

# Análise da Variabilidade de Frequência Cardíaca antes e durante o Teste de Inclinação em Pacientes com Síncope Vasovagal Tipo Cardioinibitória

*Analysis of Heart Rate Variability Before and During Tilt Test in Patients with Cardioinhibitory Vasovagal Syncope*

Cláudia Madeira Miranda<sup>1</sup> e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva<sup>2</sup>

Serviço de Cardiologia do Hospital Madre Teresa;<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A resposta cardioinibitória vasovagal ao teste de inclinação (TI) é pouco frequente. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por meio da análise espectral pode discernir os pacientes (pts) com aquela resposta.

**Objetivo:** Avaliar a VFC em pts com síncope vasovagal cardioinibitória (grupo caso – G1), comparando-a com a VFC de pts sem síncope e com resposta negativa ao TI (grupo controle – G2).

**Métodos:** foram avaliados 64 pts, média de idade 36,2 anos, 35 homens, submetidos ao TI a 70°, sob monitoramento pelo Holter digital. Os grupos foram pareados por idade e sexo, sendo 40 pts do G1 e 24 do G2.

**Resultados:** No G1, 21 pts apresentaram resposta tipo 2A e 19, tipo 2B, com média do TI de 20,4 min. Houve maior valor do componente de baixa frequência (BF) (11,6 versus 4,5 ms<sup>2</sup>, p=0,001) e menor relação baixa/alta frequência na posição supina (3,9 versus 4,5 ms<sup>2</sup>, p=0,008) no G1, sem diferença durante o TI. Aplicando-se a curva de operação característica para resposta cardioinibitória, foi obtida a área abaixo da curva de 0,74 para o componente BF na posição supina (p=0,001). Para o ponto de corte de 0,35 ms<sup>2</sup> para BF observaram-se: sensibilidade, 97,4%; especificidade, 83,3%; valor preditivo positivo, 85,3%; valor preditivo negativo, 96,9%; e razão de probabilidade positiva, 5,8.

**Conclusão:** A VFC na posição supina permitiu identificar os pts com síncope e com resposta cardioinibitória, com um alto valor preditivo negativo e uma razão de probabilidade de 5,8. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):568-575)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca; Síncope Vasovagal / fisiopatologia; Teste de Mesa Inclinação; Eletrocardiografia Ambulatorial.

## Abstract

**Background:** Cardioinhibitory vasovagal response is uncommon during the tilt test (TT). Heart rate variability (HRV) by use of spectral analysis can distinguish patients with that response.

**Objective:** To compare the HRV in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope (case group - G1) with that in patients without syncope and with negative response to TT (control group - G2).

**Methods:** 64 patients were evaluated (mean age, 36.2 years; 35 men) and submitted to TT at 70 degrees, under digital Holter monitoring. The groups were paired for age and sex (G1, 40 patients; G2, 24).

**Results:** In G1, 21 patients had a type 2A response and 19 had type 2B, with mean TT duration of 20.4 minutes. There was a greater low frequency (LF) component (11,6 versus 4,5 ms<sup>2</sup>, p=0.001) and a lower low/high frequency ratio in the supine position (3,9 versus 4,5 ms<sup>2</sup>, p=0.008) in G1, with no difference during TT between the groups. Applying the receiver operating characteristic curve for cardioinhibitory response, the area under the curve was 0.74 for the LF component in the supine position (p = 0.001). The following were observed for the cutoff point of 0.35 ms<sup>2</sup> for the LF component: sensitivity, 97.4%; specificity, 83.3%; positive predictive value, 85.3%; negative predictive value, 96.9%; and positive likelihood ratio, 5.8.

**Conclusion:** HRV in the supine position allowed identifying patients with syncope and cardioinhibitory response with a high negative predictive value and likelihood ratio of 5.8. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):568-575)

**Keywords:** Heart Rate; Syncope, Vasovagal / physiopathology; Tilt-Table Test; Electrocardiography, Ambulatory.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •

Avenida Professor Alfredo Balena, 190, sala 246. CEP 30130-100. Centro, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: [roselisboa@cardiol.br](mailto:roselisboa@cardiol.br), [roselisboa@uol.com.br](mailto:roselisboa@uol.com.br)

Artigo recebido em 04/01/16, revisado em 14/07/16, aceito em 08/08/16

DOI: 10.5935/abc.20160177

## Introdução

Síncope é a perda transitória e abrupta de consciência secundária a hipoperfusão cerebral, de curta duração e recuperação espontânea.<sup>1</sup> No estudo de Framingham, sua incidência foi de 6,2/1000 pessoas-ano, sendo a vasovagal a causa mais frequente (21,2%).<sup>2</sup> Apesar de não estar completamente esclarecida, a fisiopatologia da síncope vasovagal é caracterizada por uma ativação reflexa que deflagra rápido aumento na frequência cardíaca (FC) e redução do tônus vascular, resultando em hipotensão arterial e/ou bradiarritmia.<sup>1,3</sup>

O teste de inclinação (TI) é usado para diagnóstico de síncope vasovagal, sendo seguro, de baixo custo e de boa reprodutibilidade.<sup>1,3-5</sup> A resposta final ao TI é a indução de hipotensão arterial e/ou bradicardia de forma reflexa e associada à síncope ou pré-síncope, classificada como vasodressora, mista ou cardioinibitória. Esta última se manifesta com ou sem assistolia (2B, com assistolia por mais de 3,0s; ou 2A, queda de FC < 40 bpm por mais de 10s; respectivamente).<sup>6</sup> A incidência dessa resposta varia de 1 a 4,4% dos testes positivos e alcança 21% em protocolos sensibilizados com nitroglicerina e 13% com isoproterenol, sendo mais frequente em jovens.<sup>7-9</sup>

Estudos prévios demonstraram a ocorrência de alterações da variabilidade da FC (VFC) durante o TI em inclinação graduada em pacientes (pts) saudáveis, fornecendo análise não invasiva quantitativa do balanço simpático vagal, por meio dos seus componentes de BF (baixa frequência), AF (alta frequência) e razão BF/AF.<sup>10,11</sup> Há apenas quatro estudos<sup>12-15</sup> que incluíram a análise espectral de pts adultos com resposta cardioinibitória, com comportamento distinto, evidenciando aumento do componente BF no repouso, redução maior do componente AF após o TI, ou aumento da relação BF/AF antes do evento sincopal durante o TI, utilizando somente a análise univariada e sem se valer da curva de operação característica para a análise do valor preditivo da VFC em relação a essa resposta específica. Dessa maneira, o presente objetivo avaliar a VFC por meio da análise espectral antes e durante a realização de TI em pts com síncope vasovagal e resposta cardioinibitória, comparando-a com a VFC de pts com resposta negativa ao TI e sem história de síncope, verificando seu valor preditivo.

## Métodos

Trata-se de estudo caso-controle, observacional, prospectivo. A população foi composta de 64 pts selecionados consecutivamente para realização de TI, no Departamento de Métodos Gráficos do Hospital Madre Teresa, no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2014, de um total de 435 pts. Foram constituídos dois grupos: o grupo caso, com 40 pts com história de síncope e com o TI com resposta cardioinibitória; e o grupo controle, com 24 pts com outros sintomas não relacionados à perda de consciência, como tontura ou queda, sem síncope ou pré-síncope e com TI negativo (sem sintomas, sem resposta vasovagal ou disautonomia). Os dois grupos apresentavam ritmo sinusal e foram pareados por sexo e idade. Foram incluídos, consecutivamente, pts com idade a partir de 14 anos (faixa etária de atendimento no hospital),

de ambos os sexos e aptos a realizar o TI. Foram excluídos gestantes, pts que se recusassem a participar do estudo e que apresentassem condições coexistentes que pudessem afetar a análise da VFC, como fibrilação atrial, ritmo de marca-passo, uso de antiarrítmicos, e pts submetidos a transplante cardíaco.

O tamanho da população foi calculado em 52 pacientes. Os preceitos do cálculo amostral para o planejamento da pesquisa foram a relação 1:1 entre os dois grupos, o desvio-padrão dos componentes da análise espectral de 200 ms<sup>2</sup>, a diferença de pelo menos de 100 ms<sup>2</sup> a ser detectada, o poder do teste de 90%, com nível de significância de 5%, sendo o teste monocaudal. Foram considerados também os números de pacientes incluídos em pesquisas semelhantes.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa e os pts assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os TI foram realizados no período matutino, utilizando mesa basculante com angulação de -20 graus (posição de *Trendelenburg*) a 70 graus ortostático, com suporte para os pés, em sala com temperatura amena e constante, e ambiente silencioso. Os pts em jejum foram submetidos ao repouso em posição supina por 10 minutos e, em seguida, à inclinação a 70° na mesa durante a primeira etapa de 20 minutos. Em caso de não ocorrência de eventos (síncope ou pré-síncope), seguia-se a etapa de sensibilização farmacológica com 1,25 mg de isossorbida por via sublingual, com duração de até 15 minutos ou menos. Caso ocorressem eventos, ou seja, resposta cardioinibitória com sintomas, o teste foi considerado positivo. Simultaneamente à execução do TI, foram feitos o monitoramento eletrocardiográfico contínuo e o registro intermitente de pressão arterial a cada 3 minutos por meio de monitor Hewlett Packard Omnicare 24C. O registro eletrocardiográfico contínuo foi feito pelo sistema Holter com gravador digital, marca DMS 300-8, modelo com três canais (V1, V5 modificado e D3), para análise da VFC na posição supina por 10 minutos e na posição inclinada. O registro foi feito no quinto minuto (durante o tempo do último minuto e durante o total de 5 minutos) na posição supina e inclinada em todos os pts. O registro também foi feito ao final de 5 minutos do término da inclinação (no quinto minuto), no grupo controle, e no quinto minuto após ocorrência do evento, no grupo caso em posição supina.

Para a análise espectral da VFC, foi utilizado o programa de Holter DMS versão 76, avaliando-se os componentes BF, AF e a relação BF/AF, pelo modelo matemático de Fourier, após o processamento dos dados obtidos, com correção das extrassístolias e artefatos. Os resultados dessa análise foram expressos em unidades absolutas (ms<sup>2</sup>).

Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporções para as variáveis categóricas, e em medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas. Os testes de Mann-Whitney e do qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para comparar as diferenças entre as variáveis contínuas e as variáveis categóricas (do tipo nominal ou ordinal), respectivamente. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os valores da VFC entre os períodos de

posição supina, durante inclinação e após evento ou término da inclinação. Foi feita a transformação logarítmica dos valores da VFC. Foi aplicada a curva de operação característica para se avaliar a sensibilidade e a especificidade da análise espectral da FC na posição supina, considerando-se a resposta positiva ao teste. O nível de significância adotado foi 5%.

## Resultados

### Características gerais da casuística

A média de idade dos pts foi de  $36,2 \pm 17,9$  anos (variando de 14 a 77), sendo 35 (54,7%) do sexo masculino. Em relação ao grupo caso, a mediana do tempo de evolução dos sintomas foi de 20 meses. A média do último episódio de síncope ocorrido foi de 60,1 meses. O número médio de episódios de síncope foi de  $4,17 \pm 2,6$  (variando de 1 a 12) e o escore de Calgary variou de -8 a + 4 pontos, com média de -0,9. As variáveis hemodinâmicas de toda a casuística estão apresentadas na Tabela 1.

No grupo caso, houve pródromos em 38 pts (95%), com a ocorrência de trauma devido ao quadro de síncope em 8 pts (20%). Os gatilhos relacionados à síncope foram do tipo postural (ortostatismo ou sentado) em 31 pts (77,5%), estresse emocional em 8 (20%), e visão de sangue em 1 paciente. Para evitar vieses na interpretação da VFC, os grupos caso e controle foram pareados por sexo e idade, havendo 17 mulheres no grupo caso (42,5% deste grupo) e 12 no grupo controle (50%), com  $p=0,56$ . Quanto à idade, a média foi de  $32,9 \pm 14,8$  anos no grupo caso e de  $41,7 \pm 21,2$  no grupo controle, com  $p=0,13$ .

### Variáveis clínicas e hemodinâmicas durante o teste de inclinação

Durante o TI, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos controle e caso, referentes às variáveis hemodinâmicas (FC e pressão arterial), durante a posição supina e a inclinação (Tabela 2).

No grupo caso, 21 pts (52,5%) apresentaram resposta tipo 2A, e 19 (47,5%) resposta tipo 2B, constituindo os subgrupos. A média de idade foi de  $35,9 \pm 14,5$  anos, no subgrupo com resposta tipo 2A, e  $29,5 \pm 14,9$  anos, no subgrupo tipo 2B ( $p=0,09$ ). O grupo era constituído de 17 mulheres (42,5%), com 9 mulheres e 12 homens no subgrupo 2A, e com 8 mulheres e 11 homens no subgrupo 2B. A média da FC atingida no subgrupo 2A foi de  $28,4 \pm 5,2$  bpm, variando de 20 a 38 bpm. No subgrupo

2B, a média da pausa foi de  $14,2 \pm 16,5$  s, variando de 3,4 a 70,2 s (Figura 1), com mediana de 9,7 s. O tempo médio para resposta positiva ao TI foi de  $20,4 \pm 7,8$  minutos, variando de 5 a 34 minutos. Vinte pts (95,2%) do subgrupo 2A e 18 (94,7%) do subgrupo 2B ( $p=0,73$ ) apresentaram história de pródromos. Trauma em decorrência de síncope ocorreu em 5 pts de cada grupo, com valor  $p$  de 0,57. Os gatilhos relacionados à síncope foram principalmente o ortostatismo e a posição sentada em ambos os subgrupos 2A e 2B, sem diferença significativa ( $p=0,75$ ). Não houve predomínio de sexo quanto à resposta cardioinibitória (23 homens versus 17 mulheres,  $p=0,60$ ). A sensibilização durante o TI foi feita em 26 pts (65%) do grupo caso, sendo 14 e 12 pts, respectivamente, dos subgrupos 2A e 2B ( $p=0,53$ ).

### Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca

Comparando-se os componentes da VFC durante a posição supina e no quinto minuto do TI pelo teste de Wilcoxon em toda a casuística, foram obtidos os valores médios daqueles componentes e os valores de  $p$ , os quais estão dispostos na Tabela 3. Houve significância estatística quanto ao componente AF ( $p<0,0001$ ) e à relação BF/AF ( $p<0,0001$ ) na mudança de posição supina para o quinto minuto após a inclinação, sem significância quanto ao componente BF ( $p=0,19$ ).

Ao se comparar a VFC durante somente um minuto (no quinto minuto) entre os grupos caso e controle, por meio do teste de Mann-Whitney, houve diferença significativa na posição supina quanto ao componente BF e a relação BF/AF, porém sem diferença entre os grupos durante a inclinação. Os dados estão demonstrados na Tabela 4, assim como a comparação entre a fase de inclinação, no quinto minuto, e após o teste.

A análise da VFC também foi feita durante os cinco minutos acumulados na posição supina entre os grupos caso e controle. Essa análise demonstrou diferença significativa em relação ao componente BF (963,3 versus 557,0  $\text{ms}^2$ ,  $p=0,004$ ), porém sem diferença quanto aos componentes AF ( $p=0,48$ ) e à relação BF/AF ( $p=0,77$ ). Durante os primeiros cinco minutos acumulados do início do TI (fase de inclinação), houve diferença somente quanto ao componente BF, com valores de 729,0  $\text{ms}^2$  no grupo caso e de 532,1  $\text{ms}^2$  no grupo controle ( $p=0,04$ ). E durante

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas durante o teste de inclinação (TI)

Variáveis	Grupo controle (n=24)		Grupo caso (n=40)		Valor de p
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
FC supina	65,5	10,8	62,1	7,8	0,26
PAS supina	12,3	16,6	117,8	14,2	0,52
PAD supina	63,0	11,3	60,5	9,7	0,46
FC TI	79,3	14,7	80,4	13,0	0,72
PAS TI	122,5	14,7	117,6	15,7	0,15
PAD TI	66,5	12,6	66,8	11,4	0,79

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas dos 64 pacientes

Variáveis	Média	Desvio-padrão	Valor mínimo	Valor máximo
PAS supina (mmHg)	119,2	15,2	95	166
PAD supina (mmHg)	61,5	10,4	42	94
FC supina (bpm)	63,4	9,2	48	89

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

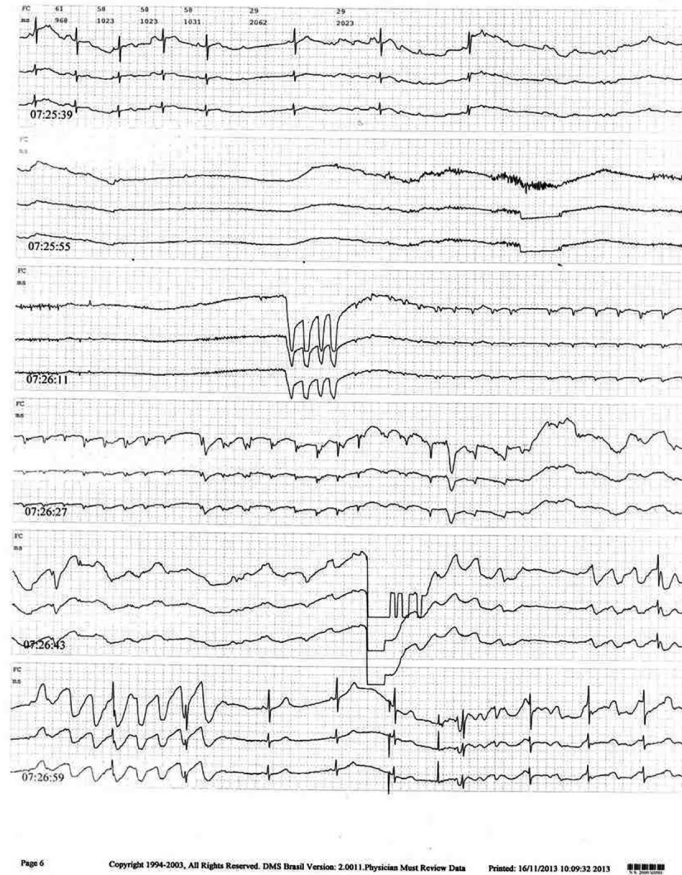


Figura 1 – Registro eletrocardiográfico contínuo pelo sistema Holter de paciente com resposta cardioinibitória tipo 2B aos 13 minutos do teste de inclinação, o qual apresentou assistolia de maior duração, de 70,2 s.

Tabela 3 – Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) dos pacientes na posição supina e no 5º minuto do teste de inclinação (TI)

Variáveis	Posição supina	5º min TI	Valor de p
BF (ms <sup>2</sup> )	8,9	10,0	0,19
AF (ms <sup>2</sup> )	6,2	2,7	0,000
BF/AF	4,1	7,1	0,000

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da VFC; ms<sup>2</sup>: milissegundos elevados ao quadrado.

Tabela 4 – Comparação dos componentes da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) entre os grupos caso e controle

	Grupo caso			Grupo controle			Valor de p		
	T0	T1	T3	T0	T1	T3	T0	T1	T3
BF (ms <sup>2</sup> )	11,6	11,0	8,4	4,5	8,4	4,8	0,001	0,11	0,001
AF (ms <sup>2</sup> )	7,4	2,8	7,3	4,2	2,6	1,3	0,09	0,27	0,000
BF/AF	3,9	8,1	2,5	4,5	5,4	4,3	0,008	0,23	0,07

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da VFC; T0: posição supina antes do teste de inclinação; T1: no 5º minuto do teste de inclinação; T3: após o teste de inclinação.

os cinco minutos acumulados após o TI, houve diferença com significância estatística também somente quanto ao componente BF (543,9 versus 693,0 ms<sup>2</sup>, respectivamente para os grupos caso e controle, p=0,22). Com a transformação logarítmica desses valores dos componentes da VFC, foram obtidos os mesmos valores de p. Os dados da análise espectral da FC de 1 paciente do grupo caso e de 1 do grupo controle estão plotados nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

#### Análise da curva de operação característica

Aplicando-se a curva de operação característica para toda a casuística, considerando-se a variável estável resposta cardioinibitória, ou seja, grupo caso, foram obtidas as áreas abaixo

da curva de 0,74 e 0,70, respectivamente, para o componente BF e a relação BF/AF, ambos na posição supina (os quais apresentaram significância estatística pelo teste de Mann-Whitney). As curvas e os dados com os valores de p e os intervalos de confiança de 95% estão dispostos na Figura 4. O ponto de corte de 0,35 ms<sup>2</sup> para o componente BF, considerado o melhor, apresentou uma sensibilidade 97,4% e uma especificidade de 83,3%. O valor preditivo positivo (VPP) foi 85,3% e o valor preditivo negativo (VPN) foi 96,9%. A razão de verossimilhança positiva foi 5,8. Para a variável relação BF/AF na posição supina, a sensibilidade foi 89,7% e a especificidade, 66,7%, com VPP de 72,9% e VPN de 86,6%. Considerando-se como variável estável a resposta tipo 2B, foi obtida a curva de operação característica para o grupo caso, sem significância estatística para nenhum dos componentes da VFC.

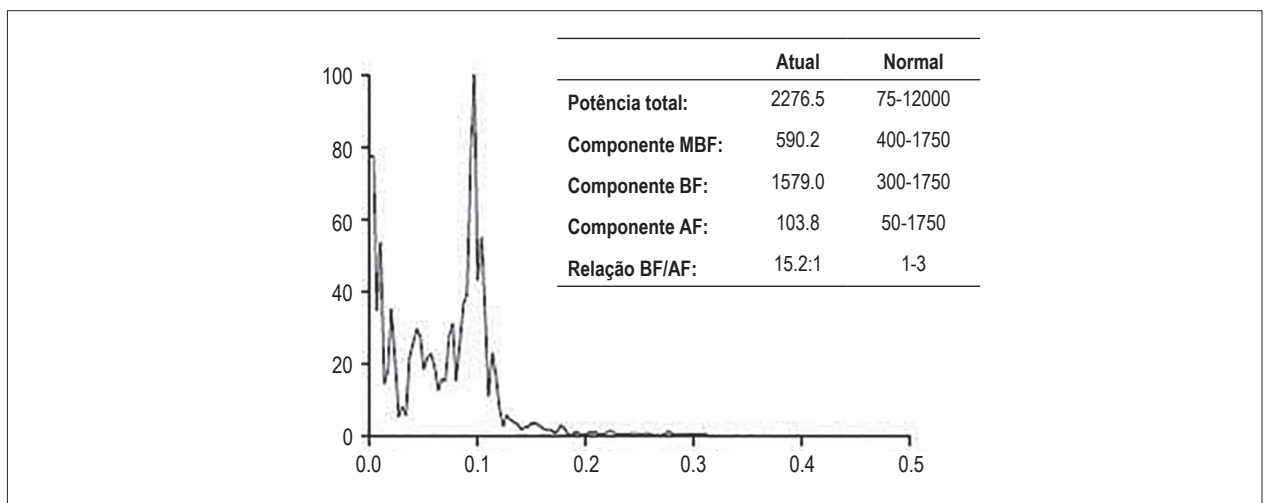


Figura 2 – Gráfico da análise espectral da frequência cardíaca de paciente do grupo caso durante todo o monitoramento. BF: baixa frequência; AF: alta frequência; MBF: muito baixa frequência.

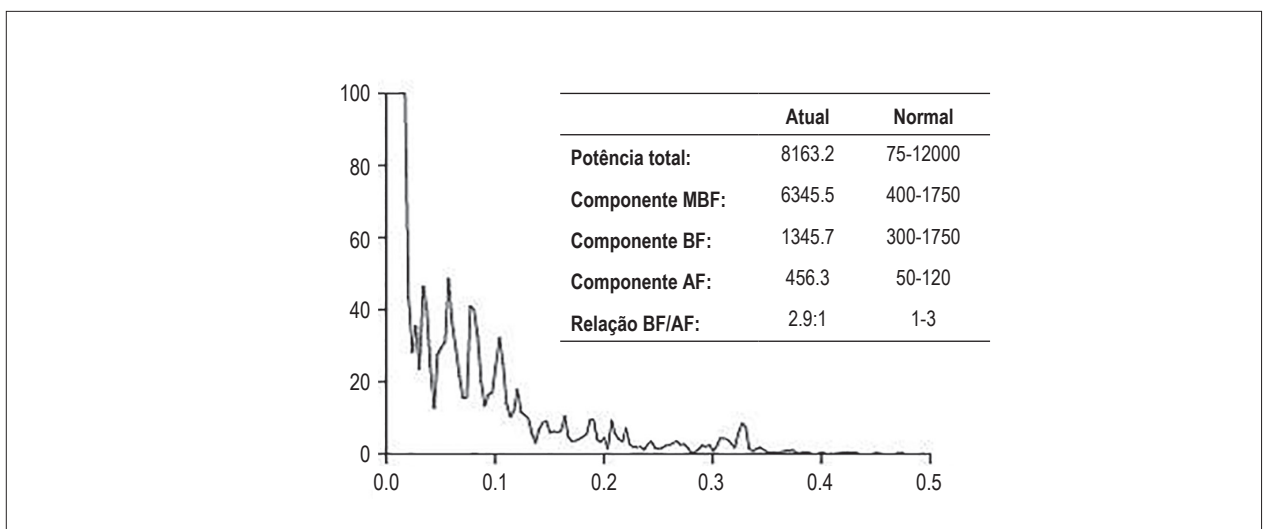
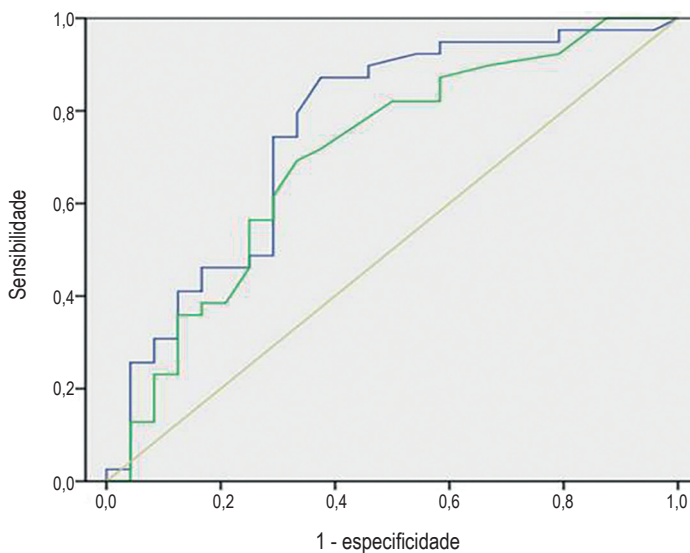


Figura 3 – Gráfico da análise espectral da frequência cardíaca de paciente do grupo controle durante todo o monitoramento. BF: baixa frequência; AF: alta frequência; MBF: muito baixa frequência.



Variável	Área sob a curva	Valor-p	IC 95%
BF supina	0,75	0,001	0,623-0,885
BF/AF supina	0,70	0,008	0,563-0,839

Figura 4 – Curva de operação característica para os componentes BF e a relação BF/AF na posição supina, com os dados da área sob a curva, valor-p e intervalo de confiança (IC) para toda a casuística, considerando-se a variável estável a resposta cardioinibitória. BF: linha em cor azul; BF/AF: linha em verde. BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

## Discussão

Os parâmetros da análise espectral da VFC têm sido demonstrados durante o TI como auxiliar na compreensão do mecanismo da síncope<sup>10-11</sup> e úteis na identificação das mudanças autonômicas antes e durante o TI em pts de síncope.<sup>13-15</sup> No presente estudo, foi demonstrado que os componentes de VFC foram capazes de prever a resposta cardioinibitória antes do início da inclinação, e alguns deles se distinguiram em relação ao grupo controle quando comparados seus valores referentes às diferentes fases do TI. O componente BF na posição supina, com melhor poder discriminatório que a relação BF/AF, apresentou sensibilidade de 97,4%, com excelente rastreamento diagnóstico, detectando corretamente os pts com história de síncope, e especificidade de 83,3%, também detectando aqueles verdadeiramente negativos, que não apresentavam história prévia de síncope, possibilitando também a confirmação do diagnóstico. O poder desse teste diagnóstico resultou em um alto VPN, por ser mais sensível, com uma razão de verossimilhança positiva, ou seja, uma probabilidade do TI apresentar a resposta positiva cardioinibitória de 5,8.

Os componentes da VFC no domínio da frequência apresentam alterações durante as fases de inclinação e sofrem influência de alguns fatores. Em indivíduos saudáveis, comparando-se a VFC na posição supina e após a manobra postural de inclinação, foi observado aumento de BF e da razão BF/AF, enquanto houve redução do componente AF em relação aos valores de repouso na posição supina.<sup>14</sup> Quanto à influência da idade, Ruiz et al.<sup>16</sup> compararam dados da VFC

entre pts com TI com resposta positiva e negativa, divididos em grupos de jovens (entre 15 e 35 anos de idade) e idosos (acima de 60 anos), e demonstraram que houve alteração significativa dos componentes BF e aumento da razão BF/AF entre a posição supina e inclinada, sendo menos evidente essa alteração em idosos. Entretanto, aquele estudo não analisou a resposta cardioinibitória. Quanto ao sexo, em estudo prévio pareado por idade,<sup>17</sup> comparando homens e mulheres saudáveis e com idade média de 50 anos, foi demonstrado que no sexo feminino o componente BF apresentou-se menor ( $p < 0,001$ ), o AF maior ( $p < 0,001$ ) e a relação BF/AF menor ( $p < 0,001$ ) em relação aos valores obtidos nos pts do sexo masculino. Em outro estudo,<sup>18</sup> a VFC mostrou que mulheres jovens apresentavam o componente BF e a relação BF/AF menores do que os homens jovens durante manobra postural. Barantke et al.,<sup>19</sup> em estudo de voluntários saudáveis, observaram que o valor de BF era maior em homens do que em mulheres, tanto em posição supina quanto inclinada, e que o componente AF não apresentava diferenças entre os sexos, o que poderia justificar a diferença entre os sexos em relação à tolerância ortostática.

Em virtude da influência da idade e do sexo sobre a VFC e para evitar vieses de interpretação, no presente estudo comparamos o grupo de pacientes com história de síncope e todos com resposta cardioinibitória ao TI com o grupo controle, pareados por idade e sexo.

Quanto à capacidade dos componentes da VFC em prever e diferenciar os pacientes que apresentarão síncope durante o TI, Duplyakov et al.<sup>20</sup> e Kochiadakis et al.<sup>10</sup> demonstraram que houve

redução do componente AF naqueles pts com resposta positiva ao TI, no período entre o início da inclinação e imediatamente após o término do TI, o que não ocorreu de forma significativa naqueles com resposta negativa. Por outro lado, Furlan et al.<sup>21</sup> mostraram que modelos diferentes de VFC espectral podem ser detectados precedendo a síncope: um caracterizado por aumento progressivo da modulação cardíaca autonômica até a ocorrência abrupta da bradicardia, e outro com gradual inibição do componente simpático e concomitante aumento da modulação vagal. Em concordância com os resultados do presente estudo, Koukan et al.<sup>22</sup> avaliaram 69 pts submetidos ao TI e com história de síncope inexplicada e concluíram que a relação BF/AF persistiu reduzida durante todo o período de inclinação e foi a única variável que discriminou os grupos com resposta positiva e negativa ao TI ( $p=0,005$ ), com sensibilidade de 89%, especificidade de 89%, VPP de 92% e VPN de 86%.

Toda essa explanação sobre o tema apresenta distintos resultados em relação ao comportamento da análise espectral da VFC. E isto pode ser explicado pela casuística daqueles estudos que incluíram pts com história ora sugestiva de síncope vasovagal, ora inexplicada, com diferentes respostas ao TI, com períodos de tempo distintos para aferir a VFC, além de outras variáveis, como idade e sexo.

A resposta ao TI, se vasodepressora, mista ou cardioinibitória, poderia refletir diferentes comportamentos da VFC, porém essas respostas ao TI foram citadas nos estudos apenas como subgrupos de resposta positiva no TI. Há destaques somente quanto à resposta vasodepressora. Prinz-Zaiss et al.,<sup>23</sup> comparando grupo de pts com síncope por resposta vasodepressora com o grupo controle, demonstraram que, em inclinação, havia um aumento progressivo do componente BF e queda do AF. Já no período pré-síncope, no grupo com síncope, o componente BF diminuía. E os componentes AF e a relação AF/BF não apresentaram diferença significativa entre os grupos.<sup>24</sup> Todavia, nesse estudo, não foram incluídos pts com resposta cardioinibitória.

Considerando-se o comportamento da VFC em pts com resposta cardioinibitória ao TI, Guzman et al.,<sup>12</sup> com pequena casuística, demonstraram que o componente BF apresentou maior valor no repouso no primeiro minuto após o quadro de síncope durante o TI naqueles com resposta cardioinibitória (9 pts), quando comparado ao valor dos pts com resposta vasodepressora (7 pts). Kochiadakis et al.<sup>14</sup> analisaram 24 jovens (média de idade de 28 anos) submetidos ao TI e com resposta cardioinibitória em 71% dos casos (17 pts), observando-se diminuição do componente AF após o TI, comparando-os com 31 pts com média de idade de 56 anos, os quais apresentaram resposta vasodepressora ao TI em 68% dos casos. Em outro estudo,<sup>15</sup> no qual somente 8 pts apresentaram resposta cardioinibitória, não houve diferença na VFC ao repouso entre aqueles com diferentes respostas ao TI, porém houve ativação simpática durante o teste naqueles com a resposta cardioinibitória. Esses estudos apresentaram uma casuística com pequeno número de pts com resposta cardioinibitória em relação ao presente estudo, no qual foram avaliados 40 pts com aquela resposta e comparando-os com o grupo controle, pareado por sexo e idade, com desenho mais robusto e evitando-se vieses de interpretação.

Apesar da fisiopatologia da síncope vasovagal ser atribuída ao reflexo de Bezold-Jarish, com bradicardia paradoxal e hipotensão em razão da inibição simpática e subsequente hiperatividade parassimpática,<sup>1,25</sup> ainda há debate sobre essa fisiopatologia.

Diferentemente dos pts que apresentam vasodilatação no período de pré-síncope, foi verificado que 34% dos pts com síncope vasovagal apresentam diminuição do débito cardíaco, principalmente devido à queda da FC, sem alteração da resistência periférica total.<sup>26</sup> Há, também, evidência de persistência da atividade da inervação simpática em pts com síncope vasovagal.<sup>27</sup> Essas evidências podem explicar os achados do presente estudo, com aumento do componente BF e da relação BF/AF no grupo caso, antes da ocorrência da síncope ou pré-síncope ao TI.

Em relação ao perfil clínico da casuística do presente estudo, 9,2% do total de pts submetidos ao TI apresentaram resposta cardioinibitória, incidência dentro da faixa encontrada na literatura de até 6,6%,<sup>28</sup> considerando-se somente a fase passiva, ou até 21% em protocolos sensibilizados.<sup>7-9</sup> Quanto à ocorrência de trauma secundário à síncope, esse ocorreu em 20% do grupo caso, com quadro de síncope exclusivamente vasovagal, enquanto na literatura aquela taxa variou de 27,5 a 29% em grupo heterogêneo (vasovagal e de origem inexplicada). Os pródromos, que são dados importantes na história clínica, no presente estudo ocorreram em 95% dos pts do grupo caso e é frequente também na literatura, principalmente em jovens.<sup>1,29-31</sup>

Considerando que a assistolia durante o TI é uma resposta rara durante o evento espontâneo de síncope<sup>32</sup> e que sua investigação apresenta melhor relação custo-benefício se iniciada pelo TI do que pelo monitor de eventos implantável,<sup>33</sup> são necessários estudos adicionais sobre a resposta cardioinibitória, em especial sobre a resposta tipo 2B.

### Limitações

Os resultados do presente estudo não devem ser extrapolados para grupos distintos (com outros tipos de resposta ao TI) e menos selecionados de pts com síncope vasovagal. Houve limitação na aquisição de parâmetros hemodinâmicos contínuos da pressão arterial, uma vez que não foi utilizada pletismografia digital. Contudo, isso não influenciou os resultados da VFC. O número de pts com resposta cardioinibitória sem e com assistolia foi pequeno para uma comparação adequada entre esses dois subgrupos.

### Conclusões

A análise espectral na posição supina, antes do TI, por meio dos componentes BF e BF/AF, permitiu identificar os pts com história de síncope e que apresentaram resposta cardioinibitória, comparando com pts sem história de síncope e com TI negativo. Os pts do grupo caso apresentaram uma ativação simpática de maior magnitude na posição supina. Assim, a análise da VFC pode ser utilizada como uma ferramenta não invasiva para predizer a resposta ao teste, com um alto VPN e uma razão de verossimilhança de 5,8.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Miranda CM, Silva RMFL; Obtenção de dados: Miranda CM; Análise estatística: Silva RMFL.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Cláudia Madeira Miranda pela Universidade Federal de Minas Gerais.

## Referências

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guideline for Diagnosis and Management of Syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Che MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85.
3. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(1):38-41.
4. Vlay SC, Brodsky C, Vlay LC. Safety and tolerability of an aggressive tilt table test protocol in the evaluation of patients with suspected neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(4 Pt 1):441-5.
5. Aerts AJ, Dendale P, Block P, Dassen WR. Reproducibility of nitrate stimulated tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Am Heart J*. 2005;150(2):251-6.
6. 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-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000;2(1):66-76.
7. Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, Valle JJ, Fernández JM, Arana E, et al. Long term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J*. 2002;23(6):483-9.
8. Kim PH, Anh SJ, Kim JS. Frequency of arrhythmic events during head-up tilt testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope or pre syncope. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1494-5.
9. Ravielle A. Tilt-induced asystole: a useful prognostic marker or clinically irrelevant finding? *Eur Heart J*. 2002;23(6):433-7.
10. Kochiadakis G, Kanoupakis EM, Igoumenidis NE, Marketou ME, Solomou MC, Vardas PE. Spectral analysis of heart rate variability during tilt table testing in patients with vasovagal syncope. *Int J Cardiol*. 1998;64(2):185-94.
11. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826-31.
12. Guzman CE, Sanches GM, Marquez MF, Hermsillo AG, Cárdenas M. Differences in heart rate variability between cardioinhibitory and vasodepressor responses to head-up tilt table testing. *Arch Med Res*. 1999;30(3):203-11.
13. Gielerek G, Makowski K, Kramarz E, Cholewa M, Dłużniewska E, Roszczyk A, et al. Heart rate variability during head-up tilt test in patients with syncope of unknown origin. *Kardiologia Pol*. 2002;57(11):399-406.
14. Kochiadakis GE, Papadimitriou EA, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Vardas PE. Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope: is there any difference between young and older patients? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(10):1371-7.
15. Folino AF, Russo G, Porta A, Buja C, Cerutti S, Illiceto S. Modulations of autonomic activity leading to tilt-mediated syncope. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):102-7.
16. Ruiz GA, Madoery C, Arnaldo F, Menendez C, Tentori MC. Frequency-domain analysis of heart rate variability during positive and negative head-up tilt test: importance of age. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(3):325-32.
17. Huikuri HV, Pikkujäämsä SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MU, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996;94(2):122-5.
18. Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):678-87.
19. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burgdorf C, et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1296-303.
20. Duplyakov D, Golovina G, Sysuenskova E, Garkina S. Can the result of a tilt test be predicted in the first five minutes? *Cardio J*. 2011;18(5):521-6.
21. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Barbic F, Bianchi A, Mainard L, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*. 1998;98(17):1756-61.
22. Kouakan C, Lacroix D, Zghal N, Logier R, Klug D, Le Franc P, et al. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart*. 1999;82(3):312-8.
23. Prinz-Zaiss M, Yeap AN, Moguilevski V, Trigg L, McGrath BP. Power spectral analysis of heart rate variability during graded head-up tilting in patients with vasodepressor syncope. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(6-7):472-4.
24. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102(23):2898-906.
25. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):e41-63.
26. Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: role of cardiac output and total peripheral resistance. *Auton Neurosci*. 2014;184:24-6.
27. Vaddadi G, Esler MD, Dawood T, Lambert E. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2027-33.
28. Carvalho MS, Reis Santos K, Carmo P, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, et al. Prognostic value of a very prolonged asystole during head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(8):973-9.
29. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Ravielle A, Rosso AD, Solano A, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1921-8.
30. Guida P, Iacoviello M, Forleo C, Ferrara A, Sorrentino S, Balducci C, et al. Prevalence, timing and haemodynamic correlates of prodromes in patients with vasovagal syncope induced by head-up tilt test. *Europace*. 2009;11(9):1221-6.
31. Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV, Wilkie I, Ortak M, Drewitz I, et al. A standardized education protocol significantly reduces traumatic injuries and syncope recurrence: an observational study in 316 patients with vasovagal syncope. *Europace*. 2012;14(3):410-5.
32. Moya A, Roca-Luque I, Francisco-Pascual J, Perez-Rodón J, Rivas N. Pacemaker therapy in syncope. *Cardiol Clin*. 2013;31(1):131-42.
33. Davis S, Westby M, Petkar S, Pitcher D. Tilt testing is more cost-effective than implantable loop recorder monitoring as a means of directing pacing therapy in people with recurrent episodes of suspected vasovagal syncope that affect their quality of life or present a high risk of injury. *Heart*. 2013;99(11):805-10.