UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Mariana Adami Leite

**Caracterização da modulação autonômica cardiovascular nas
posições supina e vertical, usando-se a manobra postural passiva,
em pacientes com história clínica de síncope neurocardiogênica e
indivíduos saudáveis**

RIBEIRÃO PRETO

2017

Mariana Adami Leite

Caracterização da modulação autonômica cardiovascular nas posições supina e vertical, usando-se a manobra postural passiva, em pacientes com história clínica de síncope neurocardiogênica e indivíduos saudáveis

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, para a obtenção de título de Doutora em Biociências Aplicadas em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

RIBEIRÃO PRETO

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Leite, Mariana Adami

Caracterização da modulação autonômica cardiovascular nas posições supina e vertical, usando-se a manobra postural passiva, em pacientes com história clínica de síncope neurocardiogênica e indivíduos saudáveis. Ribeirão Preto, 2017.

109 p.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Programa de Clínica Médica, Área de Biociências Aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Gallo, Lourenço Jr.

1. Síncope Neurocardiogênica. 2. Manobra Postural Passiva; *Tilt-test*. 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca, Variabilidade da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana Adami Leite

Caracterização da modulação autonômica cardiovascular nas posições supina e vertical, usando-se a manobra postural passiva, em pacientes com história clínica de síncope neurocardiogênica e indivíduos saudáveis. Ribeirão Preto, 2017.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior (Orientador): _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço, sempre em primeiro lugar, a Deus, fonte de toda vida, que me iluminou e me deu forças para conseguir alcançar minha meta.

Agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, João e Sônia, e meu irmão Tiago, a quem recorri em todos os momentos de dificuldade nesta caminhada sempre sendo amparada com amor. Que Deus possa recompensá-los em seu infinito amor e misericórdia.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior, pela confiança em meu trabalho, pelo auxílio nas tomadas de decisões, pelas portas abertas, pelas oportunidades oferecidas para que eu cresça pessoalmente e profissionalmente e pelo seu tempo dedicado à minha pesquisa.

Agradeço em especial ao Dr. Daniel Penteado M. Dias pela ajuda na análise dos dados, bem como aos Profs. Drs. Rubens Fazan Junior.

Agradeço, aos médicos (as) Arianne Petronilho e fisioterapeutas (os) contratados junto do programa de Reabilitação Cardiovascular, bem como aos aprimorandos (as), estagiários (as), residentes e colegas do Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica – Universidade de São Paulo, pelo auxílio; em especial ao Julio César Crescêncio, pela dedicação e cuidados durante toda a coleta de dados, pela ética profissional e paciência em me ensinar. Agradeço também a Fátima Maria Helena Simões Pereira da Silva pela acessória estatística prestada e ao chefe do Centro de Cardiologia HC – FMRP – USP - Dr. André Schmidt, pela disponibilidade e serviços de suporte da secretaria e laboratórios.

Muito Obrigada.

RESUMO

Leite, M. A. Caracterização da modulação autonômica cardiovascular nas posições supina e vertical, usando-se a manobra postural passiva, em pacientes com história clínica de síncope neurocardiogênica e indivíduos saudáveis. Ribeirão Preto, 2017. 109 p. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A síncope neurocardiogênica (SINC) é causada por redução global e aguda do fluxo sanguíneo cerebral, subsequente à hipotensão arterial, com perda transitória da consciência e do tônus postural. Entretanto, existem divergências, quanto às repostas das variáveis cardiovasculares que antecedem o início da SINC, provocada pelo seu principal teste diagnóstico, a manobra postural passiva (MPP) ou *Tilt-test*. Recentemente, a possibilidade de analisar as variáveis cardiovasculares, com métodos computacionais não-invasivos, lineares (ML) e não lineares (MNL) tem permitido o estudo das entropias, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), da pressão arterial sistólica (VPAS) e da sensibilidade barorreflexa (SBR); estudos preliminares sugerem que a SINC poderia estar relacionada ao desequilíbrio da modulação autonômica dessas variáveis. Objetivo: usar métodos computacionais, ML e MNL, na análise da VFC, e ML na análise da VPAS e da SBR, em pacientes com história clínica de SINC, com resposta positiva ou negativa à MPP, e em indivíduos saudáveis. Métodos: Foram estudados 51 indivíduos, divididos em 3 grupos, sendo 16 positivos, 18 negativos e 17 saudáveis. Os ML usam algoritmos nos domínios do tempo (DT) e da frequência (DF) (Transformada rápida de *Fourier*), e os MNL usam algoritmos da entropia amostral (SampEn) $m=2$ e $r=20\%$. Foram analisados 2 momentos: Pré-*Tilt* (posição supina; trechos com 1000-1500 pontos) e *Tilt* pré-síncope (70° de inclinação; trechos com 1000-1500 pontos; anteriores à síncope), sendo estudados os mesmos momentos para o grupo controle. Resultados: Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos TTP, TTN e Controle para os parâmetros: Idade (anos), Peso (kg), Altura (m) e IMC (kg/m^2), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória. Na análise VFC por meio de ML no DT e DF, no momento Pré-*Tilt* e *Tilt* pré-síncope, não foi encontrada diferenças estatísticas

entre os grupos TTP, TTN e Controle para os parâmetros Mean-iRR(ms), SD-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un) (ms^2), HF(un) (ms^2) e LF/HF. Comparando-se os momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* nos grupos TTP, TTN e Controle (análise intra-grupo) observamos diferenças significantes para as variáveis: Mean-iRR(ms), SD-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un), HF(un) (ms^2) e LF/HF. Houve na análise da VFC por MNL (SampEn) no grupo Controle, redução significativa dos valores entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($2,19 \pm 0,40$ vs $1,68 \pm 0,50$, $p = 0,001$). Houve em todos os grupos (TTP, TTN e Controle) aumento significativo do LF-PAS, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $6,72 \pm 5,67$ vs $13,03 \pm 10,759 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,001$; TTN: $7,25 \pm 4,22$ vs $13,42 \pm 8,62 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,013$; Controle: $5,99 \pm 2,20$ vs $23,07 \pm 6,26 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,0001$). Além disso, evidenciaram-se maiores valores, estatisticamente significantes, quando comparamos os grupos Controle vs TTP no momento *Tilt* ($23,07 \pm 6,26$ vs $13,03 \pm 10,59 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$) e Controle vs TTN no momento *Tilt* ($23,07 \pm 6,26$ vs $13,42 \pm 8,62 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$) para a variável LF-PAS. Houve em todos os grupos redução significativa da SBR, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $30,22 \pm 15,67$ vs $13,16 \pm 6,08 \text{ ms/mmHg}$, $p < 0,0001$; TTN: $22,98 \pm 11,23$ vs $11,55 \pm 3,34 \text{ ms/mmHg}$, $p < 0,0001$; e Controle: $26,75 \pm 6,94$ vs $12,25 \pm 3,88 \text{ ms/mmHg}$, $p < 0,0001$). Além disso, no grupo TTP e Controle, houve redução significativa dos valores do índice de efetividade barorreflexa (BEI) entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($0,50 \pm 0,15$ vs $0,40 \pm 0,13$, $p = 0,033$) e ($0,54 \pm 0,07$ vs $0,46 \pm 0,16$, $p = 0,030$) respectivamente. Conclusões: os achados do presente estudo permitiram as seguintes conclusões: 1- a VFC, com métodos lineares (domínios do tempo e frequência) e não lineares (Entropia Amostral), bem como a VPAS (domínios do tempo e da frequência) e a SBR não documentaram nas fases *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope (fase de estabilidade das variáveis, após a mudança postural até momento anterior ao aparecimento dos pródromos ou da síncope), diferenças estatísticas entre os 2 grupos de pacientes adultos e com história altamente sugestiva de SINC, como doença isolada, com *Tilt-test* positivo e negativo; 2- o grupo Controle saudável somente foi diferente dos grupos TTP e TTN no parâmetro LF-PAS; a importância fisiológica desse achado é de difícil explicação, porque não

existem na literatura, para esse parâmetro, valores normais da média e dos intervalos de confiança.

Palavras-chave: Modulação autonômica cardíaca; Síncope neurocardiogênica; síncope vasovagal; *Tilt-test*.

ABSTRACT

Leite, M. A. Characterization of autonomic cardiovascular modulation in the supine and vertical positions, using the passive postural maneuver, in patients with a history of neurocardiogenic syncope and healthy individuals. Ribeirão Preto, 2017. 109 p. Doctoral thesis – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Neurocardiogenic syncope (SYN) is caused by a global and acute reduction of cerebral blood flow, subsequent to hypotension, with transient loss of consciousness and postural tone. However, there are differences in the responses of the cardiovascular variables that precede the beginning of the SYN, caused by its main diagnostic test, the passive postural maneuver (PPM) or *Tilt-test*. Recently, the possibility of analyzing cardiovascular variables using non-invasive, linear (ML) and non-linear (MNL) computational methods has allowed the study of entropies, heart rate variability (HRV), systolic blood pressure variability (VPAS) and baroreflex sensitivity (SBR). Preliminary studies suggest that the SYN could be related to the imbalance of the autonomic modulation of these variables. Objective: To use computer methods, ML and MNL, in the analysis of HRV, and ML in the analysis of VPAS and SBR, in patients with a clinical history of SYN, with positive or negative response to PPM, and in healthy individuals. Methods: Fifty-one individuals were studied, divided into three groups: 16 positive, 18 negative and 17 healthy. MLs use algorithms in the time (DT) and frequency (DF) (Fast Fourier Transform) algorithms, and MNLs use sample entropy $m(2)$ and $r = 20\%$. Two moments were analyzed: Pre-*Tilt* (supine position, recording 1000-1500 points) and pre-syncope *Tilt* (70° inclination, recording 1000-1500 points, prior to syncope), being studied the same moments for the control group. Results: There were no statistical differences between the TTP, TTN and Control groups for the parameters: Age (years), Weight (kg), Height (m) and BMI (kg / m^2), systolic blood pressure Diastolic (DBP), heart rate (HR) and respiratory rate. No statistical differences were found between the TTP, TTN and Control groups (in the Pre-*Tilt* and *Tilt*) for the Mean-iRR (ms), SD-iRR (ms), RMSSD (ms), LF (un) (ms^2), HF (un) (ms^2) and LF / HF. Comparing the Pre-*Tilt* vs *Tilt* moments in the TTP, TTN and Control groups (intra-group analysis) we observed

significant differences for the variables: Mean-iRR (ms), SD-iRR (ms), RMSSD (ms), LF (Un), HF (un) (ms²) and LF / HF. There was a significant reduction in the values between the Pre-*Tilt* vs *Tilt* phases (2.19 ± 0.40 vs 1.68 ± 0.50 , $p = 0.001$) in the analysis of HRV by MNL (SampEn) in the Control group. There was a significant increase in LF-PAS in both groups (TTP, TTN and Control) when we compared the Pre-*Tilt* vs *Tilt* phases (TTP: 6.72 ± 5.67 vs 13.03 ± 10.759 mmHg², $p = 0.001$; TTN: 7.25 ± 4.22 vs 13.42 ± 8.62 mmHg², $p = 0.013$; Control: 5.99 ± 2.20 vs 23.07 ± 6.26 mmHg², $p < 0.0001$). In addition, statistically significant higher values were found when we compared the Control vs TTP groups at the time of *Tilt* (23.07 ± 6.26 vs 13.03 ± 10.59 mmHg², $p < 0.001$) and Control vs. TTN at the time of *Tilt* (23.07 ± 6.26 vs 13.42 ± 8.62 mmHg², $p < 0.001$). There was a significant reduction of SBR in all groups when comparing the Pre-*Tilt* vs *Tilt* phases (TTP: 30.22 ± 15.67 vs. 13.16 ± 6.08 ms / mmHg, $p < 0.0001$; $P < 0.0001$, and control: 26.75 ± 6.94 vs 12.25 ± 3.88 ms / mmHg, $p < 0, 0001$). In addition, in the TTP and Control group, there was a significant reduction in baroreflex effectiveness index (EIB) between the Pre-*Tilt* vs. *Tilt* phases (0.50 ± 0.15 vs. 0.40 ± 0.13 , $p = 0.033$) and (0.54 ± 0.07 vs 0.46 ± 0.16 , $p = 0.030$) respectively. Conclusions: The findings of the present study allowed the following conclusions: 1 - HRV, with linear methods (time and frequency domains) and nonlinear (Entropy Amostral), as well as VPAS (time domain and frequency domain) and SBR did not document Pre-Tilt and Tilt phases pre-syncope (Stability of variables, after postural change until the time before prodrome or syncope appeared), statistical differences between the 2 groups of adult patients and with a highly suggestive history of SYN, As isolated disease, with positive and negative Tilt-test; 2- the Healthy control group was only different from the TTP and TTN groups in the LF parameter of the VPAS; The physiological importance of this finding is difficult to explain because there are no normal values of the mean and confidence intervals in the literature for this parameter.

Key words: Cardiac autonomic modulation; Neurocardiogenic syncope; vasovagal syncope; *Tilt-test*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustração do procedimento experimental da realização do <i>Tilt-test</i> no Laboratório de Fisiologia do Exercício do Centro de Cardiologia do HCFMRP-US.....	46
Figura 2.	Ilustração do traçado de um indivíduo do grupo controle saudável em resposta ao <i>Tilt-test</i>	47
Figura 3.	Ilustração do traçado de um indivíduo do grupo <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) para síncope neurocardiogênica em resposta ao <i>Tilt-test</i>	47
Figura 4.	Gráfico da entropia amostral (SampEn) dos intervalos RR (iRR ms) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré- <i>Tilt</i> e <i>Tilt</i>	59
Figura 5.	Gráfico da pressão arterial sistólica média (PAS) (mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré- <i>Tilt</i> e <i>Tilt</i>	60
Figura 6.	Gráfico do desvio padrão da pressão arterial sistólica média (PAS) (mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré- <i>Tilt</i> e <i>Tilt</i>	61
Figura 7.	Gráfico da potência da banda de LF do espectro da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg ²) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré- <i>Tilt</i> e <i>Tilt</i>	62
Figura 8.	Gráfico da sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré- <i>Tilt</i> e <i>Tilt</i>	63
Figura 9.	Gráfico do índice de efetividade do barorreflexo (BEI) (%) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos	

grupos *Tilt-test* positivo (TTP), *Tilt-test* negativo (TTN) e grupo controle nos momentos Pré-*Tilt* e *Tilt*.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características antropométricas, idade e gênero expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle.....	44
Tabela 2.	Tipo de síncope neurocardiogênica subdividida segundo tipo de positividade e tempo para o aparecimento da síncope nos indivíduos do grupo <i>Tilt-test</i> positivo (TTP).....	53
Tabela 3.	Valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle na fase Pré- <i>Tilt</i>	54
Tabela 4.	Valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle na fase <i>Tilt</i>	54
Tabela 5.	Sinais e sintomas (pródromos) anteriores à síncope no grupo <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) durante o <i>Tilt-test</i>	55
Tabela 6.	Valores de iRR (ms), SD (ms), RMSSD (ms), LF (un) (ms ²), HF (un) (ms ²) e LF/HF nos domínios do tempo e frequência expressos como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle no momento Pré- <i>Tilt</i>	56
Tabela 7.	Valores de iRR (ms), SD (ms), RMSSD (ms), LF (un) (ms ²), HF (un) (ms ²) e LF/HF nos domínios do tempo e frequência expressos como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle no momento <i>Tilt</i>	57
Tabela 8.	Valores de iRR (ms), SD (ms), RMSSD (ms), LF (un) (ms ²), HF (un) (ms ²) e LF/HF nos domínios do tempo e frequência expressos como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP), <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) e grupo controle em comparação aos momentos Pré- <i>Tilt</i> vs <i>Tilt</i>	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ApEn	Entropia Aproximada
BEI	Índice de Efetividade do Barorreflexo
bpm	Batimentos por minuto
DFA	Detrended Flutation Analysis
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HF	Alta Frequência
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corporal
IP	Intervalo de Pulso
iRR	Intervalo RR cardíaco
LF	Baixa Frequência
LF/HF	Baixa Frequência / Alta Frequência
min	Minutos
ML	Métodos lineares
mmHg	Milímetros de mercúrio
MNL	Métodos Não Lineares
MPP	Manobra postural passiva
ms	Milissegundos
ms ²	Milissegundos ao quadrado
PA	Pressão Arterial Sistêmica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica

PASM	Pressão Arterial Sistólica Média
POTS	Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante
PH	Posição Horizontal
PV	Posição Vertical
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas dos iRR
SampEn	Entropia amostral
SNA	Sistema nervoso autônomo
SBR	Sensibilidade Baroreflexa
SINC	Síncope Neurocardiogênica
TFA	Treinamento Físico aeróbico
T-LOC	Transient loss of consciousness
TTN	<i>Tilt-test</i> negativo
TTP	<i>Tilt-test</i> positivo
Un	Unidades Normalizadas
VASIS	Vasovagal Syncope Internacional Study
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLf	Muito baixa Frequência
VPA	Variabilidade da Pressão Arterial
VPAS	Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica
Vs	Versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 As Funções do Sistema Nervoso Autonômico Cardiovascular.....	19
1.2 A Síncope Neurocardiogênica.....	20
1.2.1 Epidemiologia, Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento.....	20
1.2.2 A Fisiopatologia da SINC.....	28
1.2.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e Reflexo Barorreceptor.....	31
1.2.4 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC), Variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) na síncope neurocardiogênica.....	36
2 JUSTIFICATIVA.....	38
3 OBJETIVOS.....	41
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	42
4.1 Seleção dos voluntários estudados.....	42
4.2 Manobra Postural Passiva (MPP) – <i>Tilt-test</i>	44
4.3 Processamento dos Registros Eletrocardiográficos e de Pressão Arterial.....	47
4.4 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Sistólica – Método Linear.....	48
4.5 Análise da Sensibilidade Barorreflexa.....	50

4.6 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca – Método não Linear.....	50
4.6.1 Medidas de Entropia – Entropia Amostral.....	50
4.7 Análise Estatística.....	51
5. RESULTADOS.....	53
5.1 Características gerais da amostra.....	53
5.2 Análise Linear e não Linear da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	55
5.3 Análise Linear da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Sensibilidade Barorreflexa (SBR).....	59
6 DISCUSSÃO.....	65
6.1 Limitações do estudo.....	77
7 CONCLUSÃO.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
APÊNDICES.....	96
ANEXO.....	108

1. INTRODUÇÃO

1.1. As Funções do Sistema Nervoso Autônomo Cardiovascular

O sistema nervoso autônomo (SNA) é fundamental na regulação e controle das funções do sistema cardiovascular. É através de vias aferentes medulares vagais e simpáticas que as informações atingem o sistema nervoso central, no núcleo do trato solitário, que é modulado por centros superiores (córtex, tálamo...), e voltam ao coração através de fibras eferentes vagais e simpáticas (DE FREITAS, 2000; CHARKOUDIAN AND RABBITTS, 2009).

O coração está permanentemente sob a influência da interação de fibras eferentes simpáticas (mediador noradrenalina) e parassimpáticas (mediador acetilcolina), o que significa que as suas propriedades eletrofisiológicas, no nó sinusal, átrio-ventricular, sistema de condução, e contráteis, nos átrios e ventrículos, são moduladas por estas duas influências antagônicas (CHARKOUDIAN AND RABBITTS, 2009). O eferente simpático também é o principal determinante do tônus vasomotor e da pressão arterial (PA) e atua diretamente na resistência arteriolar sistêmica, modulando o grau de vaso-constricção; são esses sistemas de controle que garantem a adequação das demandas do meio interno e externo (CHAPLEAU AND ABOUD, 2001; CHARKOUDIAN AND RABBITTS, 2009). Desse modo, a maioria das variáveis do sistema cardiovascular estudadas em condições fisiológicas e patológicas, como débito cardíaco, volume ejetado por sístole, frequência cardíaca (FC) e PA, estão, além de outros mecanismos, sob o controle do tônus e da modulação vago-simpática vigentes em um determinado momento. As respostas dos eferentes e das variáveis acima mencionadas estão sob influência de vários sistemas reflexos periféricos, dos quais, o sistema arterial barorreflexo é o mais importante e estudado (GUYTON, 1981). Ele se inicia pelo aumento ou diminuição da estimulação dos barorreceptores, que são mecanorreceptores sensíveis às deformações, conectados às terminações nervosas livres, que se situam na adventícia dos grandes vasos (aorta e carótida). Assim, qualquer detecção de alterações na PA desencadeará ajustes autonômicos, com a finalidade de restaurar rapidamente, os níveis prévios de PA (ROBERTSON et al., 1993). Esse mecanismo eficaz de manutenção da PA é predominante nas hipotensões e hipertensões

agudas de natureza fisiológica, como é o caso da mudança postural ativa nos mamíferos bípedes, da posição horizontal para vertical, e de condições como tosse, micção, defecação e exercício físico (ROBERTSON et al., 1993; ROBERTSON et al., 2012; BENARROCH, 2008; SWENNE, 2013).

1.2 A Síncope Neurocardiogênica

1.2.1 Epidemiologia, Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento

A síncope de causa desconhecida não recebeu a devida atenção da medicina por décadas. Há muitos séculos, exageros foram cometidos e remédios inadequados foram usados nesses pacientes, que, ao recuperar a consciência, estavam embebidos em líquidos milagrosos, ingerindo poções curativas e muitas vezes a caminho de serem queimados, acusados de estarem possuídos. No século XVII, os médicos começaram a relacionar perda de consciência a alterações hemodinâmicas. William Harvey foi talvez o primeiro a descrever uma resposta circulatória (reação vasovagal) durante uma flebotomia no ano de 1628 (JOHNSON and SPALDING, 1974). Durante o século XIX, a perda de consciência foi objeto de estudos e a cardioinibição mediada pelo componente vagal, como causa primária, foi observado por FOSTER, que propôs que a bradicardia diminuía a perfusão cerebral a um nível inadequado para manter a consciência (FOSTER, 1980).

Referido como desmaio ou perda de consciência, o termo médico mais adequado é síncope, que em si deriva do termo grego "syncopein" que significa "cortar curto". Porém, por muito tempo, foi tratada somente como uma manifestação de epilepsia para os neurologistas, de bloqueio atrioventricular para os cardiologistas e para médicos de outras especialidades, de uma expressão de "fraqueza" (BLANC, 2015). Em 1907, GOWERS foi a primeira pessoa a usar o termo síncope vasovagal (GOWERS, 1907). Em 1918 foi publicado o trabalho em que COTTON e LEWIS descreveram pela primeira vez as características clínicas que ainda são usadas hoje para reconhecer a reação sincopal (COTTON and LEWIS, 1918). No entanto, foi somente em 1932, que LEWIS descreveu essa reação como sendo caracterizada por uma combinação de bradicardia, hipotensão e consequentemente síncope, e

cunhou o termo síncope vasovagal pela primeira vez (LEWIS, 1932). Os interesses mais consistentes começaram por volta de 1980, quando KAPPOR e colaboradores publicaram alguns artigos nos quais a síncope não era vista como uma síndrome, e sim como um sintoma não específico, sem um diagnóstico imediato, pois ocorria geralmente na ausência do médico (KAPOOR et al., 1982; KAPOOR et al., 1983). A segunda maior publicação ocorreu quase ao mesmo tempo, quando KENNY e colaboradores relataram a efetividade do *Tilt-test* (manobra postural passiva) (MPP) para reproduzir a síncope em pacientes com episódios prévios e espontâneos de perda de consciência (KENNY et al., 1986). Esses achados preliminares despertaram nos cardiologistas o interesse para novos estudos, e no final da década de 1990, a síncope foi considerada suficientemente importante na área da cardiologia e passou a fazer parte das orientações dirigidas pela Sociedade Europeia de Cardiologia (BLANC, 2015). Em 2001 um guia de recomendações foi proposto como o primeiro documento abrangente já publicado sobre síncope. Posteriormente, em 2009, uma revisão detalhada foi publicada dando origem à Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (2009), para diagnóstico e manejo da síncope (BRIGNOLE et al., 2001; MOYA et al., 2009).

A publicação dessa Diretriz de 2009 gerou uma definição de síncope precisa e amplamente aceita. Segundo essa Diretriz, para diagnóstico e manejo da síncope, ela é uma síndrome caracterizada por perda transitória da consciência (*transient loss of consciousness* - T-LOC), devido a uma hipoperfusão cerebral global, sendo de início rápido, de curta duração e recuperação espontânea, sem sequelas neurológicas. Esta definição difere de outras, justamente, por incluir a abrangência da causa de perda da consciência; ou seja, hipoperfusão cerebral global transitória (MOYA et al., 2009). Uma interrupção repentina do fluxo sanguíneo cerebral por um curto período de 6 a 8 segundos é suficiente para causar uma completa perda da consciência e do controle motor (MOYA et al., 2009).

A síncope constitui-se, pois, de uma manifestação clínica bastante frequente, com inúmeras possibilidades etiológicas, podendo ser classificada conforme o local de perturbação e o mecanismo que a desencadeia como: neuromediada (reflexa), cardíaca (estrutural ou arritmica), cerebrovascular (neurológica) e a hipotensão

postural (CHEN-SCARABELLI and SCARABELLI, 2004; MOYA et al., 2009). A síncope neuromediada tem sido reconhecida como a mais frequente, seguida da hipotensão postural, das cardíacas e das neurológicas (MOYA et al., 2009). Ela refere-se a um grupo heterogêneo de condições, nas quais os reflexos cardiovasculares, que mantêm o controle da circulação, tornam-se intermitentemente inapropriados, em resposta a um fator desencadeante, resultando em vasodilatação e/ou bradicardia, e desse modo provocando queda da PA e da perfusão cerebral global (VAN DIJK and SHELDON, 2008). Esse tipo de síncope engloba outros tipos mais específicos, como a síncope do seio carotídeo, síncope situacional (defecação, micção, tosse...) e a síncope neurocardiogênica (SINC) ou vasovagal (BRIGNOLE et al., 2004; CHEN-SCARABELLI and SCARABELLI, 2004; MOYA et al., 2009). A SINC é uma síndrome com sintomas comuns que afeta pouco menos da metade da população humana, tendo seu início no começo da vida, embora seja considerada para muitos, incomum (VAN DIJK, 2003; GANZEBOOM et al., 2006; ALBONI et al., 2008). O primeiro episódio geralmente ocorre na adolescência, por volta dos 15 anos, podendo ter um segundo pico aos 65 anos de idade (GANZEBOOM et al., 2003; SERLETIS et al., 2006). Em Amsterdam, 39% dos estudantes de medicina tiveram relatos de síncope durante a sua vida, sendo ela de maior incidência entre as mulheres. Nessa idade e nesse grupo (mulheres) a SINC é quase que exclusivamente a causa da síncope (GANZEBOOM et al., 2006; COLMAN et al., 2004). No estudo de Framingham (SOTERIADES et al., 2002) a incidência de síncope mostrou um acentuado aumento após a idade de 70 anos, de 5,7 eventos por 1000 pessoas ano; nessa população as causas são as mais variadas. Para alguns, considera-se o reaparecimento da SINC, dos quais os primeiros relatos surgiram ainda quando jovens, e para outros, é a primeira manifestação de doenças cardíacas. Em 17 anos de estudo, de uma população de 7814 pessoas (21,1%), 822 indivíduos referiram síncope, sendo a causa identificada na maioria dos casos: um dos tipos de síncope neuromediada ou reflexa (SOTERIADES et al., 2002).

Muitos estudos relatam ser a síncope a causa de 1% a 6% dos atendimentos em serviço de urgência na Europa e nos Estados Unidos (CRANE, 2002; DISERTORI et al., 2003; BRIGNOLE et al., 2006). Ocorre com relativa frequência em

todas as faixas etárias, variando de 15% em crianças menores de 18 anos para 23% em pacientes idosos com idade superior a 70 anos (ALBONI et al., 2001). Além disso, na SINC a incidência em mulheres jovens é quase o dobro do que em homens (ALBONI et al., 2001). O prognóstico dos pacientes com SINC é geralmente benigno (apesar de casos raros terem sido relatados de contusões, inclusive cerebral, pela queda, por estar dirigindo um veículo, ou quando o paciente está operando máquina perigosa no momento da perda de consciência), dado que não há aumento de mortalidade, apesar de ocorrer na maioria dos casos elevada taxa de recorrência (MOYA et al., 2009). O total de recorrências ao ano, em muitos relatórios, é de aproximadamente 25% a 35% (SUMNER et al., 2010). Quando os episódios são recorrentes, eles diminuem a qualidade de vida diária e o desempenho profissional, causando sofrimento (ANDERSON et al., 2012). Nesses pacientes também têm sido relatado maior prevalência de estresse psicológico, como ansiedade e depressão (HYPHANTIS et al., 2012). Os pacientes mais jovens, que apresentam alta recorrência de SINC, também podem ter sintomas consistentes do que denominamos de síndrome da fadiga crônica (GARLAND et al., 2015).

Ressalte-se, que a maioria dos pacientes com SINC pode apresentar antes da perda da consciência e do controle postural os chamados pródromos; eles são de duração variável (de segundos a minutos), com um ou mais dos seguintes sintomas: tontura, fraqueza, dispneia, sensação de distanciamento do ambiente, palpitações, palidez, náusea, sudorese e perda de visão ou audição. Ocorre rápida recuperação desses sintomas após o paciente ficar na posição supina. Deve-se mencionar que a SINC pode ocorrer na ausência de pródromos, principalmente em idosos (ALBONI, 2015). Após a recuperação da consciência não aparecem sintomas de sequelas neuropsicomotoras, com exceção da fadiga muscular (MOYA et al., 2009; BRIGNOLE and HAMDAN, 2012; OLSHANSKY and SULLIVAN, 2013; SAKLANI et al., 2013).

A SINC geralmente ocorre em indivíduos jovens e os episódios podem ser isolados, recorrentes, ou com períodos alternados de maior e menor frequência ('clusters'). Episódios típicos ocorrem quando o indivíduo está na posição vertical, durante um período prolongado (filas) ou após exercício, particularmente em

ambientes fechados, com elevação da temperatura (chuveiro e banhos quentes); independente da postura, estresse emocional e visualização de imagens cruentas (com sangue) também podem provocar a síncope em algumas pessoas. Jejum prolongado, desidratação ou diminuição da ingestão de água, além do consumo de bebidas alcoólicas e o uso de alguns fármacos são fatores facilitadores da SINC (ALBONI et al., 2007; MOYA et al., 2009; KENNY and MCNICHOLAS, 2016).

A investigação inicial para diagnóstico de SINC recorrente inclui obrigatoriamente uma história abrangente, exame físico completo, eletrocardiograma convencional (ECG) e medições de pressão nas posições supina e ortostática ativa, o que pode revelar presença de hipotensão ortostática isolada ou associada à SINC. Uma história e exame físico detalhados, na ausência de doença estrutural cardíaca e de arritmias, vai permitir o diagnóstico de SINC em até 50% dos pacientes. Baseado na história e nas investigações iniciais pode-se complementar a investigação com o teste da inclinação passiva (MPP ou *Tilt-test*) (SHELDON et al., 2006; BRIGNOLE, 2007; MOYA et al., 2009).

Na SINC típica o ECG convencional, o Holter, o teste de esforço cardiopulmonar, o estudo eletrofisiológico, o Doppler-ecocardiograma e a ressonância magnética não mostram qualquer evidência de doença cardíaca estrutural ou arritmias (VLAHOS et al., 2007; MOYA et al., 2009). Em pacientes com SINC e suspeita de doença cardíaca, como comorbidade, ou síncope atípica, um ou mais dos exames acima referidos e outros mais podem ser requeridos (MOYA et al., 2009). Atualmente, pacientes que necessitam de uma avaliação mais aprofundada já devem ser encaminhados para uma Unidade de Síncope. Recentemente, a European Heart Rhythm Association, publicou uma diretriz com orientações sobre essas Unidades, incluindo vias de encaminhamento, habilidades necessárias, pessoal e equipamentos. Elas apresentam uma abordagem padronizada para diagnóstico de perda de consciência por hipofluxo cerebral, com pessoal treinado e terapias adequadas. Além disso, os benefícios incluem a redução dos custos em saúde, tempo de internação reduzido, com elevadas taxas de diagnósticos e diminuição de readmissões (KENNY et al., 2015).

O *Tilt-test* permite a reprodução de sintomas e sinais da SINC no ambiente de laboratório. Foi introduzido na prática clínica em 1986 por um estudo que mostrou que a exposição à inclinação passiva de 60° por 60 minutos desencadeava a SINC em 66% dos pacientes com síncope de origem inexplicável. Desde então, tornou-se o teste provocativo mais utilizado para se confirmar o diagnóstico da SINC (KENNY et al., 1986; SUTTON and BRIGNOLE, 2014). Nos casos de *Tilt-test* teste positivo, a síncope induzida foi inicialmente interpretada como ativação do reflexo de Bezold Jarisch (hipótese cardíaca), causando aumento da atividade parassimpática cardíaca com bradicardia e/ou assistolia, e redução da atividade simpática vascular com hipotensão arterial (SUTTON and BRIGNOLE, 2014).

Recentemente, uma meta-análise comparando os resultados do *Tilt-test* entre pacientes com síncope de origem desconhecida e indivíduos controle, sem síncope prévias, mostrou boa capacidade global do *Tilt* convencional em discriminar os pacientes sintomáticos dos controles assintomáticos (FORLEO et al., 2013). Apesar da existência de uma grande variedade de testes, incluindo múltiplos protocolos com uso de fármacos, o *Tilt* convencional sem associação a drogas continua a ser parte importante do trabalho de esclarecimento diagnóstico da SINC e é particularmente útil para diagnosticar síncope atípicas, distinguindo síncope de convulsões e pseudo-síncope, assim como estabelecer o diagnóstico de hipotensão ortostática e síndrome da taquicardia postural ortostática (POTS) (WIELING et al., 2004; VLAHOS et al., 2007; FORLEO et al., 2013).

O mecanismo reflexo provocativo da SINC pode ser desencadeado por fármacos, tais como isoprenalina, nitratos e adenosina (NATALE et al., 1995). Usualmente, os fármacos são administrados após 10 ou 20 minutos, subsequente ao início do *Tilt* convencional ou mesmo em alguns minutos (isoprenalina endovenosa) ou segundos antes da MPP (*spray* sublingual de nitratos). No entanto, com o uso desses protocolos cada vez mais provocativos, cujo objetivo é aumentar a sensibilidade e abreviar o tempo de execução do teste, documenta-se maior probabilidade de redução de sua especificidade. Dependendo do método a ser utilizado, a maioria dos pacientes com provável SINC irá apresentar pré-síncope ou síncope (MACEDO et al., 2011; BLANC, 2013). Deve ser mencionado, que o *Tilt-test*

somente é indicado na SINC recorrente; episódio isolado de SINC, mesmo quando típico, é somente indicado no caso de a síncope ser acompanhada de contusão corporal ou o paciente operar equipamentos de risco para si e outras pessoas. Uma lista completa com indicações do *Tilt-test*, incluindo classe de recomendação e nível de evidência, pode ser encontrada em outras referências (MOYA et al., 2009; GALLO et al., 2016). As contraindicações do *Tilt-test* são poucas e incluem a estenose aórtica, arritmias ventriculares e a miocardiopatia hipertrófica, principalmente, quando a isoprenalina é usada como droga provocadora da SINC, por causar arritmias graves (MOYA et al., 2009; GALLO et al., 2016).

A resposta ao *Tilt-test* pode ser classificada em vários subgrupos. Entretanto, as classificações têm sido diferentes, conforme as respostas encontradas nos vários grupos de pesquisa. O nosso Laboratório adota uma classificação baseada na de VASIS (Vasovagal Syncope International Study) modificada, que tem se mostrado útil, no sentido de orientar o médico, quanto ao tipo de intolerância postural, e no caso de síncope, indicar se o componente reflexo predominante é vasodepressor, cardioinibitório ou misto (BRIGNOLE et al., 2000; HAUSENLOY et al., 2009; MOYA et al., 2009; SCHROEDER et al., 2011). Esta classificação inclui quatro subgrupos, de acordo com a magnitude das modificações pressóricas e de frequência cardíaca (FC) observadas durante o *Tilt*, sendo elas:

Resposta mista (Tipo 1): caracterizada por queda de PA com concomitante queda de FC no momento da síncope. Os valores de queda de FC não são inferiores a 40 bpm. Se ocorrer queda da FC abaixo de 40 bpm, a duração da queda é menor que 10 segundos.

Resposta cardioinibitória sem assistolia (Tipo 2A): caracterizada por bradicardia, de grande magnitude, onde os valores de FC ficam abaixo de 40 bpm por mais de 10 segundos.

Resposta cardioinibitória com assistolia (Tipo 2B): caracterizada por bradicardia súbita e, de grande magnitude, com presença de assistolia por mais de 3 segundos.

Resposta vasodepressora (Tipo 3): caracterizada por queda de PA, sem alteração significativa da FC (< que 10% em relação ao pico no momento da síncope) (BRIGNOLE et al., 2000; MOYA et al., 2009). Ressalte-se, que o teste somente é

considerado positivo para SINC se a sintomatologia no *Tilt-test* for semelhante à das crises sincopais que ocorrem na rotina da vida diária, e que motivam a solicitação do exame.

O tratamento de primeira linha para a SINC é conservador, envolvendo mudança do estilo de vida, aumento de ingestão de líquidos e atividade física (WIELING et al., 2004). Os pacientes devem ser tranquilizados quanto ao curso benigno da evolução da doença e orientados a reconhecer seus pródromos, quando presentes. As manobras físicas, com contração isométrica dos grandes músculos (por exemplo, cruzar as pernas, agachar, contrair o músculo abdominal e glúteo e cruzar os braços) são ensinadas aos pacientes a fim de induzir um aumento do retorno venoso e aumento de pressão arterial durante a fase prodrômica da síncope, e desse modo evitar ou retardar a perda de consciência (BRIGNOLE et al., 2002; KREDIET et al., 2002; VAN DIJK et al., 2006). Apesar do aparente perfil benigno da SINC, os pacientes com episódios frequentes precisam de tratamento (SHELDON et al., 2006).

O tratamento farmacológico da síncope, com betabloqueadores, e inibidores de recaptação de serotonina, não apresenta resultados efetivos em grandes ensaios aleatorizados e controlados (COFFIN and RAJ, 2014; SHELDON et al., 2015; KENNY and MCNICHOLAS, 2016).

O *Tilt-training* ativo ou treinamento ortostático realizado em casa, com prolongados períodos na posição vertical, não tem sido recomendado e mostrou resultados insatisfatórios, em alta porcentagem de pacientes, com recorrência das síncope (KURIACHAN et al., 2008; SHELDON et al., 2015).

Estudos visando o treinamento físico têm sido abordados e indicados como forma de tratamento, com o intuito de diminuir a recorrência das síncope (COFFIN and RAJ, 2014; TAKAHAGI et al., 2014). Estudos prévios documentaram aumento da tolerância à posição ortostática em pacientes com SINC submetidos ao treinamento físico aeróbico (TFA), de moderada intensidade, com duração de três meses. Aumento no volume sanguíneo e redução dos níveis de vasopressina circulante também foram observados nesses pacientes (MTINANGI and HAINSWORTH, 1998). Mais recentemente, estudos evidenciaram que o aumento da

sensibilidade barorreflexa em repouso, induzido pelo TFA, têm sido relatado como mecanismo adicional de proteção à intolerância ortostática em pacientes com SINC (SHELDON et al., 2004; GARDENGHI et al., 2007). Além disso, o treinamento físico de força (contra resistência) pode aumentar a massa muscular e diminuir o acúmulo de sangue nos membros inferiores, facilitando o retorno venoso (CARROLL et al., 1995; RAJ and COFFIN, 2013; COFFIN and RAJ, 2014).

1.2.2 A Fisiopatologia da SINC

A fisiopatologia da SINC ainda permanece pouco compreendida, apesar de a maioria dos trabalhos na literatura concordarem que ela envolve um componente neuromediado, de natureza reflexa, com participação obrigatória das vias eferentes simpáticas e parassimpáticas, as quais atuam em vários locais do sistema cardiovascular (MOYA et al., 2009). O mecanismo clássico, que descreve essa síndrome, relata o aparecimento abrupto de bradicardia e/ou hipotensão, decorrentes do aumento da estimulação vagal sobre o coração, e da diminuição da estimulação simpática sobre os vasos sistêmicos de pequeno calibre (artérias, arteríolas e veias) com vasodilatação, respectivamente (GLICK and YU, 1963; MANYARI et al., 1996; QUAN et al., 1997). Imediatamente após a perda da consciência e do controle postural, o retorno à posição horizontal reverte os desequilíbrios hemodinâmicos. A SINC se constitui, pois, em uma desativação aguda, rápida e reversível dos sistemas de controle reflexos, particularmente o barorreflexo, que habitualmente mantém a pressão arterial sistêmica dentro de uma faixa rígida de variação (MOSQUEDA-GARCIA et al., 2000).

Em um indivíduo saudável, quando há mudança da posição horizontal para a vertical, as forças gravitacionais causam o acúmulo de aproximadamente 500 a 800 ml de sangue no sistema venoso periférico da circulação pélvica, vísceras, e membros inferiores. Essa redução abrupta de sangue diminui o retorno venoso e consequentemente o débito cardíaco e a pressão arterial sanguínea, os quais são rapidamente detectados pelos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares, desencadeando vasoconstrição arterial e venosa, decorrente da estimulação

simpática, associada a um aumento da frequência cardíaca, de origem vago-simpática; mecanismos que mantêm a pressão arterial média praticamente constante na posição vertical (MARIN et al., 1980; MOSQUEDA-GARCIA et al., 2000).

Em contrapartida, num episódio de SINC, após respostas iniciais reflexas da frequência cardíaca e da pressão arterial apresentarem-se normais, elas subitamente se tornam ineficazes, o que provoca maior acúmulo de sangue venoso na periferia e regiões esplâncnicas. Por outro lado, ocorre uma vasodilatação e/ou bradicardia paradoxais, levando a uma hipotensão e perda de consciência. Na diminuição inicial da pressão arterial durante a SINC, provocada pelo estresse ortostático, pode ocorrer redução de até 50% do débito cardíaco, com vasodilatação simultânea. (VERHEYDEN et al., 2008).

A bradicardia relativa ou absoluta, presente na maioria dos casos de SINC, causada por aumento do tônus vagal, pode chegar à assistolia prolongada do nó sinusal e/ou atrioventricular: nessas condições ela pode ser o mecanismo mais importante da hipotensão e síncope. Por muitos anos, predominou na literatura a hipótese de que a inibição da atividade simpática periférica e os mecanismos fisiopatológicos acima propostos seriam suficientes para explicar a fisiopatologia da SINC (MORILLO et al., 1997; JARDINE et al., 2002). Entretanto, recentemente, dois grupos têm relatado a persistência da estimulação simpática muscular na SINC, mostrando que a retirada da estimulação simpática somente ocorre no final do evento fisiológico, onde já há perda de consciência (COOKE and CONVERTINO, 2002; VADDADI et al., 2010). Estes estudos questionam, pois, a hipótese de que a retirada abrupta da atividade nervosa simpática seja o mecanismo que desencadeie a SINC; neste contexto, os referidos autores mostram que o principal mecanismo da hipotensão na SINC seria a redução do volume minuto cardíaco.

Quanto aos mecanismos de gatilho e vias aferentes envolvidas na SINC existem muitas hipóteses formuladas pelos autores (ALBONI et al., 2007, BRIGNOLE et al., 2002, FOLINO et al., 2010, HAINSWORTH, 2003). A hipótese inicialmente proposta era a de que nos pacientes com SINC, que assumiam a posição vertical, haveria maior estimulação reflexa do eferente simpático sobre os

ventrículos, com aumento do inotropismo, acompanhado de redução do volume sistólico (hipótese ventricular) e consequente estimulação de receptores ligados às fibras C (reflexo Bezold-Jarisch), que chegariam ao bulbo, provocando inibição do baroreflexo e mudanças nas respostas das vias eferentes relacionadas ao simpático e parassimpático (HAINSWORTH, 2003; MOYA et al., 2009). Apesar dessa hipótese ainda persistir até os dias de hoje muitos estudos mostram que: 1- não ocorre, usando-se ecocardiografia, aumento do inotropismo nas regiões ventriculares onde se localizariam os referidos receptores, tão pouco o coração ficaria vazio no final da sístole (NOVAK et al., 1996; BONDANELLI, 2003; FOLINO et al., 2007); 2- os beta-bloqueadores, que diminuem o inotropismo ventricular, não impedem o aparecimento da SINC (ALBONI et al., 2007); 3- mesmo em pacientes com corações transplantados, e portanto denervados, pode ocorrer a SINC (HAINSWORTH, 2003). Outros mecanismos de gatilho propostos, encontrados na literatura são: 1- descargas elétricas originárias do córtex cerebral esquerdo (MERCANDER et al., 2002); 2- mecanismos provenientes do sistema nervoso central, como diminuição inicial do fluxo cerebral (FOLINO et al., 2007; FOLINO et al., 2010), entre outros; 3 - diminuição do retorno venoso por maior complacência dos vasos esplâncnicos (BRIGNOLE et al., 2001) ou diminuição da contratilidade dos átrios direito e esquerdo (FOLINO et al., 2007; FOLINO et al., 2010); e 4 - também têm sido proposto a maior liberação de várias substâncias humorais com efeitos em diferentes locais, como adrenalina, endorfinas, óxido nítrico, serotonina, galanina, e o sulfato de hidrogênio (HAINSWORTH, 2003; FOLINO et al., 2007; YANG et al., 2015). Por outro lado, nesse contexto, vários outros mecanismos fisiopatológicos, particularmente os que se referem aos mecanismos de gatilho da SINC, ainda precisam ser intensamente investigados, em razão das discordâncias relatadas por diferentes autores na literatura (MOSQUEDA-GARCIA et al., 1997; ALBONI, et al., 2001; SHELDON et al., 2006; VAN DIJK and SHELDON 2008; Sheldon et al., 2010; SHELDON, 2013, VALLEJO et al., 2015). Por outro lado, nos pacientes com história sugestiva de SINC, diferentes relatos na literatura têm documentado que o padrão de respostas das variáveis cardiovasculares ao *Tilt-test*, entre o momento da mudança postural (horizontal à vertical) e o aparecimento da síncope ou pré-síncope,

mostra-se muito heterogêneo, tanto quando expresso em valores médios, como em variabilidade de pressão arterial e frequência cardíaca; além disso, a metodologia mais adequada a ser usada na aplicação do *Tilt-test* ainda não é consensual (FREITAS et al., 1999; PICCIRILLO et al., 2004; MADDEN and LOCKHART, 2009; DUPLYAKOV et al., 2011; FORLEO et al., 2013; MEREU et al., 2013; SHINOHARA et al., 2014). A investigação sobre este último aspecto assume grande importância, porque pode permitir ou não a possibilidade de prever-se a ocorrência de síncope no *Tilt-test*, antes do seu surgimento.

1.2.3 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e Reflexo Barorreceptor.

Em 1915, EPPINGER e HESS forneceram as primeiras informações que sugeriram ser o estudo da VFC útil para identificar anormalidades na regulação do SNA (EPPINGER and HESS, 1915). Entretanto, as primeiras publicações de aplicação da VFC na área clínica começaram a aparecer em 1960, em um estudo com fetos no útero da mãe (LEE and HON, 1965). Nas décadas de 80 e 90 pesquisadores observaram redução da VFC em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, e, esta redução estaria relacionada ao maior risco de morte súbita nesses pacientes (KLEIGER et al., 1987; BIGGER et al., 1992). Além disso, vários estudos associaram redução da VFC com pior prognóstico em uma ampla variedade de condições clínicas como diabetes, obesidade, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, entre outras, enquanto que, foram unânimes os achados que observaram que uma maior variabilidade dos intervalos RR era quase sempre um sinal marcante de saúde nos indivíduos estudados (VINIK et al., 2003; DE JONG and RANDALL, 2005; KARAKAYA et al., 2007; SKRAPARI et al., 2007; MAULE et al., 2008; THAYER et al., 2010). Atualmente, a quantificação da VFC é considerada um método bem estabelecido de avaliação seletiva e não invasiva da função autonômica, em condições fisiológicas e patológicas (MALLIANI et al., 1991; 1996; THAYER et al., 2010; BILLMAN, 2011).

A VFC nos permite analisar flutuações que ocorrem espontaneamente ou durante testes padronizados que modifiquem a frequência cardíaca. Essas

flutuações são moduladas pelo SNA e refletem o controle do ritmo cardíaco batimento a batimento. Uma das flutuações mais marcantes da frequência cardíaca é modulada pela respiração (aumenta durante a inspiração e decresce durante a expiração), condição também denominada de arritmia sinusal respiratória, e cuja magnitude pode indicar alterações na regulação autonômica cardíaca (DENVER et al., 2007; BILLMAN, 2011). A VFC é calculada através da medida dos intervalos sucessivos entre os batimentos em um eletrocardiograma ou em traçados de pressão arterial. Ela pode ser analisada por métodos lineares (ML) e não lineares (MNL). Dentre os métodos lineares a análise pode ser realizada nos domínios do tempo ou da frequência no qual o evento ocorre. (TASK FORCE TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996; PUMPRLA et al., 2002; VARADHAN et al., 2009; BILLMAN, 2011).

No domínio do tempo, o cálculo da VFC é mais simples e facilmente quantificado pelos métodos estatísticos, a saber: média, desvio padrão ou variância e a RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas dos iRR) das séries de valores de FC (TASK TASK FORCE TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996). Diferentemente da resposta simpática, a resposta parassimpática é rápida, sendo detectada já no primeiro, ou segundo batimento cardíaco, após a ocorrência de um estímulo, por isso, a RMSSD reflete mais a magnitude da modulação parassimpática sobre o nódulo sinusal, particularmente em registros de curta duração (LONGO et al., 1995; LOMBARDI et al., 1996).

No domínio da frequência, a VFC é expressa, por meio da análise espectral, em diversas frequências, cujas magnitudes refletem a intensidade da modulação simpática e/ou parassimpática sobre o nódulo sinusal, em diferentes condições fisiológicas e patológicas (MALLIANI and PAGANI, 1991; LONGO et al., 1995; DE FREITAS, 2000; PARATI et al., 2001). A análise espectral consiste na decomposição de um sinal obtido no domínio do tempo em uma soma de ondas senoidais, de diferentes amplitudes, ou seja, é uma maneira de evidenciar os fenômenos rítmicos e mostrá-los em valores de potência em cada uma das frequências de um determinado intervalo de tempo ou número de batimentos sucessivos. Um dos

métodos mais utilizados para o cálculo do espectro é a *Transformada Rápida de Fourier*. Esse método, em seres humanos, mostra em repouso três tipos de oscilação da FC: uma de muito baixa frequência (VLF), de causa pouco conhecida (faixa de variação 0,01 a 0,04 Hz); outra de baixa frequência (faixa de variação 0,04 a 0,15 Hz), causada predominantemente pela modulação simpática e uma última de alta frequência (HF) (faixa de variação 0,15 a 0,50 Hz) da FC, que corresponde à modulação vagal sobre o nóculo sinusal (JAPUNDZIC et al., 1990; CERUTTI et al., 1991; PAGANI et al., 1996; BERNTSON et al., 1997; DENVER et al., 2007). Os componentes de baixa e alta frequência da VFC podem ser expressos em unidades absolutas (ms^2) ou/e em unidades normalizadas (nu). A razão LF/HF dos valores absolutos tem sido proposta e aceita como índice de interação simpato-vagal (PAGANI et al., 1986; LOMBARDI et al., 1996).

Os métodos não lineares da VFC foram desenvolvidos a partir da década de 70, com intuito de explorar comportamentos caóticos em sistemas biológicos. Posteriormente, o interesse foi focado para explicar e representar a não linearidade e o grau de complexidade do sistema cardiovascular (VOSS et al., 2009).

O trabalho pioneiro realizado por dois pesquisadores na década de 80 já mostravam a existência de dinâmicas não lineares caóticas do ritmo cardíaco (GLASS, 1987; GOLDBERGER and WEST, 1987). RITZENBERG, 1984 nos forneceu evidências de comportamento não linear no ECG e na PA de cães, como por exemplo: o intervalo entre um batimento e outro do coração, sob o efeito noradrenalina (RITZENBERG et al., 1984). Eles propuseram que esta invariância dos padrões de comportamento fractal (em diferentes escalas de tempo), na dinâmica da FC poderia explicar um mecanismo para a “aleatoriedade” subjacente a variabilidade e adaptabilidade fisiológica. Em 1988, GOLDBERGER, relatou que pacientes propensos a um risco elevado de morte súbita cardíaca, mostravam evidências de comportamento não linear na dinâmica da FC, revelando mudanças abruptas e sustentadas nas oscilações de baixa frequência (LF); com isso, ele sugeriu que, a redução da complexidade do sistema e da variabilidade fisiológica poderiam ocorrer sob condições patológicas ou então, com o envelhecimento (GOLDBERGER et al., 1988). Desde então, os métodos não lineares tornaram-se

ferramentas cada vez mais importantes e aplicadas na prática clínica cardiovascular para analisar sinais biológicos, seja por permitirem quantificar o grau de complexidade inerente aos sistemas estudados ou por visualizarem alterações antes imperceptíveis, com o uso de métodos lineares tradicionais. Além disso, com os avanços proporcionados pelas abordagens de sistemas dinâmicos não lineares e métodos de análise de séries temporais associados a esses conceitos, acumulam-se evidências experimentais indicando que maior e mais rápida adaptabilidade do sistema cardiovascular de um indivíduo mais saudável se relacionam à geração de padrões de ritmicidade cardíaca mais erráticos, mais irregulares e de maior complexidade em repouso. Assim, um sistema cardiovascular avaliado em repouso, com padrão dinâmico mais complexo e menos regular dispõe de uma faixa dinâmica mais ampla de adaptação o que permite melhor regulação homeostática (PORTA et al., 2001; TUZCU et al., 2006; MAESTRI et al., 2007).

Nos dias de hoje, estão disponíveis na literatura vários índices derivados de métodos não lineares aplicados à VFC, que provaram ser poderosos estratificadores de risco cardiovascular, bem como ferramentas para possibilitar melhor compreensão do comportamento dinâmico em condições fisiológicas e patológicas. Eles podem ser agrupados em vários tipos: dimensões de fractal (*detrended fluctuation analysis* (DFA), análise multi-fractal); medidas de entropia (entropia aproximada (ApEn), entropia amostral (SampEn...)); e as medidas de dinâmicas simbólicas (SDyn) (GOLDBERGER, 2006; VOSS et al., 2009).

No que se refere às medidas de entropia, estas representam modelos logarítmicos com índices para avaliar a regularidade/irregularidade (aleatoriedade) das flutuações das séries temporais dos sinais, como por exemplo, os intervalos entre os batimentos cardíacos, possibilitando quantificar seu respectivo grau de complexidade (PINCUS, 1991). A entropia aproximada (ApEn), representa um índice simples para analisar a complexidade geral e previsibilidade das séries temporais (PINCUS, 1991). Ela quantifica a probabilidade de padrões de pontos (iRR) que são próximos de permanecerem semelhantes a outros posteriores. Valores elevados de ApEn indicam alta irregularidade e complexidade nos dados de uma série temporal (HO et al., 1997). A entropia amostral (SampEn), surgiu como um aperfeiçoamento

da entropia aproximada para análise de amostras finitas; cujo valor depende da escolha de valores de seus parâmetros m , r e N . Qualitativamente a entropia amostral é um método que avalia a similaridade temporal de uma série de N pontos; assim, quanto maior a similaridade dentro da série temporal entre sequências de comprimento m , menor será seu valor. O parâmetro r corresponde à fração do desvio padrão (dp) do segmento da série temporal em análise que será usado como medida de similaridade, isto é, se a diferença máxima entre cada um dos m elementos de pares de sequências em comparação for menor que r versus dp , consideram-se as duas sequências similares. Ressalta-se que a “SampEn (m, r, N) é o negativo do logaritmo natural da probabilidade condicional que duas sequências similares por m pontos permaneçam similares no ponto seguinte, em que a autocomparação não é incluída no cálculo da probabilidade”. A vantagem principal da entropia amostral é fornecer estimativas consistentes que se correlacionam com a irregularidade ou imprevisibilidade da série a partir de segmentos curtos de séries temporais associadas a estados fisiológicos bem definidos. Isto torna esta medida útil para detectar rápidas alterações de complexidade da resposta do sistema cardiovascular em diferentes condições. (SAMESHIMA et al., 2005; TUZCU et al., 2006).

No que diz respeito à variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS), os estudos na literatura têm aplicado apenas métodos lineares. Assim, no domínio da frequência, as oscilações de HF (faixa de variação 0,15 a 0,50 Hz) da VPAS são associadas às flutuações rítmicas do débito cardíaco, ocasionadas pelos movimentos respiratórios, os quais alteram a pressão intratorácica e o retorno venoso; em contrapartida, as oscilações em baixa frequência (LF) (faixa de variação 0,04 a 0,15 Hz) da PAS, refletem as oscilações rítmicas da modulação simpática sobre os vasos sanguíneos arteriais (CERUTTI et al., 1991; MALLIANI et al., 1996; PAGANI et al., 1996).

A comunidade científica concorda, por unanimidade, que a sensibilidade barorreflexa (SBR) constitui-se a melhor medida quantitativa para expressar, em um determinado intervalo de tempo, a intensidade de resposta do reflexo barorreceptor a um agente perturbador da PA. Dessa forma, a SBR permite elucidar a resposta final

decorrente da ativação ou desativação do reflexo barorreceptor, através da avaliação das alterações de frequência cardíaca ou intervalo RR em relação às alterações simultâneas da PAS. No homem, a padronização mais usada expressa a alteração do intervalo entre os batimentos cardíacos em milissegundos (iRR) por unidade de variação PAS (mmHg). Por exemplo, quando a PAS sobe 10 mmHg e o iRR aumenta em 100 ms, a SBR seria $100/10 = 10 \text{ ms/mmHg}$ (DI RIENZO et al., 2001; PARATI et al., 2001).

Recentemente, algoritmos computadorizados e não invasivos para avaliação da SBR, têm sido desenvolvidos. Esses algoritmos são classificados em dois grandes grupos: métodos no domínio do tempo e da frequência (PERSSON et al., 2001; PARATI et al., 2004; MARTINEZ-GARCIA et al., 2012). Algoritmos no domínio do tempo levam em consideração as alterações espontâneas da PAS e iRR ou IP (intervalo entre pulsos da PAS sucessivos). O método da sequência, um método no domínio do tempo, identifica sequências de três ou mais batimentos, nos quais a PAS e o IP apresentem alterações em uma mesma direção (OOSTING et al., 1997). Em uma segunda etapa, o algoritmo calcula as regressões lineares das sequências e faz uma média global dos coeficientes angulares, bem como dos correspondentes as sequências com as elevações e reduções da PAS. Por ser não invasivo e devidamente padronizado, ele é muito utilizado em trabalhos publicados na literatura (OOSTING et al., 1997; FARAH et al., 1999; STAUSS et al., 2006).

1.2.4 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC), Variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) na síncope neurocardiogênica.

A maioria dos autores considera que as análises da VFC, VPAS e SBR são métodos não invasivos valiosos, e capazes de quantificar as alterações no controle autonômico induzidas pelo estresse postural imposto ao sistema cardiovascular, como é o caso do teste de inclinação passiva, ou *Tilt-test* (MALLIANI et al., 1991; MONTANO et al., 1994; BADILINI et al., 1998; STAUSS, 2003). Muitos estudos têm mostrado, em pacientes com SINC, resultados conflitantes, na modulação

autônômica cardíaca e no controle do barorreflexo, seja na posição supina ou vertical, nesta última, em diferentes momentos entre a mudança para a posição vertical e o momento imediatamente antes do início da síncope, o que dificulta a comparação entre os diferentes estudos (LAZZERI et al., 2000; KOCHIADAKIS et al., 1997; KOUAKAM et al., 1999; ALEHAN et al., 2002; PICCIRILLO et al., 2004; BECHIR et al., 2003; LONGIN et al., 2008; IACOVIELLO et al., 2008; HAUSENLOY et al., 2009; HOLMEGARD et al., 2012; KLEMENC and STRUMBELJ, 2015).

Assim, nos estudos usando como ferramenta a VFC documenta-se aumento ou diminuição e outros ausência de alteração da VFC, seja na posição supina ou vertical (LAGI et al., 1996; KOCHIADAKIS et al., 1997; FREITAS et al., 1999; KOUAKAM et al., 1999; BECHIR et al., 2003; PICCIRILLO et al., 2004; LONGIN et al., 2008; DUPLYAKOV et al., 2011; HOLMEGARD et al., 2012; MEREU et al., 2013; SHIM et al., 2014; VALLEJO et al., 2015).

Para a análise da VPAS, nos domínios do tempo e da frequência, a contradição observada nos estudos é ainda maior; há um menor número de artigos publicados e os resultados apresentados são pouco conclusivos. Alguns mostram no *Tilt-test* queda ou manutenção dos valores de pressão arterial sistólica anteriores a síncope, outros documentam, no mesmo período, que houve, no espectro de potência, aumento ou diminuição na modulação da potência de baixa frequência da pressão arterial, dependente do balanço simpático sobre as arteríolas periféricas (LAGI et al., 1996; IACOVIELLO et al., 2008; HAUSENLOY et al., 2009; MEREU et al., 2013; BARBIC et al., 2015; REULECKE et al., 2016).

Também para a SBR, em pacientes com SINC, os achados são conflitantes. Uma insuficiência qualitativa e quantitativa tem sido referida principalmente na posição vertical (JARDINE et al., 1998; IACOVIELLO et al., 2010; KLEMENC and STRUMBELJ, 2015; MITRO et al., 2015). Entretanto, outros autores relataram em seus estudos que a sensibilidade barorreflexa permanece inalterada até momentos anteriores a síncope ou há aumento do ganho barorreflexo nos indivíduos com SINC (FREITAS et al., 1999; MADDEN and LOCKHART, 2009).

2. JUSTIFICATIVA

Diante das várias discordâncias documentadas na literatura, no que se refere aos padrões de resposta das variáveis cardiovasculares induzidas pela MPP na SINC, e suas possíveis causas e mecanismos de gatilho, acreditamos que uma pesquisa detalhada, com novas ferramentas de análise, ofereça uma abordagem promissora para contribuir na busca de uma melhor compreensão da matéria em pauta. A pesquisa leva em consideração a complexidade e a natureza da dinâmica das variáveis, que modulam as respostas cardiovasculares em duas posições fisiológicas distintas no homem: a posição horizontal e a vertical. Além disso, quanto à complexidade da doença, devemos enfatizar que: 1- inexistem modelos espontâneos e/ou provocados experimentalmente em animais para o estudo da SINC, pois, ela somente ocorre em animais permanentemente bípedes como é o caso do homem (HAINSWORTH, 2003); 2- em vários estudos, a comparação entre os grupos controle e o de pacientes com síncope, não inclui doentes com o diagnóstico correto da SINC, mas, sim, indivíduos sem história clínica típica, que somente apresentam a síndrome na MPP, e não na vida diária; circunstância, cujos mecanismos podem ser diferentes; além disso, também há inclusão de pacientes com SINC com outras doenças associadas (JARDINE et al., 1998; BRIGNOLE et al., 2001; JULU et al., 2003; CHEN-SCARABELLI and SCARABELLI, 2004; ALBONI et al., 2007; MOYA et al., 2009; BRIGNOLE and HAMDAN, 2012; BARBIC et al., 2015); 3- em vários trabalhos sobre SINC os voluntários incluídos tomam medicações que podem influenciar nas respostas autonômicas na mudança postural (FOLINO et al., 2007). Também são fatores críticos, que influenciam a interpretação dos achados: 1- o tipo do protocolo experimental escolhido (velocidade da mudança postural súbita (igual ou maior a 10 segundos) ou progressiva, angulação da mesa na posição vertical; tempo de permanência do paciente na posição vertical; MPP isolada ou associada à fármacos (nitroglicerina, isoprenalina e adenosina) (MONTANO et al., 1994; KOCHIADAKIS et al., 1998; FREITAS et al., 1999; BARON-ESQUIVIAS et al., 2003; BARON-ESQUIVIAS and MARTINEZ-RUBIO, 2003; MOYA, 2009; MOYA et al., 2009; IACOVIELLO et al., 2010; DUPLYAKOV et al., 2011); com o propósito de melhor quantificar os padrões de comportamento simultâneo das variáveis e reduzir

a duração da MPP; e 2- os respectivos métodos computacionais (algoritmos lineares e/ou não-lineares) utilizados, e seus requisitos mínimos exigidos (estacionaridade ou não, número mínimo de pontos, uso ou não de filtros para reduzir artefatos e ruídos) (MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996; LOMBARDI et al., 1996; KOCHIADAKIS et al., 1997; PORTA et al., 2001; STAUSS, 2003; LAUDE et al., 2004; MAESTRI et al., 2007; VOSS et al., 2009; MEREU et al., 2014), com o propósito de melhor quantificar os padrões de comportamento das variáveis, buscando possíveis padrões distintos entre os indivíduos estudados.

Nesse contexto, diante de tantos conflitos continua válida a hipótese, de que a SINC possa se constituir de uma condição heterogênea, com diferentes estímulos e respostas; uma cascata linear em alguns, e não linear em outros (VADDADI et al., 2011; MEREU et al., 2014). É com esse propósito que, o estudo visando definir o perfil autonômico de pacientes com história clínica e exame físico altamente sugestivo de SINC, com *Tilt-test* positivo ou negativo, está sendo desenvolvido, na tentativa de melhor caracterizar a modulação autonômica na posição supina, antes da MPP e após a mudança postural para a posição vertical (PV), e compará-las a um grupo de indivíduos saudáveis; na PV as comparações serão sempre realizadas quando as variáveis cardiovasculares já se encontrem em relativa estacionariedade (fase chamada no presente trabalho de pré-síncope), até o momento que antecedem os pródromos e alterações de PAS e FC típicas de síncope reflexa (*Tilt-test* positivo), ou então, no mesmo intervalo de tempo, quando o *Tilt-test* completa o 45º minuto, em razão da ausência do aparecimento desta síndrome (*Tilt-test* negativo ou grupo controle saudável). A nossa expectativa é a de que com o uso de grupos bem selecionados (controle, TTP e TTN), metodologia não invasiva e ferramentas adequadas, usadas na caracterização da VFC, da VPAS e SBR, seja possível trazer importantes informações, quanto à interação vago-simpática, e possam adicionar novos subsídios para ajudar a resolver questões que são contraditórias e inconclusivas, nessa área de conhecimento.

Finalmente, é importante salientar, que inexiste no nosso país estudo sobre a SINC com as características de ser abrangente e que inclua VFC, com métodos

lineares e não lineares; VPAS e SBR, com métodos lineares, comparando 3 grupos, a saber: dois grupos com história clínica típica de SINC, com *Tilt-test* positivo e negativo, sem comorbidades e medicações, e, um grupo controle saudável, sendo os 3 grupos pareados, quanto idade e características antropométricas.

3. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é a aplicação conjunta de métodos computacionais, lineares e não-lineares, em pacientes com história clínica altamente sugestiva de SINC, com resposta positiva ou negativa ao *Tilt-test* e indivíduos saudáveis, antes da mudança postural, (Pré-*Tilt* (PH)), e durante a fase da MPP (*Tilt* pré-síncope (PV)) (anterior ao início dos sintomas prodrômicos e da síncope). O principal enfoque para atingir os objetivos será a análise da VFC, VPAS e SBR com algoritmos lineares nos domínios de tempo e frequência, e não-lineares (entropia amostral- SampEn).

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 Seleção dos voluntários estudados

O presente estudo, de natureza retrospectiva, avaliou (N=255) pacientes com hipótese diagnóstica de SINC e indivíduos saudáveis (controles: N=33), no período de abril de 2011 a maio de 2015. Dos pacientes avaliados, 59 (23%) apresentaram síncope durante o teste da manobra postural passiva (TTP) e 196 (77%) não apresentaram (TTN). Dentre os pacientes com TTP, 16 (27%; 15 mulheres e 1 homem) foram selecionados, com diagnóstico de SINC, como fator isolado seguindo, rigorosamente, os critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes com *Tilt-test* negativo (TTN) (N=196; 77%) também apresentavam achados clínicos indistinguíveis dos com SINC e *Tilt-test* positivo, e se submeteram aos mesmos critérios para estabelecer o diagnóstico de SINC. Dezoito pacientes do grupo TTN (9%; 11 mulheres e 7 homens), foram selecionados obedecendo os critérios de pareamento de idade e características antropométricas com o grupo *Tilt-test* positivo. Trinta e três indivíduos adultos saudáveis, sem história pregressa de síncope, foram inicialmente selecionados (parte prospectiva do estudo) e após anamnese, exame físico e ECG, para excluir qualquer doença silenciosa e confirmação de que não estavam em uso de medicações que pudessem influenciar nos dados coletados, os voluntários realizaram o mesmo protocolo de *Tilt-test*, para investigação de SINC, em que foram submetidos os grupos TTP e TTN. Sete indivíduos saudáveis (21%) referiram sintomas (pródromos) durante o *Tilt-test*, típicos da SINC, seguidos de alterações hemodinâmicas semelhantes aos da SINC, e não foram incluídos na amostra pelos critérios de exclusão. Vinte e seis deles (79%) apresentaram *Tilt-test* negativo; entretanto, após pareamento por idade, peso, altura e IMC com os grupos de SINC (*Tilt-test* positivo e *Tilt-test* negativo), e adequação, quanto à qualidade da relação sinal/ruído e da estacionaridade das séries temporais, apenas 17 indivíduos foram selecionados para compor o grupo controle (12 mulheres e 5 homens).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo do Comitê de Ética do HC-FMRP-USP, sob número do processo HCRP nº 14423/2010.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram determinados como critérios de inclusão para os pacientes estudados os seguintes itens:

- História clínica típica de SINC.
- Dois ou mais episódios de síncope, com ou sem pródromos, na posição vertical ou sentada.
- Os pródromos, quando presentes, deverão ser típicos da SINC, como escurecimento visual, tontura, sudorese, náusea, vômito e taquicardia, antecedendo à perda da consciência e do controle motor.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram:

- História Clínica, exame físico e resultado do ECG convencional de 12 derivações (realizados na semana anterior a realização da MPP) que fossem compatíveis com o diagnóstico de doenças como: cardiopatia estrutural, arritmias e infarto do miocárdio prévio, hipotensão postural, doença neurológica, e metabólica ou de outra natureza, que pudessem apresentar síncope de outra etiologia.
- Prontuário médico com dados incompletos como peso ou altura, presença de comorbidades, que podem apresentar outros tipos de síncope (ex. doença de Chagas, epilepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibromialgia, diabetes melitos tipo I e II), arritmias descritas no prontuário através de ECG, ou laudo do *Holter* (ex: fibrilação atrial, bloqueio átrio-ventricular, bloqueios do feixe de His).
- Pacientes com suspeita clínica de síndrome postural ortostática taquicardizante (*POTS*).
- Uso contínuo de medicações que interferissem no teste.
- Excluir pacientes com SINC associada à causa emocional e/ou com associação de outros sintomas, nas crises espontâneas ou durante a realização da MPP: fobias, dor...
- Apresentar síncope com tempo menor ou igual a 15 minutos de ortostatismo.
- Sinal com ruídos /ou artefatos de captação nos traçados.

Dentre os critérios de exclusão que mais desqualificaram os pacientes foram: alterações eletrocardiográficas anormais, presença de comorbidades e o uso contínuo de medicações que poderiam modificar as respostas cardiovasculares ao *Tilt-test*, e facilitar ou dificultar a sua positivação à manobra postural passiva (MPP).

A Tabela 1 mostra as características clínicas, antropométricas, idade e gênero nos pacientes com história sugestiva de SINC (grupos TTP e TTN) e nos indivíduos saudáveis (grupo controle).

Tabela 1: Características dos grupos estudados.

Características		GRUPO TTP	GRUPO TTN	GRUPO CONTROLE	p valor
Número de pacientes		16	18	17	
Gênero masculino	n (%)	1 (6,2%)	7 (38,9%)	5 (29,4%)	
Gênero feminino	n (%)	15 (93,8%)	11 (61,1%)	12 (70,6%)	
Idade (anos)	Média ± DP	23,6 ± 12,4	27,2 ± 13,7	26,5 ± 3,4	0,11
Peso (Kg)	Média ± DP	60,9 ± 9,7	69,9 ± 13,0	69,2 ± 13,7	0,09
Altura (m)	Média ± DP	1,63 ± 0,05	1,65 ± 0,1	1,69 ± 0,09	0,12
IMC (Kg/m ²)	Média ± DP	22,8 ± 2,9	25,6 ± 4,1	24,0 ± 4,1	0,15

4.2 Manobra Postural Passiva (MPP) – *Tilt-test*

Teste realizado com metodologia não invasiva, com as seguintes variáveis sendo obtidas e analisadas em tempo real: ECG de superfície, FC instantânea (cardiotacômetro), movimentos respiratórios e pressão arterial (PA) sistêmica pelo método auscultatório e por um sensor pletismográfico (Finometer PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda). O Protocolo da MPP consistiu de 3 fases: 1- Pré *Tilt*: nessa fase o paciente permanecia em posição horizontal (PH) supina numa mesa basculante, com apoio para os pés, por 20 min, para medida dos parâmetros basais; 2- *Tilt-test*: a mesa era inclinada a 70° (*head-up tilting*), na

posição vertical, em menos de 10 segundos, com duração máxima de 45 min; e interrupção do teste imediatamente caso o paciente atingisse os critérios de positividade do exame. Nessa circunstância, procedia-se ao rápido posicionamento da mesa na posição horizontal ou para a posição de *Trendelenburg*, quando necessário, por um período de 5 minutos ou até a recuperação completa do paciente; 3- *Pós-Tilt*: nessa fase do exame o paciente retornava a posição horizontal, e as variáveis continuavam a ser registradas e medidas por mais cinco minutos (FITZPATRICK et al., 1991; BRIGNOLE et al., 2001).

Durante o transcorrer de todo exame o paciente era orientado a permanecer relaxado, sem movimentar os membros inferiores e a evitar conversar durante o protocolo experimental. Na posição supina, a PA foi medida por método auscultatório com esfigmomanômetro, em intervalos de 5 minutos; após a mudança postural passiva, a PA foi medida a cada minuto por um período de 5 minutos, e posteriormente em intervalos de 5 minutos, ou no caso de o paciente referir algum sintoma, e quando o paciente retornava à posição horizontal (*Pós-Tilt*), sua PA era medida a cada minuto por 5 minutos, quando então o exame era finalizado (Figura1).

Figura 1. Imagem do Laboratório de Fisiologia do Exercício, Centro de Cardiologia do HCFMRP-USP, ilustrando o procedimento experimental, com o voluntário na fase de ortostase (70°), onde pode-se visualizar o instrumental utilizado no estudo, durante a realização de um *Tilt-test*.

Nas Figuras 2 e 3 observamos o traçado de um indivíduo do grupo controle saudável em resposta ao *Tilt-test* e o traçado de um paciente com *Tilt-test* positivo para SINC com resposta mista, ambos estudados no Centro de Cardiologia FMRP-USP.

Figura 2: Traçado de indivíduo do grupo controle saudável em resposta ao *Tilt-test*, estudado no Centro de Cardiologia FMRP-USP.

Figura 3: Traçado de paciente com *Tilt-test* positivo para SINC com resposta mista, estudado no Centro de Cardiologia FMRP-USP.

4.3 Processamento dos Registros Eletrocardiográficos e de Pressão Arterial

Foram conectados eletrodos adesivos descartáveis para monitorização eletrocardiográfica contínua. Além disso, um sensor pletismográfico (Finometer PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda) posicionado no dedo médio da mão esquerda dos indivíduos, permitia o registro contínuo da PA a cada batimento cardíaco. Foi também instalado um manguito de esfigmomanômetro manual

aneroide, para aferição periódica da PA pelo método auscultatório, e comparação com as medidas de PA obtidas pelo sistema de aquisição batimento a batimento (Finometer PRO). Os arquivos com registros de ECG e PA pulsátil foram inicialmente processados por um programa computacional (Windaq, DATAQ, Akron, Ohio, EUA), capaz de gerar arquivos no formato texto (ASCII). Este processamento permitiu a geração de séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de PAS, além de valores de intervalo cardíaco e FC. O sinal elétrico do ECG foi filtrado (passa-alta: 100 Hz; passa-baixa: 0,5 Hz) e amplificado por um amplificador bioelétrico universal (7754A, Hewlett Packard, Palo Alto, California, EUA) e o sinal da PA foi amplificado pelo sistema integrado Finometer PRO, que amostra os dados a uma frequência de 200 Hz. Em seguida, os sinais do ECG e da PA pulsátil foram processados por um conversor analógico/digital (DI-720, DATAQ Instruments, Akron, Ohio, EUA) e amostrados (1000 Hz por canal) por meio de um programa computacional (Windaq, DATAQ, Akron, Ohio, EUA) instalado em um computador IBM/PC.

4.4 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Sistólica – Método Linear

As séries temporais no presente estudo foram inspecionadas visualmente, e somente após a eliminação de transientes foram utilizadas para análise dos parâmetros hemodinâmicos, VFC (métodos lineares e não lineares), da pressão arterial sistólica (PAS) e cálculo da SBR nos pacientes e grupo controle estudados.

A análise da VFC, no domínio do tempo, foi expressa em valores médios de: iRR (ms) (distância entre duas ondas R sucessivas do ECG) , SD (ms) (medida de dispersão dos dados em torno da média amostral) e RMSSD (ms) (raiz quadrada da media da soma dos quadrados de diferença entre iRR adjacentes). Para análise da VPAS, no domínio do tempo, utilizou-se a média dos valores de PAS (mmHg) e do SD (mmHg).

Os valores de intervalo cardíaco e PAS foram reamostrados em 3Hz (1 valor a cada 333 ms) por interpolação cúbica do tipo *spline*, para regularização do intervalo de tempo entre batimentos. As séries com valores interpolados de intervalo cardíaco

e PAS, foram divididas em segmentos com 512 valores cada, com sobreposição de 50% (Protocolo de Welch).

A análise da VFC, no domínio da frequência, foi realizada utilizando-se a *Transformada Rápida de Fourier*, após janelamento do tipo Hanning. Os espectros de intervalo cardíaco foram integrados em bandas de baixa (LF: 0,04 - 0,15 Hz) e alta frequência (HF: 0,15 - 0,50 Hz), enquanto que os espectros de PAS foram integrados somente na banda de baixa frequência (LF: 0,04 - 0,15 Hz). Para realizar a análise da VFC no domínio da frequência, os componentes de LF e HF foram apresentados em potências e unidades normalizadas (LF un e HF un) e absolutas (ms^2). As unidades normalizadas correspondem ao percentual de cada um dos componentes, em relação ao valor da potência total subtraída do componente de muito baixa frequência. Esses componentes também foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência (razão LF/HF), que é um parâmetro que quantifica o balanço simpato-vagal. Para análise da PAS, utilizou-se a média dos valores da potência da banda de LF em unidades absolutas (mmHg^2).

Os valores das variáveis para análise da VFC e VPAS, nos domínios do tempo e frequência, foram coletados na posição horizontal supina e vertical e selecionados por trechos entre 1000 e 1500 pontos do iRR; este último, no grupo positivo, foi selecionado após o transiente da mudança postural e antes do início das modificações das variáveis nas fases iniciais da síncope, de modo a obedecer ao critério de estacionariedade do sinal. Deve ser mencionado, que nos casos de *Tilt-test* negativo e grupo controle, os trechos entre 1000 e 1500 pontos do iRR foram selecionados aproximadamente no mesmo intervalo de tempo que os grupo TTP, para os estudos da VFC, da VPAS, da SBR e da entropia, apesar de ter durado 45 minutos.

A análise da VFC e VPAS foram realizadas por um programa computacional específico (CardioSeries v2.4 - <http://sites.google.com/site/cardioseries>), que processa séries temporais, batimento-a-batimento, de variáveis cardiovasculares.

4.5 Análise da Sensibilidade Barorreflexa (SBR)

A SBR foi avaliada no domínio do tempo por meio do *Método da Sequência*. Utilizando-se um programa computacional (CardioSeries v2.4 - <http://sites.google.com/site/cardioseries>).

Para detecção das alterações da PAS e do IP foram utilizados os limiares de 0 mmHg e 0 ms, respectivamente. Após detecção de uma rampa de PAS (sequência de três ou mais batimentos nos quais aumentos ou reduções progressivas da PAS foram acompanhados, ou não, de aumentos ou reduções do IP), o programa computacional buscava por alterações no IP sem mudança de qualquer intervalo, ou seja, *delay* de zero batimentos. Uma sequência barorreflexa só foi utilizada quando o coeficiente de correlação (r), entre os valores de PAS e IP, foi maior ou igual a 0,8. A SBR foi determinada a partir da média da inclinação da reta da regressão linear entre os valores de PAS e IP de cada sequência encontrada. Além disso, para cada período selecionado para análise foi calculado o Índice de Efetividade do Barorreflexo (BEI). O BEI é definido como a razão entre o número total de sequências de barorreflexo detectadas e o número total de rampas de PAS encontradas.

4.6 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca – Método não Linear

4.6.1 Medidas de Entropia – Entropia Amostral (SampEn)

As entropias representam modelos logarítmicos com índices para avaliar a regularidade/irregularidade (aleatoriedade) das flutuações das séries temporais dos sinais, como por exemplo, os intervalos entre os batimentos cardíacos, possibilitando quantificar o respectivo grau de complexidade. A Entropia Amostral (SampEn), quantifica a probabilidade condicional de que duas sequências de m pontos que são semelhantes (a menos um fator de tolerância r) continuem semelhantes com a inclusão de um ponto consecutivo. Ela é calculada pelo “log.” natural negativo da

probabilidade condicional de duas sequências de valores de iRR similares, de “m” pontos, continuarem similares no próximo valor sucessivo da série “m+1”(Voss *et al.*, 2009).

Para a definição dos parâmetros m e r os autores comentam que $m = 2$ é a mais indicada por ser melhor que $m = 1$ e pelo fato de que $m > 2$ produz probabilidades condicionais pobres na maioria das vezes. Com isso, para $m = 2$ e séries temporais em torno de $N = 1000$ pontos, a escolha de r entre 10% e 20% do desvio padrão da série produziria uma validade estatística razoável. Para valores de r muito pequenos, as probabilidades condicionais são também muito pobres, enquanto que para r muito grande, muitos detalhes do sistema são perdidos. Além disso, para desprezar uma contribuição significativa de ruídos é preciso escolher valores de r maiores que o ruído. As principais diferenças da entropia aproximada para a entropia amostral são duas. A primeira é que na SampEn não há mais a contagem da própria ocorrência de um padrão, a segunda é que a equação não está mais baseada na soma de logaritmos, mas no logaritmo de uma divisão. (PINCUS *et al.*, 1994)

A equação pode ser descrita como:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \frac{A}{B}$$

No qual, A e B são as contagens de padrões similares presentes na série com tamanhos $m + 1$ e m , respectivamente, respeitando o espaço de busca da série de 1 a $N - m$ para ambos os valores de m

A Entropia Amostral foi calculada utilizando-se o programa computacional JBioS (Biomedical Signal Analysis for Java - <http://dcm.ffclrp.usp.br/csim/jbios/?p=download>).

4.7 Análise Estatística

Os dados dos parâmetros estudados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Foram comparados na análise intragrupo, nos grupos positivo, negativo e controle, dois momentos (Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope), por meio da análise

do teste não paramétrico de *Wilcoxon* para variáveis pareadas. As comparações intergrupos, *Tilt-test* positivo, negativo e grupo controle também foram realizadas nos mesmos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope, utilizando-se os testes não paramétricos de *Kruskal-Wallis*, para as amostras não pareadas, com pós-teste de *Dunn*. O nível de significância estatística foi de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 Características Gerais

Foram estudados 51 indivíduos divididos em 3 grupos, sendo 16 do grupo *Tilt-test* positivo (TTP), 18 do grupo *Tilt-test* negativo (TTN) e 17 do grupo controle saudável. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TTP, TTN e Controle para as variáveis: Idade (anos), Peso (kg), Altura (m) e IMC (kg/m²) (Tabela 1). No grupo positivo (TTP) para síncope neurocardiogênica, após a realização do *Tilt-test*, foram observadas 12 síncope do tipo mista, 3 cardioinibitórias e 1 vasodepressora, além disso, o tempo médio para o aparecimento da SINC nesse grupo durante a manobra postural passiva foi de $32 \pm 9,5$ minutos (Tabela 2). Também não foram encontradas diferenças significantes entre os 3 grupos estudados para as variáveis: Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC) e Frequência Respiratória (FR) nos momentos Pré-*Tilt* e *Tilt* (pré-síncope) (Tabelas 3 e 4). Na Tabela 5 observamos os pródromos (sinais e sintomas) dos pacientes do grupo TTP no momento da ortostase durante a realização do *Tilt-test*.

Tabela 2. Exames positivos para síncope neurocardiogênica subdivididos segundo o tipo de positividade e tempo para positividade (tempo para aparecimento da síncope) durante o *Tilt-test*.

Tipo de Positivção		TTP
Mista	n (%)	12 (75%)
Vasodepressora	n (%)	1 (6%)
Cardioinibitória	n (%)	3 (19%)
TOTAL		16
Tempo de Positivção (minutos) Média $\pm$ DP		32 $\pm$ 9,5

TTP = *Tilt-test* positivo.

Tabela 3. Valores de PAS, PAD, FC e FR na fase Pré-*Tilt* (5° minuto ao 20° minuto) nos grupos estudados.

VARIÁVEIS	TTP (Média ± DP)	TTN (Média ± DP)	CONTROLE (Média ± DP)	p valor
PAS - mmHg	107,1 ± 13	113,2 ± 11,6	112,4 ± 8,1	0,32
PAD - mmHg	67,8 ± 8,6	72,7 ± 9,2	68,2 ± 5,2	0,10
FC - bpm	76 ± 15,4	70,7 ± 9,9	65,8 ± 9,6	0,09
FR - irpm	17,8 ± 3,4	17,52 ± 4,6	18,1 ± 1,8	0,47

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca e FR = frequência respiratória; irpm = incursões respiratórias por minuto. TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo, CONTROLE = grupo saudável. $p < 0,05$ para significância estatística.

Tabela 4. Valores de PAS, PAD, FC e FR na fase *Tilt* (pré-síncope) (5° minuto ao 20° minuto - anteriores a síncope) nos grupos estudados.

VARIÁVEIS	TTP (Média ± DP)	TTN (Média ± DP)	CONTROLE (Média ± DP)	p valor
PAS - mmHg	105,8 ± 11,2	114,2 ± 12,9	115,4 ± 9,8	0,06
PAD - mmHg	74,1 ± 10,5	79,5 ± 11,3	71,8 ± 5,7	0,07
FC - bpm	94,8 ± 17,6	86,1 ± 14,2	85,4 ± 10,4	0,18
FR - irpm	17,5 ± 3,1	17,6 ± 3,6	17,0 ± 3,4	0,96

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca e FR = frequência respiratória; irpm = incursões respiratórias por minuto. TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo, CONTROLE = grupo saudável. $p < 0,05$ para significância estatística.

Tabela 5. Sinais e sintomas (pródromos) anteriores à síncope no grupo TTP durante o *Tilt-test*.

PRÓDROMOS	TTP
	n (%)
Mal estar geral	1 (6,25%)
Náusea	1 (6,25%)
Tontura	2 (12,5%)
Sudorese	1 (6,25%)
Turvação visual	1 (6,25%)
Mal estar geral/ Náusea	2 (12,5%)
Mal estar geral/ Tontura	4 (25,%)
Mal estar geral/ Turvação visual	3 (18,75%)
Sem sintomas	1 (6,25%)
TOTAL	16

TTP = *Tilt-test* positivo.

5.2 Análise Linear e não Linear da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Na análise da variabilidade da FC por meio de métodos lineares no domínio do tempo e domínio da frequência, tanto nos momentos *Pré-Tilt* quanto *Tilt* pré-síncope, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TTP, TTN e Controle para as variáveis: Mean-iRR(ms), SD-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un) (ms^2), HF(un) (ms^2) e LF/HF (Tabelas 6 e 7). Além disso, comparando-se os momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* pré-síncope nos grupos TTP, TTN e Controle (análise intra-grupo) observamos diferenças significantes para as variáveis: Mean-iRR(ms), SD-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un), HF(un) (ms^2) e LF/HF (Tabela 8).

Tabela 6. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (média dos iRR, desvio padrão (SD) e RMSSD) e da frequência (LF, HF, LH/HF) por método de análise linear na posição supina (Pré-*Tilt*).

	TTP (Média ± DP)	TTN (Média ± DP)	CONTROLE (Média ± DP)	p valor
ANÁLISE LINEAR				
DOMÍNIO DO TEMPO				
MEAN (ms)	861,39 ± 151,80	869,91 ± 111,59	942,88 ± 122,18	0,139
SD (ms)	64,91 ± 23,97	60,84 ± 15,18	71,84 ± 21,42	0,326
RMSSD (ms)	63,79 ± 34,51	52,79 ± 18,27	70,14 ± 33,69	0,345
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA				
LF (nu)	39,43 ± 9,96	45,33 ± 15,58	40,64 ± 14,37	0,287
HF (nu)	60,56 ± 9,96	54,66 ± 15,58	59,35 ± 14,37	0,287
LF (ms²)	966,33 ± 613, 45	903,48 ± 558,04	1191,03 ± 790,50	0,560
HF (ms²)	1845,89 ± 2231,2	1157,06 ± 1002,6	2115 ± 1865,9	0,251
LF/HF	0,75 ± 0,33	1,10 ± 0,66	0,83 ± 0,45	0,280

TTP = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo e **Controle** = grupo saudável.

Tabela 7. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (média do iRR, desvio padrão (SD) e RMSSD) e da frequência (LF, HF, LH/HF) por método de análise linear na posição vertical (70° - *Tilt*) (pré-síncope).

	TTP (Média ± DP)	TTN (Média ± DP)	CONTROLE (Média ± DP)	p valor
ANÁLISE LINEAR				
DOMÍNIO DO TEMPO				
MEAN (ms)	663,63 ± 134,40	707,91 ± 85,28	692,92 ± 85,79	0,344
SD (ms)	50,50 ± 21,33	47,34 ± 12,92	57,4 ± 19,13	0,235
RMSSD (ms)	30,01 ± 15,69	28,07 ± 5,07	33,89 ± 16,98	0,487
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA				
LF (nu)	63,87 ± 10,13	67,11 ± 12,89	72,29 ± 9,88	0,100
HF (nu)	36,12 ± 10,13	32,88 ± 12,89	27,70 ± 9,88	0,100
LF (ms²)	844,53 ± 812,19	852, 95 ± 677,73	1615,17 ± 1310,1	0,053
HF (ms²)	451,37 ± 470,61	327,79 ± 205,37	626,08 ± 619,56	0, 252
LF/HF	2,20 ± 0,97	3,06 ± 2,45	3,37 ± 1,42	0,080

TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo e Controle = grupo saudável.

Tabela 8. Análise intra-grupo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência por método de análise linear nos momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* (pré-síncope).

VARIÁVEIS	<i>Pré-Tilt</i> (Média ± DP)	<i>Tilt</i> (Média ± DP)	p valor
TTP			
DOMÍNIO DO TEMPO			
MEAN (ms)	861,39 ± 151,80	663,63 ± 134,40	0,0001*
SD (ms)	64,91 ± 23,97	50,50 ± 21,33	0,0021*
RMSSD (ms)	63,79 ± 34,51	30,01 ± 15,69	0,0001*
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA			
LF (un)	39,43 ± 9,96	63,87 ± 10,13	0,0001*
HF (un)	60,56 ± 9,96	36,12 ± 10,13	0,0001*
LF (ms ²)	966,33 ± 613,45	844,53 ± 812,19	0,1439
HF (ms ²)	1845,89 ± 2231,2	451,37 ± 470,61	0,0002*
LF/HF	0,75 ± 0,33	2,20 ± 0,97	0,0001*
TTN			
DOMÍNIO DO TEMPO			
MEAN (ms)	869,91 ± 111,59	707,91 ± 85,28	0,0001*
SD (ms)	60,84 ± 15,18	47,34 ± 12,92	0,0008*
RMSSD (ms)	52,79 ± 18,27	28,07 ± 5,07	0,0001*
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA			
LF (un)	45,33 ± 15,58	67,11 ± 12,89	0,0001*
HF (un)	54,66 ± 15,58	32,88 ± 12,89	0,0001*
LF (ms ²)	903,48 ± 558,04	852,95 ± 677,73	0,9323
HF (ms ²)	1157,06 ± 1002,6	327,79 ± 205,37	0,0001*
LF/HF	1,10 ± 0,66	3,06 ± 2,45	0,0001*
CONTROLE			
DOMÍNIO DO TEMPO			
MEAN (ms)	942,88 ± 122,18	692,92 ± 85,79	0,0001*
SD (ms)	71,84 ± 21,42	57,4 ± 19,13	0,0032*
RMSSD (ms)	70,14 ± 33,69	33,89 ± 16,98	0,0001*
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA			
LF (un)	40,64 ± 14,37	72,29 ± 9,88	0,0001*
HF (un)	59,35 ± 14,37	27,70 ± 9,88	0,0001*
LF (ms ²)	1191,03 ± 790,50	1615,17 ± 1310,10	0,0505
HF (ms ²)	2115,42 ± 1865,90	626,08 ± 619,56	0,0001*
LF/HF	0,83 ± 0,45	3,37 ± 1,42	0,0001*

TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo, **CONTROLE** = grupo saudável. *p<0,05 para significância estatística.

A Figura 4 evidencia os resultados da análise da variabilidade da FC por meio de métodos não lineares de entropia amostral (SampEn). Foram comparados os grupos TTP, TTN e Controle nas fases *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP, TTN e Controle nas fases *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Quanto a análise intra-grupo, não foram encontradas nos grupos TTN e TTP diferenças estatisticamente significantes entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* pré-síncope ($2,11 \pm 0,29$ vs $1,98 \pm 0,27$, $p = 0,063$) ($2,18 \pm 0,32$ vs $1,89 \pm 0,34$, $p = 0,065$), respectivamente. Contudo, no grupo Controle, houve redução significativa dos valores entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($2,19 \pm 0,40$ vs $1,68 \pm 0,50$, $p = 0,001$).

Figura 4. Entropia Amostral (SampEn) nos grupos **TTP** = *Tilt*-test positivo, **TTN** = *Tilt*- test negativo e **Controle** nos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* (pré-síncope).

5.3 Análise Linear da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Sensibilidade Barorreflexa (SBR)

A Figura 5 evidencia a média dos valores da PAS (mmHg), no domínio do tempo, nos grupos TTP, TTN e grupo Controle em dois momentos: *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Quando comparados os três grupos (TTP, TTN e Controle) não foram encontradas diferenças tanto nas fases *Pré-Tilt*, quanto *Tilt* pré-síncope. Além disso, na análise intragrupo não houve diferença estatística quando comparamos as fases

Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope para os grupos TTP, TTN e Controle (TTP: $128,83 \pm 14,32$ vs $122,70 \pm 20,80$ mmHg $p = 0,065$; TTN: $126,98 \pm 13,86$ vs $125,48 \pm 16,15$ mmHg $p = 0,93$; Controle: $122,20 \pm 8,58$ vs $124,36 \pm 12,33$ mmHg $p = 0,377$).

Figura 5. Média da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo, **TTN** = *Tilt-test* negativo e grupo **Controle** nos momentos Pré-*Tilt* e *Tilt* (pré-síncope).

A Figura 6 mostra o desvio padrão da PAS (mmHg) no domínio do tempo. Foram comparados os grupos TTP, TTN e Controle nos momentos Pré-*Tilt* e *Tilt* pré-síncope e não foram encontradas diferenças estatísticas significantes comparando os três grupos nas fases Pré-*Tilt* pré-síncope. Foi observado maior valor, estatisticamente significativo, do desvio padrão da PAS no grupo Controle, comparativamente ao TTN na fase *Tilt* pré-síncope ($8,84 \pm 1,45$ vs $6,38 \pm 1,87$ mmHg, $p = 0,0041$). No grupo TTN, não foram observadas diferenças quando comparados momentos Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope. Nos grupos TTP e Controle foram observados aumentos, quando comparadas as fases Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope ($5,99 \pm 1,93$ vs $7,90 \pm 2,63$ mmHg, $p = 0,0015$) e ($5,98 \pm 1,78$ vs $8,84 \pm 1,45$ mmHg, $p < 0,001$), respectivamente.

Figura 6. Desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo, **TTN** = *Tilt-test* negativo e **Controle** nos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* (pré-síncope).

A Figura 7 mostra a potência da banda de LF em unidades absolutas (mmHg^2) do espectro da PAS no domínio da frequência. Foram comparados os grupos TTP, TTN e Controle nos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Não foram encontradas diferenças estatísticas quando comparados os grupos TTP, TTN e Controle no momento *Pré-Tilt*. Houve em ambos os grupos (TTP, TTN e Controle) aumento significativo do LF-PAS, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* pré-síncope (TTP: $6,72 \pm 5,67$ vs $13,03 \pm 10,759 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,001$; TTN: $7,25 \pm 4,22$ vs $13,42 \pm 8,62 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,013$; Controle: $5,99 \pm 2,20$ vs $23,07 \pm 6,26 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,0001$). Além disso, evidenciaram-se maiores valores, estatisticamente significantes, quando comparamos os grupos Controle vs TTP no momento *Tilt* pré-síncope ($23,07 \pm 6,26$ vs $13,03 \pm 10,59 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$) e Controle vs TTN no momento *Tilt* pré-síncope ($23,07 \pm 6,26$ vs $13,42 \pm 8,62 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$).

Figura 7. Potência da banda de LF (mmHg²) do espectro da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo, **TTN** = *Tilt-test* negativo e **Controle** nos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* (pré-síncope).

As Figuras 8 e 9 representam os resultados da sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg) e o índice de efetividade do barorreflexo (BEI) respectivamente. A Figura 8 nos mostra a sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg). Foram comparados os grupos TTP, TTN e Controle nos momentos *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP, TTN e Controle para a fase *Pré-Tilt* e também para a fase *Tilt* pré-síncope. Houve em todos os grupos redução significativa da SBR, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* pré-síncope (TTP: $30,22 \pm 15,67$ vs $13,16 \pm 6,08$ ms/mmHg, $p < 0,0001$; TTN: $22,98 \pm 11,23$ vs $11,55 \pm 3,34$ ms/mmHg, $p < 0,0001$; e Controle: $26,75 \pm 6,94$ vs $12,25 \pm 3,88$ ms/mmHg, $p < 0,0001$).

Figura 8. Sensibilidade barorreflexa (SBR, ms/mmHg) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo, **TTN** = *Tilt-test* negativo e **Controle** nos momentos Pré-*Tilt* e *Tilt* (pré-síncope).

A Figura 9 evidencia os resultados da efetividade do barorreflexo (BEI). Foram comparados os grupos TTP, TTN e Controle nas fases Pré-*Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP, TTN e Controle nas fases Pré- *Tilt* e *Tilt* pré-síncope. Na análise intragrupo ,não foram encontradas diferenças estatísticas entre as fases Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope ($0,49 \pm 0,17$ vs $0,45 \pm 0,14$, $p = 0,15$) . Contudo, no grupo TTP e Controle, houve redução significativa dos valores entre as fases Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope ($0,50 \pm 0,15$ vs $0,40 \pm 0,13$, $p = 0,033$) e ($0,54 \pm 0,07$ vs $0,46 \pm 0,16$, $p = 0,030$), respectivamente.

Figura 9. Índice de efetividade do barorreflexo (BEI) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo, **TTN** = *Tilt-test* negativo e **Controle** nos momentos Pré-Tilt e Tilt (pré-síncope).

6. DISCUSSÃO

A presente análise mostrou que a seleção rigorosa dos pacientes, com base nos critérios de inclusão e exclusão anteriormente referidos, reduziu substancialmente o número de pacientes incluídos no estudo; de 255 pacientes, foram selecionados 34 (*Tilt-test* positivo e negativo), além disso, de 33 indivíduos saudáveis do grupo controle foram selecionados 17. Observou-se que a metodologia do estudo, sem o uso associado de drogas provocativas de síncope (nitratos e isoprenalina), por ser de natureza fisiológica, eliminou a presença de outros fatores, como medicações que poderiam modificar as respostas autonômicas dos parâmetros cardiovasculares dos testes autonômicos usados. No grupo controle, assim como no grupo *Tilt-test* positivo e negativo a seleção incluiu realização de ECG de 12 derivações, consulta com cardiologista que realizou o exame físico (ausculta pulmonar, medidas da pressão arterial nas posições horizontal supina e vertical) e ainda responderam a um questionário com abordagem de história prévia de síncope, patologias, uso contínuo de medicações, tabagismo e atividade física. Deve ser mencionado que poucos trabalhos existentes na literatura usaram critérios de inclusão e exclusão rigorosos na seleção de controles saudáveis e de pacientes com diagnóstico de SINC como doença isolada e sem fatores de confundimento (NOVAK et al., 1996; FREITAS et al., 1999; BONDANELLI et al., 2003; LONGIN et al., 2008; AKCABOY et al., 2011; VALLEJO et al., 2015).

Quanto à influência do sexo na presença da SINC, os resultados da MPP confirmam a predominância de testes positivos no gênero feminino (93,8%); estes achados coincidem com a maioria dos estudos realizados por outros pesquisadores (LUDWIG and CONVERTINO, 1994; GANZEBOOM et al., 2006; LONGIN et al., 2008; AKCABOY et al., 2011; SCHROEDER et al., 2011; VALLEJO et al., 2015). GANZEBOOM, 2006, em seu estudo de incidência de síncope na população, analisou 549 indivíduos e mostrou que houve SINC em 190 sujeitos (35%); dentre esses, 113 indivíduos representavam o sexo feminino (41%) e 77 o sexo masculino (28%), sendo essa diferença estatisticamente significativa (GANZEBOOM et al., 2006). FU, 2004, sugere que essa diferença entre o sexo feminino e o masculino

possa ser explicada por uma diminuição no enchimento das câmaras cardíacas nas mulheres durante o período de ortostase (FU et al., 2004). No entanto, a razão da alta incidência de síncope em mulheres jovens ainda precisa ser melhor estudada.

No que se refere à idade dos pacientes estudados, a literatura mostra que os indivíduos jovens apresentam SINC de forma clássica e típica, enquanto em crianças e indivíduos de meia idade e idosos, ela aparece de forma atípica na maioria das vezes (ALBONI, 2015). Ainda no estudo de GANZEBOOM, 2006, com relação à idade ele, ele conclui que a maior parte dos episódios de SINC no curso da vida ocorre nas idades entre 15 e 35 anos. O presente estudo mostrou valores médios de idade entre 23 e 27 anos, nos grupos TTP e TTN, o que está de acordo com a literatura, e confirma uma maior incidência de SINC em indivíduos mais jovens, sem outras patologias associadas (LONGIN et al., 2008; ROMME et al., 2008; FOLINO et al., 2010).

Quanto à relação dos fatores antropométricos, ou seja, peso, altura, IMC como predisponentes ou não da SINC, os estudos são poucos e discordantes. Alguns autores consideram que os referidos fatores não influenciem a prevalência da SNC, enquanto outros referem que a maior estatura favoreça o aparecimento desta síndrome; como facilitadores, também têm sido relatados, a redução do peso corporal e de seu índice de massa (LUDWIG and CONVERTINO, 1994; BONDANELLI et al., 2003; DING et al., 2008; SCHROEDER et al., 2011). A constatação de que, no presente estudo, os grupos *Tilt-test* positivo, negativo e controle não tenham apresentado diferenças de idade altura, peso e índice de massa corporal, assume uma grande importância; isto porque, a comparação dos demais parâmetros irão abranger os três grupos que se diferem, apenas, quanto à presença ou não de síncope induzida em laboratório pelo *Tilt-test*.

O tipo de SINC pode ser classificado de acordo com as respostas encontradas no *Tilt-test*. Corroborando com a literatura, indiscutivelmente, a grande maioria dos eventos de síncope apresenta-se na forma mista (WU CHEN et al., 2002; EVRENGUL et al., 2006; MOYA et al., 2009; AKCABOY et al., 2011). No estudo de BRONCHTEIN, 2008, com relação à classificação do tipo de SINC, os seguintes resultados, em indivíduos com menos de 60 anos, foram: dos 68 exames

positivos para SINC, todos com utilização de dinitrato de isossorbida 1,25mg sublingual, o autor encontrou 33 (48,5%) de forma mista, 15 (22%) vasodepressora e 6 (8,8%) cardioinibitória (BRONCHTEIN et al., 2008). Estudo de KOCHIADAKIS, 2004, analisou as repostas do *Tilt-test* em diversos grupos etários e constatou que as respostas cardioinibitória e mista eram mais comuns em jovens, enquanto a resposta vasodepressora predominava nos indivíduos idosos (KOCHIADAKIS et al., 2004). Em nosso estudo 12 pacientes (75%) apresentaram SINC mista, sendo o restante vasodepressora (6%) e cardioinibitória (19%).

Com base nos estudos pioneiros de KENNY, 1986, e FITZPATRICK, 1991 foi sugerido que a duração total do exame fosse de 45 minutos, calculado a partir de média de positividade acrescida de dois desvios-padrão; neste estudo o tempo médio de positividade do exame, ou seja, tempo entre o início da mudança postural, da posição supina para ortostase, e a perda da consciência que foi de $32 \pm 9,5$ minutos (KENNY et al., 1986; FITZPATRICK et al., 1991). Um estudo realizado recentemente mostrou resultado semelhante ao nosso estudo: 42 indivíduos de um total de 105 avaliados com *Tilt-test* positivo apresentaram tempo de positividade médio de $33,4 \pm 5,4$ minutos (KLEMENC and STRUMBELJ, 2015). Entretanto, no trabalho de WU CHEN, 2002, em que foram estudados 123 indivíduos adultos com MPP positiva para SINC, observou-se que o tempo médio de síncope foi de $17,68 \pm 10,31$ minutos, incluindo pacientes de ambos os sexos, sem uso de drogas vasoativas. O trabalho de EVRENGUL, 2006, que incluiu 27 crianças com diagnóstico de síncope neurocardiogênica e idade média de 13 anos apresentou um tempo médio de positividade de aproximadamente $22,3 \pm 5,4$ minutos, sem uso de droga vasoativa (EVRENGUL et al., 2006). Em outro estudo, dos 22 pacientes com SINC espontânea, 13 deles apresentaram síncope após $15,5 \pm 2,7$ minutos de exame (BONDANELLI et al., 2003). Exames de *Tilt-test* em que há administração de drogas vasoativas (isoproterenol, nitrato) tendem a ter um tempo de positividade menor como descreve PARRY, 2008 em seu trabalho de revisão (PARRY et al., 2008). No presente estudo, o valor médio de positividade da síncope pode estar superestimado, porque vários casos (21 pacientes) com SINC foram excluídos por apresentar duração do *Tilt-test* menor ou igual a 15 minutos, e os sinais dos parâmetros não

estavam em estacionariedade para garantir uma análise fidedigna. Essas diferenças de tempo de positividade entre os estudos na literatura podem ser explicadas por existir uma grande diversidade de fatores como idade, sexo, características antropométricas e inclusão de pacientes com diversas patologias e que tomam diferentes tipos de medicações.

Quanto aos pródromos, o estudo de GUIDA, 2009, evidenciou que 60% deles foram: turvação visual seguida de náusea (40%) e fadiga (38%) (GUIDA et al., 2009). O estudo de ALBONI, 2015, também evidenciou que quando presente, o sintoma mais comum é a turvação visual (27-68%), seguido de fadiga (23-68%), palidez (24-82%), náusea (13-60%) e palpitação (10-37%), sendo que muitos pacientes apresentam dois ou mais sintomas (ALBONI, 2015). No nosso estudo também observamos uma associação de sintomas; na maioria das vezes os pacientes do grupo TTP referiram mal estar geral associado à tontura, turvação visual e náusea (56,25%).

Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico e/ou laboratorial de SINC, cabe ao médico explicar ao paciente que, trata-se de uma síndrome que não altera a expectativa de vida (WIELING et al., 2003; WIELING et al., 2004). A literatura reporta que, orientações de como evitar fatores desencadeantes e o reconhecimento de sintomas prodrômicos são determinantes para uma melhor evolução e promovem por si só a diminuição da recorrência da SINC (WIELING et al., 2004; KREDIET et al., 2008) e da positividade dela na MPP de até 10 vezes (FENTON et al., 2000).

Outros achados de nosso estudo, que estão em consonância com os de outros autores são: nos 3 grupos estudados, não ocorreram diferenças significativas nos valores absolutos médios de FC, PAS, PAD e Frequência respiratória (FR) tanto na fase *Pré-Tilt* (posição horizontal supina - 5º minuto ao 20º minuto), como na fase do *Tilt-test* pré-síncope (posição vertical - 5º minuto ao 20º minuto - anteriores a síncope) (SUZUKI et al., 2003; EVRENGUL et al., 2006; FOLINO et al., 2010; FOLINO et al., 2010). Esses achados mostram que nesse intervalo de tempo, na posição vertical, ocorre estabilidade e estacionariedade de várias variáveis, mesmo no grupo que irá eventualmente apresentar positividade na MPP; intervalo que poderia mostrar diferenças entre os grupos estudados, desde que fossem utilizados

métodos com parâmetros de maior acurácia (VFC, VPAS, SBR), como aconteceu no presente estudo. Além disso, a FR está dentro dos padrões de normalidade tanto na posição supina, quanto na vertical nos três grupos estudados (posição supina TTP, TTN e controle - mediana: 18, 15,5 e 18 irpm, respectivamente) (posição vertical TTP, TTN e controle – mediana: 18, 16,5 e 17 irpm, respectivamente), com valores em que a modulação vagal (HF) não é contaminada pelos componentes de LF, atuantes sobre o nódulo sinusal.

Muitos trabalhos têm focado seus estudos na análise da VFC, com objetivo de investigar o papel do sistema nervoso autonômico na patogênese da SINC, utilizando o *Tilt-test* para reprodução em laboratório de um episódio típico de síncope. Os resultados do presente estudo não mostraram diferenças estatisticamente significantes na análise da VFC entre os grupos TTP, TTN e Controle, tanto nos momentos *Pré-Tilt* como *Tilt* pré-síncope, para as variáveis: Média-iRR(ms), desvio padrão-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un) (ms^2), HF(un) (ms^2) e LF/HF. Parece haver concordância entre a maioria dos autores na condição *Pré-Tilt*, com relação ao resultado da análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência em indivíduos saudáveis e naqueles com história de SINC com *Tilt-test* positivo e negativo na posição horizontal em repouso. Por consequência desses achados esses autores admitem, que com esses parâmetros a MPP possa não ajudar na avaliação de pacientes com suspeita de SINC (LIPSITZ et al., 1990; MORILLO et al., 1994; KOCHIADAKIS et al., 1997; TOPCU and AKALIN, 2010; TURK et al., 2010; KLEMENC and STRUMBELJ, 2015). Por isso, constitui-se um achado isolado, o de BECHIR, 2003, e LONGIN, 2008 (BECHIR et al., 2003; LONGIN et al., 2008). O estudo de BECHIR documentou no *Pré-Tilt*, ser a atividade simpática na posição horizontal, em portadores de síncope, maior do que a encontrada em indivíduos do grupo controle, sugerindo que uma disfunção do balanço autonômico basal também participaria da fisiopatologia dessa síndrome (BECHIR et al., 2003). Resultado semelhante também foi evidenciado por LONGIN, 2008, que avaliou 55 crianças e adolescentes com idades entre 5 e 15 anos com SINC e um grupo controle saudável de 77 indivíduos pareados por idade. O estudo documentou na posição horizontal diferenças significativas entre os dois grupos na análise da VFC; particularmente,

foram observados valores mais altos nas variáveis LF e LF/HF, quando comparados os grupos SINC vs Controle saudável, sugerindo que nas crianças e adolescentes com SINC haveria uma elevação crônica do tônus simpático. Entretanto, o referido autor relata não poder afirmar com os achados de seu trabalho se essas alterações crônicas no tônus simpático no período basal são o efeito causal ou o resultado, possivelmente, de outros fatores, como o estresse psicológico, devido ao temor de apresentar as síncope (LONGIN et al., 2008).

No momento *Tilt* pré-síncope, os resultados encontrados pelos estudos da VFC são muito discordantes ao longo dos anos; eles diferem muitas vezes em razão da metodologia utilizada na realização do *Tilt-test* (mudança súbita de postura (menor que 10 segundos) vs mudança lenta (maior que 10 segundos); mudança de 0° para 60°-70° vs mudança progressiva a cada 15° até 90°; mesa de *Tilt* com sustentação do paciente com suporte nos pés vs com selim), na caracterização da amostra selecionada (comparações entre grupos com SINC e *Tilt-test* positivo vs Saudáveis; grupos com história sugestiva de SINC *Tilt-test* positivo vs *Tilt-test* negativo e comparações entre os três grupos), com ou sem medicações e comorbidades, e, no tipo de análise utilizada nos domínios do tempo e da frequência (métodos paramétricos vs não-paramétricos; valores de potência espectral expressa em valores absolutos e / ou normalizados. Nesses estudos a análise da VFC ocorre em diferentes momentos (nos primeiros 5 minutos da mudança de postura, anteriores ao início dos sintomas prodrômicos ou do início da síncope). Por outro lado, alguns estudos analisam trechos de curta duração da VFC (256 ao invés de 512 pontos como recomendado); o que corrobora para a diversidade dos resultados entre os autores (LAGI et al., 1996; STEWART et al., 1996; KOCHIADAKIS et al., 1997; FURLAN et al., 1998; JARDINE et al., 1998; KOCHIADAKIS et al., 1998; FREITAS et al., 1999; KOUAKAM et al., 1999; PICCIRILLO et al., 2004; SHIM et al., 2014).

KOCHIADAKIS, 1998, defende a idéia de que pacientes com SINC não possuem a mesma estabilidade autonômica encontrada em indivíduos saudáveis; sendo assim, eles sofrem flutuações periódicas na atividade parassimpática e isso os faz mais susceptíveis aos episódios sincopais. Essas flutuações explicariam um

desbalanço na modulação simpato-vagal observada na análise da VFC em resposta ao *Tilt-test* em pacientes com SINC (KOCHIADAKIS et al., 1998). Além disso, KOUKAM, 1999, encontrou na posição vertical um inadequado funcionamento do tônus simpático; ele observou que o balanço simpato-vagal expresso pela razão LF/HF foi 11% menor no grupo *Tilt-test* positivo comparado ao negativo e não houve diferença significativa no HF. Ele ainda acrescenta que o grupo com síncope não possui o mesmo incremento do LF com o *Tilt* comparado ao grupo negativo (KOUAKAM et al., 1999). Esses resultados também corroboram com o estudo de MORILLO, 1994 e KOCHIADAKIS, 1997 (MORILLO et al., 1994; KOCHIADAKIS et al., 1997). Entretanto, em contrapartida, os estudos de TOPCU, 2010 e SEHRA, 1999 relataram predominância da modulação simpática na posição de ortostatismo em crianças com SINC comparado a um grupo controle; nesses artigos houve um aumento da razão LF/HF no grupo com SINC, ou seja, nos pacientes com SINC haveria uma superativação da modulação simpática em momentos anteriores a SINC (SEHRA et al., 1999; TOPCU and AKALIN, 2010). Contudo, ainda há artigos como o de SUZUKI, 2003, que encontrou resultados evidenciando aumento do tônus parassimpático (HF) no grupo com SINC na posição de ortostatismo e LAGI, 1997, documentou uma diminuição do tônus parassimpático com redução dos índices do domínio do tempo (RMSSD, pNN50); eles concluem em seus estudos, que em pacientes com SINC o tônus vagal está alterado quando comparado ao grupo controle (LAGI et al., 1997; SUZUKI et al., 2003).

Ainda sobre os resultados conflitantes da análise da VFC na SINC, LAGI, 1996, estudando 18 adultos jovens com *Tilt-test* positivo para SINC e comparando a um grupo controle com resposta negativa ao *Tilt-test* relatou em momentos anteriores a síncope aumento do iRR, redução da PAS, do LF, LF/HF e aumento da atividade vagal (HF)(LAGI et al., 1996).

Poucos artigos são concordantes com os resultados do nosso estudo na análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência. Ressalte-se, que nesses artigos houve uma seleção criteriosa de inclusão e exclusão na caracterização da amostra (estudo com 3 grupos pareados: TTP, TTN e Grupo Controle), a metodologia do *Tilt-test* também foi semelhante em todos os grupos (grau de

angulação da mesa, tempo total de exame e a não utilização de vasodilatadores para indução de síncope) e mais, a análise dos trechos da VFC ocorreu em momentos anteriores ao início dos sintomas prodrômicos e na síncope (FREITAS et al., 1999; AKCABOY et al., 2011). Por outro lado, nossos resultados são compatíveis com os achados de FUCÁ, 2008; que demonstrou não haver diferença entre as variáveis hemodinâmicas (volume minuto, FC, PA, volume sistólico, resistência vascular sistêmica) nas posições supina e vertical antes do evento sincopal entre indivíduos com SINC e um grupo controle. Este estudo reveste uma grande importância, pois, ambos os grupos estudados estavam em uma faixa etária semelhante ao nosso estudo (FUCÁ et al., 2008).

Além disso, em nossos achados, a análise intra grupo mostrou para os grupos TTP, TTN e Controle, comparando-se os momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* pré-síncope, padrões de respostas com valores estatisticamente significantes para as variáveis: média dos iRR(ms), SD-iRR(ms), RMSSD(ms), LF(un), HF(un) (ms^2) e LF/HF. Essas respostas são fisiológicas e refletem a diminuição da modulação vagal e o aumento da modulação simpática, quando ocorre mudança da postura horizontal para a vertical. Esses achados e a respectiva interpretação coincidem com referências na literatura para indivíduos saudáveis (MONTANO et al., 1994; TASK FORCE TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996; BADILINI et al., 1998) e também, para indivíduos com síncope vasovagal e saudáveis, incluídos como controle (FREITAS et al., 1999).

No contexto desta discussão da VFC na SINC (*Tilt-test* positivo, *Tilt-test* negativo) e em indivíduos saudáveis, é pertinente a pergunta formulada por ALBONI, 2007; a SINC seria realmente uma doença, ou, apenas expressão de uma inadaptação da espécie humana à posição vertical? (ALBONI et al., 2007).

Recentemente, a atenção dos estudos tem se voltado para a análise da VFC por métodos não lineares. Dentre eles, o grau de complexidade da entropia amostral (SampEn) parece ser promissor nas pesquisas envolvendo o sistema cardiovascular (LAKE et al., 2002; VOSS et al., 2009; ALCARAZ and RIETA, 2010). Nossos resultados mostraram não haver diferenças estatísticas entre os três grupos estudados (comparações intergrupos), tanto no momento *Pré-Tilt* quanto *Tilt* pré-

síncope. Esses achados são diferentes dos relatados no estudo de GRAFF, em 2015, que analisou a entropia amostral em um grupo de pacientes, todos com queixa de síncope recorrentes, 20 deles com *Tilt-test* positivo com resposta cardioinibitória e comparou a 30 pacientes com *Tilt-test* negativo. O autor relatou em seus resultados que na posição horizontal o grupo com síncope (*Tilt-test* positivo) apresentou maior valor estatisticamente significativo de SampEn comparada com o grupo sem síncope (*Tilt-test* negativo) e mencionou que uma maior entropia na posição horizontal poderia prever a SINC durante a MPP. A hipótese do autor sugere que o grupo *Tilt-test* negativo teria semelhanças com os controles saudáveis de outros estudos, mas conclui que são necessários novos estudos para validar sua hipótese (GRAFF et al., 2015). No entanto, um recente estudo conduzido por WEIPERT, 2014, mostra que ambas as modulações (simpática e vagal) contribuem para a complexidade da FC e diferentes estados autonômicos (repouso vs atividade física) podem resultar em um mesmo valor de SampEn (WEIPERT et al., 2014).

Estudos prévios reportam que a complexidade do ritmo cardíaco diminui durante a ativação simpática em indivíduos saudáveis (PORTA et al., 2007; TURIANIKOVA et al., 2011). Em seu estudo, PORTA, 2007 observou que os índices de entropia diminuíam com a inclinação da mesa no *Tilt-test*, ou seja, o decréscimo da entropia seria a consequência da ativação simpática que ocorre com a mudança da posição supina para o ortostatismo em indivíduos saudáveis (PORTA et al., 2007). Analisando a mudança de postura (Pré-*Tilt* vs *Tilt* pré-síncope) em cada um dos três grupos do nosso estudo (comparações intragrupos), observamos que somente o grupo controle apresentou menores valores estatisticamente significantes de SampEn com o *Tilt*, o que poderia levar a hipótese de que a complexidade do sistema nos grupos TTP e TTN seria diferente quando comparada ao grupo controle saudável com a mudança de postura e, talvez, essas mudanças sejam tão sutis que não foram documentadas por ferramentas de análise linear da VFC. Entretanto, apesar da importância e relevância dos achados de PORTA, 2007 que mostrou haver em indivíduos saudáveis uma diminuição da complexidade com a mudança de postura, o protocolo por ele utilizado foi diferente do por nós usado; as mudanças de inclinação na posição vertical foram progressivas; com intervalos de 15 graus,

variando de 0° até 90°. Assim, apesar do resultado do trabalho de PORTA, 2007 mostrar semelhança com o nosso grupo controle saudável, não podemos compará-los devido apresentarem metodologias diferentes. Além do mais, PORTA, 2007, não leva em consideração que as mudanças na posição vertical também diminuem a modulação vagal sobre o nódulo sinusal (diminuição do HF em unidades normalizadas e absolutas), como demonstram os estudos da VFC no domínio da frequência em quase todos os trabalhos encontrados na literatura, bem como no presente estudo. Conclui-se, pois, que na posição vertical ocorrem mudanças simultâneas da modulação vagal e simpática, o que impede que a entropia possa ser interpretada como capaz de separar as contribuições dos componentes simpático e vagal na VFC (PORTA et al., 2007).

Atualmente, alguns pesquisadores têm relatado a importância de se estudar as oscilações de pressão arterial e sua variabilidade como um indicador de fatores de risco para desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares e também na mudança de estilo de vida (STEVENSON et al., 2016; TROVATO, 2017).

Em nosso estudo, analisando os valores da pressão arterial absoluta média (medida com manguito) e pela média dos batimentos (obtidas pelo Finometer) observamos que não houve diferença significativa entre os três grupos tanto na posição supina horizontal (*Pré-Tilt-test*) como na vertical (*Tilt-test* pré-síncope) (Tabelas 3 e 4 e Figura 5). Resultados semelhantes também foram encontrados nos estudos de outros autores (FREITAS et al., 1999; SUZUKI et al., 2003; MADDEN and LOCKHART, 2009; LAGI et al., 2011), que submeteram indivíduos com e sem síncope ao *Tilt-test*, e um grupo controle de ambos os sexos, com idades entre 19 e 30 anos; destaque-se, que no estudo de SUZUKI et al, 2003, somente foi observado queda significativa da PAS, no grupo *Tilt-test* positivo, nos últimos 30 segundos que precederam a síncope (SUZUKI et al., 2003). Em contrapartida, estudos realizados por PICCIRILLO, 2004, em indivíduos com SINC, observaram que o *Tilt-test* promoveu numa fase inicial, após a mudança postural, uma resposta hipotensora (PICCIRILLO et al., 2004).

A monitorização da pressão arterial batimento a batimento e a análise da VPAS a longo e a curto prazo abre maiores possibilidades de informações na MPP.

Há hipóteses de que as oscilações da pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 30 mmHg durante o *Tilt-test* seriam marcadores preditivos para desencadear a SINC (HAUSENLOY et al., 2009). Estudo prévio em indivíduos jovens com SINC sugere que ocorra maior modulação no barorreflexo arterial, o que levaria a mudanças na pressão arterial e explicaria as grandes oscilações na pressão e frequência cardíaca durante um episódio de SINC (PITZALIS et al., 2002).

O estudo bem conduzido de FREITAS, 1999, que incluiu indivíduos saudáveis, pacientes com TTP e TTN ambos com história clínica de SINC mostrou não haver tanto nas posições supina quanto vertical diferenças estatísticas entre os grupos na análise do componente LF do espectro de potência da VPAS. O autor relata que os pacientes com e sem SINC não diferem do grupo controle saudável e que o estresse ortostático induzido pelo *Tilt-test* provocou mudanças similares em todas as variáveis (hemodinâmicas e autonômicas) em todos os grupos (FREITAS et al., 1999). Em nosso estudo, analisando os componentes LF do espectro de potência da variabilidade da PAS, que reflete a magnitude da modulação simpática sobre os pequenos vasos arteriais e são dependentes da integridade do barorreflexo, observamos maior valor, estatisticamente significativo do LF-PAS nos indivíduos do grupo controle (comparação intergrupo), quando comparado aos grupos TTP e TTN; não houve nesses 2 últimos grupos diferença significativa entre si. A interpretação desse achado é difícil de ser explicada deixando a pergunta: o aumento da LF-PAS não poderia ser explicado pelo fato do grupo controle estar mais estressado emocionalmente que os grupos TTP e TTN? Nesse caso o grupo TTN não seria um “controle” mais próximo do fisiológico? Ressalte-se, no entanto, que os três grupos estudados responderam com aumento significativo no valor de LF-PAS à mudança de postura da posição supina para a vertical (*Tilt-test* pré-síncope). Diante desses achados, ganha consistência a interpretação de que, em nossos pacientes, os valores de potência da banda de LF (mmHg^2), tenham ocorrido de forma eficaz e fisiológica. Além disso, devemos ressaltar que estudos que analisaram VPAS e seus componentes tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com SINC são raros na literatura, dificultando a discussão com o nosso trabalho, bem como

devemos enfatizar que cada estudo segue uma metodologia diferente o que torna impossível a comparação confiável.

NOWAK, 2009, em seu estudo, apesar de incluir pacientes com história típica de síncope, com TTP e um grupo controle saudável, envolveu em sua metodologia outro tipo de análise na modulação de baixa frequência (LF) da PAS, análises as quais incluíram também o momento da síncope. Seus resultados mostraram que houve com a mudança de postura um aumento na modulação de baixa frequência (LF) da PAS nos indivíduos com história típica de SINC e também no grupo saudável (NOWAK et al., 2009). O mesmo ocorre com o estudo de BARBIC, 2015, que utilizou em sua metodologia um mecanismo para gerar pressão negativa e provocar síncope em indivíduos saudáveis. O autor observou em seus resultados que a resposta inicial ao *Tilt*, após a mudança de postura, antes da aplicação da pressão negativa teve aumento significativo do LF-PAS e diminuição do iRR. Nesse estudo, só há relato de decréscimo do LF-PAS nos indivíduos saudáveis após a aplicação da pressão negativa, quando os mesmos já estavam apresentando pródromos (BARBIC et al., 2015). Entretanto, apesar de alguns dos resultados de NOWAK, 2009 e BARBIC, 2015 serem semelhantes aos nossos não podemos compará-los, pois, a metodologia utilizada é diferente.

No que se refere ao estudo do barorreflexo, relatos da literatura também são raros na SINC, particularmente no intervalo de estabilização da PA entre a mudança postural e a pré-síncope. Diversos estudos não documentaram em pacientes com SINC diferenças estatísticas, quando comparados com indivíduos saudáveis para os parâmetros SBR e BEI na posição supina; o que nos levaria a hipótese de que durante a fase *Pré-Tilt* os indivíduos com SINC se comportariam de forma semelhante ao de indivíduos saudáveis (PITZALIS et al., 2003; MADDEN and LOCKHART, 2009; MITRO et al., 2015). As discussões ganham grandes contradições, quando os autores apresentam os resultados logo após a mudança postural para a posição vertical e na fase posterior *Tilt* pré-síncope. Nossos resultados evidenciaram que houve, com a mudança de postura, uma diminuição significativa nos valores da SBR nos três grupos estudados e o BEI, com exceção do grupo TTN, também apresentou redução significativa nos valores dos grupos TTP e

grupo controle. Entretanto, não houve diferenças nos valores de SBR e BEI, quando comparados os três grupos (TTP, TTN e controle saudáveis) na fase *Tilt* pré-síncope. O estudo de KLEMENC, 2015, incluiu 105 pacientes com história de SINC e *Tilt-test* positivo e negativo, porém o estudo permitiu a inclusão de outras patologias como diabetes e hipertensão arterial. Nesse estudo o autor não encontrou diferenças significativas entre os grupos na SBR quando analisou períodos de estabilização anteriores a SINC na posição vertical (KLEMENC, 2015). Outro estudo avaliando um grupo de 42 idosos com e sem SINC também evidenciou diminuição significativa da SBR, porém sem alteração significativa do BEI com a mudança de postura em ambos os grupos; o autor conclui que apesar de ambos os grupos apresentarem diminuição da SBR com o *Tilt*, essa redução foi maior e mais evidente no grupo com SINC, o que poderia sugerir que nesses pacientes a modulação do barorreflexo se comportaria de maneira diferente (MADDEN and LOCKHART, 2009). O estudo de MITRO, 2015, comparou a SBR em dois momentos do *Tilt*, um anterior e outro posterior a administração de nitroglicerina sublingual em grupos de pacientes (com e sem SINC) e observou que não houve diferença significativa de redução da SBR após a ingestão de nitroglicerina para ambos os grupos e nem entre eles (MITRO et al., 2015).

Em contrapartida, o estudo de IACOVIELLO, 2010, que avaliou dois grupos (com e sem SINC), documentou que ocorreu no grupo com síncope, após a mudança postural, uma diminuição progressiva da SBR até o aparecimento da síncope, sendo de maior magnitude, após a administração de nitroglicerina sublingual; entretanto, deve ser enfatizado que, em ambos os grupos, as diferenças não foram significativas. Os resultados do mesmo trabalho para a variável BEI mostraram que houve um aumento do BEI com a mudança da posição horizontal para vertical em ambos os grupos, entretanto, durante a fase tardia do *Tilt* pré-síncope, após a administração de nitroglicerina, houve uma redução imediata da efetividade do barorreflexo, e essa diminuição do BEI foi mais acentuada no grupo com SINC, embora sem significância estatística. Entretanto, o autor conclui que somente a avaliação do BEI não é eficaz para prever síncope recorrente, sendo para tal propósito necessário uma avaliação conjunta de vários fatores de risco

como, por exemplo: episódios de síncope prévias, gênero feminino, valor da SBR, FC e PAS (IACOVIELLO et al., 2010).

6.1 Limitações do estudo

A principal limitação do presente estudo diz respeito ao fato de se tratar de estudo predominantemente retrospectivo, com pequeno número de voluntários incluídos nos três grupos estudados, que foram pareados em idade e características antropométricas. O grupo TTP foi o fator limitante, em relação aos demais grupos, em razão das exigências impostas pelos fatores de exclusão e inclusão.

Assim, de um total de 255 pacientes com suspeita de SINC, 59 (23%) apresentaram síncope (TTP), mas, foram selecionados, seguindo os critérios de inclusão/exclusão, para compor o grupo de estudo apenas 16 deles (27%); por outro lado 196 (77%) pacientes apresentaram TTN, mas, foram selecionados, pela exigência do pareamento, somente 18 pacientes (9%). Finalmente 33 indivíduos saudáveis (parte do estudo prospectivo) realizaram o *Tilt-test*. Desse total, 7 (21%) deles apresentaram síncope no *Tilt-test*, sem nunca terem apresentado história pregressa de SINC (em vários outros estudos na literatura esse grupo é incluído no grupo com SINC, o que não é correto porque os mecanismos da síncope podem ser diferentes): eles foram excluídos do presente estudo por essa razão e porque não satisfaziam os critérios de inclusão, além disso, a síncope nesse grupo durante a MPP foi precoce (menor que 10 minutos), sem que se atingisse estacionariedade dos iRR, exigida pelos algoritmos usados na VFC, na VPAS e no cálculo da SBR. Assim, apenas 17 (51%) de 33 (100%) dos indivíduos saudáveis foram selecionados.

Não obstante esta limitação garantiu que os pacientes incluídos no presente estudo realmente fossem enquadrados como SINC isolada, com *Tilt-test* positivo e negativo, e, em pessoas adultas jovens, o que eliminou fatores que poderiam dificultar o diagnóstico correto da SINC nos grupos TTP e TTN, e compará-las com voluntários realmente saudáveis, o que não costuma ocorrer na maioria dos estudos existentes na literatura.

Outra limitação do estudo deve-se ao fato de que os 1000 a 1500 pontos, obtidos entre o 5º minuto da mudança postural até o momento que antecedeu o

aparecimento dos pródromos ou do início da síncope foi diferente nos casos de TTP, além da existência de ruído e trechos com perda da estacionariedade.

Finalmente, o uso do *Tilt-test* sem a associação de drogas provocadoras, particularmente, os nitratos, a adenosina ou a isoprenalina, dificultou a comparação com muitos estudos que avaliaram a VFC, a VPAS e a SBR. O contra argumento a esta crítica, deve-se ao fato de estarmos interessados no uso do método fisiológico, semelhante à da manobra postural ativa, que se constitui no mais próximo estímulo natural, que provocou os episódios de síncope na rotina diária, descritos como típicos aos da SINC.

Por outro lado, o pareamento de idades (anos) (TTP: $23,6 \pm 12,4$, TTN: $27,2 \pm 13,7$, Controle: $26,5 \pm 3,4$) e características antropométricas (peso, altura e IMC) garantiu que, eventuais diferenças que pudessem influenciar nos parâmetros VFC, VPAS e SBR analisados fossem eliminadas no presente estudo.

Acrescenta-se, as limitações já formuladas, o fato de que não pudemos usar, por falta de disponibilidade e tempo, transformadas nos domínios do tempo e da frequência, como a que usa Short Time Fourier Transform, Wavelets ou a de Wigner-Ville, que possibilitam analisar os parâmetros da VFC e VPAS nos momentos de não estacionariedade dos sinais, o que poderia documentar diferenças iniciais imediatamente após MPP e durante a própria síncope ou pós-síncope.

Finalmente, deve ser explicitado que os achados do presente estudo somente são válidos para adultos jovens com robusta suspeita de SINC, isto porque, em crianças e idosos os mecanismos e padrões de respostas dos parâmetros estudados na fase de pré-síncope podem ser diferentes (ALBONI, 2015; KOCHIADAKIS et al., 2004).

7. CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo permitiram as seguintes conclusões:

- 1- a VFC, com métodos lineares (domínios do tempo e frequência) e não lineares (Entropia Amostral), bem como a VPAS (domínios do tempo e da frequência) e a SBR não documentaram nas fases *Pré-Tilt* e *Tilt* pré-síncope (fase de estabilidade das variáveis, após a mudança postural até momento anterior ao aparecimento dos pródromos ou da síncope), diferenças estatísticas entre os 2 grupos de pacientes adultos com história altamente sugestiva de SINC, não associada a outra doença, com *Tilt-test* positivo, negativo;
- 2- o grupo Controle saudável somente foi diferente dos grupos TTP e TTN no parâmetro LF da VPAS no momento *Tilt*; a importância fisiológica desse achado é de difícil explicação, porque não existem na literatura valores normais da média e intervalos de confiança para esse parâmetro em voluntários saudáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICA

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**. 1996; v. 93, n. 5, p. 1043-65.

AKCABOY, M; et al. Heart rate variability during asymptomatic periods in children with recurrent neurocardiogenic syncope. **Turk J Pediatr**. 2011; v. 53, n. 1, p. 59-66.

ALBONI, P; et al. Current treatment of recurrent vasovagal syncope: between evidence-based therapy and common sense. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**. 2007; v. 8, n. 10, p. 835-9.

ALBONI, P. The different clinical presentations of vasovagal syncope. **Heart**. 2015; 101(9): 674-678.

ALBONI, P; ALBONI, M; et al. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? **Clin Auton Res**. 2008; 18(4): 170-178.

ALBONI, P; BRIGNOLE, M; et al. Is vasovagal syncope a disease? **Europace**. 2007; 9(2): 83-87.

ALBONI, P; BRIGNOLE, M; et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. **J Am Coll Cardiol**. 2001; 37(7): 1921-1928.

ALCARAZ, R; RIETA, J. J. The application of nonlinear metrics to assess organization differences in short recordings of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. **Physiol Meas**. 2010; v. 31, n. 1, p. 115-30.

ALEHAN, D; AYABAKAN, C; OZER, S. Heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2002; v. 25, n. 9, p. 1331-8.

ANDERSON, J. B; CZOSEK, R. J; et al. (2012). The effect of paediatric syncope on health-related quality of life. **Cardiol Young**. 2012; 22(5): 583-588.

BADILINI, F; MAISON-BLANCHE, P; COUMEL, P. Heart rate variability in passive tilt test: comparative evaluation of autoregressive and FFT spectral analyses. **Pacing Clin Electrophysiol**. 1998; v. 21, n. 5, p. 1122-32.

BARBIC, F; et al. Cardiovascular parameters and neural sympathetic discharge variability before orthostatic syncope: role of sympathetic baroreflex control to the vessels. **Physiol Meas**. 2015; v. 36, n. 4, p. 633-41.

BARON-ESQUIVIAS, G; et al. Clinical characteristics and head-up tilt test results with three protocols in 1661 patients with syncope. **Rev Esp Cardiol**. 2003; v. 56, n. 9, p. 916-20.

BARON-ESQUIVIAS, G.; MARTINEZ-RUBIO, A. Tilt table test: state of the art. **Indian Pacing Electrophysiol**. 2003; J, v. 3, n. 4, p. 239-52.

BECHIR, M; et al. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. **Circulation**. 2003; v. 107, n. 12, p. 1620-5.

BENARROCH, E. E. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. **Neurology**. 2008; 71(21): 1733-1738.

BERNTSON, G. G; BIGGER, Jr. J. T; et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**. 1997; 34(6): 623-648.

BIGGER, J. T; FLEISS, Jr. J. L; et al. (1992). Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**. 1992; 69(9): 891-898.

BILLMAN, G. E. Heart rate variability - a historical perspective. **Front Physiol**. 2011; 2: 86.

BLANC, J. J. Clinical laboratory testing: what is the role of tilt-table testing, active standing test, carotid massage, electrophysiological testing and ATP test in the syncope evaluation? **Prog Cardiovasc Dis**. 2013; 55(4): 418-424.

BLANC, J. J. Syncope: Definition, Epidemiology, and Classification. **Cardiol Clin**. 2015; 33(3): 341-345.

BONDANELLI, M; et al. Plasma galanin response to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. **Metabolism**. 2003 v. 52, n. 3, p. 315-21.

BRIGNOLE, M. Diagnosis and treatment of syncope. **Heart**. 2007; 93(1): 130-136.

BRIGNOLE, M. et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. **Europace**. 2000; v. 2, n. 1, p. 66-76.

BRIGNOLE, M. et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The initial evaluation of patients with syncope. **Europace**. 2001; v. 3, n. 4, p. 253-60.

BRIGNOLE, M; ALBONI, P; et al. (2001). Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. **Eur Heart J**. 2001; 22(15): 1256-1306.

BRIGNOLE, M; ALBONI, P; et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. **Europace**. 2004; 6(6): 467-537.

BRIGNOLE, M; CROCI, F; et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. **J Am Coll Cardiol**. 2002; 40(11): 2053-2059.

BRIGNOLE, M. and HAMDAN, M. H. New concepts in the assessment of syncope. **J Am Coll Cardiol**. 2012; 59(18): 1583-1591.

BRIGNOLE, M; MENOZZI, C; et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. **Eur Heart J**. 2006; 27(1): 76-82.

BRONCHTEIN, A. I; et al. Teste de inclinação abreviado e potencializado com nitrato: comparação de dois distintos na investigação de síncope neuromediada. **Rev. Socerj**. 2008; p. 28-34.

CARROLL, J. F; WOOD, C. E; et al. Hormonal responses in elders experiencing pre-syncopal symptoms during head-up tilt before and after exercise training. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 1995; 50(6): M324-329.

CERUTTI, C; GUSTIN, M. P; et al. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. **Am J Physiol**. 1991; 261(4 Pt 2): H1292-1299.

CHAPLEAU, M. W. and ABBOD, F. M. Neuro-cardiovascular regulation: from molecules to man. Introduction. **Ann N Y Acad Sci**. 2001; 940: xiii-xxii.

CHARKOUDIAN, N. and RABBITS, J. A. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. **Mayo Clin Proc**. 2009; 84(9): 822-830.

CHEN-SCARABELLI, C and SCARABELLI, T. M. Neurocardiogenic syncope. **BMJ**. 2004; 329(7461): 336-341.

COFFIN, S. T and RAJ, S. R. Non-invasive management of vasovagal syncope. **Auton Neurosci.** 2014; 184: 27-32.

COLMAN, N; K. NAHM; et al. Epidemiology of reflex syncope. **Clin Auton Res.** 2004; 14 Suppl 1: 9-17.

COOKE, W. H and CONVERTINO, V. A. Association between vasovagal hypotension and low sympathetic neural activity during presyncope. **Clin Auton Res.** 2002; 12(6): 483-486.

COTTON, T.F and LEWIS, T. Observations upon fainting attacks due to inhibitory cardiac impulses. **Heart.** 1918-1920; 7: 23-34.

CRANE, S. D. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. **Emerg Med J.** 2002; 19(1): 23-27.

CRESCÊNCIO J. C; GALLO, Jr. L; NOBRE, F. **Cardiologia de Consultório – Soluções Práticas na Rotina do Cardiologista.** São Paulo. Manole, 2º Edição; 2016.

DE FREITAS, A. F. Cardiovascular regulation by the autonomic nervous system: a paradigm of self-organization, complexity and chaos. **Rev Port Cardiol.** 2000; 19(2): 161-188.

DE JONG, M. J and D. C. RANDALL, D. C. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. **J Cardiovasc Nurs.** 2005; 20(3): 186-195; quiz 196-187.

DENVER, J. W; REED, S. F; et al. Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. **Biol Psychol.** 2007; 74(2): 286-294.

DING,Y; WANG, C; XUE, X. Relationship of vagal syncope with height, weight and body mass index. **Chin J Crit Care Med.** 2008; 02.

DI RIENZO, M; PARATI, G; et al. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2001; 280(3): R744-751.

DISERTORI, M; BRIGNOLE, M; et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. **Europace.** 2003; 5(3): 283-291.

DUPLYAKOV, D; GOLOVINA, G; et al. Can the result of a tilt test be predicted in the first five minutes? **Cardiol J.** 2001; 18(5): 521-526.

EPPINGER, H; HESS, L. Vagotonia: A Clinical Study in Vegetative Neurology (WM. SE Jelliffe). **New York: The Nervous and Mental Disease Publishing Co.** 1915; 12-15.

EVRENGUL, H; et al. Spectral and time-domain analyses of heart-rate variability during head-upright tilt-table testing in children with neurally mediated syncope. **Pediatr Cardiol.** 2006; v. 27, n. 6, p. 670-8.

FARAH, V. M; MOREIRA, E. D; et al. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Braz J Med Biol Res.** 1999; 32(3): 361-369.

FENTON, A. M; et al. Vasovagal syncope. **Annals of internal medicine.** 2000; v. 133.n.9 , p. 714-725.

FITZPATRICK, A. P; et al. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. **J Am Coll Cardiol.** 1991; v. 17, n. 1, p. 125-30.

FOLINO, A. F; et al. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. **Auton Neurosci.** 2010; v. 156, n. 1-2, p. 131-7.

FOLINO, A. F; RUSSO, G; et al. Modulations of autonomic activity leading to tilt-mediated syncope. **Int J Cardiol.** 2007; 120(1): 102-107.

FORLEO, C; GUIDA, P; et al. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. **Int J Cardiol.** 2013; 169(4): e49-50.

FOSTER, M. **A Text book of physiology.** London. Macmillan. 5th ed; 1890.

FREITAS, J; et al. Impaired arterial baroreceptor sensitivity before tilt-induced syncope. **Europace.** 1999; v. 1, n. 4, p. 258-65.

FU, Q; et al. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2004; v. 286, n. 1, p. H449-57.

FU, Q and LEVINE, B. D. Pathophysiology of neurally mediated syncope: Role of cardiac output and total peripheral resistance. **Auton Neurosci.** 2014; 184: 24-26.

FUCÀ, G; DINELLI, M; GIANFRANCHI, L; BRESSAN, S; LAMBORGHINI, C; ALBONI, P. Do subjects with vasovagal syncope have subtle haemodynamic alterations during orthostatic stress?. **EP Europace.** 2008; v. 10, n 6, p. 751-759.

FURLAN, R; et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. **Circulation.** 1998; v. 98, n. 17, p. 1756-61.

FURLAN, R. Tilt test and orthostatic intolerance: abnormalities in the neural sympathetic response to gravitational stimulus. **Ital Heart J Suppl.** 2001; v. 2, n. 5, p. 484-90.

GANZEBOOM, K. S; et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. **J Cardiovasc Electrophysiol.** 2006; v. 17, n. 11, p. 1172-6.

GANZEBOOM, K. S; COLMAN, N; et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students. **Am J Cardiol.** 2003; 91(8): 1006-1008.

GARDENGHI, G; RONDON, M. U; et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. **Eur Heart J.** 2007; 28(22): 2749-2755.

GARLAND, E. M; CELEDONIO, J. E; et al. Postural Tachycardia Syndrome: Beyond Orthostatic Intolerance. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2015; 15(9): 60.

GLASS, L. Complex cardiac rhythms. **Nature.** 1987; 330(6150): 695-696.

GLICK, G and YU, N. P. Hemodynamic changes during spontaneous vasovagal reactions. **Am J Med.** 1963; 34: 42-51.

GOLDBERGER, A. L; GILES, F. Filley lecture. Complex systems. **Proc Am Thorac Soc.** 2006; 3(6): 467-471.

GOLDBERGER, A. L; RIGNEY, R. D; et al. Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: heartrate oscillations and bifurcations. **Experientia.** 1998; 44(11-12): 983-987.

GOLDBERGER, A. L and WEST, B. J. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. **Ann N Y Acad Sci.** 1987; 504: 195-213.

GOWERS, W.R. A lecture on vagal and vasovagal attacks. **Lancet.** 1907; 173: 716-724.

GRAFF, B; GRAFF, G; MAKOWIEC, D; KACZKOWSKA, A. Entropy measures in the assessment of heart rate variability in patients with cardiodepressive vasovagal syncope. **Entropy.** 2015; 17: 1007-1022.

GUIDA, P; et al. Prevalence, timing, and haemodynamic correlates of prodromes in patients with vasovagal syncope induced by head-up tilt test. **Europace.** 2009; v. 11, n. 9, p. 1221-6.

GUYTON, A.C. **Fisiologia Humana.** Rio de Janeiro, Ed. Interamericana, 5^a ed., 1981.

HAINSWORTH, R. Syncope: what is the trigger? *Heart*. 2003; 89: 2, 123-124.

HAUSENLOY, D. J; ARHI, C; et al. Blood pressure oscillations during tilt testing as a predictive marker of vasovagal syncope. **Europace**. 2009; 11(12): 1696-1701.

HO, K. K; MOODY, G. B; et al. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. **Circulation**. 1997; 96(3): 842-848.

HOLMEGARD, H. N; et al. Differences in autonomic balance in patients with cardioinhibitory and vasodepressor type of reflex syncope during head-up tilt test and active standing. **Scand J Clin Lab Invest**. 2012; v. 72, n. 4, p. 265-73.

HYPHANTIS, T. N; PAPPAS, A. I; et al. Depressive symptoms and neurocardiogenic syncope in children: a 2-year prospective study. **Pediatrics**. 2012; 130(5): 906-913.

IACOVIELLO, M; et al. Clinical predictors of head-up tilt test outcome during the nitroglycerin phase. **Clin Auton Res**. 2008; v. 20, n. 3, p. 167-73.

IACOVIELLO, M; et al. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. **Europace**. 2010; v. 12, n. 8, p. 1149-55.

JAPUNDZIC, N; GRICHOIS, M. L; et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. **J Auton Nerv Syst**. 1990; 30(2): 91-100.

JARDINE, D. L; et al. Autonomic control of vasovagal syncope. **Am J Physiol**. 1998; v. 274, n. 6 Pt 2, p. H2110-5.

JARDINE, D. L; MELTON, I. C; et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2002; 282(5): H1804-1809.

JOHNSON, R.H and SPALDING, J.M.K. Disorders of the autonomic nervous system. **Philadelphia: FA Davis**, 1974; 269-279.

JULU, P. O; et al. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. **J Physiol**. 2003; v. 549, n. Pt 1, p. 299-311.

KAPOOR, W. N; KARPFF, M; et al. Syncope of unknown origin. The need for a more cost-effective approach to its diagnosis evaluation. **Jama**. 1982; 247(19): 2687-2691.

KAPOOR, W. N; KARPFF, M; et al. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. **N Engl J Med**. 1983; 309(4): 197-204.

KARAKAYA, O; BARUTCU, I; et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. **Angiology**. 2007; 58(5): 620-624.

KENNY, R. A; et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. **Lancet**. 1986; v. 1, n. 8494, p. 1352-5.

KENNY, R. A; BRIGNOLE, M; et al. Syncope Unit: rationale and requirement--the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. **Europace**. 2015; 17(9): 1325-1340.

KENNY, R A and Mc NICHOLAS, T. The management of vasovagal syncope. **QJM**. 2016; 1325-1340.

KLEIGER, R. E; MILLER, J. P; et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**. 1987; 59(4): 256-262.

KLEMENC M and STRUMBELJ E. Predicting the outcome of head-up tilt test using heart rate variability and baroreflex sensitivity parameters in patients with vasovagal syncope. **Clin Auton Res**. 2015; v. 25, p. 391-8.

KOCHIADAKIS, G. E; et al. Spectral analysis of heart rate variability during tilt-table testing in patients with vasovagal syncope. **Int J Cardiol**. 1998; v. 64, n. 2, p. 185-94.

KOCHIADAKIS, G. E; et al. Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope: is there any difference between young and older patients? **Pacing Clin Electrophysiol**. 2004; v. 27, n. 10, p. 1371-7.

KOCHIADAKIS, G. E; et al. Autonomic nervous system activity during tilt testing in syncopal patients, estimated by power spectral analysis of heart rate variability. **Pacing Clin Electrophysiol**. 1997; v. 20, n. 5 Pt 1, p. 1332-41.

KOUAKAM, C; et al. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. **Heart**. 1999; v. 82, n. 3, p. 312-8, Sep 1999.

KREDIET, C. T; et al. Optimizing squatting as a physical maneuver to prevent vasovagal syncope. **Clin Auton Res**. 2008; v. 18, n. 4, p. 179-86.

KREDIET, C. T; VAN DIJK, N; et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. **Circulation**. 2002; 106(13): 1684-1689.

KURIACHAN, V; SHELDON, R. S; et al. Evidence-based treatment for vasovagal syncope. **Heart Rhythm**. 2008; 5(11): 1609-1614.

LAGI, A; et al. Heart rate and blood pressure variability in orthostatic syncope. **Clin Sci (Lond)**. 1996; v. 91 Suppl, p. 62-4.

LAGI, A; et al. Vagal control of heart rate variability in vasovagal syncope: studies based on 24-h electrocardiogram recordings. **Clin Auton Res**. 1997; v. 7, n. 3, p. 127-30.

LAGI, A; CENCETTI, S; CARTEI, A. What Happens before Syncope? Study of the Time Frame Preceding Vasovagal Syncope. **ISRN Cardiol**. 2001; v. 2011, p. 659787.

LAKE, D. E; et al. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2002; v. 283, n. 3, p. R789-97.

LAUDE, D; et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2004; v. 286, n. 1, p. R226-31.

LAZZERI, C; et al. 24-hour heart rate variability in patients with vasovagal syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2000; v. 23, n. 4 Pt 1, p. 463-8.

LEE, S. T and HON, E. H. The Fetal Electrocardiogram. Iv. Unusual Variations in the Qrs Complex during Labor. **Am J Obstet Gynecol**. 1965, 92: 1140-1148.

LEWIS, T. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism- with comments on Gower's and Nothnagel's syndrome. **Br Med J**. 1932; 1: 873-876.

LIPSITZ, L. A; et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. **Circulation**. 1990; v. 81, n. 6, p. 1803-10.

LOMBARDI, F; MALLIANI, A; et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. **Cardiovasc Res** . 1996; 32(2): 208-216.

LONGIN, E; et al. Autonomic function in children and adolescents with neurocardiogenic syncope. **Pediatr Cardiol**. 2008; v. 29, n. 4, p. 763-70.

LONGO, A; FERREIRA, D; et al. Variability of heart rate. **Rev Port Cardiol**. 1995; 14(3): 241-262, 190.

LUDWIG, D. A; CONVERTINO, V. A. Predicting orthostatic intolerance: physics or physiology? **Aviat Space Environ Med**. 1994; v. 65, n. 5, p. 404-11.

MACEDO, P. G; LEITE, L. R; et al. Tilt test--from the necessary to the indispensable. **Arq Bras Cardiol**. 2011; 96(3): 246-254.

MADDEN, K. M and LOCKHART, C. Arterial baroreflex function in older adults with neurocardiogenic syncope. **Clin Invest Med**. 2009; 32(3): E191-198.

MAESTRI, R; PINNA, G. D; et al. Assessing nonlinear properties of heart rate variability from short-term recordings: are these measurements reliable? **Physiol Meas**. 2007; 28(9): 1067-1077.

MALLIANI, A and PAGANI, M. Spectral analysis of cardiovascular variabilities in the assessment of sympathetic cardiac regulation in heart failure. **Pharmacol Res**. 1991; 24 Suppl 1: 43-53.

MALLIANI, A; PAGANI, M; et al. Methodological aspects of noninvasive analysis of autonomic regulation of cardiovascular variability. **Clin Sci (Lond)**. 1996; 91 Suppl: 68-71.

MALLIANI, A; PAGANI, M; et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. 1991; 84(2): 482-492.

MANYARI, D. E; ROSE, S; et al. Abnormal reflex venous function in patients with neuromediated syncope. **J Am Coll Cardiol**. 1996; 27(7): 1730-1735.

MARIN-NETO, J. A; GALLO Jr. L; MANÇO, J. C; RASSI, A; AMORIM, D. S. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and chronic Chagas'patients. **Cardiovascular Research, Inglaterra**. 1980; v. 14, p. 541-550.

MARTINEZ-GARCIA, P; LERMA, C; et al. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. **Clin Auton Res**. 2012; 22(6): 289-297.

MAULE, S; RABBIA, F; et al. Prolonged QT interval and reduced heart rate variability in patients with uncomplicated essential hypertension. **Hypertens Res**. 2008; 31(11): 2003-2010.

MERCADER M; A, et al. New insights into the mechanism of neurally mediated syncope. **Heart**. 2002; 88: 217-21.

MEREU, R; DE BARBIERI, G; et al. Heart rate/blood pressure ratio as predictor of neuromediated syncope. **Int J Cardiol**. 2103; 167(4): 1170-1175.

MEREU, R; SAU, A; LIM, P. B. Diagnostic algorithm for syncope. **Auton Neurosci**. 2014; v. 184, p. 10-6.

MTINANGI, B. L and HAINSWORTH; R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. **Heart**. 1998; 80(6): 596-600.

MITRO, P; et al. Reduced baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. **Bratisl Lek Listy**. 2015; v. 116, n. 10, p. 582-6.

MONTANO, N; et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**. 1994; v. 90, n. 4, p. 1826-3.

MORILLO, C. A; et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. **Am J Cardiol**. 1994; v. 74, n. 12, p. 1258-62.

MORILLO, C. A; ECKBERG, D. L; et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. **Circulation**. 1997; 96(8): 2509-2513.

MOSQUEDA-GARCIA, R; FURLAN, R; et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. **J Clin Invest**. 1997; 99(11): 2736-2744.

MOSQUEDA-GARCIA, R; FURLAN, R; et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. **Circulation**. 2000; 102(23): 2898-2906.

MOYA, A. Tilt testing and neurally mediated syncope: too many protocols for one condition or specific protocols for different situations? **Eur Heart J**. 2009; v. 30, n. 18, p. 2174-6.

MOYA, A; et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. **Eur Heart J**. 2009; v. 30, n. 21, p. 2631-71.

NATALE, A; AKHTAR, M; et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. **Circulation**. 1995; 92(1): 54-58.

NOVAK, V; HONOS, G; SCHONDORF, R. Is the heart "empty" at syncope? **J Auton Nerv Syst**. 1996; v. 60, n. 1-2, p. 83-92.

NOWAK, J. A; et al. Multiresolution wavelet analysis of time-dependent physiological responses in syncopal youths. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2009; v. 296, n. 1, p. H171-9.

OLSHANSKY, B and SULLIVAN, R. M. Inappropriate sinus tachycardia. **J Am Coll Cardiol**. 2013; 61(8): 793-801.

OOSTING, J. H; STRUIJKER-BOUDIER, A; et al. Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. **J. Hypertens**. 1997; 15(4): 391-399.

PAGANI, M; LOMBARDI, F; et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**. 1986; 59(2): 178-193.

PAGANI, M; LUCINI, D; et al. Low and high frequency components of blood pressure variability." **Ann N Y Acad Sci** . 1996; 783: 10-23.

PARATI, G; BILO, G; et al. Blood pressure measurement in research and in clinical practice: recent evidence. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2004; 13(3): 343-357.

PARATI, G; DI RIENZO, M; et al. Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. **Ann N Y Acad Sci**. 2001; 940: 469-487.

PARATI, G. E. Blood pressure variability. **Ital Heart J Suppl**. 2001; 2(5): 455-471.

PARRY, S.W; et al. The Newcastle protocols 2008: an update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. **Heart**. 2008; v. 95, n. 5, p. 416-420.

PERSSON, P. B; DIRIENZO, M; et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. **J. Hypertens**. 2001; 19(10): 1699-1705.

PICCIRILLO, G; NASO, C; et al. Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope. **Clin Sci (Lond)**. 2004; 107(1): 55-61.

PINCUS, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1991; 88(6): 2297-2301.

PITZALIS, M; et al. Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope. **Circulation**. 2002; v. 105, n. 2, p. 146-8.

PITZALIS, M; et al. Enhanced reflex response to baroreceptor deactivation in subjects with tilt-induced syncope. **J Am Coll Cardiol**. 2003; v. 41, n. 7, p. 1167-73.

PORTA, A; et al. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. **J Appl Physiol**. 2007; v. 103, n. 4, p. 1143-9.

PORTA, A; GUZZETTI, S; et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng**. 2001; 48(11): 1282-1291.

PRINZ-ZAISS, M; et al. Power spectral analysis of heart rate variability during graded head-up tilting in patients with vasodepressor syncope. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 1995; v. 22, n. 6-7, p. 472-4.

PUMPRLA, J; HOWORKA, K; et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol**. 2002; 84(1): 1-14.

QUAN, K. J; CARLSON, M. D; et al. Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**. 1997; 20(3 Pt 2): 764-774.

RAJ, S. R and COFFIN, S. T. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. **Prog Cardiovasc Dis**. 2013; 55(4): 425-433.

REULECKE, S; et al. Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope. **Comput Methods Programs Biomed**. 2016; v. 127, p. 185-96.

RITZENBERG, A. L; ADAM, D. R; et al. Period multupling-evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. **Nature**. 1984; 307(5947): 159-161.

ROBERTSON, D. A. D; et al. (2012). Editorial on arterial baroreflex issue. **Auton Neurosci**. 2012; 172(1-2): 1-3.

ROBERTSON, D. A. S. H; et al. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. **N Engl J Med**. 1993; 329(20): 1449-1455.

ROMME, J. J; et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. **Clin Auton Res**. 2008; v. 18, n. 3, p. 127-33.

SAMESHIMA, K; TAKAHASHI, D. Y; BACCALÁ, L. A. Avaliação da complexidade da dinâmica cardiovascular por entropia amostral. **Rev. bras. Hipertens**. 2005; v. 12, n. 1, p. 27-32.

SAKLANI, P; KRAHN, A; et al. Syncope. **Circulation**. 2013; 127(12): 1330-1339.

SCHROEDER, C; et al. Orthostatic tolerance is difficult to predict in recurrent syncope patients. **Clin Auton Res**. 2011; v. 21, n. 1, p. 37-45.

SEHRA, R; et al. Autonomic changes and heart rate variability in children with neurocardiac syncope. **Pediatr Cardiol**. 1999; v. 20, n. 4, p. 242-7.

SERLETIS, A; ROSE, S; et al. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. **Eur Heart J**. 2006; 27(16): 1965-1970.

SHELDON, R. Syncope 2020: five grand challenges. **Cardiol Clin**. 2013; 31(1): 143-144.

SHELDON, R; HERSI, A; et al. Syncope and structural heart disease: historical criteria for vasovagal syncope and ventricular tachycardia. **J.Cardiovasc Electrophysiol**. 2010; 21(12): 1358-1364.

SHELDON, R., C. MORILLO, et al. Management of vasovagal syncope: 2004. **Expert Rev Cardiovasc Ther.** 2004; 2(6): 915-923.

SHELDON, R; ROSE, S; et al. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. **Eur Heart J.** 2006; 27(3): 344-350.

SHELDON, R.; GRUBB, B. P; 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.

SHIM, S. H; et al. Baseline heart rate variability in children and adolescents with vasovagal syncope. **Korean J Pediatr.** 2014; v. 57, n. 4, p. 193-8.

SHINOHARA, T; EBATA, Y; et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with head-up tilt test-induced vasovagal syncope." **Pacing Clin Electrophysiol.** 2014; 37(12): 1694-1701.

SKRAPARI, I; TENTOLOURIS, N; et al. Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity. **Obesity (Silver Spring).** 2007; 15(7): 1685-1693.

SOTERIADES, E. S; EVANS, J. C; et al. Incidence and prognosis of syncope. **N Engl J Med.** 2002; 347(12): 878-885.

STAUSS, H. M. Heart rate variability. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2003; v. 285, n. 5, p. R927-31.

STAUSS, H. M; MOFFITT, J. A; et al. Baroreceptor reflex sensitivity estimated by the sequence technique is reliable in rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 2006; 291(1): H482-483.

STEVENS, S. L; et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **BMJ.** 2016; v. 354, p. i4098.

STEWART, J. M.; SORBERA, C; et al. Heart rate variability and the outcome of head-up tilt in syncopal children. **Pediatr Res.** 1996; v. 40, n. 5, p. 702-9.

SUMNER, G. L; ROSE, M. S; et al. Recent history of vasovagal syncope in a young, referral-based population is a stronger predictor of recurrent syncope than lifetime syncope burden. **J Cardiovasc Electrophysiol.** 2010; 21(12): 1375-1380.

SUTTON, R and BRIGNOLE, M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. **Eur Heart J.** 2014; 35(33): 2211-2212.

SWENNE, C. A. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. **Neth Heart J**. 2013; 21(2): 58-60.

SUZUKI, M; et al. Role of vagal control in vasovagal syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2003; v. 26, n. 2 Pt 1, p. 571-8.

TAKAHAGI, V. C; COSTA, D. C; et al. Physical training as non-pharmacological treatment of neurocardiogenic syncope. **Arq Bras Cardiol**. 2014; 102(3): 288-294.

THAYER, J. F; YAMAMOTO, S. S; et al. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**. 2010; 141(2): 122-131.

TROVATO, G. M. Arterial Blood Pressure and Lifestyle Variability: In Quest of a Comprehensive Approach. **Am J Hypertens**. 2017; 5. 110-116.

TOPCU, B and AKALIN, F. The autonomic nervous system dysregulation in response to orthostatic stress in children with neurocardiogenic syncope. **Cardiol Young**. 2010; v. 20, n. 2, p. 165-72.

TURIANIKOVA, Z; et al. The effect of orthostatic stress on multiscale entropy of heart rate and blood pressure. **Physiol Meas**. 2011; v. 32, n. 9, p. 1425-37.

TURK, U; et al. Prediction of head-up tilt test result: is it possible? **Pacing Clin Electrophysiol**. 2010; v. 33, n. 2, p. 153-8.

TUZCU, V; NAS, S; et al. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation. **Europace**. 2006; 8(6): 398-402.

VADDADI, G; et al. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2011; v. 4, n. 5, p. 711-8.

VADDADI, G; ESLER, M. D; et al. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. **Eur Heart J**. 2010; 31(16): 2027-2033.

VALLEJO, M; et al. Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Adults With Vasovagal Syncope. **J Clin Neurophysiol**. 2015; v. 32, n. 5, p. 434-9.

VAN DIJK, J. G. Fainting in animals. **Clin Auton Res**. 2003; 13(4): 247-255.

VAN DIJK, J. G and SHELDON, R. Is there any point to vasovagal syncope? **Clin Auton Res**. 2008; 18(4): 167-169.

VAN DIJK, N; QUARTIERI, F; et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). **J Am Coll Cardiol**. 2006; 48(8): 1652-1657.

VARADHAN, R; CHAVES, P. H; et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2009; 64(6): 682-687.

VERHEYDEN, B; LIU, J; et al. Steep fall in cardiac output is main determinant of hypotension during drug-free and nitroglycerine-induced orthostatic vasovagal syncope. **Heart Rhythm**. 2008; 5(12): 1695-1701.

VINIK, A. I; FREEMAN, R; et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Semin Neurol**. 2003; 23(4): 365-372.

VLAHOS, A. P; TZOUFI, M; et al. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. **Pediatrics**. 2007; 119(2): e419-425.

VOSS, A; et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**. 2009; v. 367, n. 1887, p. 277-96.

WEIPPERT, M; BEHRENS, M; RIEGER, A; BEHRENS, K. Sample Entropy and Traditional Measures of Heart Rate Dynamics Reveal Different Modes of Cardiovascular Control During Low Intensity Exercise. **Entropy**. 2014; v. 16, p. 5698–5711.

WIELING, W; et al. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. **Ned Tijdschr Geneeskd**. 2003; v. 147, n. 18, p. 849-54.

WIELING, W; et al. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. **Clin Auton Res**. 2004; v. 14 Suppl 1, p. 62-70.

WIELING, W; GANZEBOOM, K. S; SAUL, J. P. Reflex syncope in children and adolescents. **Heart**. 2004; v. 90, n. 9, p. 1094-100.

WU, T. C; HACHUL, D; SCANAVACCA, M; SOSA, E. Comparação entre os resultados do teste de Inclinação Obtidos em Diferentes Períodos do Dia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2002; v. 79. n 4, p.385-389.

YANG, J; et al. Erythrocytic hydrogen sulfide production is increased in children with vasovagal syncope. **The Journal of pediatrics**. 2015; v. 166, n. 4, p. 965-969.

APÊNDICE A

Termo de consentimento pós-informado.

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

www.hcrp.fmrp.usp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INCLUSÃO DE GRUPO DE VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

PROJETO DE PESQUISA

SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA. ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DAS RESPOSTAS DAS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES À MANOBRA POSTURAL PASSIVA NOS PACIENTES ESTUDADOS

Pós-Graduanda: Mariana Adami Leite

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

O(a) Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de um trabalho de pesquisa que será desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DA PESQUISA

A síncope neurocardiogênica é um evento de curta duração, caracterizado por queda da pressão arterial e perda da consciência, que acomete 40 a 45% da população geral. Apesar dela raramente ser fatal, em aproximadamente 30% dos pacientes os episódios são repetitivos, e causam grande comprometimento da qualidade de vida. Ela ocorre geralmente na população jovem, predominantemente em mulheres, na faixa etária dos 12 aos 25 anos, e na ausência de qualquer doença

do coração ou do sistema nervoso. No entanto, os mecanismos que desencadeiam esse evento ainda são pouco conhecidos e discordantes na literatura, e precisam ser melhor investigados. A manobra postural passiva, que é o teste recomendado para comprovar ou não a existência dos eventos, é de natureza não invasiva (sem colocação agulhas e sem administração de medicações), e causa, no voluntário estudado, apenas mudança da posição horizontal à vertical, com o uso de uma mesa móvel, e com registro contínuo de informações que caracterizam o funcionamento do coração e da respiração.

Baseado nas informações acima descritas, é que se justifica o presente projeto de pesquisa, cujo objetivo será o estudo do comportamento da pressão arterial, da frequência cardíaca e dos movimentos respiratórios no teste da manobra postural passiva, em um grupo de pessoas saudáveis. Os resultados deste estudo serão comparados com outro, formado por pacientes, de mesma idade e sexo, que já têm o diagnóstico de síncope neurocardiogênica, confirmado pelo teste da manobra postural passiva, os quais foram anteriormente estudados, para fins de diagnóstico de rotina em nossa Instituição, e, portanto, possuem as mesmas informações da pressão arterial, do coração e da respiração, acima referidas. Estas informações se encontram armazenadas em um Banco de Dados existente na Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP. Ressalte-se, que o estudo desses pacientes, incluídos no referido Banco de Dados, já faz parte de projeto de pesquisa em andamento, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC e da FMRP-USP (HCRP nº14423/2010).

PESSOAS QUE PARTICIPARÃO DA PESQUISA

Participarão deste estudo, adultos jovens e idosos saudáveis, sem queixas de síncope (desmaio) ou presença de qualquer doença.

PROCEDIMENTOS A QUE TODOS SERÃO SUBMETIDOS

Todos os voluntários saudáveis selecionados para participar do presente estudo passarão por exame físico e história clínica e realizarão um eletrocardiograma convencional, os quais sempre serão realizados antes do teste da

manobra postural passiva, por médico da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP, para afastar presença de qualquer doença.

Este teste será realizado, em um único dia, com período de permanência no hospital de aproximadamente 3 horas. Uma equipe especializada, que já realiza o exame rotineiramente em pacientes com síncope, será responsável pela execução do teste.

A descrição do exame está abaixo detalhada:

- **Orientações para o exame:** O exame será realizado no período da manhã, no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas- FMRP - USP. O voluntário deverá comparecer tendo realizado uma refeição leve, no mínimo quatro horas antes do exame. Antes do início do teste o peso e a altura serão medidos, e a história e o exame físico realizados por médico habilitado.
- **Teste da Manobra Postural Passiva (*Tilt-test*).** Este teste consiste de três fases, e em todas elas serão medidas continuamente a pressão arterial, a frequência cardíaca e os movimentos respiratórios, de modo não-invasivo (sem colocação de agulhas no corpo e sem administração de qualquer medicação): 1- Pré *Tilt* ou repouso inicial - nessa fase, o voluntário permanece por 20 minutos deitado na posição horizontal, em uma mesa móvel, com apoio para os pés; 2- mudança postural passiva - a mesa é inclinada verticalmente a 70°, com duração máxima de 45 minutos, podendo o teste ser interrompido imediatamente, no caso de os voluntários apresentarem sintomas, como tontura, mal estar, visão turva, entre outros. Nesse caso, procede-se o rápido retorno da mesa na posição horizontal; 3- Pós *Tilt* ou recuperação - nessa fase do exame o voluntário retorna a posição horizontal deitada, e a pressão arterial, a frequência cardíaca e os movimentos respiratórios continuam a ser registrados e medidos por mais cinco minutos, quando então o exame é encerrado.
- Durante a realização do exame o voluntário deve permanecer em repouso, evitando fazer movimentos bruscos com as pernas e os braços, para garantir que esse tenha boa qualidade.

BENEFÍCIOS ESPERADOS, RISCOS E DESCONFORTOS

Todos os exames realizados neste estudo não prejudicam a saúde. Na realização do **Teste de Mudança Postural Passiva (*Tilt-test*)**, eventualmente, o(a) Sr(a) pode vir a apresentar algum desconforto momentâneo, como tontura, mal estar, turvação visual, sudorese fria; no entanto, estes desconfortos desaparecem com término do exame, ou quando a mesa volta à posição horizontal.

Os principais benefícios esperados com esta avaliação são: 1- a realização do estudo da atividade elétrica do coração do próprio voluntário estudado, o que traz informações importantes sobre o seu funcionamento, e se ele está trabalhando dentro dos limites esperados; 2-outras informações úteis obtidas, a partir dos resultados encontrados ao final do estudo, poderão trazer benefícios aos pacientes com síncope neurocardiogênica, pois, poderão permitir diferenciar os mecanismos normais de funcionamento do coração e vasos no grupo de voluntários saudáveis, daqueles que apresentaram a síncope, e cujos resultados já estão armazenados do Banco de Dados da Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP.

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Não será necessário que o(a) Sr(a) fique internado para realizar os exames deste estudo.
- Será necessário que o(a) Sr(a) compareça nesta Instituição somente 1 dia da semana, com tempo de permanência de aproximadamente 3 horas.
- Durante todo o tempo de execução do exame, o(a) Sr(a) será acompanhado por profissionais especialmente qualificados para a realização do exame.
- O(a) Sr(a) tem a garantia de receber qualquer informação adicional ou esclarecimentos que julgar necessário, a qualquer tempo do estudo.
- A sua recusa em participar ou desistir do estudo não lhe causará quaisquer tipos de prejuízos, presente ou futuro, no que diz respeito ao atendimento e/ou tratamento que o(a) Sr(a) necessite realizar nesta Instituição.
- As informações obtidas através deste estudo serão estritamente confidenciais, estando garantidos o seu anonimato e privacidade na apresentação ou divulgação dos resultados.

- Não haverá qualquer despesa financeira para o(a) Sr(a) para a realização do referido exame. Não haverá pagamento, bem como nenhuma outra forma de compensação equivalente aos voluntários saudáveis pela participação na pesquisa; também, não cobriremos gastos com transporte, alimentação ou hospedagem.

Colocamo-nos à disposição dos voluntários para responder a qualquer pergunta ou esclarecer qualquer dúvida sobre o presente estudo. Considerando-se, que os responsáveis pelo estudo são a fisioterapeuta Mariana Adami Leite e o médico Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior, eles poderão ser encontrados no Laboratório de Fisiologia do Exercício HC-FMRP-USP, através do telefone (16) 3602-2782, ou diretamente, na Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP, telefone (16) 3602-2599.

Agradecemos a sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Síncope neurocardiogênica. Estudo das características antropométricas e das respostas das variáveis cardiovasculares à manobra postural passiva nos pacientes estudados”**.

Eu discuti com a fisioterapeuta Mariana Adami Leite sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim, quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados e os esclarecimentos necessários. Ficou também claro que minha participação é isenta de despesas, com relação aos exames realizados no estudo, e que não receberei nenhum auxílio financeiro ou pagamento pela minha participação.

Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo, e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, incluindo o meu atendimento nesse serviço.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos a que fui convidado a participar; Eu, _____,

idade _____ anos, RG: _____, RH: _____,
endereço: _____,
concordo com o presente termo de consentimento pós-informação, datando e
assinando abaixo.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Ft. Mariana Adami Leite

Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

APÊNDICE B

Questionário e anamnese inicial do grupo controle saudável.

**CARACTERIZAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR NAS
POSIÇÕES SUPINA E VERTICAL, USANDO-SE A MANOBRA POSTURAL
PASSIVA, EM PACIENTES COM HISTÓRIA CLÍNICA DE SÍNCOPE
NEUROCARDIOGÊNICA E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS.**

GRUPO CONTROLE SAUDÁVEL

Data de realização da anamnese: ____/____/____

1 - Dados de Identificação

Nome: _____

RH: _____ Grupo: *Saudável*

Nascimento: ____/____/____ Idade ____ anos. Naturalidade: _____

Profissão: _____

Endereço: _____ Nº: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefone: _____

2 – Dados Antropométricos

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____

3 - Histórico de Doenças

Problema de
Saúde: _____

Infecções:

Cirurgias:

Outras Doenças: _____

História de morte súbita na família: _____

Faz uso de medicamento: Sim () Não ()

4 - Hábitos de Vida

É Fumante: () sim () não

Há quanto tempo parou: _____ Fumou durante quanto tempo: _____

Álcool: () Sim () Não () Raramente

Se sim: Tipo : () destilados () fermentados

Frequência: () 1 vez por semana () 2 ou 3 vezes por semana () todos os dias

Quantidade dia: _____ Há quanto tempo: _____

Pratica alguma atividade física atualmente: () sim () não

Qual tipo:

Qual a frequência semanal:

A atividade é orientada: () sim () não. Por quem :

5- Já apresentou síncope alguma vez: () sim () não

Qual a frequência: _____

6- Quando fica em pé por muito tempo apresenta ou já apresentou:

- () tontura () turvação visual () mal estar geral () náusea () sudorese fria
() desmaio

7- Quando fica em ambientes quentes, ou permanece no sol por muito tempo apresenta ou já apresentou:

- () tontura () turvação visual () mal estar geral () náusea () sudorese fria
() desmaio

8- Quando passa, ou passou por alguma situação de stress (como por ex: ver sangue, sentir dor) apresenta ou já apresentou:

- () tontura () turvação visual () mal estar geral () náusea () sudorese fria
() desmaio

ANEXO A

Parecer do comitê de ética em Pesquisa do Hospital das clínicas da FMRP-USP em 2010.

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

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 09 de fevereiro de 2011

Ofício nº 437/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA. ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DAS RESPOSTAS DAS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES À MANOBRA POSTURAL PASSIVA NOS PACIENTES ESTUDADOS”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 317ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 14423/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

MARIANA ADAMI LEITE

PROF. DR. LOURENÇO GALLO JUNIOR (Orientador)

Depto. de Clínica Médica