/30 patients had a positive HUT compared to 21/30 in group II (73% vs. 70%,  $p=0.77$ ). There was also no difference in the accuracy between the two protocols (63% vs. 73%,  $p=0.24$ ). The time to positivity was shorter in group II (13.2 min vs. 30 min,  $p<0.001$ ). Within the control group ( $n=60$ ), the frequency of false-positives was 47% and 23% for the conventional and shortened HUT, respectively ( $p=0.058$ ). After conventional HUT, 75% of subjects classified the exam as too long compared to 35% after the shortened HUT ( $p=0.002$ ). Likewise, subjects who did the conventional HUT complained more of tiredness (29% vs. 6%,  $p=0.03$ ) and leg pain (42% vs. 7%,  $p=0.005$ ).

**Conclusion:** In this study, the HUT without passive phase was non-inferior to the conventional HUT regarding sensitivity, specificity and accuracy. Furthermore, the shortened protocol allowed faster diagnosis and was better tolerated.

**Key words:** Head-up tilt testing, vasovagal syncope, diagnostic accuracy

# ÍNDICE

<b>1. RESUMO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>3. LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>4. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>6. PACIENTES E MÉTODO.....</b>	<b>18</b>
<b>6.1 População do estudo.....</b>	<b>18</b>
<b>6.2 Protocolos de teste de inclinação .....</b>	<b>19</b>
<b>6.3 Definições.....</b>	<b>21</b>
<b>6.4 Questionário de tolerabilidade.....</b>	<b>21</b>
<b>6.5 Análise estatística.....</b>	<b>22</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>7.1 Tempo de positivação e tipo de resposta vasovagal no grupo de pacientes.....</b>	<b>27</b>
<b>7.2 Tolerabilidade ao teste de inclinação.....</b>	<b>29</b>
<b>8. DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>8.1 Tempo de positivação.....</b>	<b>33</b>
<b>8.2 Grupo controle.....</b>	<b>34</b>
<b>8.3 Tolerabilidade.....</b>	<b>35</b>
<b>8.4 Diferenciais positivos e limitações do estudo.....</b>	<b>35</b>
<b>9. CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>38</b>

## **11. ANEXOS**

<b>11.1 ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal .....</b>	<b>44</b>
<b>11.2 ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>46</b>
<b>11.3 ANEXO C: Questionário de tolerabilidade.....</b>	<b>50</b>
<b>11.3 ANEXO D: Artigo de revisão: Teste de Inclinação (<i>Tilt-test</i>) - Do Necessário ao Imprescindível.....</b>	<b>51</b>
<b>11.4 ANEXO E: Comprovante de aceite do artigo para publicação pelo Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....</b>	<b>84</b>
<b>11.5 ANEXO F: Artigo original em fase final de correção.....</b>	<b>85</b>

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**DNIS – dinitrato de isossorbida**

**DP – desvio-padrão**

**ECG – eletrocardiograma**

**HUT – *Head-up tilt testing***

**ISDN - *isosorbide dinitrate***

**PA – pressão arterial**

**SVV – síncope vasovagal**

**TI – teste de inclinação**

**VASIS - *Vasovagal Syncope International Study***

**VS. - *Versus***

## Introdução

A síncope é um sinal muito frequente, responsável por 3% dos atendimentos em emergência e por 1 a 6% das admissões hospitalares [1, 2]. As causas de síncope são variadas, desde arritmias potencialmente fatais à frequente e relativamente benigna síncope vasovagal (SVV) [3, 4]. Por ser um sintoma de curta duração e com múltiplas causas, a investigação diagnóstica pode ser desafiadora.

A causa mais comum de síncope é a SVV [3, 5-7]. O diagnóstico clínico da SVV pode ser feito se o episódio de síncope ocorrer em condições características (ortostatismo prolongado, ambientes fechados e quentes, por fobia a sangue ou durante punção venosa, dor ou estresse emocional) associado a pródromos típicos (sudorese, palidez, náuseas e vômitos) [8-10]. Nos casos em que o diagnóstico é duvidoso e causas cardíacas foram excluídas, o *tilt test* ou teste de inclinação (TI) é de grande valia, pois é capaz de desencadear a reação vasovagal. A reprodução do quadro clínico espontâneo durante o TI associada a alterações hemodinâmicas significativas, diga-se bradicardia e/ou hipotensão arterial, é suficiente para o diagnóstico da SVV [10].

O TI é frequentemente utilizado na avaliação da síncope inexplicada no contexto ambulatorial e hospitalar. Recentemente, estão sendo implementadas unidades de síncope nos departamentos de emergência de diversos hospitais do mundo, e o TI é um dos exames realizados rotineiramente em tais unidades [11]. Vários estudos concluíram que a avaliação emergencial nas unidades de

síncope aumenta a taxa de diagnósticos corretos e reduz os índices de internação e os custos hospitalares [2, 12, 13].

Em 1986, Kenny e colaboradores descreveram pela primeira vez a utilidade do TI na avaliação de pacientes com síncope de provável origem vasovagal [14]. Eles observaram que a inclinação a 60 graus durante 60 minutos induzia o aparecimento do reflexo vasovagal em 66% dos pacientes com síncope inexplicada. Desde então, a metodologia do exame vem sendo modificada, com a redução do tempo total de inclinação e a administração de drogas estimuladoras do reflexo. Os objetivos dessas modificações são aumentar a sensibilidade do teste e melhorar o conforto do paciente.

O TI deve ser realizado em ambiente tranquilo, de pouca luminosidade e com temperatura constante, evitando-se calor ou frio excessivos [15]. Recomenda-se que o equipamento para ressuscitação cardíaca esteja disponível prontamente em caso de necessidade e que um médico e um técnico de enfermagem treinados para atendimento de emergência acompanhem o exame [16]. No entanto, raramente é preciso realizar punção venosa para administração de drogas vasoativas ou anti-arrítmicas. Eventualmente, em casos de assistolia prolongada, deve-se iniciar massagem cardíaca, mas logo se observa restituição do ritmo e do pulso central. A ocorrência de assistolia não é considerada complicação do exame, e sim resposta parassimpática exagerada [17]. Na prática clínica, observa-se que o paciente se recupera rapidamente após um episódio de assistolia quando posicionado em Trendelenburg (- 15 graus). Já foi relatado na literatura assistolia de até 73 segundos, revertida com manobras de ressuscitação e atropina, sem qualquer sequela após o exame [18].

A mesa para realização do TI deve ser inclinável a até 70 graus, possuir um suporte para os pés e faixas laterais com velcro para conter o paciente em caso de perda do tônus postural (Figura 1A). As mesas podem ser manuais ou automáticas. As primeiras podem ser de difícil manipulação quando o paciente é obeso, mas tem a vantagem de permitir rápido retorno à posição supina no momento da perda de consciência associada a alteração hemodinâmica. Por outro lado, as mesas automáticas são mais confortáveis para o médico e para o paciente, porém podem demorar de 5 a 13 segundos para retornar da inclinação de 70 graus à posição de Trendelenburg. Em teoria, a exposição mais prolongada à hipotensão e/ou bradicardia poderia resultar em dano permanente à perfusão cerebral, embora não haja dados na literatura que comprovem tal hipótese.

De acordo com a diretriz brasileira de arritmias cardíacas, o paciente deve comparecer ao exame em jejum de 4 horas [16]. No entanto, estudos mais recentes mostraram que a redução do tempo de jejum ou mesmo a ausência de jejum não se relacionam a complicações durante o teste [15, 19]. Durante todo o TI, o paciente deve estar sob monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial (PA). A mensuração da PA pode ser manual e intermitente, a pequenos intervalos, ou pode ser automática e contínua por meio de sistemas computadorizados de medida batimento a batimento (Figura 1B).

**Figura 1:** A – Mesa inclinável automática para teste de inclinação e equipamento para ressuscitação cardíaca. B – Equipamento para monitorização contínua do eletrocardiograma e da pressão arterial batimento a batimento.



Na maioria das clínicas em que o TI é realizado, utiliza-se o protocolo combinado, ou seja, inclinação passiva de duração variável seguida por administração de drogas sensibilizantes. Atualmente o isoproterenol e o nitrato são as drogas mais utilizadas para esse fim. Nos diversos estudos realizados, a sensibilidade do teste com nitrato variou entre 57,5% e 87% e a especificidade entre 70% e 100%, enquanto o teste com isoproterenol apresentou variações entre 42% e 69% e entre 70 e 90%, respectivamente [20-24]. O uso do isoproterenol vem sendo abandonado devido à sua menor sensibilidade, aos inconvenientes do acesso endovenoso e aos efeitos colaterais, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica [25].

A diretriz de síncope da Sociedade Europeia de Cardiologia publicada em 2004 relatou uma análise de estudos que utilizaram 20 ou 45 minutos de fase passiva seguida por sensibilização com nitrato e concluiu que a sensibilidade dos exames com menor ou maior duração era semelhante (69% *versus* 61%) sem diminuição da especificidade (94% para os protocolos com 20 minutos de fase passiva) [17]. Dessa forma, essa diretriz recomendou que o TI fosse constituído por 20 minutos de fase passiva e 20 minutos de fase sensibilizada (nitroglicerina ou isoproterenol). Tal recomendação se manteve na atualização da diretriz europeia de síncope, publicada em 2009 [10]. Assim, o tempo mínimo de inclinação recomendado atualmente é de 40 minutos.

No Brasil, a nitroglicerina sublingual não é comercializada desde 2002 e assim, o vasodilatador utilizado é o dinitrato de isossorbida, na dose de 1,25mg (1/4 do comprimido de uso sublingual), conforme recomendação das Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas publicada em 2002 [16]. Em três estudos que avaliaram o uso desse medicamento durante

o TI, a sensibilidade oscilou de 57 a 87% e a especificidade de 70 a 100% [20-22]. A dose de 1,25 mg foi avaliada em apenas um desses estudos e foi aquela associada à maior especificidade (100%) [21]. As diferenças de farmacodinâmica do dinitrato de isossorbida em relação à nitroglicerina são: pico de ação mais retardado (15 minutos *versus* 10 minutos) e duração do efeito mais longa (3 horas *versus* 20 minutos), respectivamente [26].

Alguns estudos avaliaram a realização do TI com redução da fase passiva para 5 minutos ou a total remoção da mesma [27-30]. No entanto, esses estudos mostraram resultados controversos e a real necessidade da fase passiva ainda não está definida. A evolução dos protocolos conforme comentado acima, sugere que a redução do tempo total de exame, desde que se mantenha a sensibilização com drogas, não comprometeria a sensibilidade do TI. Além disso, um protocolo de menor duração provavelmente seria melhor tolerado pelos pacientes.

A hipótese do presente estudo é que a retirada da fase passiva não resulta em prejuízo da acurácia diagnóstica do TI e se associa a melhor tolerabilidade.

## Objetivos

Esse estudo teve como objetivos:

1. Primário: comparar a sensibilidade, especificidade e acurácia de um protocolo de TI sem fase passiva - constituído apenas pela fase sensibilizada - com o protocolo convencional, constituído pela fase passiva e fase sensibilizada.
2. Secundários:
  - a. Comparar o tempo médio para positivação do exame entre os dois protocolos acima.
  - b. Comparar a tolerabilidade dos pacientes entre os dois protocolos acima.

## **Pacientes e Método**

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, realizado no período de Maio de 2006 a Junho de 2009, em quatro clínicas em Brasília, no Distrito Federal. Todos os indivíduos incluídos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Anexos A e B). A randomização foi realizada por meio do embaralhamento de fichas em que constava o protocolo de TI para o qual o paciente seria selecionado. Na mesma ficha, a informação sobre o tipo de protocolo era encoberta por um adesivo opaco. Dessa forma, nem o paciente nem o médico que realizava o exame sabiam previamente para qual protocolo o paciente seria randomizado.

### **População do estudo**

Pacientes referidos para a realização de TI diagnóstico em quatro clínicas de Brasília foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão eram: idade acima de 18 anos, história de SVV e ao menos um episódio de síncope no ano anterior. História típica de SVV foi definida se a síncope ocorresse durante ortostatismo prolongado ou após estresse emocional ou dor e fosse precedida por pródromos típicos (sudorese, palidez, náuseas ou vômitos), conforme os critérios da diretriz europeia de síncope de 2009 [10].

Com o objetivo de excluir outras causas de síncope, todos os pacientes foram avaliados por um médico cardiologista por meio da história clínica e do exame físico cardiovascular completo, que incluía medida da PA em posição supina e após 3 minutos em ortostatismo, e massagem dos seios carotídeos. Foi

realizado ECG de 12 derivações em todos os pacientes, e outros exames como ecocardiograma e teste de esforço foram solicitados se necessário. Outros critérios de exclusão eram: hipertensão arterial sistêmica, valvopatia de grau moderado a grave, miocardiopatia, coronariopatia, arritmias cardíacas não-tratadas, disautonomia primária ou secundária conhecida, diabetes mellitus, hipotireoidismo não-tratado, evento cerebrovascular prévio e epilepsia. Pacientes em uso de medicação com comprovado efeito cardiovascular também foram excluídos.

No grupo controle, foram incluídos indivíduos sem história prévia de síncope ou pré-síncope, pareados por gênero e idade com os pacientes.

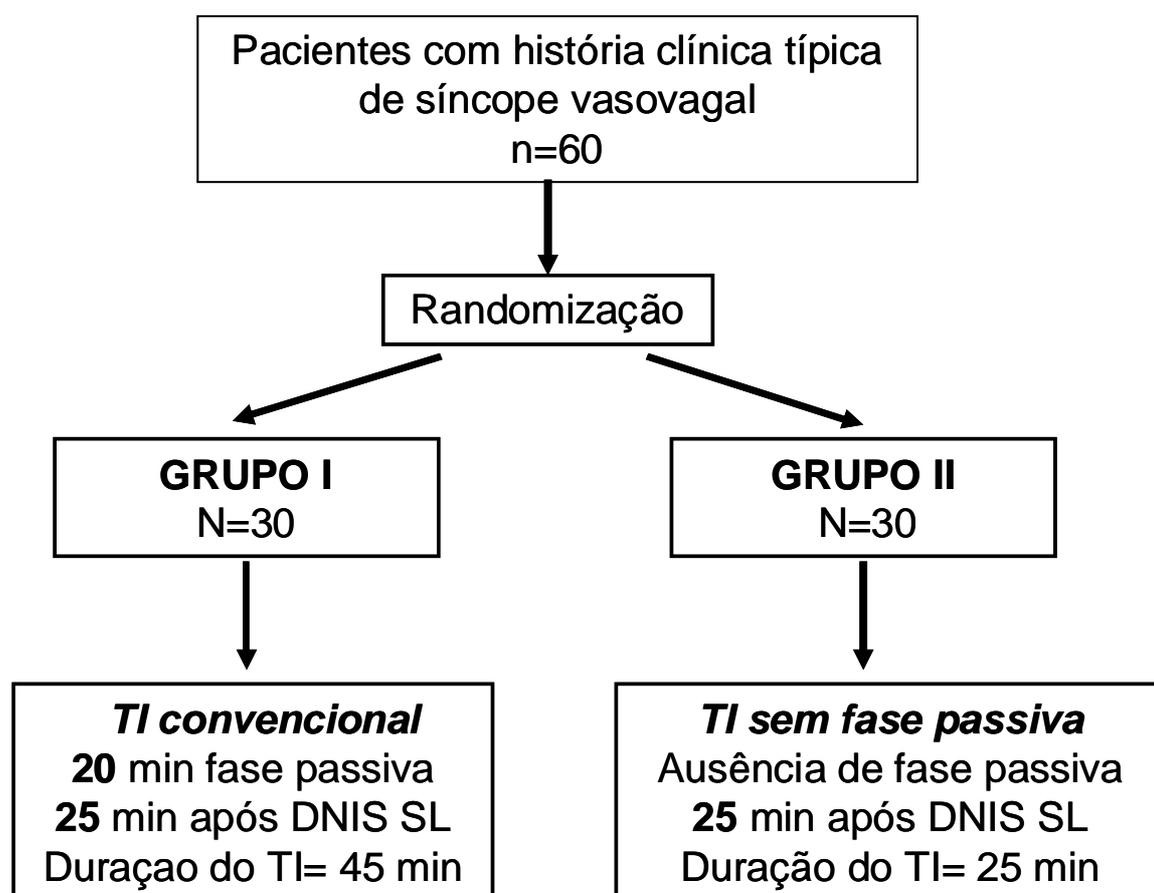
### **Protocolos de teste de inclinação**

Os exames foram realizados em um sala com pouca luminosidade e temperatura constante. Os pacientes estavam em jejum de 4 a 12 horas. A mesa era manual e inclinável a até 70 graus, com suporte para os pés e faixas de velcro laterais. A monitorização eletrocardiográfica era contínua e a mensuração da PA era manual e intermitente. Antes da inclinação, os pacientes permaneciam em repouso por 5 minutos e não era realizada punção venosa.

Os pacientes foram randomizados para o grupo I (TI convencional) ou para o grupo II (TI sem fase passiva) (Figura 2 – desenho do estudo). O TI convencional é aqui definido como inclinação passiva a 70 graus por 20 minutos seguida pela administração sublingual de 1,25 mg de dinitrato de isossorbida e observação adicional por 25 minutos. O protocolo sem fase passiva consistia de inclinação a 70 graus e administração imediata do nitrato com observação por 25

minutos no total. A dose de 1,25 mg de dinitrato de isossorbida era obtida pela quebra do comprimido de 5 mg em quatro partes.

**Figura 2:** Desenho do estudo. DNIS SL= dinitrato de isossorbida sublingual; TI= teste de inclinação



Os indivíduos do grupo controle foram randomizados para o mesmo protocolo que seu paciente pareado havia sido randomizado (randomização pareada).

## **Definições**

Foi caracterizado como resposta positiva vasovagal a queda da PA para menos de 70 mmHg e/ou queda da frequência cardíaca para menos de 40 bpm, associada a síncope ou pré-síncope. Nesse caso, o paciente era imediatamente colocado em posição supina ou de Trendelenburg. Síncope foi definida como a perda súbita e transitória da consciência com recuperação espontânea. Pré-síncope foi definida como sintomas de síncope iminente. O tipo de resposta vasovagal foi caracterizado de acordo com a classificação modificada de VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*) em: tipo 1 ou mista; tipo 2A ou cardioinibitória sem assistolia; tipo 2B ou cardioinibitória com assistolia e tipo 3 ou vasopressora [31].

Foi comparado o índice de respostas positivas entre os grupos I e II e o índice de resultados falso-positivos no grupo controle, conforme o protocolo de TI aplicado. Além disso, analisou-se a associação entre respostas positivas e as seguintes variáveis clínicas: idade, gênero, tempo desde a última síncope, número de síncope nos seis meses anteriores, fatores desencadeantes da síncope, pródromos e trauma relacionado à queda.

## **Questionário de tolerabilidade**

Com o objetivo de comparar a tolerabilidade dos pacientes a cada protocolo de TI, todos os indivíduos responderam a um questionário após os exames (Anexo B). Eles foram questionados quanto à sua percepção sobre a duração do exame e sobre a ocorrência dos seguintes sintomas: cefaleia, fadiga, dor nas pernas, cansaço, parestesias, ansiedade, tédio, turvação visual, diminuição do campo visual e palpitações. Apenas as respostas dos pacientes

com TI negativo foram incluídas na análise com o objetivo de permitir a avaliação de todo o período do exame e evitar a interferência de sintomas vasovagais.

### **Análise estatística**

Os dados são apresentados em proporção para variáveis categóricas e média e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para variáveis contínuas. As diferenças entre os grupos foram avaliadas por meio do teste t ou do teste de Wilcoxon (soma de pontos). Diferenças entre proporções foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato do qui-quadrado. Para todas as comparações, foi considerado para significância estatística o valor de  $p < 0,05$  pelo teste bicaudal. As análises foram realizadas no programa SPSS, versão 16.0, ou no SAS 9.2 para Windows.

## Resultados

Foram incluídos 60 pacientes, 49 (82%) eram do sexo feminino e a média de idade era  $29 \pm 10$  anos. Em relação à história do quadro sincopal, os fatores desencadeantes mais frequentemente relatados pelos pacientes foram: ortostatismo prolongado (48,3%), ambiente quente (48,3%) e estresse emocional (36,7%). Os pródromos mais comuns foram: tonturas (76,7%), turvação visual (56,7%) e náuseas e vômitos (46,7%).

Trinta pacientes foram randomizados para o grupo I e 30 para o grupo II. Não houve diferenças nas características clínicas basais entre os grupos (Tabela 1). Vinte e dois pacientes (73%) tiveram TI positivo no grupo I e 21 (70%) no grupo II ( $p=0,77$ ). Apenas um menor intervalo entre a última síncope e o exame foi preditivo de resposta positiva ao TI ( $51 \pm 56$  versus  $109 \pm 104$  dias,  $p=0,04$ ) (Tabela 2). No entanto, não houve diferença significativa do tempo desde a última síncope entre os grupos I e II ( $82 \pm 92$  versus  $53 \pm 56$ ,  $p= 0,15$ ).

**Tabela 1: Características clínicas da amostra de pacientes, conforme o grupo I ou II.**

	<b>Grupo I (n=30)</b>	<b>Grupo II (n=30)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Média de idade (anos)</b>	27,9 ( $\pm 10$ )	30,2 ( $\pm 11$ )	0,37
<b>Sexo feminino (%)</b>	23 (77)	26 (87)	0,32
<b>História familiar de síncope inexplicada</b>	11 (38%)	6 (20%)	0,13
<b>Tempo desde a última síncope (dias)</b>	82 $\pm$ 92	53 $\pm$ 56	0,15
<b>Frequência de eventos sincopais (nos 6 meses anteriores)</b>	0,8 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,5	0,46
<b>Fatores precipitantes (no)</b>	2,0 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,0	0,51
<b>Pródromos (no)</b>	3 $\pm$ 1,7	4 $\pm$ 1,5	0,30
<b>Trauma (%)</b>	14 (48)	13 (43)	0,70

Os dados são apresentados em frequência (%) ou média  $\pm$  DP.

**Tabela 2: Características clínicas da amostra de pacientes, conforme o resultado do teste de inclinação**

	<b>TI positivo (n= 43)</b>	<b>TI negativo (n= 17)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Média de idade (anos)</b>	29.1 ± 10	28.9 ± 10	0.72
<b>Sexo feminino (%)</b>	37 (86%)	12 (70.6%)	0.27
<b>História familiar de síncope inexplicada</b>	15 (35%)	2 (13%)	0.12
<b>Tempo desde a última síncope (dias)</b>	51 ± 56	109 ± 104	0.04
<b>Frequência de eventos sincopais (nos 6 meses anteriores)</b>	0.85 ± 0.4	0.82 ± 0.5	0.85
<b>Fatores precipitantes (no)</b>	2.1 ± 1.0	1.9 ± 0.9	0.46
<b>Pródromos (no)</b>	3.7 ± 1.5	3.5 ± 1.9	0.63
<b>Trauma (%)</b>	18 (43%)	9 (53%)	0.48

Os dados são apresentados em frequência (%) ou média ± DP.

Foram incluídos 60 indivíduos no grupo controle (82% do sexo feminino, 29 ± 9 anos): 30 realizaram o TI convencional e 30 o TI sem fase passiva. A frequência de resultados falso-positivos foi 47% pelo TI convencional e 23% pelo TI sem fase passiva (p=0,058). Desse modo, as sensibilidade, especificidade e acurácia do TI convencional foram 73%, 53% e 63%, comparadas a 70%, 77% e 73% do TI sem fase passiva, respectivamente (Tabela 3). O aumento de 10% na acurácia com o TI sem fase passiva não alcançou significância estatística (63% *versus* 73%, p=0,24).

<b>Tabela 3: Comparação da sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica entre os dois protocolos de teste de inclinação</b>			
	<b>TI convencional</b>	<b>TI sem fase passiva</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Sensibilidade</b>	73,3 %	70,0 %	0,77
<b>Especificidade</b>	53,3%	76,7%	0,058
<b>Acurácia</b>	63,3 %	73,3 %	0,24

Dentre os indivíduos controle que realizaram o TI convencional, um (3,3%) apresentou resultado positivo na fase passiva e 13 (43,3%) apenas após administração do nitrato. Dentre os 21 resultados falso-positivos (após o TI convencional ou o TI sem fase passiva), 19 (90%) foram classificados como resposta tipo 1 (mista) e dois (10%) como resposta tipo 3 (vasodepressora). Não se observou respostas cardioinibitórias no grupo controle (Tabela 4).

<b>Tabela 4: Resultados do teste de inclinação no grupo controle, de acordo com o protocolo realizado</b>		
<b>Resultado do TI</b>	<b>TI convencional N = 30</b>	<b>TI sem fase passiva N = 30</b>
<b>Negativo</b>	16 (53%)	23 (77%)
<b>Positivo</b>	14 (47%)	7 (23%)
<b>Positivo Tipo 1</b>	13	6
<b>Positivo Tipo 3</b>	1	1
Os dados são apresentados em frequência (%).		

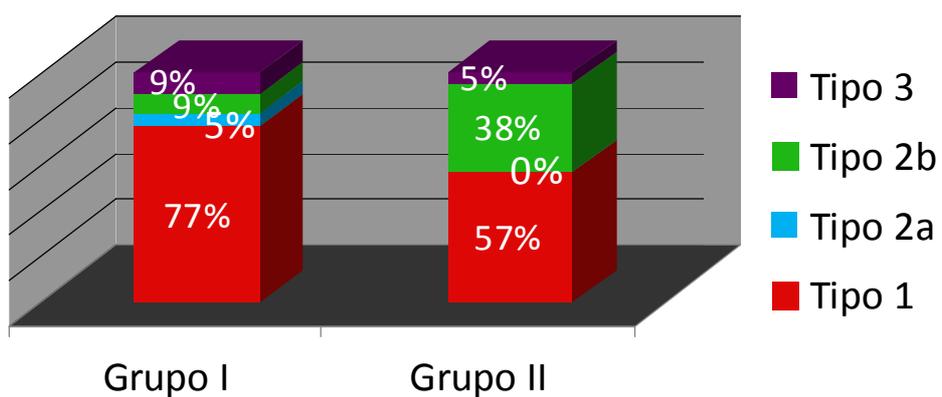
#### **Tempo de posituação e tipo de resposta vasovagal nos grupos I e II**

Considerando-se os resultados positivos no grupo I, três (14%) ocorreram durante a fase passiva e 19 (86%) após a administração de nitrato (Tabela 5). O tempo médio para a resposta positiva foi de  $30 \pm 7,5$  minutos no grupo I e  $13,2 \pm 6,4$  minutos no grupo II ( $p < 0,001$ ).

Quanto ao tipo de resposta vasovagal, houve predomínio da resposta tipo 1 em ambos os grupos, seguido pela resposta tipo 2B (Figura 3). No grupo I, 17 (77%) respostas positivas foram do tipo 1 (mista), uma (5%) do tipo 2A (cardioinibitória sem assistolia), duas (9%) do tipo 2B (cardioinibitória com assistolia) e duas (9%) do tipo 3 (vasodepressora). No grupo II, 12 (57%) foram respostas do tipo 1, oito (38%) do tipo 2B e uma (5%) do tipo 3. Não ocorreram respostas tipo 2A no grupo II.

<b>Tabela 5: Resultados do teste de inclinação no grupo de pacientes, conforme o grupo I ou II.</b>			
<b>Resultado do TI</b>	<b>Grupo I (n=30)</b>	<b>Grupo II (n=30)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Negativo</b>	8 (26,7 %)	9 (30 %)	-
<b>Positivo</b>	22 (73,3 %)	21 (70 %)	0,77
<b>Fase passiva</b>	3	-	-
<b>Fase sensibilizada</b>	19	21	-
<b>Tempo médio para positivação (min)</b>	30 ( $\pm 7,5$ )	13,2 ( $\pm 6,4$ )	< 0,001
Os dados são apresentados em frequência (%) ou média $\pm$ DP.			

**Figura 3:** Tipo e frequência de respostas vasovagais na amostra de pacientes (com base na classificação modificada do VASIS), conforme o grupo I ou II.



### **Tolerabilidade ao teste de inclinação**

Para avaliar a tolerabilidade aos dois protocolos de TI, foram incluídos os 56 indivíduos com resultados negativos (17 pacientes e 39 indivíduos controle). Desses, 24 haviam realizado o TI convencional e 32 o TI sem fase passiva. Dentre os sintomas incluídos no questionário de tolerabilidade, cansaço e dor nas pernas foram mais frequentemente relatados pelos indivíduos submetidos ao TI convencional (29,2% *versus* 6,3%,  $p=0,03$ ; e 41,7% *versus* 7,4%,  $p=0,005$ , respectivamente). Em relação aos outros oito sintomas, não houve diferença significativa entre os dois protocolos (Tabela 6). Na caracterização da duração do TI, obteve-se 55 respostas: o teste foi considerado longo por 15 (65%) indivíduos submetidos ao TI convencional e por 8 (25%) submetidos ao TI sem fase passiva ( $p=0,002$ ).

**Tabela 6: Respostas dos indivíduos ao questionário de tolerabilidade, de acordo com os protocolos de teste de inclinação\***

<b>Sintomas durante o teste</b>	<b>TI convencional (n=24)</b>	<b>TI sem fase passiva (n=32)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Turvação visual</b>	4 (17%)	4 (13%)	0,71
<b>Parestesias de extremidades</b>	10 (42%)	7 (22%)	0,11
<b>Cefaleia</b>	9 (38%)	11 (34%)	0,81
<b>Palpitações</b>	6 (25%)	6 (19%)	0,57
<b>Dor nas pernas</b>	10 (42%)	3 (9%)	0,005
<b>Cansaço</b>	7 (29%)	2 (6%)	0,03
<b>Tédio</b>	3 (13%)	6 (19%)	0,72
<b>Diminuição do campo visual</b>	1 (4%)	1 (3%)	1,0
<b>Ansiedade</b>	7 (29%)	6 (19%)	0,36

Os dados são apresentados em frequência (%) ou média  $\pm$  DP.

\* Apenas indivíduos com TI negativo foram incluídos nessa análise (ver texto para detalhes).

## Discussão

Comparando-se os dois protocolos de TI, observamos que a redução do tempo total do exame, obtida pela eliminação da fase passiva, não compromete sua sensibilidade, especificidade ou acurácia. De fato, houve tendência a menor índice de resultados falso-positivos pelo TI sem fase passiva (23% *versus* 47%,  $p=0,058$ ). Destaca-se que a realização do TI constituído apenas da fase sensibilizada, com 25 minutos de duração total, demonstrou uma acurácia diagnóstica de 73%. Essa taxa é similar a de estudos prévios que utilizaram protocolos combinados e prolongados (fase passiva seguida por fase sensibilizada com duração total de 40 a 65 minutos) [20-22, 32, 33]. Isso pode ser explicado pelo baixo índice de resultados positivos na fase passiva e pela estimulação do reflexo vasovagal mediada pelo nitrato. Assim, a retirada da fase passiva parece não prejudicar a capacidade diagnóstica do TI.

Ao contrário, a redução do tempo da fase sensibilizada poderia incorrer em queda da sensibilidade do teste. Flevari e colaboradores avaliaram um protocolo de 30 minutos de fase passiva seguido por 15 minutos após a administração de nitroglicerina spray [34]. A curta duração da fase com droga pode explicar o baixo índice de positividade (52%) encontrado no estudo. Isso reforça que o mais importante é a redução da fase passiva e não da fase sensibilizada.

Entretanto, o TI passivo (sem administração de drogas) ainda é o principal protocolo realizado em muitas clínicas, o que é razoável apenas se o objetivo for assegurar uma alta especificidade. Foi demonstrado que a sensibilidade do TI passivo é muito baixa. Estudos que utilizaram a inclinação passiva de 40 a 45

minutos, relataram sensibilidades entre 11,4 e 35% [20, 24, 30, 33, 35]. Apenas quando essa fase era estendida para 60 minutos, houve aumento da sensibilidade para 75%, embora com queda da especificidade para 89% [36]. Assim, a administração de drogas permite um aumento da sensibilidade, razão pela qual a diretriz europeia de síncope recomenda a utilização de protocolos combinados [10]. Contudo, a realização de fase passiva previamente à fase sensibilizada aumenta consideravelmente o tempo de exame e pode não ser necessária para o diagnóstico da SVV.

Protocolos utilizando uma fase passiva reduzida ou ausente foram testados previamente e obtiveram resultados controversos [27-30]. Bartoletti e colaboradores compararam os desfechos do TI com fase passiva de 45 minutos *versus* de 5 minutos, seguido por estimulação com nitrato [29]. Eles observaram uma maior positividade com o TI prolongado (51% *versus* 35%,  $p=0,04$ ), sugerindo a necessidade de uma fase passiva de longa duração. No entanto, essa conclusão não foi confirmada por outros estudos. Aerts e colaboradores avaliaram o TI sensibilizado com nitrato e precedido pelas seguintes fases passivas: 45 minutos, 30 minutos ou sem fase passiva [27]. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na sensibilidade (87%, 77% e 76%), especificidade (83%, 83% e 82%) ou acurácia (78%, 80% e 71%) entre os três protocolos respectivamente. Em 2005, Aerts e Dendale analisaram a acurácia do TI sem fase passiva em 38 pacientes e 30 indivíduos controle [28]. O teste consistia apenas da fase sensibilizada com nitroglicerina sublingual, com duração máxima de 30 minutos. Foi observada sensibilidade de 82%, especificidade de 84% e acurácia de 83%. Nos últimos dois estudos, a maior sensibilidade encontrada pode ser atribuída à seleção de pacientes com história

típica de SVV, em contraste com o estudo de Bartoletti e colaboradores que incluiu pacientes com síncope inexplicada. No presente estudo, também foram encontradas taxas de sensibilidade e acurácia maiores, provavelmente devido à seleção de pacientes com diagnóstico clínico de SVV. De fato, o diagnóstico clínico é o método mais acurado para o diagnóstico da SVV e foi usado como padrão-ouro para cálculo da sensibilidade em nosso estudo e em estudos anteriores [10, 22, 28, 37].

Mais recentemente, Parry e colaboradores compararam um TI de 20 minutos sensibilizado com gliceryl trinitrato com um TI de 40 minutos apenas de inclinação passiva, e observaram que o teste sensibilizado aumentava a positividade em 24,8% [30]. No presente estudo, encontramos uma redução de 3% na sensibilidade com o protocolo sem fase passiva, o que não foi estatisticamente significativo. Contudo, nós comparamos esse protocolo com um TI combinado (fase passiva e sensibilizada), enquanto Parry e colaboradores o compararam com um TI apenas com a fase passiva. Como descrito acima, o TI passivo tem baixas taxas de sensibilidade e, portanto, uma comparação direta com o TI sensibilizado mostrará uma diferença de positividade significativa favorecendo o teste sensibilizado.

### **Tempo de positividade**

Conforme o esperado, o tempo necessário para obtenção de respostas positivas foi significativamente menor com o TI sem fase passiva (30 *versus* 13,2 minutos,  $p < 0,001$ ), devido à imediata administração do nitrato. Essa droga sabidamente aumenta a probabilidade e acelera o aparecimento da resposta vasovagal [30]. O principal receio, porém, é pelo aumento da taxa de resultados

falso-positivos comparada ao TI passivo. Nesses casos, a correlação dos sintomas espontâneos com os sintomas desencadeados durante o TI pode distinguir os verdadeiros dos falsos resultados positivos[15].

### **Grupo controle**

No grupo controle, o TI convencional foi associado a duas vezes mais resultados falso-positivos do que o TI sem fase passiva (47% *versus* 23%). Na literatura, o protocolo combinado sensibilizado com nitrato se associa a índices de falso-positivos bastante variáveis, de 10 a 56% [20, 24, 33, 38]. Estudos que incluíram um grupo controle de até 50 indivíduos, mostraram taxas entre 10 e 30% [20, 24, 33]. Em 64 indivíduos assintomáticos com idade superior a 60 anos, Kumar e colaboradores observaram uma taxa de falsos positivos de 56% com o protocolo combinado [38]. Já os protocolos com diminuição ou retirada da fase passiva mostraram estar associados a menores taxas. Bartoletti e colaboradores, utilizando 5 minutos de fase passiva, encontraram apenas um resultado falso-positivo (4%) em 25 indivíduos controle [29]. Estudos que avaliaram a retirada da fase passiva, em uma amostra maior de indivíduos assintomáticos, relataram índices de falsos positivos de 16 a 28% [28, 30]. Parry e colaboradores incluíram um grupo controle significativo (n=83) e observaram uma taxa de 28% de resultados falso-positivos utilizando o TI sem fase passiva [30]. Desse modo, um TI mais curto, obtido pela redução ou completa eliminação da fase passiva, parece se associar a melhor especificidade.

Confirmando achados prévios, não observamos no presente estudo respostas cardioinibitórias no grupo controle [32, 33]. Alguns autores consideram que a resposta cardioinibitória seja mais específica para a resposta vasovagal

verdadeira. A confirmação dessa hipótese seria muito útil na diferenciação entre os verdadeiros e falsos resultados positivos. Assim, mais estudos incluindo uma significativa amostra de indivíduos assintomáticos, em que conste a classificação do tipo de resposta vasovagal, são necessários para comprovação desse achado.

### **Tolerabilidade**

Para análise da tolerabilidade aos dois protocolos, foram incluídos apenas indivíduos com TI negativo para evitar o viés da resposta vasovagal, o que poderia interferir na caracterização dos sintomas relacionados à duração do exame. O teste foi classificado como longo mais frequentemente após o TI convencional do que após o TI sem fase passiva (65% *versus* 25%,  $p=0,002$ ). Além disso, os sintomas “dor nas pernas” e “cansaço” foram mais frequentes após o TI convencional. Esses achados mostram que o TI menos prolongado seria melhor tolerado pelos pacientes. Apesar da maioria dos médicos estar ciente da baixa tolerância ao TI convencional, não encontramos na literatura nenhum estudo que avaliasse essa limitação do teste.

### **Diferenciais positivos e limitações do estudo**

Os pontos positivos desse estudo incluem a seleção de um grupo controle do mesmo tamanho do grupo de pacientes, o que não é feito na maioria dos estudos embora permita a mensuração mais fidedigna da especificidade. Além disso, avaliamos a tolerabilidade dos indivíduos aos dois protocolos do TI o que, pelo nosso conhecimento da literatura, não foi analisado previamente.

No entanto, nossa amostra total foi relativamente pequena. Outros estudos com amostras maiores e metodologia semelhante são necessários para confirmações desses achados. A grande diferença de especificidade entre o TI convencional e o TI sem fase passiva encontrada nesse estudo sugere que o aumento da amostra poderia revelar uma vantagem estatisticamente significativa do protocolo sem fase passiva. Outra limitação foi a utilização do dinitrato de isossorbida na dose de 1,25 mg, dose obtida apenas por meio da divisão do comprimido em quatro partes. Não é possível garantir que todas as partes tenham a mesma dosagem, mas acredita-se que essa diferença não seja significativa. Além disso, essa apresentação de nitrato sublingual é a única atualmente disponível no mercado brasileiro, sendo aquela recomendada pela diretriz brasileira de arritmias cardíacas[16].

## Conclusões

Em conclusão, a utilização do TI sem fase passiva no presente estudo mostrou:

1. Não comprometer a sensibilidade, especificidade e acurácia do teste.  
Houve ainda uma tendência à redução da taxa de resultados falso-positivos.
2. Acelerar o desencadeamento das respostas positivas e assim reduzir significativamente o tempo de inclinação necessário para o diagnóstico da SVV.
3. Ser melhor tolerado pelos pacientes e indivíduos controle.

## Referências Bibliográficas

- [1] Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J*. 2002 May;23(10):815-20.
- [2] Elesber AA, Decker WW, Smars PA, Hodge DO, Shen WK. Impact of the application of the American College of Emergency Physicians recommendations for the admission of patients with syncope on a retrospectively studied population presenting to the emergency department. *Am Heart J*. 2005 May;149(5):826-31.
- [3] Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):1921-8.
- [4] Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Annals of emergency medicine*. 1997 Apr;29(4):459-66.
- [5] Grubb BP. Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1004-10.
- [6] Strano S, Colosimo C, Sparagna A, Mazzei A, Fattouch J, Giallonardo AT, et al. Multidisciplinary approach for diagnosing syncope: a retrospective study on 521 outpatients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1597-600.
- [7] Olshansky B. Syncope: overview and approach to management. In: Grubb BP, Olshansky B, eds. *Syncope: mechanisms and management*. Second ed. Malden: Blackwell Publishing 2005:1-46.

- [8] Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiology in review*. 2008 Jan-Feb;16(1):4-20.
- [9] Wieling W, Shen WK. Syncope: approach to management. In: Low PA, Benarroch EE, eds. *Clinical Autonomic Disorders*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2008:493-514.
- [10] Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(21):2631-71.
- [11] Smars PA, Decker WW, Shen WK. Syncope evaluation in the emergency department. *Current opinion in cardiology*. 2007 Jan;22(1):44-8.
- [12] Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colangelo I, et al. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace*. 2008 Apr;10(4):471-6.
- [13] Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3636-45.
- [14] Benditt DG, Sutton R. Tilt-table testing in the evaluation of syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Mar;16(3):356-8.
- [15] Parry SW, Reeve P, Lawson J, Shaw FE, Davison J, Norton M, et al. The Newcastle protocols 2008: an update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. *Heart*. 2009 Mar;95(5):416-20.

- [16] Feitosa G.S. HDT. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:1-50.
- [17] Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace.* 2004 Nov;6(6):467-537.
- [18] Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, Morris HH. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. Case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleve Clin J Med.* 1988 Nov-Dec;55(6):542-8.
- [19] Fisher JD, Kim SG, Ferrick KJ, Gross JN, Palma EC, Scavin GM. Simplified tilt table test protocol with continuous upright position during medication administration and no hydration. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):451-2.
- [20] Aerts A, Dendale, P., Strobel G., Pierre B. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1997;133:504-7.
- [21] Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):671-6.
- [22] Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, Falcon JC, Casanova JM, Guevara M, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol.* 2000 Dec;55(6):351-5.
- [23] Nava S, Mont L, Silva RM, Rogel U, Osorio P, Bartholomay E, et al. Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a

conventional test using isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Aug;27(8):1085-8.

[24] Oraili S. MM, MInooii M., Kafaii P. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart.* 1999;81:603-5.

[25] Leman R.B. CE, Gillete P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:675-7.

[26] Mikulic E, Franciosa JA, Cohn JN. Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1975 Sep;52(3):477-82.

[27] Aerts A, Dendale, P., Block, P. Influence of tilt duration on diagnostic value in sublingual nitrate stimulated head-up tilt testing. (abstract). *Acta Cardiol.* 1997;1:568.

[28] Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28(1):29-32.

[29] Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, Bottoni N, Del Rosso A, Mureddu R, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin: a randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace.* 1999 Jul;1(3):183-6.

[30] Parry SW, Gray JC, Newton JL, Reeve P, O'Shea D, Kenny RA. 'Front-loaded' head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age and ageing.* 2008 Jul;37(4):411-5.

- [31] Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace*. 2000 Jan;2(1):66-76.
- [32] Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J*. 1998 Apr;135(4):564-70.
- [33] Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1995 Aug 1;76(4):267-72.
- [34] Flevari P, Leftheriotis D, Komborozos C, Fountoulaki K, Dages N, Theodorakis G, et al. Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2249-53.
- [35] Graham LA, Gray JC, Kenny RA. Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope. *Eur Heart J*. 2001 Mar;22(6):497-503.
- [36] Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Jan;17(1):125-30.
- [37] Aerts AJ. Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jul;26(7 Pt 1):1528-37.

[38] Kumar NP, Youde JH, Ruse C, Fotherby MD, Masud T. Responses to the prolonged head-up tilt followed by sublingual nitrate provocation in asymptomatic older adults. *Age and ageing*. 2000 Sep;29(5):419-24.

## ANEXO A



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER Nº 162/2006

**Processo Nº:** 134/06

**Projeto de Pesquisa:** Eficácia do teste de inclinação de curta duração na avaliação da síncope vasovagal

**Data de Entrada:** 1/08/2006

**Pesquisador Responsável:** Paula Gonçalves Macedo

**Instituição Pesquisada:** HBDF/SES, HBDF/SES-DF

**Área Temática Especial:** Grupo III (não pertencente a área temática especial), Ciências da Saúde.

**Validade do Parecer:** 16/10/2008

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifestou-se pela **APROVAÇÃO** do projeto.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar a este Comitê relatórios parciais e final, além de notificação de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 16 de outubro de 2006.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

Brasília - Patrimônio Cultural da Humanidade

Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 3325-4955 - Fone/Fax: 3326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**Projeto Nº**

  134  /06

**EMENDA A PROJETO**

**I – IDENTIFICAÇÃO**

**Título:** Eficácia do teste de inclinação de curta duração na avaliação da síncope vasovagal.

**Data de Entrada no CEP:** 07/11/2008

**Data de Distribuição:** 10/11/2008

**II – INTRODUÇÃO: MOTIVO(S) DA EMENDA**

Solicitação de prorrogação do prazo de mais um ano para o término da pesquisa (16 de outubro de 2009)

**III – PARECER DO CEP FRENTE ÀS RESOLUÇÕES 196/96 CNS/MS E COMPLEMENTARES**

A solicitação não prejudica o sujeito da pesquisa

**IV – EMENDA: Aprovada**

Brasília,   10   de novembro de 2008 \_\_\_\_\_  
(data da reunião do CEP)

  
**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**  
Coordenadora CEP/SES-DF

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Página 1 de 4

ESTUDO: Eficácia do teste de inclinação de curta duração na avaliação da síncope vasovagal

• INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA – A SÍNDROME VASOVAGAL –  
E SOBRE O *TILT TEST* OU TESTE DE INCLINAÇÃO

Estou ciente que:

- Estou realizando o exame de *Tilt test* ou teste de inclinação para investigação de *síncope*. *Síncope* significa desmaio de curta duração. Dentre as principais causas está a *Síndrome vasovagal* que resulta de uma alteração no controle do sistema nervoso sobre o coração e os vasos. Assim, precedendo o desmaio, ocorre queda da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca.
  - O **teste de inclinação** é útil na avaliação da síncope, pois consegue reproduzir os sintomas nos pacientes portadores da síndrome, e assim diagnosticar a causa do desmaio. Ele consiste na colocação do paciente em posição inclinada a 70 graus, sobre uma mesa especial, por período de tempo variável. O método mais utilizado consiste na inclinação por 20 minutos, sem qualquer remédio. Se o exame for negativo até esse momento, é administrado o nitrato, uma medicação que dilata as veias, em forma de comprimido embaixo da língua, e o paciente permanece inclinado por mais 20 minutos, no total de 40 minutos de inclinação.
  - No caso de pessoas maiores de 40 anos, é feita a compressão das artérias carótidas direita e esquerda, uma de cada vez, por 5 segundos.
  - O exame positivo significa que a causa do meu desmaio foi esclarecida.
- I) Se eu não realizar o exame do teste de inclinação, posso não diagnosticar a causa do meu desmaio.
- II) O meu médico indicou que o *Tilt Test* ou teste de inclinação é a melhor opção para investigar a causa do meu desmaio.

1. INFORMAÇÕES SOBRE A REALIZAÇÃO DO EXAME DE *TILT TEST*  
E SOBRE O PROTOCOLO DE PESQUISA

- III) Fui informado que antes da minha inclusão no estudo deverei:
- Responder a algumas perguntas do examinador sobre a minha doença;
  - Ser examinado do ponto de vista cardiovascular, que consiste em ouvir o coração e a pressão e medir a frequência cardíaca;
  - Ser inclinado na mesa do exame por 3 minutos para pesquisar se há queda rápida da pressão;

- Se eu tiver mais que 40 anos de idade, serei submetido à compressão das artérias carótidas direita e esquerda, uma de cada vez, por 5 segundos.
- IV) Se todos os itens do tópico III forem compatíveis com a minha inclusão no estudo, serei sorteado para realizar o teste de inclinação conforme um dos métodos descritos no tópico abaixo (método I ou método II).
- V) O teste de inclinação será realizado da seguinte maneira:
- Serei levado à sala de exame, que contém aparelho de eletrocardiograma, medidor de pressão arterial, computador e todos os equipamentos e remédios necessários para atendimento de eventuais urgências. A equipe que realizará o exame será composta de um médico cardiologista e um técnico de enfermagem.
  - Uma vez na sala, serei deitado sobre a mesa de exame e meus batimentos cardíacos serão continuamente registrados pelo computador. Ficarei em repouso por no mínimo 5 minutos. Durante todo o meu exame, será feita monitorização contínua da minha frequência cardíaca, e minha pressão arterial será medida a cada 2 minutos.
  - Será realizado o método que foi sorteado para o meu caso. Os dois métodos possíveis são:
    1. **Método I:** serei inclinado a 70 graus na mesa do exame e ficarei na mesma posição por 20 minutos, sem usar qualquer remédio. Se o teste estiver negativo até então, será administrado um comprimido de nitrato embaixo da língua. Essa medicação causa dilatação das veias e aumenta a chance do exame ser positivo. Após administração do nitrato, ficarei em inclinação por mais 25 minutos. Se o resultado positivo ocorrer antes desse período, o exame é interrompido.
    2. **Método II:** serei inclinado a 70 graus na mesa do exame. Receberei um comprimido de nitrato embaixo da língua (igual ao método I) e ficarei na mesma posição por 25 minutos ou até o exame ser positivo.
- Ao término do exame, serei colocado novamente em posição deitada, por um período de 5 a 10 minutos, e serei liberado após.
- VI) Neste estudo estamos testando um método mais rápido de exame. Isso já foi utilizado na Europa e parece ter os *mesmos resultados* do exame mais demorado;
- VII) Este estudo está sendo desenvolvido para que se possa avaliar um modo mais confortável e tolerável pelo paciente e com resultados semelhantes aos do exame tradicional (de 40 minutos);
- VIII) O tipo de exame a ser realizado no meu caso será decidido por meio de sorteio, e eu tenho 50% de chance de realizar um ou outro método;
- IX) Se o **método em estudo** for aquele sorteado para meu caso e o mesmo não for positivo, eu poderei realizar o exame novamente, caso meu médico julgue necessário, pelo método tradicional, sem qualquer custo adicional;

- X) Podem existir complicações como: dor de cabeça, dor ou formigamento nas pernas e fraqueza. Estas complicações ocorrem também no método tradicional e são pouco freqüentes e de grau leve;
- XI) A participação neste projeto não acarretará qualquer despesa adicional.
- XII) Na ocorrência de necessidade de tratamento de qualquer complicação as despesas serão da equipe de pesquisadoras.
- XIII) Também serão dos pesquisadores as despesas do meu transporte para qualquer outra instituição por qualquer motivo relacionado ao procedimento.
- XIV) Após o procedimento, poderei entrar em contato com o médico responsável pelo meu tratamento através dos telefones **61-81252574** ou **61-33467641** ou no endereço SHLS 716 Ed. Centro Clínico Sul, Torre I, sala 17, Cep 70390-700, Brasília - DF, a qualquer hora do dia ou da noite caso sinta necessidade.
- XV) A equipe responsável pela pesquisa dispõe de um seguro que me dá direito à indenização e ressarcimento caso ocorra qualquer dano decorrente do procedimento.
- XVI) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação, bastando para tanto informar verbalmente ao médico responsável pela pesquisa ou a qualquer outro da equipe;
- XVII) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico e não virá interferir no atendimento médico;
- XVIII) No caso de desistência, o meu exame será continuado pela equipe de atendimento;
- XIX) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- XX) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.
- Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- XXI) Desta forma, autorizo a realização do mesmo estando ciente da sua necessidade.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Paciente ou  Responsável \_\_\_\_\_

**Testemunha 1 :** \_\_\_\_\_ **Testemunha 2 :** \_\_\_\_\_

Nome / RG / Telefone

Nome / RG / Telefone

**Responsável pelo Projeto:**

---

**Carimbo e Assinatura do médico-pesquisador**

**Comitê de Ética em Pesquisa envolvido:**

CEP/ Secretaria de Estado da Saúde /DF. Tel: 61-3325 4955

**Médicos-pesquisadores envolvidos:**

Paula Gonçalves Macedo  
José Roberto de Melo Barreto Filho  
Henrique César de Almeida Maia  
Leila de Almeida Maia  
André Zanatta  
Sidney Araújo Cunha  
José Sobral Neto  
Edna Maria Oliveira Marques  
Jairo Macedo da Rocha  
Carla Septimio  
Eustáquio Ferreira Neto  
Tamer Najar Seixas  
Ayrton Klier Peres  
Luiz Roberto Leite

## ANEXO C

### Questionário de Tolerabilidade

<b>QUESTIONÁRIO PÓS-EXAME DE “TILT TEST”</b>										
<b>Quanto a Duração do Exame</b>										
<input type="checkbox"/> CURTA <input type="checkbox"/> IDEAL <input type="checkbox"/> LONGA										
<b>Quanto a Tolerabilidade</b>										
<input type="checkbox"/> Muito mal tolerado <input type="checkbox"/> Mal tolerado <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> Tolerável <input type="checkbox"/> Muito bem tolerado										
<b>Quanto a ocorrência de sintomas</b>										
	<b>Intensidade</b>									
<input type="checkbox"/> Turvação Visual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Formigamento nos membros	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Palpitação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Dor nas pernas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Cansaço	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Tédio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Dimin. capo visual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/> Fadiga	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Outros _____										

## ANEXO D

Artigo de revisão aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

### **Teste de Inclinação (Tilt-test) - Do Necessário ao Imprescindível**

Título resumido: Tilt-test - Do Necessário ao Imprescindível

Autores: Paula G. Macedo<sup>1,2</sup>, Leopoldo L. Santos-Neto<sup>1</sup>, Luiz R. Leite<sup>3</sup>,  
Denise T. Hachul<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade de Brasília

<sup>2</sup> Hospital de Base do Distrito Federal

<sup>3</sup> Instituto Brasília de Arritmias – Hospital do Coração de Brasília

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência:

Luiz R. Leite, MD, PhD

SMDB Conj. 16 Lote 5 Casa A

Brasília, DF – Brazil

ZIP: 71680-160

Phone: +55-61-96541817

Fax# +55-61-33669000

[leite.luiz@brturbo.com.br](mailto:leite.luiz@brturbo.com.br)

Palavras-chave: Teste de inclinação, síncope, síndrome vasovagal, indicações, diretrizes.

Key words: Head-up tilt testing, syncope, vasovagal syndrome, indications, guidelines.

## **Resumo**

O teste de inclinação (TI) é muito utilizado para investigação de síncope e pré-síncope, pois possibilita o diagnóstico de diferentes tipos de disautonomias. A principal causa de síncope é a Síndrome Vasovagal, sendo o diagnóstico mais freqüente entre as indicações de TI. O exame é utilizado há cerca de 20 anos, mas muitos médicos desconhecem sua metodologia. É importante a indicação apropriada, após exclusão de causas cardíacas de síncope, e a orientação do paciente para garantir a tranquilidade e segurança do teste. Existem controvérsias na literatura sobre sua capacidade diagnóstica e confiabilidade dos resultados. Os estudos com protocolos diversos podem explicar a variabilidade dos resultados. Nesta revisão são colocadas as indicações e metodologia recomendadas pelas diretrizes, complicações, limitações e perspectivas desse exame.

## **Abstract**

Head-up tilt testing (HTT) is used to investigate syncope and pre-syncope in different types of dysautonomias. Vasovagal Syndrome is the most common cause of syncope, as well as, the main clinical indication for HTT. This test has been used for more than 20 years, but it is still mysterious for many clinicians. There still are some controversies in the utility of HTT, which can be explained by different protocols. This review describes indications and methodology recommended by guidelines, as well as the complications of HTT.

## Introdução

O teste de inclinação (TI) ou *tilt test* é um método muito utilizado para investigação de síncope, pré-síncope, tonturas, palpitações relacionadas ao ortostatismo e quadros disautonômicos (1). No entanto, sua principal indicação tem sido a investigação da Síndrome Vasovagal (SVV).

Em 1986, Kenny e cols (2) reportaram pela primeira vez a utilidade do TI na investigação de pacientes com síncope de provável origem vasovagal. Observaram que a exposição à inclinação de 60° por 60 minutos desencadeava o reflexo vasovagal em 66% dos pacientes com síncope de origem inexplicada. Desde então, vêm sendo testados protocolos de menor duração e/ou associados a drogas, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e abreviar o tempo de execução do teste.

Recentemente, o exame tem recebido críticas devido às suas taxas de sensibilidade e especificidade muito variáveis nos diferentes estudos. Além disso, o resultado do TI não tem implicação terapêutica bem definida e sua reprodutibilidade é limitada (3, 4).

A Diretriz Europeia de Síncopa, publicada em 2009 descreve as recomendações de metodologia e indicações do exame e os tipos de resposta esperados (1). Neste artigo, discutiremos as atuais indicações, protocolos, limitações e perspectivas desse exame.

## **Indicações do teste de inclinação**

O Consenso Americano de Síncope de 2006 não recomenda o TI para avaliação de síncope, porém esse documento recebeu muitas críticas que serão comentadas adiante (5, 6). Na prática clínica, utiliza-se as indicações preconizadas pela Diretriz Europeia de Síncope de 2009-(1). Essa diretriz estabelece que o TI seja realizado para fins diagnósticos nas seguintes situações:

### **- *Recomendação Classe I:***

- Em pacientes jovens sem doença cardíaca evidente ou suspeita, com síncope recorrentes de origem inexplicada, nos quais a história não é suficientemente típica para o diagnóstico de síncope neuromediada.

- Em casos de episódio único de síncope inexplicada ocorrida em situação de alto risco de trauma físico ou com implicações ocupacionais; ou em casos de síncope recorrente na ausência de cardiopatia, ou ainda, se em paciente portador de cardiopatia, forem excluídas as causas cardíacas de síncope.

- Em casos em que a demonstração da susceptibilidade à síncope neuromediada tiver relevância clínica.

### **- *Recomendação Classe II:***

- Quando o entendimento do padrão de resposta hemodinâmica durante a síncope puder alterar a programação terapêutica.

- Na diferenciação de síncope convulsiva e epilepsia

- No diagnóstico diferencial entre síncope reflexa e hipotensão ortostática.

- Para avaliação de pacientes com quedas recorrentes inexplicadas.
- Na abordagem de pacientes com pré-síncope ou tonturas recorrentes.
- Na avaliação de pacientes com síncope recorrentes e doenças psiquiátricas.

A realização de TI para controle de tratamento ou seguimento da SVV a longo prazo não tem sido recomendada. Segundo a diretriz europeia de síncope, também não há indicação para se realizar o TI em pacientes em que a história clínica é típica de SVV, pois o diagnóstico clínico é suficiente e independe do resultado do exame (1). No entanto, em alguns casos a correlação dos sintomas com as alterações hemodinâmicas induzidas durante o teste pode promover autoconfiança no paciente e, conseqüentemente, melhorar a aderência ao tratamento.

A diretriz europeia afirma ainda, que nos casos em que o exame é recomendado e na ausência de cardiopatia associada, o resultado positivo com reprodução da síncope espontânea é suficiente para definir o diagnóstico de síncope neuromediada.

## **Protocolos**

Nas descrições dos protocolos já testados, os termos “sensibilidade” e “positividade” se confundem devido à inexistência de um teste padrão-ouro para diagnóstico da SVV. Quando se considera o diagnóstico clínico como padrão-ouro, tem-se utilizado o termo sensibilidade do TI, já que o paciente portador da doença foi selecionado por meio da história clínica. Quando o exame é realizado em pacientes com síncope inexplicada, o termo positividade é geralmente

aplicado. Contudo, nessa revisão foi padronizado o termo sensibilidade para ambas as situações com o objetivo de simplificar a descrição dos estudos, mas entende-se que em muitos casos ele representa apenas a positividade do exame. A utilização do diagnóstico clínico como padrão-ouro é sujeita a críticas devido à subjetividade inerente ao julgamento médico, entretanto até o momento nenhum outro método demonstrou maior acurácia.

Inicialmente, os autores recomendavam apenas a inclinação ortostática por tempo prolongado, sem uso de drogas, denominado de protocolo passivo prolongado. Na análise de cinco estudos que avaliaram o resultado da exposição à ortostase passiva com duração mínima de 40 minutos, os índices de sensibilidade observados foram 13%, 25%, 31%, 35% e 75% (mediana de 31%) (7-10). Em contrapartida à baixa sensibilidade, a especificidade foi de 100%, 100%, 95%, 92% e 89% respectivamente (média de 95%).

Na tentativa de aumentar a acurácia diagnóstica do TI, foi testada a administração de diversas drogas sensibilizantes após a fase passiva, quando o resultado desta era negativo.

Atualmente o isoproterenol e o nitrato são as drogas mais utilizadas para esse fim. Nos diversos estudos realizados, a sensibilidade do teste com nitrato variou entre 57,5% e 87% e a especificidade entre 70% e 100%, enquanto o teste com isoproterenol apresentou variações entre 42% e 69% e entre 70 e 90%, respectivamente (7, 9, 11-13). O isoproterenol vem sendo abandonado devido à sua menor sensibilidade, aos inconvenientes do acesso endovenoso e dos efeitos colaterais, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica (14) (Tabela1).

Inicialmente, o nitrato foi utilizado sob a forma de nitroglicerina endovenosa, com positividade de 53% e especificidade de 92%, considerando-se apenas a fase sensibilizada (15). Em estudo posterior, os mesmos pesquisadores avaliaram o efeito da nitroglicerina sublingual(8). Inicialmente, os pacientes eram submetidos à inclinação de 60° por 45 minutos (inclinação passiva), o que resultava em baixa sensibilidade (25%) e elevada especificidade (100%). Após administração de 300 µg de nitroglicerina sublingual era observada resposta positiva em mais 26% dos pacientes e em 6% do grupo controle, resultando numa especificidade de 94%. Dados semelhantes foram apresentados por outros autores nos anos seguintes (7, 13, 16) (Tabela 1).

A diretriz europeia de síncope relata uma análise de estudos que utilizaram 20 ou 45 minutos de fase passiva seguida por sensibilização com nitrato e conclui que a sensibilidade dos exames com menor ou maior duração é semelhante (69% versus 62%) sem diminuição da especificidade (94% para os protocolos com 20 minutos de fase passiva) (1). Essa diretriz recomenda que o TI seja constituído por 20 minutos de fase passiva e 20 minutos de fase sensibilizada (nitroglicerina ou isoproterenol). Desse modo, o protocolo clássico (sem uso de drogas sensibilizantes) vem sendo substituído pelo protocolo que combina a fase passiva seguida por fase sensibilizada.

No Brasil, a nitroglicerina sublingual não é comercializada desde 2002 e assim, o vasodilatador utilizado é o dinitrato de isossorbida, na dose de 1,25mg (1/4 do comprimido de uso sublingual), conforme recomendação das Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas publicada em 2002 (17). Em três estudos que avaliaram o uso desse medicamento durante o TI, a sensibilidade oscilou de 57 a 87% e a especificidade de 70 a 100% (7, 12,

13). A dose de 1,25 mg foi avaliada em apenas um desses estudos e foi aquela associada à maior especificidade (100%)(13).

A sensibilização do exame com uso de nitrato reproduz os mesmos tipos de resposta vasovagal da inclinação passiva: cardioinibitória, vasodepressora e mista(18). Entretanto, o mecanismo pelo qual o nitrato induz síncope vasovagal não está ainda esclarecido e as hipóteses mais estudadas têm sido: 1. vasodilatação; 2. ativação do sistema nervoso simpático; 3. ação direta no sistema nervoso central (SNC) e 4. ação no sistema nervoso central (SNC) via neurohormônios (18-20).

## **Metodologia recomendada**

O TI deve ser realizado em ambiente tranquilo, com pouca iluminação e temperatura agradável. O acompanhamento é feito por médico e auxiliar de enfermagem treinados para a realização do exame e não se recomenda permanência de familiares. A sala deve ser equipada com material de reanimação cardiovascular, embora sua utilização seja raramente necessária(17). O paciente deve estar em jejum mínimo de 4 horas para líquidos e 6 horas para sólidos e deve permanecer deitado previamente à inclinação por pelo menos 10 minutos(17). Deve-se evitar punção venosa nesta fase, mas se for necessária, o tempo de repouso pré-exame deve ser aumentado para ao menos 20 minutos(1). A mesa do exame dispõe de suporte para os pés e cintos de segurança e é inclinável até 60 ou 70 graus (figura 1). Angulações acima e abaixo daquela padronizada apresentam, respectivamente, menor sensibilidade e menor especificidade do TI (1, 21). Durante todo o exame,

o paciente é monitorizado pelo eletrocardiograma e medidas da pressão arterial (PA). O ideal é a monitorização contínua e não-invasiva da PA. Se a PA for avaliada intermitentemente, o intervalo entre as medições deve ser o menor possível especialmente na fase próxima à positividade do exame. Em pacientes com idade acima de 50 anos (diretrizes europeias) e história clínica de síncope, é recomendada também a massagem dos seios carotídeos, pois durante a ortostase a sensibilidade dessa técnica é maior e é possível ainda avaliar o componente vasodepressor (22). O exame pode ser realizado em qualquer período do dia, mas quando o objetivo for estudar a reprodutibilidade dos resultados, é importante repetir o exame no mesmo horário em que foi realizado previamente (23).

## **Tipos de resposta ao teste de inclinação**

As Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas considera como critério de positividade do TI quando ocorre reprodução dos sintomas espontâneos associado ao colapso hemodinâmico (17). Existe controvérsia quanto à interrupção do exame antes do paciente apresentar a síncope. Muitos autores consideram que é suficiente interromper o TI quando o médico considera que a perda de consciência é iminente – fase denominada de pré-síncope – e que não se justifica submeter o paciente a tamanho desconforto frente à hipotensão e/ou bradicardia que possibilitem a definição da resposta vasovagal(1, 24, 25). Os estudos mais recentes consideraram como critério de positividade a indução de síncope ou de pré-

síncope, quando associados à bradicardia e/ou hipotensão arterial (9, 11, 12, 16, 24, 26).

A classificação modificada do VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*) é a mais aceita para definir os tipos de resposta ao teste de inclinação: tipo 1 ou mista; tipo 2A ou cardioinibitória sem assistolia; tipo 2B ou cardioinibitória com assistolia e tipo 3 ou vasopressora (tabela 1 e figura 2)(1).

O tipo de resposta ao TI, entretanto, não necessariamente define o padrão hemodinâmico da síncope clínica do paciente. Por isso não deve ser considerada como base para a escolha da terapêutica mais adequada. Assim, mais recentemente, considera-se que a importância da resposta ao teste de inclinação é especialmente a diferenciação entre síncope reflexa e outras formas de intolerância ortostática (1).

### ***Outros diagnósticos obtidos por meio do teste de inclinação***

Além da resposta vasovagal, o TI possibilita o diagnóstico de outras formas de disautonomia e intolerância ortostática. A hipersensibilidade dos seios carotídeos é confirmada se, durante a massagem, ocorrer pausa ventricular maior ou igual a três segundos e/ou queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 50 mmHg(1). A realização da massagem sob inclinação possibilita o diagnóstico de metade dos pacientes com a doença que não seriam diagnosticados se o procedimento fosse realizado apenas em posição supina. Num estudo retrospectivo com 1.719 pacientes, o diagnóstico de Síndrome de hipersensibilidade dos seios carotídeos foi feito em 226 casos durante a manobra em posição supina e em 217 casos somente após a repetição da manobra sob inclinação (22). Além disso, a monitorização contínua da PA

durante o TI facilita a avaliação do componente vasodepressor, o que é importante para o diagnóstico, já que na maioria dos casos a síncope decorre tanto da queda da FC quanto da queda da PA – resposta mista.

Outra disautonomia frequente é a Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática, ou Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante, em que o paciente queixa-se principalmente de palpitações, tonturas e pré-síncope relacionadas ao ortostatismo. O TI é essencial para confirmação do diagnóstico, que é considerado positivo quando ocorre aumento da FC maior ou igual a 30 bpm após a exposição ortostática em relação à FC basal ou manutenção de FC superior a 120 bpm durante a inclinação (27). No outro extremo está a incompetência cronotrópica, caracterizada pela falha no incremento da frequência cardíaca durante inclinação, ou seja, incremento menor que 10% da frequência cardíaca basal (28). Esse diagnóstico só pode ser feito na ausência do efeito de drogas cronotrópicas negativas.

O TI possibilita também o diagnóstico de outras formas de intolerância ortostática, como por exemplo, a resposta disautônômica, caracterizada por queda lenta e progressiva da PA para níveis inferiores a 80 mmHg sem queda da FC, associada a sintomas de hipotensão arterial como sudorese, tonturas e escurecimento visual (28). O paciente apresenta esse quadro ao longo de pelo menos cinco minutos, sem ocorrência de síncope, e nesse momento o exame deve ser interrompido.

As doenças primárias do sistema nervoso autônomo - Falência Autonômica Pura, Síndrome de Shy-Drager e a Atrofia Multisistêmica - ou insuficiências autonômicas secundárias a doenças sistêmicas - como a observada na Síndrome de Parkinson, *Diabetes Mellitus* e Amiloidose - também

podem ser avaliadas pelo TI(29). São caracterizadas por hipertensão supina e hipotensão ortostática, que não se recupera após os primeiros minutos de exposição postural. Dependendo da intensidade de acometimento autonômico, esta hipotensão postural pode ser de maior ou menor magnitude e pode estar acompanhada de aumento insuficiente da FC ou não, caracterizando graus mais ou menos avançados de insuficiência autonômica.

## **Complicações**

O TI é um exame seguro se realizado nas condições recomendadas acima e após exclusão de causas cardíacas para síncope. Nesse sentido, antes da solicitação desse exame, deve ser realizada uma história clínica minuciosa acerca do episódio sincopal e frente à suspeita de causa cardíaca ou neurológica, deve-se proceder à investigação específica(30). Leman e cols(14) reportaram a ocorrência de fibrilação ventricular durante um TI com uso de isoproterenol na dose de 5 ug/kg/min em uma paciente de 80 anos, com história de infarto do miocárdio antigo e que estava em investigação de síncope, mas não havia realizado ecocardiograma ou teste de isquemia miocárdica previamente ao TI. Após desfibrilação com sucesso, a paciente foi submetida à coronariografia que revelou obstrução de 99% na artéria circunflexa.

Em contrapartida, um estudo inglês atestou a segurança desse teste. Foram incluídos 1.969 idosos acima de 60 anos, sendo 44% acima de 75 anos, submetidos ao TI pelo protocolo passivo ou sensibilizado pelo gliceril trinitato(31). Apenas uma paciente de 74 anos apresentou fibrilação atrial aos 26 minutos da inclinação passiva, único evento cardiovascular observado durante

os exames e não houve eventos neurológicos. Outro estudo realizado na Espanha, não demonstrou qualquer complicação durante o exame de 1.219 indivíduos desde jovens a idosos, em que se utilizou a metodologia com apenas a fase passiva ou associada a sensibilização com isoproterenol(32).

Não é infrequente a ocorrência de assistolia prolongada como resultado do reflexo vasovagal induzido pelo TI, porém na maioria dos casos não é necessário iniciar manobras de ressuscitação, sendo o retorno rápido à posição supina ou à posição de Trendelenburg suficientes para recuperação hemodinâmica e da consciência. Já foi relatado assistolia de 73 segundos, revertida com manobras de ressuscitação e atropina, sem qualquer seqüela após o exame (33). Usualmente as pausas são inferiores a 30 segundos, mas pausas maiores não são consideradas complicações e sim respostas exacerbadas(1).

## **Uso clínico e limitações**

Por sua capacidade de reproduzir os sintomas do paciente em laboratório, associado à comprovação das alterações hemodinâmicas, o TI é utilizado para confirmar o diagnóstico da SVV há mais de 20 anos. Diretrizes específicas recomendam sua utilização para investigação diagnóstica de síncope de origem inexplicada, pré-síncope, tonturas, quedas e crises convulsivas.

Em 2006, a Sociedade Americana de Cardiologia apresentou uma Diretriz que sugeria que o TI apresentava pouca contribuição na investigação diagnóstica (5). As críticas recaíam sobre a sensibilidade, especificidade, acurácia e reprodutibilidade, e apenas quatro referências foram apresentadas

para justificar a desqualificação do teste – enquanto a Diretriz europeia de síncope não fora citada. Por outro lado, o Ad Hoc Syncope Consortium argumentou que tal documento foi incompleto, apresentou apenas uma visão parcial do contexto da doença e pecou em não endereçar evidências importantes e atualizadas, tais como a não citação da Diretriz europeia de síncope (6).

Outros autores também questionam a validade do TI(3, 4). Em relação à sensibilidade e especificidade, alguns consideram que os resultados são muito diversos a depender do método utilizado, em especial o grau de inclinação, duração da fase passiva, uso ou não de drogas sensibilizantes e do tipo de população estudada. A variação de resultados é justificada exatamente pela avaliação de estudos com metodologias muito distintas, uma das razões que levou à padronização do exame na diretriz europeia. Petkar e Fitzpatrick(3) criticam a baixa sensibilidade do teste apenas com fase passiva, e a queda da especificidade quando se utiliza drogas sensibilizantes. Os autores exemplificam a baixa especificidade descrevendo um estudo que encontrou 55% de falsos positivos no teste sensibilizado com isoproterenol(3, 34). No entanto, nesse estudo o TI foi realizado com inclinação de 80°, o que sabidamente reduz a especificidade, não sendo recomendado (1). Da mesma forma, analisando-se estudos mais recentes, observa-se queda importante da especificidade quando, nos protocolos sensibilizados, a fase passiva tem duração maior ou igual a 30 minutos. Protocolos com fases passivas mais curtas, ou mesmo ausente, seguidos pela sensibilização com nitrato ou isoproterenol se associam a especificidades de 84 a 97%(16, 26, 35), enquanto nos estudos que utilizaram fases passivas mais prolongadas observou-se redução nas especificidades (48 a

70%)(7, 9, 13). Assim, a limitação da duração total do exame parece garantir boa especificidade.

A sensibilidade apenas da fase passiva é bastante variável, mas a maioria dos estudos encontrou baixo índice de positividade. Quando essa fase tem duração de 40 a 45 minutos, as sensibilidades encontradas foram de 13%, 25%, 31% e 35%(7-9, 24). Apenas quando a duração foi de 60 minutos é que a positividade aumentou para 75% com queda da especificidade para 89%(10). Já nos testes sensibilizados com nitrato, por exemplo, a sensibilidade varia de 53 a 87%(7, 9, 11-13, 15, 24).

Considerando-se que a associação de drogas aumenta significativamente a sensibilidade do TI e que a queda da especificidade pode ser aceitável, o protocolo combinado é o mais apropriado para uso clínico na investigação diagnóstica da síncope.

### ***Teste de inclinação na avaliação prognóstica***

Alguns estudos já foram realizados com o objetivo de avaliar a capacidade do resultado do TI de prever a evolução clínica(4). Hachul e cols(36) relataram que, após instituição do tratamento para Síndrome Vasovagal, o TI com resultado negativo se associava a menor recorrência de sintomas em relação ao resultado positivo (4.9 versus 52.4%, em 12 meses,  $p < 0,0001$ ). Bastos e cols(37) analisaram a capacidade do teste em prever a recorrência dos sintomas após suspensão da medicação e observaram que 84% dos pacientes com TI positivo nesta situação apresentavam recorrência dos sintomas com 12 meses de seguimento. Além disso, o tempo médio para a primeira recidiva fora significativamente menor nos pacientes com teste positivo em

relação àqueles com teste negativo. Por outro lado, alguns autores encontraram resultados distintos. Grim e cols(38) acompanharam 80 pacientes com ao menos um episódio de síncope prévia que realizaram TI, dos quais apenas 14 pacientes tiveram resultado positivo. Após seguimento médio de 23 meses, os autores concluíram que o resultado do TI não fora útil na predição da evolução clínica dos pacientes e sim a presença de dois ou mais episódios prévios de síncope. Sheldon e cols(39) demonstraram que o risco de síncope em dois anos era semelhante entre pacientes com TI positivo e negativo. O método do teste utilizado foi fase única sensibilizada com isoproterenol, sob inclinação a 80° e com duração máxima de 10 minutos, ou seja, bastante diverso ao que se utiliza nos dias de hoje.

O estudo ISSUE também é utilizado por alguns autores para justificar o baixo valor prognóstico do TI (3, 4, 40). Foram incluídos 111 pacientes, dos quais apenas 29 (26%) tiveram TI positivo. Em todos os pacientes foi implantado um monitor de eventos eletrocardiográficos (*loop recorder*) e foi observado que não havia relação entre a positividade do TI e bradicardias documentadas no monitor de eventos. No entanto, o diagnóstico etiológico da síncope foi possível em apenas 20 (18%) dos pacientes (16 por assistolia maior que 3 segundos, 3 por bradicardia severa e 1 por taquicardia paroxística supraventricular), apesar da utilização de um dispositivo implantável com seguimento de até 15 meses. O pequeno número de pacientes com resultado positivo em cada um dos testes limita uma conclusão mais fidedigna dos dados.

Em estudo recente, foram acompanhados 276 pacientes com diagnóstico clínico de SVV por dois anos. O TI, realizado conforme preconizado pela diretriz europeia foi positivo em 37% dos pacientes. Os fatores preditivos positivos de

recorrência da síncope foram número de eventos sincopais prévios, sexo feminino e asma brônquica, exceto o TI(41). Portanto, até que surjam novos estudos, o resultado do TI não parece ser útil na avaliação prognóstica da síncope.

### ***Teste de inclinação na avaliação da resposta terapêutica***

Em relação à repetição do TI para avaliar a resposta terapêutica, duas variáveis devem ser discutidas. Uma possível limitação dessa análise é a baixa reprodutibilidade do TI quando o primeiro resultado é positivo, que varia de 31 a 92%(1). Já a reprodutibilidade do teste negativo é melhor – 85 a 94%(1). Outra variável é a própria indefinição de qual medicação é realmente efetiva no tratamento da doença. Já se tentou justificar como uma possível causa de insucesso da terapia com metoprolol, a seleção dos pacientes com resultado positivo no TI sensibilizado com isoproterenol(4, 42). No entanto, um estudo randomizado e controlado com atenolol também não demonstrou redução dos sintomas, apesar dos pacientes terem sido selecionados a partir da caracterização clínica da síndrome vasovagal independentemente do resultado do TI(43). O insucesso da terapia com implante de marcapasso cardíaco também tem sido atribuído à seleção de pacientes com bradicardia importante ao TI(3, 4), contudo, outros estudos são necessários para definir a eficácia da estimulação artificial e assim justificar os resultados negativos dos estudos prévios por um viés de seleção.

### ***Quando o teste de inclinação é mais importante?***

Apesar dos pacientes com síncope e ausência de cardiopatia terem um ótimo prognóstico, muitos deles são atormentados pela ausência de diagnóstico definitivo e a ansiedade subsequente pode resultar em episódios mais frequentes de síncope vasovagal. Outro bom exemplo da importância do TI é na investigação de pacientes com história de síncope súbita e com avaliação cardiológica negativa. O TI pode reproduzir a síncope sem pródromos, que ocorre porque o paciente não percebe a queda da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca ou porque o colapso hemodinâmico se desenvolve de forma muito rápida.

A SVV é responsável por 31 a 34% dos casos de síncope em idosos(44, 45). Nessa população é especialmente importante a realização do TI após exclusão de causa cardíaca, pois o diagnóstico correto e instituição do tratamento adequado podem prevenir as quedas e complicações decorrentes da mesma, como fraturas e hematoma subdural. Além disso, o TI aumenta a chance de se identificar hipersensibilidade dos seios carotídeos, que está relacionada a até 20% das síncopes nos idosos(46). O exame é também muito útil na diferenciação com quadros epiléticos, e a identificação da síndrome disautônômica nesses pacientes evita as limitações sociais impostas pelo diagnóstico de epilepsia e os efeitos colaterais decorrentes da medicação anticonvulsivante(47).

Ainda, é possível caracterizar a síncope psicogênica durante o TI, quando o paciente simula o episódio sincopal sem que se observe qualquer alteração hemodinâmica associada(48). Outros diagnósticos associados à síncope, como

a intolerância ortostática e a Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural, também podem ser revelados ou confirmados pelo TI.

## **Perspectivas**

Na tentativa de melhorar a especificidade do exame e dos pacientes, têm sido testados protocolos mais curtos do TI. Nesse sentido, os métodos em estudo têm avaliado a redução do tempo ou exclusão da fase passiva e os resultados até o momento são conflitantes.

Em pacientes com síncope inexplicada, Bartoletti e cols(35) compararam os resultados da inclinação passiva por 45 minutos versus inclinação com nitrato precedida por fase passiva de apenas cinco minutos. Nesse estudo, a taxa de positividade foi significativamente superior com o método clássico, de 45 minutos (51% versus 35%,  $p=0,04$ ), sugerindo que fosse necessária fase passiva maior antes da administração do nitrato. Entretanto, essa conclusão diverge de outros estudos. Aerts e cols(49) avaliaram o TI com nitrato precedido por três protocolos de inclinação passiva: 45 minutos, 30 minutos e sem fase passiva. Os autores encontraram sensibilidade de 87%, 77% e 76%, respectivamente, e especificidade quase inalterada de 83%, 83% e 82%, respectivamente. Houve pequena diferença na acurácia, embora sem significância estatística, de 78%, 80% e 71%, respectivamente. Além disso, neste estudo foi encontrada sensibilidade maior do que no estudo de Bartoletti e cols, consequência provável da seleção de pacientes com história clínica típica de síncope vasovagal.

Mais recentemente, Aerts e Dendale(26) analisaram a acurácia do TI sem fase passiva. Trinta e oito pacientes e 30 indivíduos saudáveis foram submetidos

ao TI após administração de 400ug de nitroglicerina sublingual, por um período máximo de 30 minutos. Observou-se sensibilidade de 82%, especificidade de 84% e acurácia de 83%. Os autores relatam ainda que, analisando os resultados obtidos aos 15 minutos, não houve queda significativa da sensibilidade, sugerindo que o exame pudesse ter duração mais curta. Além disso, em comparação com estudos anteriores, foi encontrada elevada sensibilidade, que os autores atribuem à seleção de pacientes com forte suspeita clínica de síncope vasovagal.

O índice de falso-negativos no TI durante investigação de síncope vasovagal ainda é significativo – chegando até 30% quando se utiliza o nitrato(12) - e assim novas drogas sensibilizantes devem ser testadas para reduzir esse índice. Exames com resultados falso-positivos são menos frequentes, mas os estudos mostram que em média 15% dos pacientes sem história prévia de síncope tem resultado positivo. O esclarecimento dos mecanismos envolvidos e dos limites entre a resposta fisiológica e a resposta patológica certamente facilitará a interpretação do exame..

Outros estudos são necessários também para definir a utilidade do TI na avaliação prognóstica e programação terapêutica. Já o seu uso no controle da resposta ao tratamento da SVV depende primeiramente da comprovação da eficácia do mesmo. Estudos randomizados e controlados mostraram que algumas medicações até pouco tempo bastante utilizadas e uso de dispositivos implantáveis não são eficazes na redução dos eventos sincopais(42, 43, 50).

## Conclusões

O TI é um exame útil na investigação da síncope inexplicada. Sua utilização indiscriminada e sem critérios metodológicos bem demonstrados pode comprometer sua credibilidade e importância.

O exame tem papel relevante no diagnóstico diferencial e tem sido fundamental no entendimento das alterações hemodinâmicas relacionadas às disautonomias. Talvez, com a evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia e tratamento dessas doenças, os resultados do TI possam ser utilizados também na orientação terapêutica.

A metodologia do TI vem sendo aprimorada ao longo do tempo. Assim, os protocolos propostos devem ser avaliados considerando-se os possíveis falso-positivos e falso-negativos e o objetivo dos futuros estudos deve ser o desenvolvimento de métodos que apresentem melhor acurácia sem perda da especificidade.

Concluindo, o TI é um exame não-invasivo importante na avaliação diagnóstica da síncope inexplicada, mas apresenta limitações e algumas vezes não é capaz de definir o diagnóstico. No entanto, essas imperfeições não justificam o abandono do teste e sim a busca pelo aprimoramento da técnica. Na prática clínica, o TI tem seu lugar reconhecido, mas é fundamental que sua indicação seja criteriosa e os protocolos obedeçam aos propostos nas normatizações internacionais, para permitir a interpretação correta dos resultados.

Legendas de figuras:

Figura 1: Mesa inclinada a 70 graus com suporte para os pés e para o membro superior em que a PA será aferida. As faixas de velcro permitem a contenção do paciente em caso de perda do tônus postural. Os equipamentos necessários são (da direita para esquerda): aparelho de monitorização não-invasiva da PA batimento a batimento e monitores para visualização do ECG e curva de PA.

Figura 2: Gráficos mostrando o comportamento da PA e FC durante diferentes respostas vasovagais e SPOT. A= Resposta vasovagal mista ou tipo 1; B= Resposta vasovagal cardioinibitória com assistolia ou tipo 2B; C= Resposta vasovagal vasodepressora ou tipo 3; D= Síndrome postural ortostática taquicardizante. Abreviações: DDH= decúbito horizontal; TILT= inclinação ortostática; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; N=nitrato.

**Tabela 1:** Metodologia e resultados de diferentes estudos com teste de inclinação sensibilizado. N

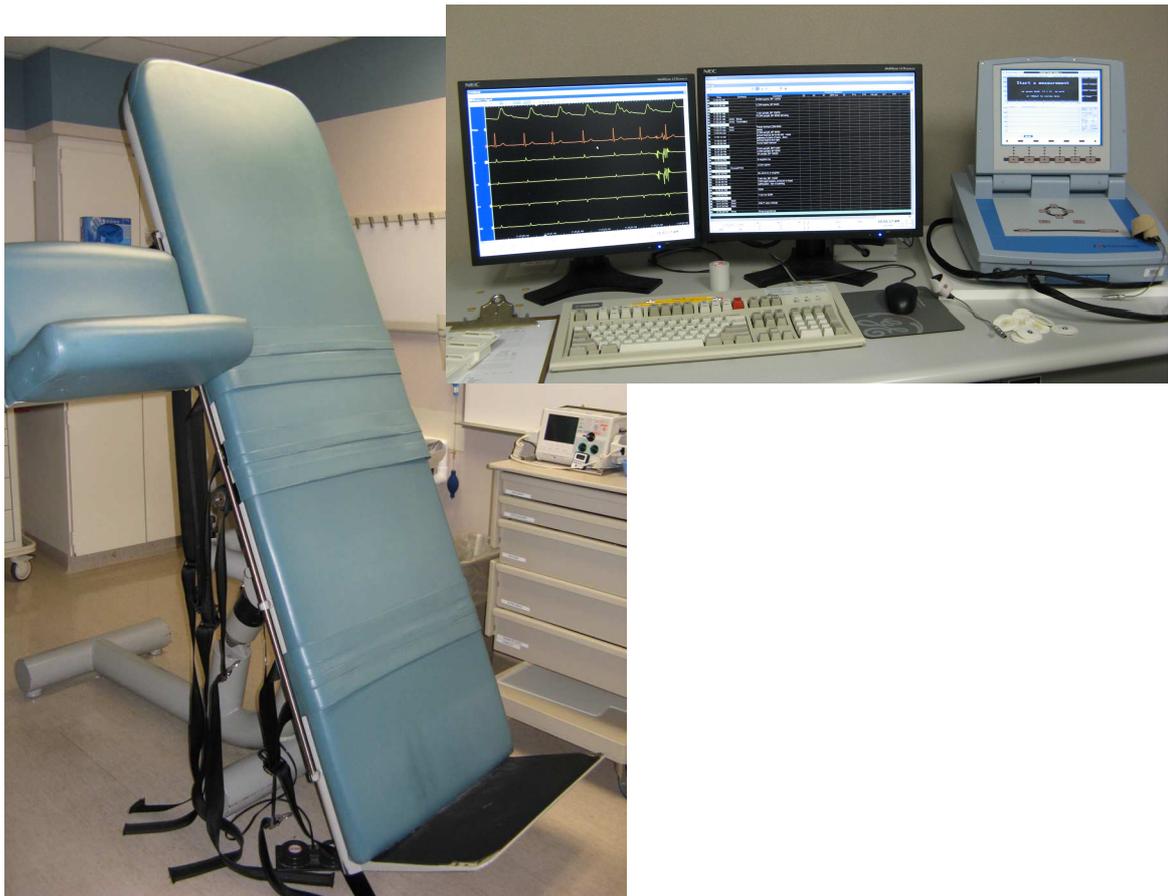
– número da amostra; NTG – nitroglicerina; DNIS – dinitrato de isossorbida; GTN – gliceril trinitrato; ISOP – isoproterenol; ND – não-disponível

Autor	N	Ângulo de inclinação	Nitrato	Fase passiva (n)	Fase sensibilizada (n)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Raviele e cols 1995(8)	235	60°	NTG 300 ug	45	20	51(65)	94	56(67)
Aerts e cols 1997(7)	32	70°	DNIS 5 mg	45	15	87	70	81
Del Rosso e cols 1998(16)	202	60°	NTG 400 ug	20	25	70(74)	94(82)	81(83)
Ammirati e cols 1998[13]	73	60°	DNIS 1,25 mg	30	15	57(71)	100	62(75)
Bartoletti e cols 1999[35]	84	60°	NTG 400 ug	5	20	35	96	ND
Aerts e cols 2005[26]	38	70°	NTG 400 ug	-	30	82	84	83
Oraili e cols 1999[9]	65	70°	GTN 400ug ISOP 1-4ug	45	20 10-40	71 69	85 90	ND
Hemosillo e cols 2000 [12]	120	70°	DNIS 5 mg ISOP 4g	30 30	12 10	83 51	88 70	84 71
Nava e cols 2004 (11)	128	70°	NTG 400ug ISOP 1-3ug	15 30	15 20	60,9 42,2	ND ND	ND ND

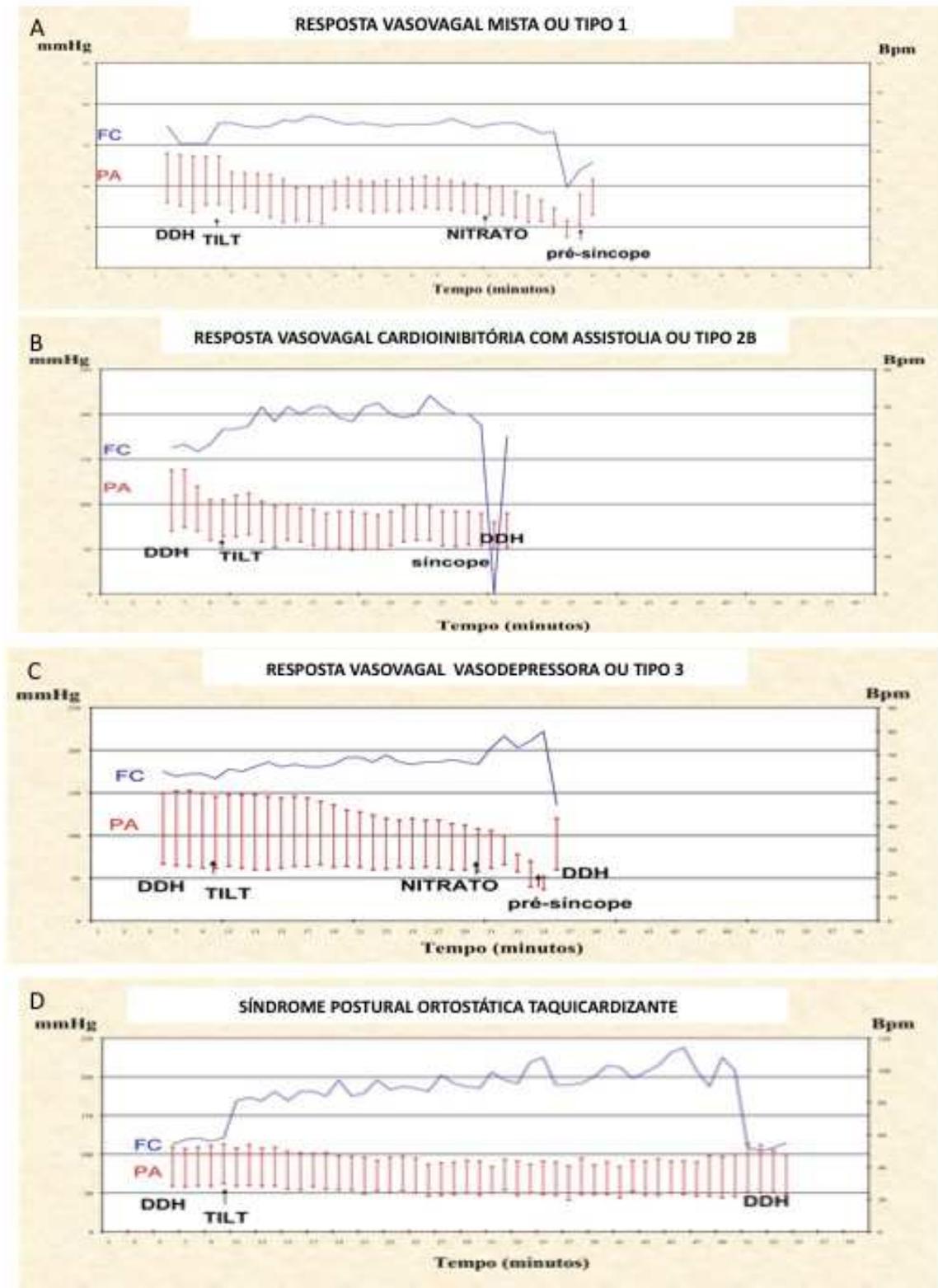
**Tabela 2:** Classificação das respostas positivas ao teste de inclinação

Tipo 1 ou mista	A frequência cardíaca (FC) cai no momento da síncope mas não para valores inferiores a 40bpm. Se ocorre queda da FC abaixo de 40bpm, a duração da queda é menor que 10 segundos. A pressão arterial (PA) cai antes da FC.
Tipo 2A ou cardioinibitória sem assistolia	A FC cai para menos de 40bpm por tempo superior a 10 segundos. A PA cai antes da FC
Tipo 2B ou cardioinibitória com assistolia	Ocorre assistolia maior que 3 segundos. A queda da PA precede ou é coincidente com a queda da FC
Tipo 3 ou vasodepressora	A FC não cai mais do que 10% em relação ao seu pico no momento da síncope
Exceção 1– Incompetência cronotrópica	Não há aumento significativo da FC durante a inclinação (isto é, menor que 10% da FC pré-inclinação)
Exceção 2 – Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática (POTS)	Aumento excessivo da FC (isto é, maior que 130bpm) tanto no início quanto durante toda a inclinação antes da síncope

**Figura 1:** Sala do teste de inclinação. Mesa inclinável com suporte para os pés, equipamento para monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial e equipamento para ressuscitação cardíaca.



**Figura 2:** Exemplos de respostas vasovagais durante o teste de inclinação.



## Referências Bibliográficas

- [1] Guidelines for the diagnosis and management of syncope The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (version 2009) . European Heart Journal. August 2009.
- [2] Benditt DG, Sutton R. Tilt-table testing in the evaluation of syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Mar;16(3):356-8.
- [3] Petkar S, Fitzpatrick A. Tilt-table testing: transient loss of consciousness discriminator or epiphenomenon? Europace. 2008 Jun;10(6):747-50.
- [4] Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. Curr Opin Cardiol. 2005 Jan;20(1):38-41.
- [5] Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. Circulation. 2006 Jan 17;113(2):316-27.
- [6] Benditt DG, Olshansky B, Wieling W. The ACCF/AHA scientific statement on syncope needs rethinking. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 19;48(12):2598-9; author reply 9.

- [7] Aerts A, Dendale, P., Strobel G., Pierre B. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1997;133:504-7.
- [8] Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1995 Aug 1;76(4):267-72.
- [9] Oratii S. MM, MInooii M., Kafaii P. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart.* 1999;81:603-5.
- [10] Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Jan;17(1):125-30.
- [11] Nava S, Mont L, Silva RM, Rogel U, Osorio P, Bartholomay E, et al. Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a conventional test using isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Aug;27(8):1085-8.
- [12] Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, Falcon JC, Casanova JM, Guevara M, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol.* 2000 Dec;55(6):351-5.
- [13] Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):671-6.

- [14] Leman R.B. CE, Gillete P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:675-7.
- [15] Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1994 Jan;127(1):103-11.
- [16] Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J.* 1998 Apr;135(4):564-70.
- [17] Feitosa G.S. HDT. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:1-50.
- [18] Aerts AJ. Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jul;26(7 Pt 1):1528-37.
- [19] Koole MA, Aerts A, Praet J, Franken P, Dendale P, Block P. Venous pooling during nitrate-stimulated tilt testing in patients with vasovagal syncope. *Europace.* 2000 Oct;2(4):343-5.
- [20] Noll G. WR, de Marchi S., Shaw S., Luscher T.F. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation.* 1997;95(9):2286-92.
- [21] Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):263-75.
- [22] Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol.* 2002 Mar 1;89(5):599-601.

- [23] Wu TC, Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Comparison between tilt-table testing results performed during different periods of the day. *Arq Bras Cardiol.* 2002 Oct;79(4):385-94.
- [24] Graham LA, Gray JC, Kenny RA. Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope. *Eur Heart J.* 2001 Mar;22(6):497-503.
- [25] Prakash ES, Madanmohan, Narayan SK, Prashanth U, Kamath MG, Udupa K, et al. Tilt table testing in the diagnostic evaluation of presyncope and syncope: a case-series report. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2004 Apr;48(2):213-8.
- [26] Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28(1):29-32.
- [27] Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C, Costelloe A, et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace.* 2009 Jan;11(1):18-25.
- [28] Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace.* 2000 Jan;2(1):66-76.
- [29] Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):615-24.
- [30] Jhanjee R, van Dijk JG, Sakaguchi S, Benditt DG. Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Oct;29(10):1160-9.

- [31] Gieroba ZJ, Newton JL, Parry SW, Norton M, Lawson J, Kenny RA. Unprovoked and glyceryl trinitrate-provoked head-up tilt table test is safe in older people: a review of 10 years' experience. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Nov;52(11):1913-5.
- [32] Baron-Esquivias G. PA, Cayuela A., Valle J.I., Fernandez J.M., Estepa M.J., Martinez-Morentin E., Navarro M. Burgos J. Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing. *Europace.* 2001;3:136-40.
- [33] Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, Morris HH. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. Case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleve Clin J Med.* 1988 Nov-Dec;55(6):542-8.
- [34] Kapoor W, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. *Annals of Internal Medicine.* 1992;116:358-63.
- [35] Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, Bottoni N, Del Rosso A, Mureddu R, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin: a randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace.* 1999 Jul;1(3):183-6.
- [36] Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Does a role exist for tilting-guided therapy in the management of neurocardiogenic syncope? *Arq Bras Cardiol.* 2002 Feb;78(2):167-71.
- [37] Bastos S, Scanavacca M, Darrieux F, Ludovice AC, Sosa E, Hachul DT. [Clinical outcome of patients with neurocardiogenic syncope (NCS) after therapy interruption]. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Apr;86(4):256-60.

- [38] Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 1997 Sep;18(9):1465-9.
- [39] Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol*. 1997 Sep 1;80(5):581-5.
- [40] Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001 Sep 11;104(11):1261-7.
- [41] Aydin MA, Maas R, Mortensen K, Steinig T, Klemm H, Risius T, et al. Predicting recurrence of vasovagal syncope: a simple risk score for the clinical routine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Apr;20(4):416-21.
- [42] Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1164-70.
- [43] Madrid A.H. OJ, Rebollo J.G., Manzano J.G., Segovia J.G., Sanchez A., Peña G., Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;2001(2):554-9.
- [44] Tan MPP, S.W. Syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):599-606.

- [45] Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2008 Jun;18(3):127-33.
- [46] Brignole M. Distinguishing syncopal from non-syncopal causes of fall in older people. *Age an Ageing*. 2006;35(S2):ii46-ii50.
- [47] Edfors R, Erdal J, B AR-H. Tilt table testing in patients with suspected epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008 May;117(5):354-8.
- [48] Zaidi A, Crampton S, Clough P, Fitzpatrick A, Scheepers B. Head-up tilting is a useful provocative test for psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 1999 Sep;8(6):353-5.
- [49] Aerts A, Dendale, P., Block, P. Influence of tilt duration on diagnostic value in sublingual nitrate stimulated head-up tilt testing. (abstract). *Acta Cardiol*. 1997;1:568.
- [50] Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1741-8.

## ANEXO E

Comprovante de aceite para publicação de artigo de revisão  
nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

----- Mensagem encaminhada -----

De: Arquivos Brasileiros de Cardiologia <[abc@cardiol.br](mailto:abc@cardiol.br)>

Data: 12 de abril de 2010 16:42

Assunto: Publicação de Artigos

Para: [leite.luiz@brturbo.com.br](mailto:leite.luiz@brturbo.com.br)

Prezado Dr. Luiz Roberto Leite da Silva

Seu artigo "Teste de Inclinação (Tilt-test) - Do Necessario ao Imprescindível", foi aprovado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e deverá ser publicado oportunamente.

Cordialmente,

Dr Luíz Felipe P. Moreira

Editor Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Os editores recomendam, na medida do possível, citar artigos publicados na  
Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Para entrar no sistema clique no link: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/artigos>

## ANEXO F

Artigo original escrito, em fase final de correção

### **Comparison of a shortened head-up tilt testing with the conventional protocol: better tolerability without a compromise in diagnostic accuracy**

Authors: Paula G. Macedo MD<sup>1,2,3</sup>; Samuel J. Asirvatham, MD<sup>4,5</sup>; Leila Maia MD<sup>6</sup>; Eustáquio Ferreira Neto, MD<sup>2</sup>; André Zanatta, MD<sup>3,6</sup>; José Sobral Neto, MD<sup>2</sup>; José Roberto Barreto, MD<sup>2,3,6</sup>; Henrique Maia, MD<sup>2,8</sup>; Edna M. Oliveira, MD<sup>2,8</sup>; Jairo M. da Rocha, MD<sup>2,7</sup>; Carla S. Margalho, MD<sup>2,8</sup>; Tamer Seixas, MD<sup>2,8</sup>; Ayrton Peres, MD, PhD<sup>8</sup>; Leopoldo Santos-Neto, MD, PhD, FACP<sup>9</sup>; Luiz R. Leite, MD, PhD<sup>3,6,7</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Research fellow of the Department of Medical Science – Universidade de Brasília, Brazil

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Hospital de Base do Distrito Federal, Brazil

<sup>3</sup>Instituto Brasília de Arritmias

<sup>4</sup>Division of Cardiovascular Diseases and <sup>5</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine - Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

<sup>6</sup>Department of Cardiology, Hospital Brasília, Brazil

<sup>7</sup>Department of Cardiology, Clínica Biocórdios, Brasília, Brazil

<sup>8</sup>Ritmocárdio, Brasília, Brazil

<sup>9</sup>Associated Professor, Department of Internal Medicine - Universidade de Brasília, Brazil

## **Abstract**

**Background:** The head-up tilt testing (HUT) is widely used to investigate unexplained syncope; however, in the clinical practice, it is time-consuming and poorly tolerated.

**Objectives:** To compare the sensitivity, specificity, accuracy, and patients' tolerability of a conventional and a shortened HUT.

**Methods:** Patients with a typical history of vasovagal syndrome were randomized to a conventional HUT (Group I) consisting of 20-min passive tilting followed by 25 min after administration of sublingual isosorbide dinitrate (ISDN); or a shortened HUT (Group II) where ISDN was given immediately after tilting and were observed for 25 min. The control group consisted of matched healthy subjects. A specific questionnaire to evaluate tolerability was applied, but only answers from subjects with negative HUT were considered in the analysis.

**Results:** Sixty pts ( $29 \pm 10$  years, 82% female) were included. In group I, 22/30 pts had a positive HUT compared to 21/30 in group II (73% vs. 70%,  $p=0.77$ ). There was also no difference in the accuracy between the two protocols (63% vs. 73%,  $p=0.24$ ). The time to positivity was shorter in group II (13.2 min vs. 30 min,  $p<0.001$ ). Within the control group ( $n=60$ ), the frequency of false-positives was 47% and 23% for the conventional and shortened HUT, respectively ( $p=0.058$ ). After conventional HUT, 75% of the subjects classified the exam as too long compared to 35% of the subjects after the shortened HUT ( $p=0.002$ ). Likewise, subjects who did the conventional HUT complained more of tiredness (29.2% vs. 6.3%,  $p=0.03$ ) and leg pain (41.7% vs. 7.4%,  $p=0.005$ ).

**Conclusion:** In this study, the HUT without passive phase was non-inferior to the conventional HUT regarding sensitivity, specificity and accuracy. Furthermore, the shortened protocol allowed faster diagnosis and was better tolerated.

**Key words:** Head-up tilt testing, vasovagal syndrome, diagnostic accuracy