

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Adulto**

**Cláudia Madeira Miranda**

**ANÁLISE DE SUBSTÂNCIAS VASOATIVAS ANTES E DURANTE O TESTE DE  
INCLINAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNCOPE VASOVAGAL (ESTUDO  
PAREADO POR SEXO E IDADE) E QUALIDADE DE VIDA APÓS O  
DIAGNÓSTICO DE RESPOSTA NEUROREFLEXA PELO TESTE DE  
INCLINAÇÃO.**

Belo Horizonte

2022

**Cláudia Madeira Miranda**

**ANÁLISE DE SUBSTÂNCIAS VASOATIVAS ANTES E DURANTE O TESTE DE  
INCLINAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNCOPE VASOVAGAL (ESTUDO  
PAREADO POR SEXO E IDADE) E QUALIDADE DE VIDA APÓS O  
DIAGNÓSTICO DE RESPOSTA NEUROREFLEXA PELO TESTE DE  
INCLINAÇÃO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Rose Mary Ferreira  
Lisboa da Silva

Belo Horizonte

2022

Miranda, Cláudia Madeira.  
M672a Análise de substâncias vasoativas antes e durante o teste de inclinação em pacientes com síncope vasovagal (estudo pareado por sexo e idade) e qualidade de vida após o diagnóstico de resposta neuroreflexa pelo teste de inclinação [manuscrito]. / Cláudia Madeira Miranda. - - Belo Horizonte: 2022.

114f.: il.

Orientador (a): Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síncope Vasovagal. 2. Óxido Nítrico. 3. Receptores de Endotelina. 4. Fármacos Cardiovasculares. 5. Sistema Nervoso Autônomo. 6. Qualidade de Vida. 7. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa da. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QV 150

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**ANÁLISE DE SUBSTÂNCIAS VASOATIVAS ANTES E DURANTE O TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNCOPE VASOVAGAL (ESTUDO PAREADO POR SEXO E IDADE) E QUALIDADE DE VIDA APÓS O DIAGNÓSTICO DE RESPOSTA NEURORREFLEXA PELO TESTE DE INCLINAÇÃO**

**CLAUDIA MADEIRA MIRANDA**

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia vinte e um de janeiro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

**Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva** - Orientadora  
UFMG

**Maria da Consolação Vieira Moreira**  
UFMG

**Rogério Gomes Beato**  
UFMG

**Henrique Horta Veloso**  
FIOCRUZ

**Francisco Carlos da Costa Darrieux**  
USP

Belo Horizonte, 21 de janeiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 24/01/2022, às 13:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria da Consolação Vieira Moreira, Professora do Magistério Superior**, em 24/01/2022, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Carlos da Costa Darrieux, Usuário Externo**, em 25/01/2022, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rogério Gomes Beato, Professor do Magistério Superior**, em 26/01/2022, às 22:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Horta Veloso, Usuário Externo**, em 01/02/2022, às 11:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1157102** e o código CRC **A1000203**.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Profa.Sandra Regina Goulart Almeida

Vice reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró reitor de Pós graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró reitor de Pesquisa: Prof.Mário Fernando Montenegro Campos

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice diretora: Profa. AlamandaKfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Eliane Viana Mancuzo

### **CENTRO DE PÓS GRADUAÇÃO**

Coordenador: Prof.Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa.Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Alves Couto

Prof.<sup>a</sup> Gilda Aparecida Ferreira

Prof.<sup>a</sup> Luciana Costa Faria

Prof.<sup>a</sup> Luciana Diniz Silva

Prof.<sup>a</sup> Maria de Lourdes Abreu Ferrari

Prof.<sup>a</sup> Suely Meireles Rezende

Prof.<sup>a</sup> a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representante discente: Fábica Carolina Pereira Resende

## **AGRADECIMENTOS:**

Acima de tudo, a Deus pelo amparo no trabalho diário do exercício da Medicina, com todas as limitações e desafios da profissão. Neste período de elaboração da tese, agradeço por ter tido habilidades para passar ilesa pelas intempéries da vida pessoal, profissional, familiar e pela pandemia mundial.

Aos meus pais, Laura Madeira Miranda e Ari Miranda (*in memoriam*), mesmo em idade avançada e limitados pelas comorbidades, como fontes de incentivo e determinação nas minhas etapas da profissão médica.

À Prof.a Dra. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, pela incansável dedicação aos trabalhos científicos, orientação e correção nas etapas desse trabalho além da compreensão durante os períodos de adversidades.

Aos meus chefes Dr. Roberto Luiz Marino e Dr. Walter Rabelo pela oportunidade de trabalhar na área de métodos complementares em Cardiologia do Hospital Madre Teresa. Ao meu primeiro preceptor na residência de Cardiologia, Dr. Vinícius Maia Machado (*in memoriam*) que muito me ensinou durante a especialização em cardiologia e nos deixou de forma súbita. À Prof.a Dra. Bárbara de Abreu Marino, amiga e colega de trabalho, que desde seus primeiros passos como cardiologista foi exemplo inspirador na determinação e nas conquistas diárias da mulher na especialidade.

Em especial aos residentes que se ofereceram espontaneamente para participar na etapa de coleta de dados: Samira, Vinicius, Gustavo e Thales. Aos funcionários do setor de Métodos Complementares e Centro de Diagnóstico do Hospital Madre Teresa que participaram desse trabalho. Em especial à enfermeira Daiane Camila pelo empenho na formação dos grupos de voluntários participantes do trabalho e à técnica em Enfermagem Marina pelo auxílio na realização dos exames. À Dra Salete pelo auxílio sobre o uso de ferramentas de qualidade de vida, em especial do questionário SF-36. Às bioquímicas Simone, do laboratório de análises clínicas do Hospital Madre Teresa, e Vanessa Peruhube, da Fiocruz, muito envolvidas e empenhadas na qualidade das etapas de coleta e análise das amostras.

## EPÍGRAFE

De repente tudo vai ficando tão simples que assusta

A gente vai perdendo as necessidades,

Vai reduzindo a bagagem.

As opiniões dos outros são realmente dos outros

E, mesmo que sejam sobre nós,

Não tem importância.

Vamos abrindo mão das certezas,

Pois já não temos certeza de nada.

E, isso não faz a menor falta.

Paramos de julgar, pois já não existe certo ou errado

E sim a vida que cada um escolheu experimentar.

Por fim entendemos que tudo que importa

É ter paz e sossego,

Viver sem medo.

É fazer o que alegra o coração naquele momento.

E só.

**Nota Explicativa:** Esta tese foi escrita sob forma de dois artigos referentes aos títulos abaixo:

**Artigo 01 – ANÁLISE DE SUBSTÂNCIAS VASOATIVAS ANTES E DURANTE O TESTE DE INCLINAÇÃO EM PACIENTES COM SÍNCOPE VASOVAGAL (ESTUDO PAREADO POR SEXO E IDADE):**

**Resumo:** Síncope vasovagal (SVV) é um tipo muito comum de perda transitória de consciência. A sua fisiopatologia não é totalmente elucidada e algumas etapas permanecem indefinidas. Substâncias vasoativas como a endotelina (ET) e metabólitos do óxido nítrico (NOx) têm sido estudadas em situação de estresse ortostático com o objetivo de investigar sua contribuição na fisiopatologia da síncope.

**Objetivos:** caracterizar as alterações na concentração plasmática da ET e dos NOx em associação à variabilidade de frequência cardíaca (VFC) nas posições supina (T1) e após inclinação (T2) durante o teste de inclinação (TI), em pacientes com SVV (grupo caso) em comparação ao grupo controle.

**Métodos:** trinta e sete pacientes (17 no grupo caso e 20 no grupo controle), pareados por idade e sexo, com média de idade de 31,8 anos, foram submetidos ao TI com monitoramento simultâneo de VFC pelo sistema Holter.

**Resultados:** na casuística total, foi observado aumento na concentração de NOx ( $p=0,014$ ) da fase T1 para a T2, mas não em relação à ET ( $p=0,17$ ). Pacientes com SVV apresentaram tendência ao aumento de NOx ( $p=0,057$ ) e de forma significativa de ET ( $p=0,033$ ) entre as fases T1 e T2. No grupo controle, não houve significância estatística em relação à concentração de ET ( $p=0,52$ ) assim como para a de NOx ( $p=0,10$ ) entre as fases. Em relação à VFC, ocorreu redução no componente de alta frequência (AF) e redução na razão baixa frequência (BF)/AF durante o TI.

**Conclusão:** elevação de ET durante o TI foi observado somente no grupo caso, da fase T1 para a T2. Pacientes com SVV apresentam desequilíbrio entre biomarcadores vasoativos de ação antagônica durante o estresse ortostático.

**Palavras-chave:** síncope vasovagal, óxido nítrico, endotelina, agentes vasoativos, teste de inclinação, sistema nervoso autônomo.



## Article 01 – VASOACTIVE BIOMARKERS IN PATIENTS WITH VASOVAGAL SYNCOPE DURING HEAD-UP TILT TEST: A CASE-CONTROL STUDY.

### **Abstract**

**Background:** vasovagal syncope (VVS) is the most common cause of syncope. Some stages of its pathophysiological mechanisms remain unclear. Vasoactive substances such as nitric oxide metabolites (NOx) and endothelin (ET) may be involved during acute orthostatic stress. Objective: to analyze plasma changes in NOx and ET and heart rate variability (HRV) in the supine positions (T1) and during the head-up tilt test (HUTT) (T2), in patients with VVS (case group) and control group.

**Methods:** Thirty-seven patients (17 in the case group and 20 in the control group), matched for age and sex (mean aged 31.8 years) underwent HUTT with simultaneous HRV recording and venipuncture. Blood samples were collected during phases T1 and T2 and the analysis was performed without knowledge of the HUTT result.

**Results:** in the total sample, there was an increase in NOx values ( $p=0.014$ ), however there was no increase in ET values from phase T1 to phase T2. Patients with VVS tended to increase plasma NOx values ( $p = 0.057$ ) and had significantly higher plasma values compared to ET ( $p= 0.033$ ) between phases T1 to T2. In the control group, there was no significant change in the values of these vasoactive substances. Regarding HRV, there were a decrease in the component HF (high frequency) and increased of the LF (low frequency)/HF ratio during HUTT.

### **Conclusions:**

There was an increase in ET during HUTT occurred only in the case group. These patients are more likely to have an imbalance between antagonistic vasoactive biomarkers during orthostatic stress.

**Keywords:** vasovagal syncope, nitric oxide, endothelin, vasoactive agents, head-up tilt test, autonomic nervous system.

## Artigo 02 – QUALIDADE DE VIDA APÓS O DIAGNÓSTICO DE RESPOSTA NEUROREFLEXA PELO TESTE DE INCLINAÇÃO.

### Resumo:

Apesar do bom prognóstico da síncope neuroreflexa, sua recorrência implica em prejuízo da qualidade de vida (QV). Questionários genéricos sobre QV, como o SF-36, associados aos específicos sobre determinada doença ou condição patológica resultariam em melhor avaliação sobre perda ou limitações em vários domínios da vida e das atividades diárias em decorrência da mesma. Na síncope, o questionário específico ISQL aborda essas interferências na vida diária e sob o ponto de vista do próprio paciente.

**Objetivos:** avaliar a QV, em até 12 meses após a realização do teste de inclinação (TI), de pacientes com síncope vasovagal (SVV) além da associação de variáveis com a QV, incluindo o tipo de resposta ao TI e as recorrências.

**Métodos:** foram avaliados pacientes com SVV e com TI positivo e caracterizados quanto aos eventos prévios, perfil clínico e sociodemográficos. Após média de seguimento de 8,4 meses, os pacientes foram entrevistados em relação à QV, utilizando-se os questionários SF-36 e ISQL. Foram adicionadas informações sobre número de recorrência e tipo de tratamento instituído. Para o tratamento estatístico, foram utilizados os testes paramétricos e o coeficiente de Pearson para análise de variáveis e a curva de Kaplan-Meier para recorrências durante o seguimento clínico.

**Resultados:** a casuística total foi composta de 82 pacientes, com idade média de 43,7 anos, sendo 56% do sexo feminino. Apresentavam, em média, 2,8 eventos prévios e escore de Calgary com mediana de 1,0. Durante o seguimento clínico, 85,4% receberam tratamento não farmacológico e houve recorrência de eventos em 36 pacientes (43,9%), sendo sua média de idade de 35,7 anos ( $p=0,002$ ). Em relação à QV, naqueles sem trauma associado à síncope prévia houve melhor pontuação média dos domínios quanto à capacidade funcional (92,7 vs 78,0;  $p=0,001$ ) e de presença de dor (90,9 vs 77,7;  $p=0,003$ ) do SF-36. Quanto ao ISQL, houve melhor pontuação média no sexo masculino (52,2 vs 44,87;  $p=0,002$ ) e naqueles sem relato de trauma consequente à síncope (50,3 vs 44,6;  $p=0,02$ ). Não houve diferença quanto aos questionários SF-36 e ISQL total entre os pacientes sem e com recorrência dos episódios de síncope. Pacientes com resposta cardioinibitória (CI) apresentaram melhor pontuação no escore SF-36 na maioria dos domínios psicométricos, com exceção do componente mental. Em relação ao questionário ISQL, houve maior pontuação média naqueles com resposta CI (52,4 vs 42,5;  $p<0,001$ ). Houve uma correlação negativa moderada entre os questionários SF-36 sobre capacidade funcional, domínio psicométrico de dor e somatória final do ISQL e idade. Em relação à curva de Kaplan-Meier, houve maior recorrência de eventos no grupo de resposta CI, com maior distinção da outra resposta a partir do 2º mês e igual estabilização a partir do 8º mês. Não houve influência do sexo e da idade quanto à recorrência.

**Conclusões:** a maioria dos pacientes não relatou pior QV após o diagnóstico pelo TI. Houve pior QV naqueles com idade mais avançada e com resposta vasodepressora sem influência da recorrência da síncope. Além disso, a maioria dos pacientes recebeu intervenção não farmacológica e a proporção de pacientes livres de recorrência foi menor nos primeiros meses do seguimento clínico. A estabilização de recorrências ocorreu por volta do 8º mês, sem influência do sexo, contudo com média de idade menor entre aqueles com recorrência.

**Palavras-chave:** síncope vasovagal, qualidade de vida

Article 02 – **QUALITY OF LIFE AFTER NEUROREFLEX RESPONSE DIAGNOSIS BY HEAD-UP TILT TEST:**

**Abstract**

**Background:** vasovagal syncope (VVS) frequently results in impairment of quality of life (QoL). An optimized evaluation can be obtained from association of non-specific and specific questionnaires. Its recurrence and QOL can be influenced by the demonstration of reflex syncope response to the head-up tilt test (HUTT).

**Objectives:** we analyzed the QoL of vasovagal patients after reflex response to HUTT e the influence of syncope classification and number of recurrent events. **Methods:** The SF-36 and ISQL questionnaires were applied to the 82 enrolled patients to characterize their QoL over the time of 12 months. Kaplan-Meyer curve characterized the recurrent events during follow up.

**Results:** the mean aged was 43.7, average of 2.8 faints and 85.4% had non-pharmacological treatment. Recurrence occurred in 43.9%, with a mean age of 35.7 years ( $p=0.002$ ). In the SF-36, the best score occurred in those without physical injury after syncope in the domains of functional capacity ( $p=0.001$ ) and presence of pain ( $p=0.003$ ). Better ISQL scores were obtained in males ( $p=0.002$ ) and in those without physical injury ( $p=0.02$ ). Patients with cardioinhibitory response (CI) had lower scores in the SF-36 mental domain. Higher mean ISQL scores occurred in those with CI responses ( $p<0.001$ ). Recurrence of events occurred in the CI response group, with greater distinction from the 2nd month and stabilization from the 8th month.

**Conclusion:** most patients did not report worsening of QoL after diagnosis by TI and non-pharmacological approach. There was worse QoL in older adults and those with a vasodepressor response without the influence of recurrence.

Keywords: vasovagal syncope, quality of life

## Lista de Figuras:

### - Métodos:

- Figura 1 - Fluxograma de inclusão de pacientes no grupo caso..... 43

- Figura 2 – Escore de Calgary ..... 43

### - Artigo 1:

- Figure 1 – Nitric oxide metabolites plasma values in case group and control group during phases T1 and T2 .....56

- Figure 2 – Endothelin plasma values shown as median and interquartile range in case group and control group during phases T1 and T2..... 57

### - Artigo 2:

- Figura 1 – Valor médio da pontuação dos domínios avaliados por meio dos questionários nos grupos de resposta cardioinibitória versus resposta vasodepressora ou mista .....88

- Figura 2 – Curva referente à recorrência de síncope de toda a casuística .....90

- Figura 3 – Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência conforme a resposta ao TI .....91

## Lista de Tabelas

### Revisão de literatura:

- Tabela 1 – Resumo dos estudos mais relevantes sobre biomarcadores em síncope ..... 26

### Artigo 1:

- Table 1 – Baseline characteristics: study population..... 53
- Table 2 – Hemodynamic variables between control and case groups.....54
- Table 3 – Spectral analysis of heart rate variability components between control and case groups ..... 55
- Table 4 – Vasoactive neurohormones data according to phases and groups .....56

### Artigo 2:

- Tabela 1 – Dados clínicos basais dos pacientes .....84
- Tabela 2 – Médias dos escores SF-36 quanto aos domínios psicométricos e ISQL quanto à somatória final de pontos . .....86
- Tabela 3 – Características do grupo em relação ao tipo de resposta durante o TI .....87
- Tabela 4 – Escores de qualidade de vida SF-36 (e seus domínios) e ISQL após o TI, de acordo com resposta ao TI .....88
- Tabela 5 – Correlação de Pearson e valor-p entre os instrumentos de QV e as variáveis clínicas .....89

### **Lista de abreviações e siglas:**

ACTH	adrenocorticotropichormone
ADM	adrenomedulina
ANP	peptídeo natriurético tipo A
BMK	biomarcadores
BNP	peptídeo natriurético tipo B
CI	cardioinibitória
CNP	peptídeo natriurético tipo C
CPT	copeptina
CT-pro AVP	C-terminal pro vasopresin
CT-pro ET-1	C-terminal pro endothelin
ECG	eletrocardiograma
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EEG	eletroencefalograma
EPI	epinefrina
ET	endotelina
ET-A	receptor A de endotelina
ET-B	receptor B de endotelina
FC	frequência cardíaca
GMPc	guanosina monofosfato cíclico
HF	high frequency
HUTT	head-up tilt test
HSC	hipersensibilidade dos seios carotídeos
IO	intolerância ortostática

LF	low frequency
MR-pro ADM	mid-regional pro adrenomedulin
MR-pro ANP	mid-regional pro atrial natriuretic peptide
MR-pro ET-1	mid-regional pro endothelin 1
NE	norepinefrina
NTG	nitroglicerina
NOx	metabólitos do óxido nítrico
ON	óxido nítrico
ONS	óxido nítrico sintetase
ONSe	óxido nítrico sintetase endotelial
ONSi	óxido nítrico sintetase citocina induzível
ONSn	óxido nítrico sintetase neuronal
PA	pressão arterial
PAN	peptídeo atrial natriurético
QV	qualidade de vida
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde
SNA	sistema nervoso autônomo
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona
STPO	síndrome de taquicardia postural ortostática
SVV	síncope vasovagal
T1	fase de repouso em posição supina
T2	fase de inclinação
TI	teste de inclinação
TNF	tumoral necrose factor

VD	vasodepressora
VEGF	fator de crescimento vascular endotelial
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VLF	very low frequency
VP	vasopressina



## SUMÁRIO

1- Introdução.....	20
2- Revisão de Literatura.....	24
2.1 Biomarcadores na fisiopatologia da síncope .....	24
2.1.1 Óxido nítrico .....	25
2.1.2 Endotelina .....	29
2.1.3 Outros biomarcadores .....	30
2.1.3.1 Epinefrina e norepinefrina .....	30
2.1.3.2 Vasopressina .....	30
2.1.3.3 Angiotensina e renina .....	31
2.1.3.4 Peptídeos natriuréticos .....	32
2.1.3.5 Adrenomedulina .....	33
2.1.3.6 Copeptina .....	34
2.1.4 Referências.....	35
3- Objetivos.....	41
4- Métodos.....	42
5- Análise Estatística .....	47
6- Artigo 1.....	48
7- Qualidade de vida e síncope vasovagal .....	65
7.1- Antecedentes científicos .....	65
7.1.1- Qualidade de vida .....	65
7.1.2- Síncope vasovagal e qualidade de vida.....	67
7.1.3- Recorrência de síncope vasovagal .....	70
8-Objetivos.....	73
9- Métodos.....	73
10- Análise Estatística .....	75
11- Referências .....	75
12- Artigo 2 .....	79
13- Apêndices.....	103
13.1 TCLE (artigo 1) .....	105
13.2 Orientação alimentar pré exame (artigo 1) .....	104

13.3 Ficha clínica (artigo 1) .....	106
13.4 TCLE (artigo 2) .....	108
13.5 Questionário SF 36 .....	109
13.6 Cálculo da pontuação SF 36 .....	113
13.7 Questionário ISQL .....	116
14- Anexos.....	118
A- Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.....	118
B- Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Madre Teresa.....	119
C- Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto René Rachou.....	120

## 1-INTRODUÇÃO

Síncope é definida como a perda transitória de consciência secundária a hipoperfusão cerebral, de curta duração e recuperação imediata<sup>1</sup>. Sua etiologia é diversa e a principal causa é a neuroreflexa, sendo a vasovagal a de maior prevalência e descrita como até 66% dos casos de síncope atendidos em unidade de emergência<sup>2,3</sup>. Quanto ao sexo, ocorre em 42% no sexo feminino e 32% no masculino, com pelo menos um evento até a idade de 60 anos e a maioria deles até 40 anos de idade<sup>4</sup>. Em subestudo a partir de ensaios multicêntricos, foi observado que, comparado ao sexo masculino, mulheres tinham primeiro evento de síncope mais jovens ( $p=0,002$ ), se apresentam com menor pressão arterial sistólica ( $p<0,001$ ), seu gatilho mais frequente era o calor ( $p=0,011$ ) e apresentavam mais recorrência ( $p=0,012$ ), além de ter mais fadiga após o evento ( $p=0,017$ )<sup>5</sup>.

O termo vasovagal foi primeiro usado por William Gowers em 1907 e seu mecanismo em 1932 por Thomas Lewis<sup>6</sup>. A síncope vasovagal (SVV) tem como principal característica o gatilho de ortostatismo ( $> 30s$  para diferenciar de hipotensão ortostática inicial<sup>7</sup>), stress emocional ou térmico (calor) além de pródomos de ativação autonômica (palidez, sudorese, náuseas). Podem ocorrer mioclonias finas de curta duração testemunhadas em  $< 10\%$  dos casos, porém a ausência de aura, cefaleia, sonolência, liberação esfíncteriana, confusão mental e sua curta duração associada a rápida recuperação são características que a distinguem de perda de consciência por epilepsia<sup>1,8,9</sup>. Outros tipos de síncope neuroreflexa seriam as do tipo situacional que teriam outros gatilhos como a tosse, micção, defecação, deglutição e dor visceral<sup>1</sup>. A síncope de origem neuroreflexa é mais comum em jovens sem cardiopatia estrutural e apresenta bom prognóstico devido à sua não associação a patologias cardiovasculares subjacentes. Porém, pode resultar em injúria física e ser recorrente com consequente queda da qualidade de vida. Assim, apesar de seu prognóstico favorável, a habilidade de predição da sua recorrência é relevante, já que pode influenciar na qualidade de vida do paciente<sup>10,11</sup>, a qual é fortemente afetada, assemelhando-se à daqueles pacientes com doenças crônicas e epilepsia<sup>12,13</sup>. Além disso, propedêutica e hospitalização desnecessárias elevam o custo da investigação, estratificação e tratamento dos pacientes que se apresentam com síncope nos serviços de emergência<sup>11</sup>.

De acordo com as últimas diretrizes da literatura internacional<sup>1,14</sup>, a abordagem inicial do paciente que se apresenta com síncope deve incluir história clínica detalhada do evento, exame físico completo e eletrocardiograma (ECG). Os achados da anamnese direcionada podem

diagnosticar ou sugerir uma estratégia de investigação em até 50% dos casos<sup>1</sup>, com limitação de sua aplicabilidade em pacientes idosos, naqueles com baixa escolaridade e em eventos não testemunhados. A abordagem clínica inicial deve incluir detalhes referentes a cada episódio de síncope quanto a presença de pródomos, gatilhos (postural, estresse emocional e/ou térmico, associado a procedimento médico, posição do paciente imediatamente antes do evento (com mudança postural, em ortostatismo, sentado, em posição supina), tempo de recuperação e sintomas logo após o evento. Recomenda-se que determinadas habilidades estejam presentes no profissional que atende o paciente com relato de perda de consciência com a finalidade da construção da história clínica<sup>14</sup>. Além disso, deve-se aliar exame físico detalhado e completo, incluindo medidas de PA em ambos os membros superiores e com mudança postural. O ECG de 12 derivações deve ser incluído na avaliação como auxiliar no diagnóstico e estratificação de risco<sup>1</sup>. Anormalidades no ECG inicial que sugerem condição de alto risco em síncope estão geralmente associadas a alterações do ritmo e das conduções átrio e intraventriculares, sobrecargas ventriculares, de repolarização ventricular, de isquemia aguda ou de inatividade elétrica e patognomônicas de canalopatias ou síndromes arrítmicas. É possível aplicar alguns dados da avaliação inicial em escores no auxílio diagnóstico. Dentre esses escores de diagnóstico diferencial, foi desenvolvido o escore de Calgary (figura 01). Esse escore é composto de sete questões e, a partir de determinada pontuação, é possível suspeitar entre síncope vasovagal e de origem cardíaca, com sensibilidade inicial de 89% e especificidade em 91% no seu trabalho original<sup>16</sup>, é o mais usado. Na validação do escore, alguns de seus itens foram menos discriminativos com sensibilidade de 87%<sup>17</sup>.

O teste de inclinação (TI) tem sido utilizado para diagnóstico de síncope neuroreflexa, por intermédio da avaliação de respostas da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) frente ao estresse ortostático. O TI com resposta positiva é definida como presença de hipotensão e/ou bradicardia associada a reprodução de síncope ou pré-síncope. Em estudo de metanálise sobre TI e que incluíram pacientes com síncope inexplicada e sem história de síncope, foi demonstrada boa habilidade desse exame quanto à diferenciação entre os sintomáticos e os assintomáticos (área abaixo da curva de 0,84; 95%; IC 0,81-0,87). A inclusão de sensibilização farmacológica durante o TI aumenta sua sensibilidade e diminui sua especificidade. O uso de nitroglicerina na fase sensibilizada mostrou uma razão de probabilidade maior de diagnóstico (14,1; 95%; IC 11,55-18,05) e maior sensibilidade<sup>18</sup>. A sua eficácia diagnóstica é de difícil definição, já que há uma variação de 30 a 85% na taxa de resposta positiva em síncope inexplicada e sua sensibilidade não pode ser estabelecida devido

à ausência de padrão-ouro para o diagnóstico de síncope vasovagal. A sua especificidade varia de 50 a 100% e a taxa de falso positivo de 10 a 15%<sup>18</sup>. De acordo com a probabilidade pré-teste baseada na história clínica direcionada, a sua taxa de positividade varia de 92% para SVV e é reduzida para 30 a 36% nos casos de síncope inexplicada<sup>1</sup>. Apesar de algumas limitações, o TI oferece oportunidade de acessar a susceptibilidade do paciente à SVV e/ou hipotensão ortostática (HO) em ambiente seguro, registra a associação de hipotensão arterial à bradiarritmias durante o evento, determina a similaridade da perda de consciência espontânea, define situações que mimetizam síncope (p.ex.pseudo síncope, síncope ictal com assistolia), permite associar métodos que complementam a avaliação da fisiopatologia da síncope (vídeo-eletroencefalograma, doppler cerebral transcraniano, massagem dos seios carotídeos, oximetria cerebral), auxilia de forma educativa para o paciente identificar pródromos e a tomar medidas preventivas, identificar outras condições associadas como causa de perda de consciência como hipersensibilidade do seio carotídeo, disautonomias e hipotensão ortostática além da vasovagal e que podem coexistir principalmente nos idosos<sup>18</sup>. Além disso, é ferramenta de escolha para diagnóstico da síndrome de taquicardia ortostática postural<sup>18,20</sup>.

A fisiopatologia da síncope vasovagal é complexa e não totalmente elucidada. Há vários fatores e etapas envolvidas, a partir da observação de que existe uma variação inter e intraindividual, além da variação temporal ao longo da vida do indivíduo com história de síncope. O efeito gravitacional a partir do gatilho de ortostatismo é o mais frequentemente envolvido no início do processo que resulta em perda de consciência, porém outros gatilhos podem desencadeá-lo (dor, estresse emocional, depleção de volume, punção venosa). Apesar de ser um neuroreflexo presente no ser humano e não em outras espécies<sup>21</sup>, há susceptibilidade entre indivíduos e momentos em que determinado gatilho conhecido pode não resultar sempre em síncope ou não ser reproduzido no TI no mesmo indivíduo. Assim como apenas a predisposição genética poderia estar envolvida parcialmente na susceptibilidade à resposta neuroreflexa<sup>22</sup>, sabe-se que apenas o reflexo de Bezold-Jarish não explicaria totalmente a manifestação bradicardia-hipotensão, já que o mesmo pode ocorrer experimentalmente em animais denervados, em transplantados cardíacos e após bloqueio muscarínico<sup>23,24</sup>. Em posição ortostática, há represamento do volume sanguíneo central com consequente redução no retorno venoso e débito cardíaco, na ausência de bombeamento ativo da musculatura de membros inferiores. A PA estabiliza-se de forma compensatória pela ação dos barorreceptores que mantém a resistência vascular periférica, pela retração elástica passiva venosa, pelo aumento da FC e vasoconstrição venosa esplênica<sup>25,26</sup>. Mais recentemente, a partir de

monitorização hemodinâmica não invasiva e batimento a batimento associado a microneurografia, um grupo de pesquisadores conseguiu sequenciar as etapas de mudanças do corpo humano frente ao estresse ortostático<sup>27</sup>. Assim, foram descritas quatro fases de alterações hemodinâmicas desencadeadas pela alteração postural, culminando em síncope vasovagal: a fase 1 de estabilização inicial de PA após hipotensão ortostática inicial e que dura alguns minutos; a fase 2 de instabilidade circulatória ou de pré síncope precoce em que ocorre queda pressórica progressiva por redução de débito cardíaco e da resistência vascular periférica associada a aumento reflexo de FC; a fase 3 de síncope ou pré síncope em que ocorre colapso circulatório com queda da PA e FC secundários à retirada de estímulo simpático e perda da vasoconstrição adrenérgica; e a fase 4 de recuperação da PA com retorno à posição supina.

Em relação ao sistema nervoso autônomo (SNA) como participante da fisiopatologia da síncope, é descrito que, em seres humanos, o estresse ortostático aumenta a atividade simpática resultando em vasoconstrição compensatória dos membros inferiores e a síncope ocorre quando esse mecanismo falha<sup>1,23,24,28</sup>. A análise do balanço simpático-vagal, também participante da fisiologia da síncope, pode ser feita de forma não invasiva e acessível por meio da variação dos intervalos RR dos batimentos cardíacos, resultando em parâmetros da variabilidade da FC (VFC)<sup>29-32</sup>. Estudos analisando a parâmetros da VFC, tanto no domínio do tempo como no da frequência, tem mostrado resultados conflitantes e, geralmente, incluem pequeno grupo de pacientes e utilizam metodologias distintas<sup>29,33,34</sup>.

Assim, com extensa pesquisa na literatura sobre a participação de múltiplos fatores como hemodinâmicos, genéticos e do SNA na fisiopatologia da síncope, além da diversidade de apresentação da síncope neuroreflexa, há muitas questões a serem respondidas. Um dos fatores discutidos seria participação de biomarcadores plasmáticos e as alterações neuro-humorais envolvidos na susceptibilidade do indivíduo à síncope em resposta ao estresse ortostático<sup>35-40</sup>. O endotélio vascular, ao regular a tensão do vaso por meio da liberação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e vasoconstritoras, como a endotelina<sup>35-38</sup>, exerceria um papel importante na regulação do tônus vascular durante aquele estresse. Sua ação poderia resultar em hipotensão inapropriada, a qual excederia o mecanismo compensatório para manter a pressão arterial e a perfusão cerebral, e estar envolvida na fisiopatologia da síncope<sup>24,28,35</sup>. Além disso, essas substâncias plasmáticas podem ser possíveis candidatos a biomarcadores circulantes úteis no diagnóstico da síncope. Alguns estudos com variação metodológica<sup>36-43</sup> e, na sua maioria, incluindo genericamente pacientes com síndrome de

intolerância ortostática sem analisar apenas o grupo vasovagal, têm mostrado a influência e a participação de combinação de diversos biomarcadores vasoativos no teste de inclinação. A vasodilatação inapropriada e excessiva tem participação tanto do SNA quanto do endotélio vascular, sendo mais expressiva deste último<sup>44,45</sup>. Assim, a partir de estímulo do endotélio a partir do ortostatismo, a liberação de determinados biomarcadores pode contribuir para a vasodilatação inadequada, rompendo o equilíbrio entre os diversos sistemas envolvidos na adaptação ao ortostatismo.

A compreensão mais abrangente dos mecanismos fisiopatológicos da síncope vasovagal possibilitaria refinamento diagnóstico, estratificação prognóstica e possibilidade de tratamentos selecionados baseados no mecanismo fisiopatológico predominante. Para a abordagem adequada desses pacientes e do impacto no seu prognóstico/morbididade, com melhora na qualidade de vida, os níveis dos biomarcadores podem nortear o tratamento. Estabelecido o risco de cada paciente, a estratégia de condução dos casos de síncope pode ser individualizada.

## **2- REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Biomarcadores na fisiopatologia da síncope**

A manutenção da PA e do fluxo sanguíneo durante o ortostatismo envolve um balanço fino entre os sistemas neural, hormonal e hemodinâmico. No estudo da fisiopatologia da síncope, tenta-se demonstrar a participação de vários biomarcadores além das mudanças no SNA e do sequenciamento dos dados hemodinâmicos que culminam na perda da consciência. Têm sido descritos alguns modelos de regulação vascular e da PA durante o ortostatismo.

Assim, o estímulo de mudança postural durante o TI induz às alterações no volume sanguíneo intratorácico, diâmetro atrial, pressão venosa central em indivíduos saudáveis, associando mudança de concentrações plasmáticas de biomarcadores como catecolaminas.

A SVV pode resultar de redução de tônus simpático, falência barorreflexa, queda de débito cardíaco, isolados ou em associação em graus distintos de cada fator. Apesar da disfunção do SNA ser um componente importante na fisiopatologia da intolerância ortostática, em geral, resultados de estudos são divergentes quanto à sua real participação, mostrando a sua complexidade e abrindo espaço para pesquisa sobre os biomarcadores com ação vasoreguladora<sup>46,47</sup>. Alterações de substâncias vasoativas a partir do estímulo do estresse

ortostático sobre a circulação têm sido citadas na literatura<sup>35-50</sup>. Essas substâncias são liberadas a partir da ativação de receptores de volume e pressão em consequência às adaptações hemodinâmicas do corpo humano frente ao ortostatismo com aferência central (núcleo solitário), envolvendo o sistema hipotálamo-hipofisário. Em decorrência da redistribuição do volume sanguíneo frente ao ortostatismo, ocorre estímulo mecânico sobre o endotélio (*shear stress*) resultando em liberação de substâncias vasoativas. Apesar da susceptibilidade à SVV ter sido associada a alterações de alguns neurohormônios em períodos de pré e/ou pós inclinação durante TI<sup>15,42,49-53</sup>, não está bem esclarecida a magnitude da participação de cada biomarcador. Em seguida serão detalhados dados sobre as substâncias de ação vascular na SVV. Na Tabela 1 estão demonstrados os trabalhos mais relevantes citados na literatura sobre esse tema.

### **2.1.1- Óxido nítrico**

Trata-se de um radical livre gasoso produzido artificialmente em indústrias químicas ou liberadas como poluentes a partir de motores de automotivos ou de usinas de fósil combustível. A primeira descrição do óxido nítrico (ON) como substância vasoativa produzida pelo endotélio foi feita em 1986 por Robert Furchigott<sup>54</sup>. Em muitas situações, ON atua como mediador de reações biológicas dependentes ou não do guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e que regulam importantes eventos fisiológicos e bioquímicos na regulação e função das células. Algumas dessas reações resultam na oxidação do ON em metabólitos finais, nitrito e nitrato. O pode atuar como mensageiro intracelular autacóide, substância parácrina, neurotransmissor ou hormônio que atua em receptores distantes, funcionando como sinalizador de funções<sup>55</sup>. O ON é resultante da oxidação, catalisada pela enzima óxido nítrico sintetase (ONS), de um dos dois nitrogênios guanidino da L-arginina, que é convertida em L-citrulina.



Tabela 1 – Resumo dos estudos mais relevantes sobre biomarcadores nos quadros de síncope

Autor	Perfil da amostra	BMK	Coleta dos BMK	Resultados	Observações
MagerKurth e cols (2005)	n= 40 saudáveis 20-34 a	NE, Epi, cortisol, ET, PAN, GMPc (ON)	-10-10min repouso (30/50min) -10 min de TI 70o TI-01 x TI-02 (14d)	-7/40 TI (+), com >[ET] no repouso e no TI. -Menor elevação [NE] NS outros BMK	- sem síncope prévia, mas com IO
Ruiz e cols (2010)	n=35 12 SVV e TI (+) x 13 controle 23±5a x 24±5a.	ON	Supina (T0) x final TI (T-1 ou no evento) x 15min após TI (T-2)	- [NOx] em VD >Mx em T-2 - [NOx] em T0 grupo caso < controle (p=0.05). Sem ≠ T0, T1 e T2	- TI não sensibilizado - Seleção caso: história clínica
Gallegos e cols (2012)	n=32 SVV TI (+) x TI (-)	ON, TNF	Supina x final TI ou momento da síncope 20 min e NS	Sem alteração [NO] entre as fases	- sem grupo controle - SVV critério clínico
Fedorowski e cols (2013)	n=255 síncope inexplicada 15-93 a	CT-proAVP, CT-proET-1, MR-proANP, MR-proADM	15-min supine basal	[CT-proET-1], [MR-proANP] com alteração significativa e > probabilidade de TI (+)	- sem grupo controle - 56% SVV

BMK= biomarcadores; NE= norepinefrina; Epi= epinefrina; PAN= peptídeo atrial natriurético; GMP-c= guanosina monofosfato cíclica; ON= óxido nítrico; IO= intolerância ortostática; TI= Teste de Inclinação; Mx= resposta mista; NOx= derivados do óxido nítrico; SI= síncope inexplicada; VD= resposta vasopressora; NS= não sensibilizado; TNF= fator de necrose tumoral; HO= hipotensão ortostática ; SVV= síncope vasovagal; NTG= nitroglicerina; CI= resposta cardioinibitória CT-proAVP= *C-terminal pro vasopresin*; CT-pro ET-1= *C-terminal pro endothelin* ; MR-ProAVP= *mid-regional pro vasopresin*; MR-proANP= *mid-regional pro atrial natriuretic peptide*; MR-pro ADM= *mid-regional pro adrenomedullin*; EEG= eletroencefalograma; HSC= hipersensibilidade seio carotídeo; MSC= massagem seio carotídeo; HPA= hipotensão primária autonômica; VFC= variabilidade de frequência cardíaca; SNAP= sistema nervoso autônomo parassimpático.

Tabela 1 – Resumo dos estudos mais relevantes sobre biomarcadores em síncope (continuação)

Rash e cols (2016)	n= 62 síncope (35±11a) x epilepsia (32±7 a) x controle(33±16a)	Copeptina e ET-1	Coleta única, sem stress ortostático, sem horário padrão de coleta (ritmo circadiano)	Sem diferença dos BMK entre os grupos	-grupocaso (SVV= score Calgary; epilepsia= EEG)
Hamrefors e cols (2017)	n=159 HUT: 110 (+) x 49 (-) 18-40 anos	EPI, NE, renina, CT- Pro ET-1, CT- ProAVP, MR-proANP, MR-proADM.	Supina x 3min inclinado	< [CT-Pro ET-1] e [MR-proADM] preditores de resposta CI (Iib)	-SI e/ou IO  - SVVse sem critérios de STPO ou HO
Torabi e cols (2019)	n=161 VV	EPI, NE, renina, CT- Pro ET-1, CT- ProAVP, MR-proANP, MR-proADM	Supina e 3 min de TI	> [MR-proADM] supina e [EP] supina  >Δ [CT-proAVP] supina  > aumento [EPI] e [CT-proAVP] em 3 min TI = preditores  - < tempo para SVV	- SVV
Sikorsky e cols (2019)	n= 113 HPA x 88 controles  7-11 anos	ON e ET	Supina e 15min  Ortostatismo ativo	> [ON] e razão [ON]/[ET] no grupo caso.	- caso: HPA  - VFC

BMK= biomarcadores; NE= norepinefrina; Epi= epinefrina; PAN= peptídeo atrial natriurético; GMP-c= guanosina monofosfato cíclica; ON= óxido nítrico; IO= intolerância ortostática; TI= Teste de Inclinação; Mx= resposta mista; NOx= derivados do óxido nítrico; VD= resposta vasopressora; NS= não sensibilizado; TNF= fator de necrose tumoral; HO= hipotensão ortostática; SVV= síncope vasovagal; NTG= nitroglicerina; CI= resposta cardioinibitória CT-proAVP= *C-terminal pro vasopresin*; CT-pro ET-1= *C-terminal pro endothelin*; MR-ProAVP= *mid-regional pro vasopresin*; MR-proANP= *mid-regional pro atrial natriuretic peptide*; MR-pro ADM= *mid-regional pro adrenomedullin*; EEG= eletroencefalograma; HSC= hipersensibilidade seio carotídeo; MSC= massagem seio carotídeo; HPA= hipotensão primária autonômica; VFC= variabilidade de frequência cardíaca; SNAP= sistema nervoso autônomo parassimpático; STPO= síndrome da taquicardia postural ortostática.

Apesar de essa ser a principal fonte de produção de NO vascular, existem outros mecanismos de síntese<sup>56</sup>. Há três isoformas de NOS produtos de genes distintos e que participam da produção de ON a partir da L-arginina: a NOS neuronal (ONS<sub>n</sub> ou ONS-1), a NOS citocina-induzível (ONS<sub>i</sub> ou NOS-2) e a NOS endotelial (ONS<sub>e</sub> ou ONS-3) e todas se ligam à calmodulina. A ONS-1 está presente em neurônios específicos do cérebro, na medula espinhal, nos gânglios simpáticos, adrenais, nervos periféricos nitrérgicos, células epiteliais de vários órgãos, células da mácula densa renal, pâncreas e no músculo liso vascular, sendo sua maior fonte no músculo esquelético de mamíferos. Tem participação na neuroplasticidade sináptica, principalmente nas funções de aprendizagem e memória. O ON derivado do NOS-n participa do controle da PA central e é mediador de componentes relaxantes da peristalse intestinal, vasodilatação e ereção peniana. A ONS-2 é produzida por meio de indução de citocinas/endotoxinas celulares e lipopolisacarídeos bacterianos. Não está habitualmente presente nas células de forma fisiológica, mas quando estimulada nos macrófagos, produz grande quantidade de ON, causando citotoxicidade. Além dos macrófagos, também é encontrada em células não imunológicas após serem estimuladas por citocinas, atingindo as células vizinhas e sua produção é mantida até que a L-arginina ou fatores envolvidos na sua síntese se esgotem ou ocorra a morte da célula produtora. O ON gerado pela ação da ONS<sub>i</sub> atua como mediador no quadro inflamatório e, principalmente, na vasodilatação e dano microvascular, resultando em hipotensão, cardiodepressão e hiporreatividade vascular presentes no choque séptico. A NOS-3 é encontrada principalmente em células endoteliais, miócitos cardíacos, plaquetas, alguns neurônios cerebrais, na placenta humana e alguns tipos de células tubulares renais. Além dos fatores que aumentam a concentração de cálcio intracelular, agindo como regulador da atividade da ONS<sub>e</sub>, outros estímulos como a tensão de cisalhamento do fluido intravascular, estrógeno e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) desencadeiam a fosforilação dessa enzima que fica mais sensível ao cálcio e promove sua ativação. O ON, gerado pela ação da ONS<sub>e</sub>, atua na vasorregulação, estimulando a guanilciclase e aumentando o GMP cíclico de células musculares lisas. Também é um potente inibidor da agregação plaquetária e sua adesão à parede vascular, prevenindo tanto a trombose, quanto a liberação de fatores de crescimento derivados das plaquetas. Outras funções seriam: 1) a inibição da adesão dos leucócitos na célula vascular e supressão da apoptose celular na fase inicial da aterogênese; 2) controle da proliferação do músculo liso vascular a partir da não exposição de suas células aos fatores derivados das plaquetas, assim prevenindo a fase seguinte do processo de aterogênese e formação da placa fibrosa; 3)

estímulo da angiogênese como na formação de colaterais e angiogênese pós isquemia; 4) ativação de células progenitoras responsáveis por neovascularização.<sup>55,56</sup>

### **2.1.2- Endotelina**

A endotelina-1 (ET)<sup>57,58</sup> é um peptídeo de 21 aminoácidos com potente efeito vasoconstritor, inicialmente identificado em 1988 a partir de cultura de células endoteliais porcinas. Foi demonstrada sua existência em várias espécies de mamíferos incluindo os humanos. Em estudo genômico de humanos, foram codificados três isopeptídeos: endotelina-1 (ET-1), que é predominante e produzido pelo endotélio vascular; a endotelina 2 (ET-2), que está associada com crescimento de tumor de mama humana; e endotelina 3 (ET-3), que é abundante no cérebro. Uma quarta isoforma foi originalmente identificada como vasoconstritor intestinal em ratos, sendo um análogo específico da espécie análogo à ET-2 humana. Apesar de assemelharem-se quanto à estrutura e atividade biológica, os três peptídeos são expressos sob diferentes formas nos vários tipos de células. As ações resultantes de sua ação se dão nos sistemas cardiovascular e não cardiovascular, de acordo com a potência farmacológica dos três peptídeos. Os receptores da endotelina, ET-A e ET-B, se diferem quanto à sua afinidade endógena às ET. Como exemplo, temos a ET-1 que participa do controle central das funções respiratória e cardiovascular via receptores ET-A, mediando a maioria das ações vasoconstritoras, enquanto, via receptor ET-B, há efeito oposto de vasodilatação, efeito antiproliferação celular do miocárdio e vascular e natriurese renal. A atividade da ET-1 endógena depende de um equilíbrio entre os efeitos mediados por receptores ET-A e ET-B, fatores como integridade endotelial funcional, densidade do subtipo do receptor e eficiência da ligação com o receptor. A partir do desenvolvimento de antagonistas dos receptores de ET, houve desenvolvimento no estudo da participação desse peptídeo na fisiopatologia de várias doenças. Apesar das células endoteliais vasculares serem a principal fonte de produção de ET-1, os genes que codificam os três peptídeos são expressos em outras células como miócitos cardíacos, musculares lisas vasculares, pituitárias, macrófagos e mastócitos. O polimorfismo da ET-1 tem sido estudado e alguns citam aumento dos seus níveis plasmáticos em cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial. A regulação da expressão do RNAm da ET-1 tem mostrado que há aumentos dos seus níveis a partir de estímulos como citocinas, trombina, fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e fator de crescimento beta (TNF- $\beta$ ), insulina e substâncias vasoativas como norepinefrina, angiotensina-II, vasopressina e bradicinina.

Estudo prévio<sup>59</sup> demonstrou a interação entre as vias de sinalização da ET-1 e do ON. A ET-1 está envolvida na estimulação de liberação basal de ON por meio da ativação dos receptores ET-B. O desequilíbrio entre ON e ET-1 tem papel importante na fisiopatologia de algumas patologias como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. A concomitante ocorrência de redução na biodisponibilidade do ON e expressão aumentada da ET-1 em várias condições fisiopatológicas sugerem uma ligação entre essas substâncias vasoativas. Em condições fisiológicas, o ON exerce um papel essencial de contrabalançar o efeito vasoconstritor da ET-1. O ON sintetizado pelas células endoteliais antagoniza a via de vasoconstrição da ET-1 através de várias formas como na sua expressão, liberação, interação com receptor e sinalização de mensageiro<sup>60</sup>. Estudos relevantes sobre a participação da ET-1 e ON e seus derivados na fisiopatologia da síncope, tema central dessa tese, serão discutidos nos itens adiante.

### **2.1.3- Outros biomarcadores**

Na literatura internacional, desde o início do interesse em pesquisa sobre os diversos biomarcadores possivelmente envolvidos na fisiopatologia da síncope, vários deles têm sido estudados, em conjunto ou isoladamente. Os mais citados são:

**2.1.3.1 - Epinefrina e norepinefrina:** há descrição de que, na fisiopatologia da síncope, há um aumento da atividade simpática, caracterizada por taquicardia, precedendo o episódio vasovagal<sup>61</sup>. Dentre as catecolaminas, a epinefrina causa vasodilatação através dos receptores  $\beta_2$ , enquanto a norepinefrina tem efeito contrário a partir de receptores  $\alpha$ . Estudos prévios demonstraram aumento maior dos níveis de epinefrina (Epi) e menor de norepinefrina (NE) no momento da síncope durante TI quando comparados a pacientes do grupo controle<sup>50,61,62</sup>. Em outro estudo<sup>63</sup>, foi observada correlação da maior a relação Epi/NE, da maior concentração plasmática de Epi basal e no 2º min de inclinação com a precocidade do tempo da ocorrência da síncope durante o TI. Maiores níveis plasmáticos de Epi após o 3º min de inclinação, mas não os basais, foram preditores de síncope de ocorrência mais precoce. Assim, demonstrou-se que, na fase de hiperatividade simpática precedendo o efeito vasovagal, houve diferença importante quanto à intensidade de liberação de Epi em relação à de NE, caracterizando um desequilíbrio simpático-adrenal na fisiopatologia da síncope<sup>63,64</sup>.

**2.1.3.2 - Vasopressina (VP):** é um peptídeo endógeno produzido no hipotálamo, alcançando a circulação a partir dos capilares da glândula pituitária posterior. Tem principal ação antidiurética e, em níveis elevados, age como vasoconstritor potente em situações de

hipovolemia. Interage com os receptores V1 de ação vascular, V2 com ação retentora hídrica e V3 restrita aos neurônios e com ação de liberação do ACTH<sup>65</sup>. A nível do SNC, pode influenciar a sensibilidade barorreceptora, resultando em aumento do efeito parassimpático e redução do simpático. Há estudos<sup>43,44,50,64-67</sup> referentes ao seu comportamento nos quadros de síncope: na sua maioria os níveis aumentados da VP são encontrados na fase precoce da inclinação do TI e próximo à ocorrência da síncope, exceto no estudo de Rash e cols<sup>67</sup>. Nesse estudo, foi usada acoceptina, um subproduto estável resultante da clivagem da VP servindo como um biomarcador *vasopressin-like*, sendo comparados pacientes com e sem síncope e aqueles com epilepsia, porém sem medida do mesmo próximo à ocorrência da síncope. Sendo uma substância vasoconstritora liberada em situações de hipovolemia, discute-se que sua elevação plasmática se deve à hipotensão ocorrida durante o TI próximo à ocorrência da síncope e não como marcador de susceptibilidade à perda de consciência.

**2.1.3.3 -Angiotensina e renina:** o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), composto de substâncias circulantes e tissular locais, participa do controle pressórico e da homeostase do volume intravascular. A renina é sintetizada nos rins na forma inativa e liberada na circulação pelas arteríolas glomerulares aferentes em resposta a baixos níveis de sódio intra-tubular, menor fluxo sanguíneo glomerular e estímulo simpático. A renina converte angiotensinogênio em angiotensina I, que por sua vez, é transformada em angiotensina II, causando vasoconstrição, secreção adrenal de aldosterona e retenção renal de água e sódio. A mensuração dos níveis plasmáticos de renina e angiotensina II em portadores de SVV foi feita por alguns autores<sup>50,68-71</sup>. Demonstrou-se aumento significativo de renina no grupo controle e aumento modesto nos portadores de SVV<sup>50</sup>, enquanto a atividade de renina mostrou-se maior durante o TI, atingindo valores 2.5 vezes maior do valor basal durante a síncope<sup>68</sup>. Em outro estudo<sup>69</sup>, observou-se maior ativação do SRAA nos casos de TI com resposta vasodepressora e negativa, porém a ação do sistema foi atenuada naqueles do tipo cardioinibitória. Em mulheres submetidas ao estresse hipovolêmico e pressão negativa de membros inferiores, comparando-se entre aquelas com história de síncope vasovagal e saudáveis, observou-se aumento da concentração plasmática de angiotensina-II em ambos os grupos, porém sem correlação com o grau de sede induzida pela hipovolemia<sup>70</sup>. Após treino ortostático de pacientes com resposta positiva ao TI, foi demonstrada mudança na atividade do SRAA com restabelecimento da relação entre atividade de renina plasmática e aldosterona em relação aos valores pré treinamento<sup>71</sup>. Outros estudos, nos quais alguns dos componentes do SRAA foram mensurados junto com outros biomarcadores no plasma de pacientes com

história de síncope, em metodologias distintas, não foi demonstrada sua mudança significativa sem e com estresse ortostático<sup>43,44,64</sup>. Porém Wagoner e cols<sup>72</sup> mostrou que maiores níveis de angiotensina II em pacientes com resposta positiva ao TI e com história de intolerância ortostática. Assim, estudos com diferentes metodologias e grupos pequenos também não conseguiram mostrar a real participação do SRAA na fisiopatologia da síncope, sendo necessários estudos adicionais.

**2.1.3.4 – Peptídeos natriuréticos:** são representados pelo natriurético tipo C (*C-typenatriureticpeptide* – CNP), atrial (tipo A ou ANP), cerebral (ou tipo B, *brainnatriureticpeptide* - BNP), urodilatina (derivado do pro-ANP) e o Dendroaspis (ou DNP), que é derivado de veneno de cobra e pode ser encontrado em mamíferos. Estão envolvidos na regulação da homeostase vascular e atuam diretamente na reatividade vascular. Têm ação opostora ao SRAA e regulam a diurese e natriurese, além do tônus e proliferação da musculatura lisa. A partir da distensão atrial e ventricular induzida por hipervolemia, são liberados ANP e BNP na circulação com finalidade de modular o volume sanguíneo e a PA. ANP é principalmente liberada pelos cardiomiócitos atriais e é responsável por vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, além de inibir o SRAA resultando em atenuação da influência simpática. Assim, previne a taquicardia e aumento pressórico, mas pode também levar à hipotensão. O BNP é sintetizado principalmente pelos cardiomiócitos ventriculares e liberado a partir da distensão dessas câmaras. Nas células endoteliais vasculares há grande expressão de CNP e alta densidade de receptores deste peptídeo na musculatura lisa subjacente, permitindo sua ação sobre o tônus vascular<sup>73</sup>. A nível de microcirculação, CNP mostrou-se mais eficaz na vasorregulação do que o ANP e o BNP<sup>74</sup>. Além do seu efeito vascular, também tem sido citado em outras funções como ativação leucocitária, angiogênese, proliferação celular e fibrose cardíaca. ANP e BNP influenciam outras vias hormonais como o SRAA, ET e VP. Sendo biomarcador de vasorregulação, os peptídeos natriuréticos (CNP, ANP e BNP) têm sido estudados quanto à sua participação na fisiopatologia da síncope. Em pacientes com síndrome de intolerância ortostática, comparados àqueles assintomáticos, portadores de síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), SVV e HO mostraram menores valores plasmáticos de pro-ANP em posição supina<sup>75</sup>. Em crianças e adolescentes com história de síncope, não foi observada diferença de valores plasmáticos basais de ANP e NT-proBNP em comparação ao grupo controle sem síncope. Também não foi demonstrada diferença entre respostas positiva e negativa do TI, bem como entre os tipos de resposta ortostática<sup>75</sup>. Ao contrário, valores plasmáticos maiores de pro-ANP associaram-se mais

fortemente à resposta cardioinibitória do que à vasodepressora<sup>76</sup>. Quanto ao BNP, estudos têm citado a sua utilidade como biomarcador para diagnóstico de síncope de origem cardíaca<sup>77</sup> e de seu prognóstico em serviços de emergência<sup>78-80</sup>, porém são necessários dados adicionais para que o biomarcador seja incorporado em algoritmos de atendimento.

**2.1.3.5 - Adrenomedulina:** é um peptídeo com potente ação vasodilatadora e natriurética, encontrado em células teciduais de feocromocitoma, glândulas adrenais, rins, pulmões, vasos sanguíneos e, em menor quantidade nas glândulas submandibulares, coração, baço e duodeno. Seus níveis plasmáticos podem estar elevados após exercício físico extenuante, estados de hipervolemia e em hipertensão arterial sistêmica (HAS), sepse, insuficiência cardíaca e renal, sendo sugerido seu papel na fisiopatologia de algumas doenças cardiovasculares. Seus receptores estão distribuídos em maior expressão nas adrenais, rins, sistema nervoso central, endotélio vascular e células imunes do trato gastrointestinal. Exerce seu efeito biológico por intermédio de complexos receptores calcitonina-like e proteínas de atividade modificadoras específicas. Dentre os efeitos da adrenomedulina (ADM), está a vasodilatação a partir do aumento na síntese de ON pelas células endoteliais. A participação da ADM na fisiopatologia da síncope foi estudada em poucos trabalhos<sup>81,82</sup>, porém com metodologias distintas e resultados pouco elucidativos. Em estudo de pequeno grupo (n=08) de indivíduos saudáveis e sem história de síncope, houve relato de aumento dos níveis plasmáticos de ADM e de outros biomarcadores (epinefrina, noradrenalina, aldosterona, atividade de renina, vasopressina) durante o TI, seguida por redução dos mesmos na posição supina<sup>81</sup>. A coleta dos biomarcadores foi feita na posição supina, nos 3° e 27° min do TI e nos 2° e 50° min após o exame, sendo o aumento significativo da ADM, estímulo dependente, em ângulos de inclinação  $\geq 30^\circ$ . Em outro estudo<sup>82</sup> feito com análise concomitante de galanina, foi também avaliado um grupo pequeno (14 participantes com história prévia de síncope e 14 indivíduos saudáveis), não pareado por sexo, com coleta de biomarcadores apenas na fase inclinada e não foi observado aumento significativo dos níveis plasmáticos de ADM, embora elevação discreta ocorreu em saudáveis que apresentaram síncope durante o TI. Não houve diferença dos valores de ADM em três momentos da coleta da amostra de sangue no grupo caso (1° min, 10-15 segundos após a síncope em posição inclinada e 10 min após o evento) e no grupo controle (1° min, 25° min e 35° min na fase inclinada). Outros autores, utilizando medidas de MR- pro ADM, demonstraram que crianças portadoras de taquicardia ortostática postural apresentavam maiores valores plasmáticos do fragmento estável da pro-adrenomedulina, que reflete os níveis do peptídeo ativo ADM, em relação ao grupo controle,



porém apenas na posição supina<sup>83</sup>. Outro estudo<sup>51</sup>, no qual o pro-ADM foi estudado em conjunto com outros biomarcadores, comparando pacientes com idade superior a 40 anos e com síncope e resposta cardioinibitória e aqueles com resposta não cardioinibitória, foi demonstrado que aqueles com assistolia durante o TI apresentavam menores níveis plasmáticos de pro-ADM na posição supina. Porém, a probabilidade de resposta positiva ao TI não foi demonstrada em outro estudo<sup>39</sup>, no qual esse biomarcador foi dosado na posição supina em pacientes com história de síncope inexplicada. Na dosagem desse biomarcador naqueles com síncope vasovagal e após inclinação no TI, foi demonstrando que seus níveis plasmáticos mais elevados em posição supina foi preditor de menor tempo de reprodução de síncope durante o TI<sup>64</sup>. Estudos adicionais sobre este biomarcador também seriam necessários para comprovar sua participação na fisiopatologia da síncope.

**2.1.3.6 - Copeptina (CPT):** é um aminoácido de cadeia longa, parte C-terminal do precursor da vasopressina (pro-AVP). Sendo mais estável no plasma, pode ser um marcador substituto da liberação da pro-AVP e tem ação semelhante quanto ao estímulo osmótico e hipotensão. Estudos sobre esse biomarcador têm sido realizados em diversas condições clínicas como doenças cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>84</sup>. Em estudos experimentais de choque hipovolêmico<sup>85</sup>, esse aminoácido tem comportamento semelhante ao da AVP, com aumento na presença de hemorragia e queda lenta dos valores plasmáticos após reperfusão. Há poucos estudos sobre esse biomarcador em pacientes com síncope. Em um estudo comparando pacientes com história de síncope com aqueles com história de quedas, observou-se que níveis de CPT apresentava concentrações distintas entre os grupos (121 pg/ml x 17pg/ml,  $p < 0,001$ , grupo com síncope versus grupo com história de quedas, respectivamente), sugerindo que esse biomarcador pode descartar ou confirmar o diagnóstico de síncope naqueles com queda não testemunhadas ou com história clínica sem detalhes do evento<sup>86</sup>. Dessa forma, a CPT mostrou-se um marcador para diagnóstico diferencial entre síncope e queda não testemunhada, com sensibilidade de 88% e especificidade de 92%. Outro estudo comparando grupos portadores de epilepsia, SVV e assintomáticos demonstrou não haver diferença quanto aos valores plasmáticos de CPT entre os mesmos<sup>87</sup>. Valores plasmáticos basais de CPT foram semelhantes entre grupos com e sem história de síncope, enquanto aumento significativo foi observado 5 min após positividade do TI ou seu término naqueles com SVV mesmo com TI negativo e história de síncope. A partir disso, os autores concluíram que níveis elevados de CPT estavam aumentados durante ou logo após o TI, tanto em resposta positiva ao exame,

quanto naqueles com história típica de SVV e TI negativo, sendo útil no diagnóstico desse tipo de síncope. Estudos em menor número de participantes e métodos distintos não confirmaram que a CPT seja considerada biomarcador participante da fisiopatologia da síncope<sup>66,85-87</sup>.

#### 2.1.4- Referências

- 1- BRIGNOLE M.;MOYA A.;DE LANGE F.J.; et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39:1883-1948.
- 2- ALBONI P.;BRIGNOLE M., MENOZZI C.;et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1921-8.
- 3- BRIGNOLE M.; MENOZZI C.; BARTOLETTI A.;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.
- 4- GANZEBOOM K.S.; MAIRUHU G.; REITSMA J.B.;et al. Lifetime incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*2006; 17:1172-1176.
- 5- DEVEAU A.P.; SHELDON R.; MAXEY C.;et al. Sex Differences in Vasovagal Syncope: A Post Hoc Analysis of the Prevention of Syncope Trials (POST) I and II. *Can J Cardiol*. 2020;36(1):79-83.
- 6- LEWIS T. A lecture on vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br Med J*. 1932; 1:873-876.
- 7- RAJ S.; SHELDON R.Management of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia and Vasovagal Syncope. *ArrhythmElectrophysiol Rev*.2016;5(2):122-9.
- 8- SHELDON R. How to Differentiate Syncope from Seizure. *Cardiol Clin*. 2015;33(3):377-85.
- 9- RODRIGUES T.R., STERNICK E.B., MOREIRA M.C. Epilepsyorsyncope? An analysis of 55 consecutive patients with loss of consciousness, convulsions, falls, and no EEG abnormalities. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 Jul;33(7):804-13.
- 9- NG, J.; SHELDON, R.S.;RITCHIE, D.; et al. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(2),180-188.
- 10- SUN, B.C. Quality-of-life, health service use, and costs associated with syncope. *Prog in Cardiovasc Dis*. 2013;55(4),370-375.
- 11- LINZER M.; PONTINEN M.; GOLD D.T.;et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*.1991;44:1037-43.

- 12- SANTHOUSE J.; CARRIER C.; ARYA S.; et al. Comparison of Self-reported Quality of Life between patients with epilepsy and neurocardiogenic syncope. *Epilepsia* 2007; 48(5):1019-22.
- 13-SHEN W.K.; SHELDON R.S.; BENDITT D.G., et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017 ;14(8): e155-e217.
- 14- WIELING W.;VAN DIJKN.;DE LANGE F.J.; et al. History taking as a diagnostic test in patients with syncope: developing expertise in syncope. *Eur Heart J*. 2015; 36:277-280.
- 15- SHELDON R.; ROSES, CONOLLY S.;et al. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):344-50.
- 16- ROMME J.J.;VAN DIJK N.; BOER K.R.;et al. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history-taking: validation of the Calgary Syncope Symptom Score. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2888-96.
- 17- FORLEO C.; GUIDA P.; IACOVIELLO M.;et al. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 20;168(1):27-35.
- 18- VLAY S.C.; BRODSKY C.; VLAY L. Safety and tolerability of an aggressive tilt table test protocol in the evaluations of patients with suspected neurocardiogenic syncope. *PACE* 2000; 23:441-5.
- 19-SHELDON R.S.; GRUBB B.P.; OLSHANSKY B.; 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 Jun;12(6): e41-63.
- 20- BLANC J.J.; BENDITT D. Vasovagal syncope: hypothesis focusing on its being a clinical feature unique to humans. *J of Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(5):623-629.
- 21- SHELDON R.S.; SANDHUR.K. The search for the genes of vasovagal syncope. *Front Cardiovasc Med* 2019; 28:6:175.
- 22- GRUBB B.P. Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1004-10.
- 23- CHEN-SCARABELLI C.; SCARABELLI M. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004; 7;329(71):336-41.
- 24- HAINSWORTH R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res*. 2004;14 Suppl 1:18-24.
- 25- WIELING W.; JARDINE D.L.;DE LANGE F.J.; et al. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers. *Heart Rhythm* 2016;13(3):798-805.

- 26- JARDINE D.L.; WIELING W.; BRIGNOLE M.; et al. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*. 2018;15(6):921-929.
- 27- DIERZ N.M.; HALLIWILL J.R.; SPIELMANN J.M.; et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol* 1997; 82:1785-93.
- 28- GIERELAK G.; MAKOWSKI K.; KRAMARZ E.; et al. Heart rate variability during head-up tilt test in patients with syncope of unknown origin. *Kardiol Pol*. 2002;57(11):399-406. English, Polish.
- 29- MIRANDA C.M.; SILVA R.M.F.L.D. Analysis of Heart Rate Variability Before and During Tilt Test in Patients with Cardioinhibitory Vasovagal Syncope. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):568-575.
- 30- TAKASE B.; NAGAI T.; UEHATA A.; et al. Autonomic responses to orthostatic stress in head-up tilt testing: relationship to test-induced prolonged asystole. *Clin Cardiol*. 1997;20(3):233-8.
- 31- MEHLSSEN J.; KAIJER M.N.; MELHSEN A.B. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace*. 2008;10(1):91-5.
- 32- BARAN I.; KADERLI A.A.; OZDEMIR B.; et al. Lack of association of heart rate variability parameter with head-up tilt test responses in patients with syncope. *Indian heart Journal* 2004;56(3):229-231.
- 33- GURSUL E.; BAYATA S.; TULUCE S.Y.; et al. Parameters of heart rate variability can predict prolonged asystole before head-up tilt table test. *Annals of Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(5):477-482.
- 34- VERMA S.; ANDERSON T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105:546-9.
- 35- GARLAND E.M.; WINKER R.; WILLIAM S.M.; et al. Endothelial NO synthase polymorphisms and postural tachycardia syndrome. *Hypertension* 2005; 46:1103-10.
- 36- SHI Y.; TIAN H.; GUI Y.H.; et al. He L. Association of nitric oxide and eNOS with the pathogenesis of vasovagal syncope. *Zhanguo Dang Dai* 2008; 10:478-80.
- 37- RUIZ G.A.; SINIGAGLIA S.; HERMES R.; et al. Role of nitric oxide in young patients with vasovagal syncope. *Europace* 2010;12: 987-90.
- 38- GALETTA F.; FRANZONI F.; PLATINGA Y.; et al. Endothelial function in young subjects with vasovagal syncope. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:448-52.
- 39- FEDOROWSKIA.; BURRI P.; STRUCK J.; et al. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med* 2013; 273:359-67.
- 40- MAGERKURTH C.; RIEDEL A.; BRAUNE S. Permanent increase in endothelin serum levels in vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 2005; 15:299-30.

- 41- LIN J.; JIN H.; DU J. Assessment of therapeutic biomarkers in the treatment of children with postural tachycardia syndrome and vasovagal syncope. *Cardiology in the Young*, 2014;24:792-6.
- 42- NILSSON D.; SUTTON R.; TAS W.; et al. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One* 2015,2015; 8:08-10.
- 43- NILSSON D.; SUTTON R.; MELANDER O.; et al. Spontaneous vs nitroglycerin-induced vasovagal reflex on head-up tilt: are there neuroendocrine differences? *Heart Rhythm* 2016; 13:1674-78.
- 44- DIETZ N.M.; HALLIWILL J.R.; SPEILMANN J.M.;et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol* 1997 Jun;82(6):1785-93.
- 45- GALETTA F.; FRANZONI F.; PLANTINGA Y.; et al. Endothelial function in young subjects with vaso-vagal syncope. *Biomed Pharmacother.* 2006 Sep;60(8):448-52.
- 46- VADDADI G.; ESLER M.D.; DANWOOK T.; et al. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. *Eur Hear J* 2010; 31:2027-33.
- 47- COOKE W.H.; RICKARDS C.A.; RYAN K.L.;et al. Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *J Physiol*2009; 587:4987-99.
- 48- BECHIR M.; BINGGELI C.; CORTI R.; et al. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 2003; 107:1620-25.
- 49- JARDINE D.L.; MELTON I.C.; CROZIER I.G.; et al. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 1997;79(9):1302-6.
- 50-HAMREFORS V.; NILSSON D.; MELANDER O.; et al. Low adrenomedullin and endothelin-1 predict cardioinhibitory response during vasovagal reflex in adults over 40 years of age. *Circ ArrhythmElectrophysiol.* 2017;10(10): e005585.
- 51-BENDITT D.G.; DETLOFF L.S.; ADKISSON W.O.; et al. Age-dependence of relative change in circulating epinephrine and norepinephrine concentrations during tilt-induced vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2012; 9:1847-1852.
- 52-KOHNO R.; DETLOFF B.L.S.; CHEN L.Y.; et al. Greater early epinephrine with head-up posture: a marker of increased syncope susceptibility in vasovagal fainters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(3):289–296.
- 53- FURCHGOTT R.F. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that acid-activable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. *Vasodilatation: vascular smooth muscle peptides, autonomic nerves and endothelium.* In Vanhoutte PM, editor. New York: Raven Press; 1988:401-14.
- 54- MURAD F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biosci Rep.* 2004;24(4-5):452-74.

- 55- FÖRSTERMANN U.; SESSA W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Hear J.* 2012; 33:829-37.
- 57 –YANAGISAWA M.; KURIHARA H.; KIMURA S.; et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332(6163):411-5.
- 58- BRUNNER F.; BRÁS-SILVA C.; CERDEIRA A.S.; et al. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *PharmacolTher.* 2006;111(2):508-31.
- 59- CARDILLO C.; KILCOYNE C.M.; CANNON R.O.; et al. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension.* 2000 Jun;35(6):1237-41.
- 60–BOURQUE S.L.; DAVIDGES S.T.; ADAMS M.A.; et al. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol.* 2011;300(6): R1288-95.
- 61- GOLDSTEIN D.S.; HOLMES C.; FRANK S.M.; et al. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*2003; 91:53-58.
- 62- SRA J.S.; MURPHY V.; NATALE A.; et al. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994; 73: 33–7.
- 63- KOHNO R.; DETLOFF B.L.S.; CHEN L.Y.; et al. Greater early epinephrine rise with head-up posture: A marker of increased syncope susceptibility in vasovagal fainters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(3):289-296.
- 64- TORABI P.; RICCI F.; HAMREFORS V.; et al. Impact of Cardiovascular Neurohormones on Onset of Vasovagal Syncope Induced by Head-up Tilt. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12): e012559.
- 65- TRESCHAN T.A.; PETERS J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*2006; 105:599-612.
- 66- THEOPISTOU A.; GATZOULIS K.; ECONOMOU E.; et al. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *The Am J Cardiol.* 2001;88(4),376-381.
- 67- RASH A.; MCRAE M.; FATEHI J.; et al. Assessment of endothelin and copeptin as biomarkers for vasovagal syncope. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(2),141-145.
- 68- GAJEK J.; ZYSKO D.; MAZUREK W. Renin-angiotensin-aldosterone system activity during head-up tilt testing in patients with vasovagal syncope. 2005; 110:136–8.
- 69-VANDERHEYDEN M.; GOETHALS M.; NELLESN P.; et al. Different humoral responses during head-up tilt testing among patients with neurocardiogenic syncope. *Am Heart J.* 1998;135(1):67-73.
- 70- WALDRÉUS N.; HAHN R.G.; ENGVALL J.; et al. Thirst response to acute hypovolemia in healthy women and women prone to vasovagal syncope. *PhysiolBehav.* 2013; 120:34-9.
- 71- GAJEK J.; ZYSKO D.; KRZEMINSKA S.; et al. The influence of a tilt training programme on the renin-angiotensin-aldosterone system activity in patients with vasovagal syncope. *Acta Cardiol.* 2009;64(4):505-9.

- 72- WAGONER A.L.; SHALTOUT H.A.; FORTUNATO J.E.; et al. Distinct neurohumoral biomarker profiles in children with hemodynamically defined orthostatic intolerance may predict treatment options. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(3):H416-25.
- 73- SCOTLAND R.S.; AHLUWALIA A.; HOBBS A.J. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *PharmacolTher*. 2005;105(2):85-93.
- 74- MOYES A.J.; HOBBS A.J. C-type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2281.
- 75- HAMREFORS V.; SPAHIC J.M.; NILSSON D.; et al. Syndromes of orthostatic intolerance and syncope in young adults. *Open Heart*. 2017;4(1): e000585.
- 76- WÓJTOWICZ J.; SZCZEPANSKI W.; BOGDAN A.; et al. Natriuretic peptides in the evaluation of syncope in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(4):301-5.
- 76- HOLMEGARD H.N.; BENN M.; KAIJER M.; 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*. 201;72(4):265-73.
- 77- TANIMOTO K.; YUKIIRI K.; MIZUSHIGE K.; et al. Usefulness of brain natriuretic peptide as a marker for separating cardiac and noncardiac causes of syncope. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):228-30.
- 78- REED M.J.; NEWBY D.E.; COULL A.J.; et al. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):713-21.
- 79- REED M.J.; NEWBY D.E.; COULL A.J.; et al. Role of brain natriuretic peptide (BNP) in risk stratification of adult syncope. *Emerg Med J*. 2007;24(11):769-73.
- 80- THIRUGANASAMBANDAMOORTHY V.; MCRAE A.D.; ROWE B.H.; et al. Does N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Improve the Risk Stratification of Emergency Department Patients with Syncope? *Ann Intern Med*. 2020;172(10):648-655.
- 81- RÖSSLER A.; LÁSZLO Z.; HADITSCH B.; et al. Orthostatic stimuli rapidly change plasma adrenomedullin in humans. *Hypertension* 1999;34(5):1147-51.
- 82- PLASEK J.; DOUPAL V.; FURSTOVA J.; et al. The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(2):162-67.
- 83- ZHANG F.; LI X.; OCHS T.; et al. Midregional pro-adrenomedullin as a predictor for therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:315-20.
- 84- MORGENTHALER N.G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;16(4): S37-S44.
- 85- MORGENTHALER N.G.; MÜLLER B.; STRUCK J.; et al. Copeptin, a stable peptide of arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28(6):644-649.

86- LAGI A.; CUOMO A.; VENEZIANI F.; et al. Copeptin: a blood test marker of syncope. *The Int J of Clinical Practice* 2013;67(3):512-15.

87- FLEVARI P.; LEFTHERIOTIS D.; KROUPIS C.; et al. Copeptin levels in patients with vasovagal syncope. *Int J Cardiol* 2017;230(1):642-45.



### **3 – OBJETIVO**

#### 3.1 - Objetivo primário

- avaliar os níveis plasmáticos de biomarcadores (metabólitos do óxido nítrico e endotelina) antes e durante a realização de TI em pacientes com síncope vasovagal, com resposta vasodepressora ou mista (grupo caso), comparando as fases entre si e os dados do grupo controle (pacientes sem síncope e com teste negativo).

### **4 – MÉTODOS**

#### 4.1- Biomarcadores e Teste de Inclinação

Este estudo prospectivo e transversal, registrado sob o número de CAAE 65970117.0.00005149, foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa locais (UFMG, Hospital Madre Teresa e Instituto René Rachou/Fiocruz– anexos A, B e C, respectivamente). Os participantes foram divididos em grupo caso (com história de síncope sugestiva pelo escore de Calgary de etiologia vasovagal e com TI positivo) e grupo controle (voluntários sem síncope prévia). Foram incluídos pacientes entre 18 e 50 anos de idade, de ambos os sexos e aptos à realização de teste de inclinação, em ritmo sinusal, a partir de pacientes encaminhados para realização do TI no setor (figura 01). Não foram incluídos pacientes acima de 50 anos em razão da menor incidência de síncope por etiologia vasovagal e à fisiopatologia com características distintas em relação às faixas etárias superiores<sup>1-3</sup> o que poderia comprometer o resultado de análise da VFC e de biomarcadores. O cálculo da amostra foi de 28 participantes (14 para cada grupo), considerando a prevalência inicial de TI com resposta positiva (60%) no grupo caso, 95% de poder e 5% de nível de significância estatística. Foram excluídos pacientes gestantes, transplantados cardíacos, com dispositivos cardíacos implantáveis, aqueles cujo eletrocardiograma não se apresentasse em ritmo sinusal, pacientes em uso de antiarrítmico, e portadores de condições agudas ou crônicas que interferissem nas dosagens dos biomarcadores. Após o processo do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 01), os participantes foram orientados quanto a dieta sem nitratos<sup>4</sup> nas 48 horas antes da realização do TI (Apêndice 02) além do não consumo de álcool e cafeína. Antes do início do TI, foi preenchida ficha clínica referente aos dados do participante e detalhes de sua história clínica direcionada à síncope (Apêndice 03), incluindo o escore de Calgary (figura 02). Os participantes foram incluídos no período de fevereiro de 2018 a fevereiro de 2019.

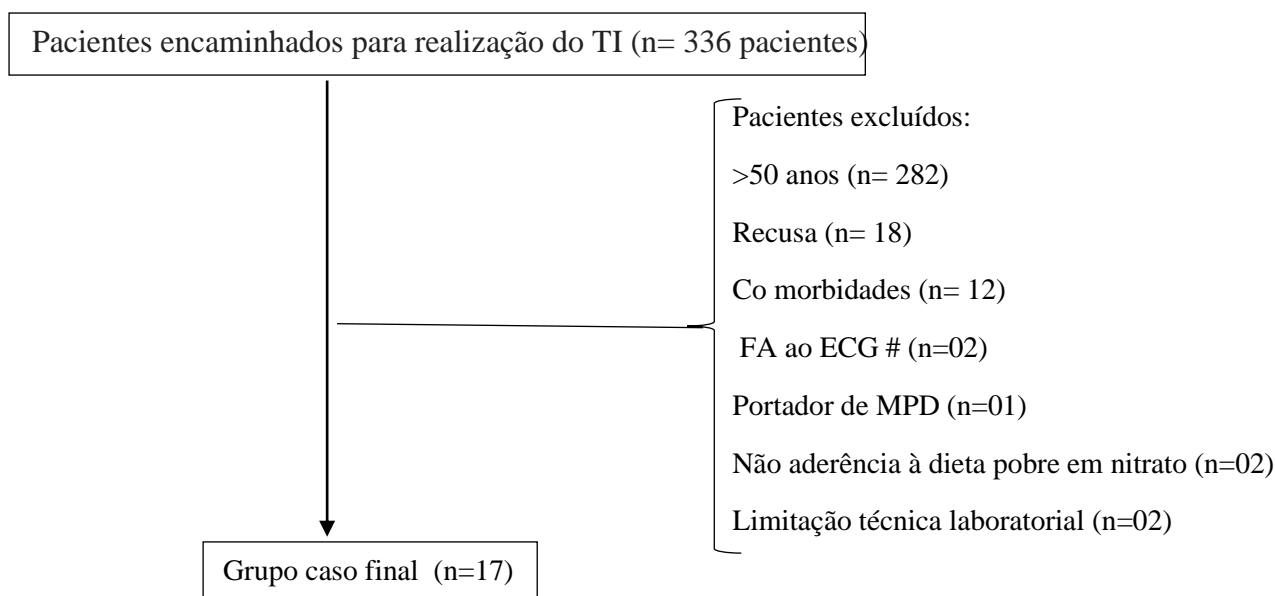


Fig 01. Fluxograma de inclusão de pacientes no grupo caso. TI= teste de inclinação; FA= fibrilação atrial; ECG= eletrocardiograma; MPD= marca passo definitivo.

Questão	Pontuação
História de uma das condições: bloqueio bifascicular, assistolia, taquicardia supraventricular ou diabetes mellitus?	- 5
Presença de cianose durante síncope ou pré síncope?	- 4
Início da síncope com pelo menos 35 anos de idade	- 3
Lembrar-se de algo quando inconsciente?	- 2
Se o sintoma ocorreu em ortostatismo ou posição sentada prolongados	+1
Se houve sudorese ou calor excessivo antes ou durante o evento	+2
Se o episódio ocorreu com dor ou procedimento médico	+3
Pontuação total > ou = a -2 tem uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 91% para síncope vasovagal	

Fig 02. Escore de Calgary

O TI foi realizado pela doutoranda no período da manhã, estando os participantes em jejum, em sala climatizada e utilizando mesa apropriada para o exame com inclinação manual de 70° e apoio para os pés. O acesso venoso foi instalado imediatamente após a conclusão da fase de repouso em posição supina de 25min (T1) para coleta de sangue, por técnica de laboratório treinada, para evitar punções repetidas que pudessem interferir no exame. Na sala também estavam disponíveis técnica de enfermagem com experiência e carrinho contendo material e

equipamentos para atendimento de parada cardiorrespiratória, seguindo as normatizações para execução do TI<sup>5</sup>. Após 25 min de repouso, sendo os cinco min iniciais para estabilização dos parâmetros hemodinâmicos, a mesa era inclinada para a fase inicial passiva com duração de 20 min e que era interrompida caso ocorresse síncope ou, em caso de ausência de sintomas, passava-se para a fase seguinte de sensibilização farmacológica com isossorbida sublingual. A fase sensibilizada atingiu a duração de 15 min ou inferior, caso ocorresse síncope<sup>1,6</sup>. Parâmetros hemodinâmicos, como FC e PA foram acompanhados de forma intermitente e simultânea à execução do TI, sendo usado monitor Hewlett Packard Omnicare 24C. Os dados referentes à VFC foram obtidos a partir de registro eletrocardiográfico contínuo, simultâneo ao TI, pelo sistema Holter com gravador digital, marca DMS 300-7, em três canais simultâneos (V1, V5 modificado e D3) nas fases de pré e pós inclinação. A gravação da monitorização ECG em 3 canais (V1 modificado, V5 modificado e aVF modificado) foi realizada através de gravador de Holter (DMS 300-7, Compact Flash Card Holter Recorder, DMS, Stateline, NV, USA) durante as fases do TI. As gravações foram obtidas em ambiente calmo, silencioso, com temperatura amena e estável, durante respiração espontânea, nas posições supina, considerando-se os últimos cinco min (T1) e inclinada a 70°, considerando-se o últimos cinco min do tempo de 15 min do início da inclinação (T2). Os dados gravados foram transferidos para o sistema de análise de Holter incluindo a de VFC (CardioScan 12 software, DMS). Em seguida foi feita edição automática e manual, por médico especialista em arritmia e com experiência no método, com o objetivo de eliminar batimentos ectópicos e artefatos, propiciando a avaliação dos componentes da VFC de cinco min. Os resultados da análise espectral da VFC foram automaticamente expressos em  $ms^2$  pelo programador. Os parâmetros de domínio da frequência da VFC em gravações curtas utilizados foram: *verylowfrequency* (VLF; 0,003–0,04 Hz), *lowfrequency* (LF; 0,04–0,15 Hz), e *high frequency* (HF; 0,15–0,40 Hz) e a relação LF/HF. Para obtenção dos dados em unidades normatizadas (nu), foi aplicada a fórmula: [HF ou LF (nu) = HF ou LF/ (potência total - VLF) x 100] de acordo com a literatura<sup>7</sup>.

Após repouso inicial, foi coletada amostra de sangue no 15° min em posição supina (T1) e no 15° min após inclinação ou antes (T2), no momento da manifestação dos pródomos, caso o teste fosse positivo. As amostras foram transferidas para tubos de 5ml contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), centrifugadas a 3000 rpm, por 15 minutos, a 4°C, para separação do plasma, e posteriormente congeladas em freezer a -80°C. As dosagens plasmáticas de metabólitos do óxido nítrico (TOTAL NITRIC OXIDE AND

NITRATE/NITRITE ASSAY, R&D SYSTEMS) bem como da endotelina-1 (KIT - QUANTIKINE ELISA ENDOTHELIN-1 IMMUNOASSAY, R&D SYSTEMS) foram realizadas conforme recomendado pelo fabricante. Para a dosagem de metabólitos de óxido nítrico (catalog no. KEG 100, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), as amostras de plasma foram filtradas empregando filtro de seringa 0,22  $\mu\text{m}$  e diluídas 2 vezes em diluente de reação (1X). Já o padrão de nitrito (2.000 mmol/L) foi submetido a diluição seriada em diluente de reação (1X) para obtenção da curva padrão nas concentrações: 2.000 mmol/L (*Top Standard*), 200 mmol/L, 100 mmol/L, 50 mmol/L, 25 mmol/L, 12,5 mmol/L, 6,25 mmol/L e 3,12 mmol/L. Após preparo das amostras e padrões, foi feita a dosagem de nitrito endógeno. Para tanto, em uma placa de ELISA, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de diluente de reação (1X), representando a leitura do branco. Seguiu-se adição de 50  $\mu\text{L}$  dos padrões e amostras testes. O branco e curva padrão foram feitos em duplicata. O próximo passo foi adicionar 50  $\mu\text{L}$  de diluente de reação (1X), 50  $\mu\text{L}$  de reagente Griess I e 50  $\mu\text{L}$  de reagente Griess II a todos os poços da placa. A placa foi homogeneizada cuidadosamente, coberta com fita adesiva e incubada por 10 min à temperatura ambiente. Após incubação, a densidade ótica de cada amostra foi determinada usando leitor de microplacas em 540 nm (correção do comprimento de onda a 690 nm). Após essa etapa, realizou-se o procedimento de redução do nitrato a nitrito, com média resultante de nitrito total convertendo nitrato em nitrito. Inicialmente, o padrão de nitrato (2.000 mmol/L) foi submetido à diluição seriada em diluente de reação (1X) para obtenção da curva padrão nas concentrações: 2.000 mmol/L (*Top Standard*), 200 mmol/L, 100 mmol/L, 50 mmol/L, 25 mmol/L, 12,5 mmol/L, 6,25 mmol/L e 3,12 mmol/L. Após preparo das amostras e padrões, seguiu-se a reação para redução do nitrato a nitrito. Para tanto, em uma placa de ELISA, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de diluente de reação (1X), representando a leitura do branco. Foi feita a adição de 50  $\mu\text{L}$  dos padrões e amostras testes, nas quais o branco e curva padrão foram realizados em duplicata. O próximo passo foi adicionar 25  $\mu\text{L}$  de NADH e 25  $\mu\text{L}$  de nitrato redutase diluída a todos os poços da placa. A placa foi homogeneizada cuidadosamente e coberta com fita adesiva. Seguiu-se a incubação por 30 min a 37°C. Após a incubação, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de reagente Griess I e 50  $\mu\text{L}$  de reagente Griess II a todos os poços. A placa foi homogeneizada cuidadosamente, coberta com fita adesiva e incubada por 10 min à temperatura ambiente. Após incubação, a densidade ótica de cada amostra foi determinada usando leitor de microplacas em 540 nm (correção do comprimento de onda a 690 nm). Para análise dos resultados, inicialmente a média das leituras feitas em duplicata para cada padrão foi subtraída da média da densidade ótica dos brancos. Em seguida, foi

gerada uma curva padrão empregando o *software* GraphPad Prisma 5.0. Após construção da curva foi possível calcular a concentração de nitrito endógeno correspondente à absorbância média do nitrito endógeno na amostra. Para determinar a concentração de nitrato na amostra, a concentração de nitrito endógeno foi subtraída da concentração de nitrito convertida, medida pelo procedimento de redução do nitrato a nitrito.

Para a dosagem de endotelina-1 (ET-1) (catalog no. DET100, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), as amostras de plasma foram filtradas empregando filtro de seringa 0,22  $\mu\text{m}$ . Já o padrão de ET-1 (250 pg/ml) foi submetido à diluição seriada em diluente calibrador RD5-48, para obtenção da curva padrão nas concentrações: 250 pg/ml (*TopStandard*), 25 mmol/L, 12,5 pg/mL, 6,25 pg/ml, 3,13 pg/ml, 1,56 pg/ml, 0,78 pg/ml e 0,39 pg/ml.

Após preparo das amostras e padrões, seguiu-se a dosagem de ET-1. Para tanto, em uma placa de ELISA, adicionou-se 150  $\mu\text{L}$  de diluente de ensaio RD1-105 representando a leitura do branco. Seguiu-se adição de 75  $\mu\text{L}$  dos padrões e amostras testes. O branco e curva padrão foram feitos em duplicata. A placa foi coberta com fita adesiva e incubada por 1 hora à temperatura ambiente em agitador de microplaca orbital horizontal (0,12 " de órbita) com rotação ajustada para  $500 \pm 50$  rpm. Após incubação, aspirou-se cada poço e a placa foi lavada tampão de lavagem (400  $\mu\text{L}$ /poço), num total de quatro lavagens. Após a última lavagem, adicionou-se 200  $\mu\text{L}$  de conjugado de ET-1 a cada poço. A placa foi coberta com uma nova fita adesiva e incubada por 3 horas à temperatura ambiente no agitador de microplaca orbital horizontal (0,12" de órbita) com rotação ajustada para  $500 \pm 50$  rpm. Após incubação, aspirou-se cada poço e a placa foi lavada com tampão de lavagem (400  $\mu\text{L}$ /poço), num total de quatro lavagens. Após a última lavagem, adicionou-se 200  $\mu\text{L}$  de solução de substrato a cada poço e incubou-se a placa por 30 min à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de solução de parada a cada poço. A cor nos poços mudou de azul para amarelo. A densidade ótica de cada poço foi determinada dentro de 30 minutos do término do experimento, usando leitor de microplacas a 450 nm. Foi ajustada a correção do comprimento de onda para 540 nm ou 570 nm. Se a correção do comprimento de onda não estivesse disponível, eram subtraídas as leituras a 540 nm e correção do comprimento de onda a 570 nm). Para análise dos resultados, inicialmente a média das leituras feitas em duplicata para cada padrão foi subtraída da média da densidade ótica dos brancos. Em seguida, foi gerada uma curva padrão empregando o *software* GraphPad Prism 5.0. Após construção da curva foi possível calcular a concentração de ET-1 correspondente à absorbância média da ET-1 na amostra.

## 5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 16.0. Os resultados foram expressos em números e proporções para variáveis categóricas e, médias  $\pm$  desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis (percentis 25 e 75), para variáveis contínuas. Proporções foram comparadas por meio do teste chi-quadrado ou de Fisher, quando apropriado. Para dados quantitativos, as diferenças entre dois grupos (caso e controle) foram analisados pelo teste t de Student ou Mann-Whitney de acordo com a distribuição normal ou anormal. A presença de distribuição normal foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. O teste Wilcoxon foi usado para comparar variáveis referentes aos dois períodos (T1 e T2). O coeficiente de Pearson foi utilizado para análise de correlação de variáveis contínuas. Probabilidade de  $p < 0.05$  foi aceita como estatisticamente significante.

### Referências

- 1- BRIGNOLE M.; MOYA A.; DE LANGE F.J.; et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39:1883-1948.
- 2- FOLINO A.F.; MIGLIORE F.; MARINELLI A.; et al. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci*. 201;156(1-2):131-7.
- 3- RIVASI G.; TORABI P., SECCO G.; et al. Age-related tilt test responses in patients with suspected reflex syncope. *Europace*. 2021: euab024.
- 4- HORD N.G.; TANG Y.; Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):1-10.
- 5- Normatização dos equipamentos e técnicas para realização de exames de teste de inclinação ortostática (tilttabletest). *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(4):442.
- 6- BARTOLETTI A.; ALBONI P.; AMMIRATI F.; et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000;2(4):339-42.
- 7- 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;93(5):1043-1065.

## 6- Artigo 01

### **Vasoactive biomarkers in patients with vasovagal syncope during head-up tilt test: a case-control study.**

#### **Abstract**

**Background:** vasovagal syncope (VVS) is the most common cause of syncope. Some stages of its pathophysiological mechanisms remain unclear. Vasoactive substances such as nitric oxide metabolites (NOx) and endothelin (ET) may be involved during acute orthostatic stress. **Objective:** to analyze plasma changes in NOx and ET and heart rate variability (HRV) in the supine positions (T1) and during the head-up tilt test (HUTT) (T2), in patients with VVS (case group) and control group.

**Methods:** Thirty-seven patients (17 in the case group and 20 in the control group), matched for age and sex (mean aged 31.8 years) underwent HUTT with simultaneous HRV recording and venipuncture. Blood samples were collected during phases T1 and T2 and the analysis was performed without knowledge of the HUTT result.

**Results:** in the total sample, there was an increase in NOx values ( $p=0.014$ ), however there was no increase in ET values from phase T1 to phase T2. Patients with VVS tended to increase plasma NOx values ( $p = 0.057$ ) and had significantly higher plasma values compared to ET ( $p= 0.033$ ) between phases T1 to T2. In the control group, there was no significant change in the values of these vasoactive substances. Regarding HRV, there were a decrease in the component HF (high frequency) and increased of the LF (low frequency)/HF ratio during HUTT.

**Conclusions:**

There was an increase in ET during HUTT occurred only in the case group. These patients are more likely to have an imbalance between antagonistic vasoactive biomarkers during orthostatic stress.

**Keywords:** vasovagal syncope, nitric oxide, endothelin, vasoactive agents, head-up tilt test, autonomic nervous system.

## INTRODUCTION

Syncope is defined as a sudden transient loss of consciousness (TLOC) due to cerebral hypoperfusion, characterized by short duration and spontaneous complete recovery.<sup>1</sup> The vasovagal syncope (VVS) is triggered by orthostatic stress and/or emotional factors (for example, pain, medical settings, and sight of blood). Its incidence is markedly evident by the age of 11 years, and most people report their first vasovagal event before age 40.<sup>2</sup> Despite its benign outcome, VVS is associated with loss of quality of life<sup>3,4</sup> due to its high rate of recurrence and higher healthcare costs, including emergency department care, hospitalization, medical examination, and treatment.<sup>4</sup> The pathophysiology of syncope is complex and not completely understood. Orthostatic posture causes subdiaphragmatic gravitational blood pooling within the venous system, resulting in a decrease in central blood volume. Consequently, it reduces venous return to the thorax following a decrease in stroke volume and cardiac output despite an increase in heart rate (HR), in the absence of an active veno-muscular pumping of the lower limbs. Blood pressure (BP) is stabilized by compensatory mechanisms, such as baroreceptor control of peripheral vascular resistance, passive venous elastic retraction, increased HR, and splenic venoconstriction.<sup>5,6</sup>

Other complementary tools besides the participation of the autonomic nervous system (ANS) have been studied in specialized literature in order to contribute to the diagnosis, prognosis, and pathophysiology of syncope. Some studies have described the involvement of biomarkers in the pathophysiology of syncope.<sup>7-14</sup> It is unclear whether biomarkers participate directly in the pathophysiology and hemodynamic changes of syncope and/or are released in response to acute orthostatic stress. The behavior of some endothelial vasoactive substances, such as endothelin (ET)<sup>15-19</sup> and nitric oxide metabolites<sup>20-24</sup> have been studied as a result of orthostatic stress during head-up tilt test (HUTT).

ET is continuously synthesized and released from endothelial cells, which are influenced by physiologic and pathophysiologic factors such as hypoxia, thrombin, shear stress, vasoactive factors, nitric oxide, and prostaglandins. In addition to its role in controlling vascular tone, it has inotropic and mitogenic properties, participates in salt and water homeostasis, and stimulates the renin-angiotensin-aldosterone system, potentiating central and peripheral sympathetic activity.<sup>25</sup>

Nitric oxide (NO), a free radical present mostly in the vascular system, has potent vasodilator action. Due to its vasodilator role, NO and its metabolites (NOx), nitrite and nitrate, have been the focus of studies on orthostatic intolerance syndromes, including neurally mediated



events.<sup>9,20-24,26,27</sup> The sympatholytic action of NO, which attenuates the vasoconstrictor effect of the ANS, has already been cited in the literature.<sup>28,29</sup>

There is an interaction between the ANS and the endothelial factors since sympathetic stimulation releases ET, while parasympathetic stimulation increases NO synthesis, as already demonstrated in previous studies.<sup>22,28-31</sup> Through HR variability measures (HRV), the participation of endogenous and exogenous NO in the modulation of baroreflex-dependent cardiac vagal control in humans has been demonstrated.<sup>22</sup>

In addition, changes in the balance between vasoconstriction and vasodilation may have a significant impact on the regulation of the vascular tone during orthostatic stress, resulting in an inappropriate hypotension that may exceed the compensatory mechanisms of blood pressure and cerebral perfusion maintenance, contributing to the pathophysiology of syncope.<sup>12,30</sup> Therefore, these vasoactive substances can be potential candidates for circulating biomarkers and useful in the diagnosis, prognosis, and possible specific treatment of syncope subgroups. Some previous studies used different methods<sup>10,12,13,31-35</sup> and mostly included patients with orthostatic intolerance syndrome or unexplained syncope, not VVS exclusively, demonstrated the behavior of several vasoactive biomarkers during HUTT.

In this study, the main objectives were to analyze and compare the behavior of vasoactive neurohormones, ET and NOx, and HRV, both measured in the in the supine position and during HUTT, in patients with a history of VVS and in healthy participants without history of VVS.

## METHODS

### *Participants and study design*

This study was approved by the local and national research ethics committee. An initial sample size of 28 patients was calculated in this case-control study, considering the estimated prevalence of positive HUTT (60%) in the case group, 95% power, and a 5% significance level. All patients signed an informed consent form before entering the study. Patients were divided into a case group (with a clinical history of VVS based on the Calgary Score and positive HUTT) and a control group (volunteers with no previous syncope and negative HUTT). Patients between 18 and 50 years of age, of both genders, in sinus rhythm and able to tolerate HUTT were included. Pregnant patients, heart transplant recipients, patients with cardiac implantable electronic devices, antiarrhythmic drug users, and patients with acute or

chronic conditions that could interfere with the results of plasma biomarker values were excluded. Patients were instructed to follow a nitrate-free diet for 48 hours before HUTT, in addition to not consuming caffeine and alcohol, and a fasting period of 2-4 h before the test according to guidelines.<sup>1</sup>

HUTT was performed in the morning, in an air-conditioned room, using an appropriate tilt table with a footrest. After an initial 20-min resting period, the table was tilted at 70° for the initial passive phase, which lasted 20 min. If there were no symptoms and/or clinical signs of TLOC, the next phase of HUTT was a provocative pharmacological phase with a 1.25 mg isosorbide tablet, administered sublingually. In our country, sublingual nitroglycerin has not been marketed since 2002; therefore, the vasodilator used during HUTT is a dose of 1.25 mg nitrate tablet, as recommended by national guideline.<sup>36</sup> The HUTT was interrupted in case of syncope or at the end of the provocative phase if no symptoms of TLOC occurred. Positivity criteria of HUTT were defined as the occurrence of syncope accompanied by bradycardia (HR < 40 beats per min) or asystole (pause > 3.0 s) and/or hypotension (systolic BP < 70 mmHg). If this response was observed, the patient was immediately returned to the Trendelenburg position in order to recover the patient's basal status. Hemodynamic parameters, HR and BP, were monitored continuously and intermittently, respectively, throughout the HUTT, using a Hewlett Packard Omnicare 24C monitor. After the initial rest, a blood sample was collected at the 15<sup>th</sup> minute in the supine position (T1) and at the 15<sup>th</sup> min after the inclination or before, at the moment of prodromes, or if the test resulted positive (T2). The laboratory methods used for measuring the ET and NO<sub>x</sub> plasma concentrations are shown below in the next section.

#### *Measurement of biomarkers*

In the periods T1 and T2, 5 mL blood samples were collected by venipuncture into EDTA-coated tubes and immediately centrifuged for 15 min at 3000 rpm at 4°C to extract the plasma samples and then stored at -80° C. All samples were anonymized and coded to laboratory co-workers. The measurements of ET and NO<sub>x</sub> were performed using ELISA from R&D System (Catalog no KEG 100, Minneapolis, MN, USA) according to the manufacturer's instructions. The concentrations of nitrite and nitrate were determined using a procedure based on the Griess reaction. All analyses were performed in duplicate. Standard curve and ET/NO<sub>x</sub> concentrations were determined using the GraphPad Prism 5.0 software.

### *HRV analysis*

A 3-channel ECG record (leads V1, V5 and aVF) was recorded using a Holter recorder (DMS 300–7, Compact Flash Card Holter Recorder, DMS, Stateline, NV, USA) during the HUTT phases. Recordings were obtained in a quiet and controlled temperature room, during spontaneous breathing in supine and upright positions. The stored data were imported into the program for HRV analysis (Cardio Scan 12 software, DMS). After automatic and manual editing to eliminate abnormal beats and artifacts, the 5-minutes RR intervals were analyzed. The results of the spectral analysis of HRV were expressed in  $\text{ms}^2$  using the software. The values in the normalized unit (nu) were obtained by applying the formula  $[\text{HF or LF (nu)} = \text{HF or LF} / (\text{total power} - \text{VLF}) \times 100]$  according to the literature.<sup>37</sup> The parameters of the frequency domain of HRV in short-term recordings (5 min) are: very low frequency (VLF; 0.003–0.04 Hz), low frequency (LF; 0.04 - 0.15 Hz), and high frequency (HF; 0.15 - 0.40 Hz) bands.

### *Statistical Analysis*

Statistical analysis was performed using the SPSS software package (Statistical Package for Social Science) version 16.0. The results were expressed as numbers and proportions, for categorical variables, and in means  $\pm$  standard deviation or medians and interquartile ranges (Q1: 25th; Q3: 75th percentile) for continuous variables. Comparisons of proportions were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. For quantitative data, the differences between two groups (control and case) were analyzed using Student's t-test or Mann-Whitney test according to normal or non-normal distributions. Normality of data distribution was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test and the Shapiro–Wilk test. The Wilcoxon test was used to compare the two periods (T1 and T2) of biomarkers and HRV spectral components. Pearson's correlation coefficient was used to examine the statistical relationship between two variables. A *P* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### *Characteristics of the study group*

The study population included 37 patients (mean age  $31.8 \pm 8.7$  years: range 19-50 years) and 56.7% were female. There were 20 patients in the case group and 17 in the control group. The hemodynamic characteristics, analysis of HRV and biomarkers are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics: study population (n=37)

Hemodynamic data	
SBP T1 (mmHg)	131.0 ± 18.5
DBP T1 (mmHg)	66.0 ± 9.7
SBP T2 (mmHg)	128.4 ± 19.8
DBP T2 (mmHg)	68.3 ± 10.8
HR T1 (bpm)	71.1 ± 11.8
HR T2 (bpm)	86.4 ± 12.2
HRV	
LF T1 (nu)	84.3 ± 133.1
LF T1 (ms <sup>2</sup> )	965.7 ± 889.7
LF T2 (nu)	94.2 ± 108.4
LF T2 (ms <sup>2</sup> )	799.2 ± 588.5
HF T1(nu)	41.9 ± 40.6
HF T1 (ms <sup>2</sup> )	590.0 ± 617.6
HF T2 (nu)	20.6 ± 13.3
HF T2 (ms <sup>2</sup> )	267.1 ± 345.1
LF/HF T1	3.1 ± 4.9
LF/HF T2	7.6 ± 9.3
Neurohormone data	
NOx T1 (mmol/L)	0.6 ± 0.1
NOx T2 (mmol/L)	0.6 ± 0.2
ET-T1 (pg/mL), Q2 [Q1; Q3]	2.1 [0.5; 2.9]
ET-T2 (pg/mL), Q2 [Q1; Q3]	2.4 [1.7; 15.2]

All values are given as mean ± SD (standard deviation), except for ET (median and interquartile range [Q1; Q3]). SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; bpm: beats per minute; HRV: heart rate variability; LF: low frequency; HF: high frequency; ET: endothelin; NOx: nitric oxide metabolites; T1: supine position; T2: at the 15th min after the inclination or before, at the moment of prodromes, or if the test resulted positive.

### Case group

The mean age was 34.3 years. The median time interval since the first syncope was 360 days, and the mean time since the last syncope episode and HUTT was 138.8 days. The mean number of episodes was 3.0 ± 2.6. The Calgary Score ranged from -4 to +6 points (mean: +0.4). None of the patients had heart disease or were using cardiovascular medications. Three patients reported injury due to syncope episodes in previous clinical history. The positive HUTT responses were vasodepressor (n=05) and mixed (n=15). Nine patients presented syncope during the passive phase of HUTT. Eleven patients presented positive HUTT during the pharmacological provocative phase. Syncope occurred at a mean time of 20.8 minutes

after the upright position.

*Comparison between control group and case group*

There was no significant difference between the case and control groups in terms of age and sex. There were 12 women in the case group and 9 in the control group ( $p=0.66$ ). The mean ages were 34.3 and 29.0 years, respectively, for the case and control groups ( $p=0.06$ ). Systolic BP (SBP) was lower in the case group, both in the supine and in the upright positions. There was no statistically significant difference in SBP and diastolic BP (DBP) between the resting position and upright phases in the control group ( $p=0.37$  for SBP and  $p=0.45$  for DBP). The data comparing hemodynamic variables between groups are shown in Table 2.

Table 2. Haemodynamic variables between the control and case groups

Haemodynamic variables	Control group (mean $\pm$ SD)	Case group (mean $\pm$ SD)	p value
SBP T1 (mmHg)	139.7 $\pm$ 21.9	123.6 $\pm$ 10.8	0.006
SBP T2 (mmHg)	137.8 $\pm$ 21.0	120.5 $\pm$ 15.1	0.006
DBP T1 (mmHg)	67.1 $\pm$ 9.1	65.2 $\pm$ 10.4	0.55
DBP T2 (mmHg)	69.5 $\pm$ 8.3	67.3 $\pm$ 12.6	0.54
HR T1 (bpm)	72.9 $\pm$ 14.3	69.6 $\pm$ 9.3	0.40
HR T2 (bpm)	87.5 $\pm$ 14.5	85.5 $\pm$ 10.6	0.62

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate.

*Spectral analysis of HRV components*

The results of the spectral analysis of HRV components are listed in Table 1 (study group), and Table 3 (each group separately). The Wilcoxon parametric test was used to compare the values of the spectral analysis of HRV components during T1 and T2. There was a decrease in the HF (nu) component ( $p=0.001$ ) and an increase in the LF/HF ratio ( $p<0.0001$ ) in the entire study population, with no significant difference in relation to the LF (nu) with the change in position ( $p=0.72$ ) (data in Table 1).

Similar behavior was observed in each group separately. In the case group, with the change from the supine to the upright position, there was no change in the LF (nu) ( $p=0.63$ ), but there was a decrease in the HF (nu) ( $p=0.012$ ) and an increase in the LF/HF ratio ( $p=0.02$ ). In the control group, p values were 0.26 for LF (nu), 0.003 for HF (nu), and  $p<0.001$  for LF/HF ratio with position change (data in Table 3).

Table 3. Spectral analysis of heart rate variability (HRV) components between the control and case groups

HRV	Control group (mean $\pm$ SD)	Case group (mean $\pm$ SD)	p value
LF T1 (ms <sup>2</sup> )	1255.2 $\pm$ 887.8	734.1 $\pm$ 841.9	0.10
LF T1 (nu)	64.4 $\pm$ 16.4	101.3 $\pm$ 180.8	0.40
LF T2 (ms <sup>2</sup> )	1537.8 $\pm$ 2130.0	752.0 $\pm$ 512.7	0.14
LF T2 (nu)	108.8 $\pm$ 158.1	81.9 $\pm$ 29.8	0.46
HF T1 (ms <sup>2</sup> )	729.9 $\pm$ 797.0	478.2 $\pm$ 414.3	0.26
HF T1 (nu)	32.3 $\pm$ 14.5	50.1 $\pm$ 52.9	0.18
HF T2 (ms <sup>2</sup> )	299.6 $\pm$ 322.4	241.0 $\pm$ 368.4	0.67
HF T2 (nu)	19.9 $\pm$ 12.7	21.2 $\pm$ 14.2	0.78
LF/HF T1	4.1 $\pm$ 7.1	2.3 $\pm$ 1.9	0.31
LF/HF T2	6.7 $\pm$ 7.3	8.0 $\pm$ 10.8	0.68

LF: low frequency; HF: high frequency

#### *Vasoactive neurohormones (NOx and ET)*

There was no difference in NOx and ET plasma values between case and control groups referring to each phase. Regarding the T1 phase, p values were 0.56 for NOx means and 0.41 for ET medians. And as for T2 phase, p values were 0.85 for NOx means and 0.12 for ET medians. However, there was a difference in the NOx mean in the total study group when comparing the two phases (data in Table 4). There was a borderline increase in the mean NOx in the case group, with no significant difference in the control group during HUTT (Data in Table 4 and boxplot representation in Fig. 1).

Regarding the medians of plasma ET values (non-normal distribution), there was an increase during phase 2 only in the case group (Data in Table 4 and boxplot representation in Fig. 2).

No correlation between spectral components of HRV and vasoactive neurohormones was demonstrated, in either supine or upright position.

Table 4. Vasoactive neurohormones data according to phases and groups

Neurohormone data	T1 phase	T2 phase	p value
NOx (mmol/L)			
- Total study group	0.63	0.68	0.014
- Case group	0.65	0.69	0.057
- Control group	0.61	0.67	0.10
ET (pg/mL), Q2 [Q1; Q3]			
- Total study group	2.15 [0.50; 2.96]	2.49 [1.73; 15.25]	0.17
- Case group	1.29 [0.18; 2.83]	10.14 [1.81; 15.30]	0.033
- Control group	2.49 [2.02; 3.69]	1.96 [1.02; 9.03]	0.52

ET: endothelin; NOx: nitric oxide metabolites

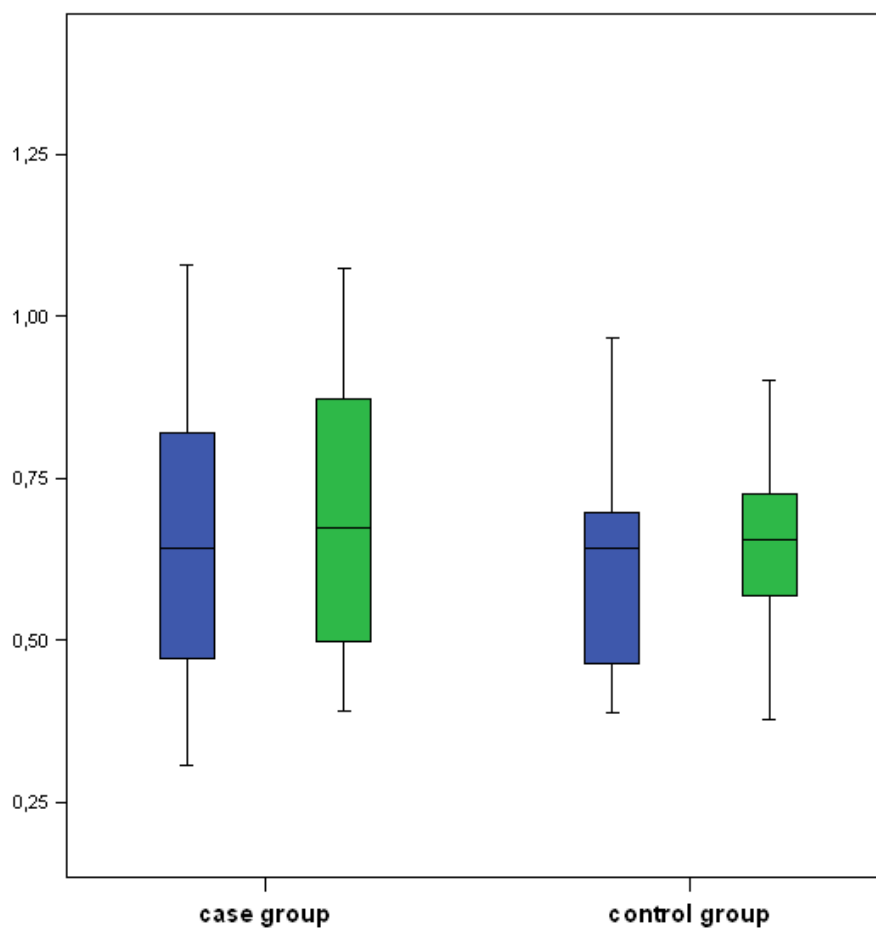


Fig. 1. Nitric oxide metabolites (NOx) plasma values in case group and control group during phases T1 (in blue) and T2 (in green). Y-axis: NOx plasma values (mmol/L).

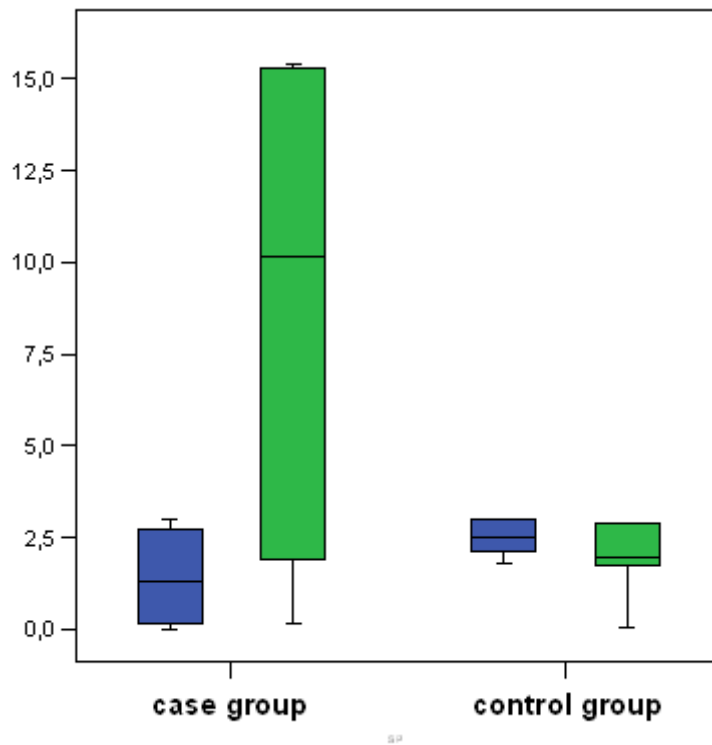


Fig. 2. Endothelin (ET) plasma values shown as median and interquartile range in case group and control group during phases T1 (in blue) and T2 (in green). Y-axis: ET plasma values (pg/mL).

## DISCUSSION

In this study, we reported changes in vasoactive neurohormones (NOx and ET), spectral components of HRV, and hemodynamic parameters in a group of patients with HUTT positive response and previous syncope compared to healthy subjects without syncope. Plasma NOx values increased after tilting in this study population. However, this biomarker showed a borderline increase in the case group and there was no significant change in the control group between phases T1 (supine position) and T2 (during the HUTT). ET plasma concentration was elevated only in the case group after tilting, indicating a vasodilation/vasoconstriction imbalance in patients with a history of syncope and positive HUTT.

50 In response to orthostatic stress, an adequate hemodynamic response is the result of interaction between the integrity of cardiovascular and autonomic nervous systems associated to neurohumoral and endothelium responses. The disruption of this balance secondary to any impairment of the compensatory cascade results in sudden and transient symptoms of cerebral hypoperfusion such as syncope. Previous studies using noninvasive tools have demonstrated the sequential changes in hemodynamics and sympathetic nervous system, but the occurrence



of disproportional vasodilation have raised questions about additional pathways.<sup>[38,39]</sup> That one of the reasons why some authors have been studying the endothelial vasoactive substances involved in exaggerated decrease in peripheral vascular resistance during the orthostatic stress resulting in syncope.<sup>15-24</sup> The most important endothelial role in vasodilation is played by NO. Therefore, in this study, both this vasodilator, NOx, and ET, a potent vasoconstrictor, were analyzed.

Few studies evaluated the behavior NOx alone or in association with other biomarkers exclusively in patients who presented VVS.<sup>23,24,40</sup> Only the study carried out with 10 children with VVS demonstrated an increase in NOx during HUTT compared to the group of 20 healthy children.<sup>23</sup> The other two studies with a sample of 12 and 9 patients including adolescents (and a control group of 13 and 23 healthy volunteers, respectively) showed no differences in serum NOx values.<sup>24,40</sup> These contradictory findings are explained by the influence of diet on the plasma NOx level and the fact that plasma NOx levels are not a reliable indicator of nitrite oxide production.<sup>24</sup> In the present study, there was a strict control of the diet, avoiding this bias in NOx dosage. In addition, this dosage was performed without the interference of isosorbide dinitrate, which could have contributed to a decrease in the plasma NOx level. The dosage was made at the 15th min after the inclination or before, at the moment of prodromes and, if there was a provocative pharmacological phase, the administration of isosorbide occurred after the 20th min.

Due to questions about the influence of NO on VVS, a study with young people aged between 15 and 27 years, 12 with a history of VVS and 12 healthy, were submitted to inhibition of NO synthesis by the infusion of monomethyl-L acetate -arginine.<sup>41</sup> Hemodynamic measurements were performed under a lower body negative pressure protocol. Saline plus phenylephrine was used as volume and pressor control of the NO synthesis inhibitor. Thus, the authors concluded that the impaired splanchnic vasoconstriction in the VVS has been restored by inhibiting the synthesis of NO. Therefore, the contribution of this vasodilator to splanchnic hyporeactivity during the pre-syncope phase was demonstrated. However, NO modulation has not yet been defined in older adults with VVS. Our study included patients aged between 19 and 50 years, 20 with VVS and 17 in the control group, matched for age and sex. The borderline increase in NOx dosage in the case group may be due to part of the sample of young adults based on the results of the study by Stewart et al.<sup>41</sup>

By adding the simultaneous analysis of another vasoactive endothelial substance, we demonstrated that ET could play a role in reproducing clinical syncope during HUTT. In agreement with the behavior of ET in our study, other authors demonstrated that its plasma

concentration increases after postural change. Among healthy individuals, there was an increase in ET in parallel with a decrease in BP and this was reproducible in HUTT performed within a period of 14 days in seven individuals who developed VVS during the HUTT.<sup>7,16</sup> However, in another study with 46 healthy individuals without a history of syncope, among the 14 who had syncope during tilt, there was an increase in ET only in 3 individuals, with no clinical or hemodynamic difference with the others who also had syncope.<sup>18</sup> Other authors who used the measurement of this neurohormone had different purposes such as identifying patients with VVS by asystole or comparing its dosage in the supine position among healthy individuals, patients with VVS and patients with epilepsy.<sup>15,19</sup> Therefore, the results are different due to the characteristics of the participating individuals, objectives and research methods. Furthermore, there is a genetic influence on the susceptibility to VVS, since the 3A/4A polymorphism of the EDN1 gene affects the expression of ET. The 4A allele was significantly more frequent in patients with positive HUTT and it was associated with increased ET expression.<sup>17</sup>

A combined assessment of NO and ET, which have antagonistic vascular effects, was performed in one study, but with a population of children with primary arterial hypotension and healthy children.<sup>9</sup> With a cannulated forearm vein for blood sample collection and after a 10-min rest period in the supine position, the children underwent cardiac monitoring, periodic blood pressure checking and blood collection for NO and ET measurement during active standing. There was a greater increase in NO/ET ratio in children with primary artery hypotension than in healthy children. However, the sample was not VVS patients and all participants were children.

Additionally, in the present study, the HRV analysis was performed. Sympathetic activation and decreased vagal action, with a resulting increase in the LF/HF ratio, have also been reported by other authors.<sup>42-44</sup>

Therefore, despite the evidence of changes in neurohormones or vasoactive substances during the event of VVS, their participation in the pathophysiology of this reflex syncope is not well elucidated.<sup>45</sup> Future studies, with a larger number of patients, may evaluate the inclusion of the measurement of vasoactive biomarkers to increase specificity and sensitivity in the diagnosis of VVS. In addition, they can provide additional information for specific therapies.

There are some limitations to this study. The genetic evaluation of patients was not performed, since the 4A allele is associated with increased ET expression. Additional measurements of non-invasive hemodynamic parameters such as cardiac output, stroke volume and peripheral vascular resistance were not performed. These measures could better

differentiate whether the exaggerated vasodilation would be related to the imbalance of vasoactive biomarkers.

## CONCLUSIONS

There was no difference between the case group and the control group, matched by gender and age, regarding biomarkers and HRV, in the supine position. There was an increase in plasma NO<sub>x</sub> values after tilting in the study group population, with no statistically significant increase in the case group. In contrast, there was an increase in ET during HUTT only in the case group. Therefore, this study demonstrated an imbalance between vasodilation and vasoconstriction in VVS patients undergoing passive orthostatic stress, expressed by comparative values of plasmatic vasoactive biomarkers with antagonist vascular effects.

## Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## REFERENCES

1. Brignole, M, Moya A, De Lange, FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
2. Sheldon, RS, Sheldon, AG, Connolly, SJ, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):49-54. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00267.x.
3. Ng, J, Sheldon, RS, Ritchie, D, Raj, V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(2):180-188. doi:10.1111/pace.13559.
4. Sun, BC. Quality-of-life, health service use, and costs associated with syncope. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):370-375. doi: 10.1016/j.pcad.2012.10.009.
5. Wieling, W, Jardine, DL, DE LANGE, FJ, et al. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):798-805. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.11.023.

6. Hainsworth, R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res.* 2004;14 Suppl 1:18-24. doi:10.1007/s10286-004-1004-2.
7. Kaufmann, H, Oribe, E, Oliver, JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet.* 1991;338(8782-8783):1542-1545. doi:10.1016/0140-6736(91)92370-h.
8. Duplyakov, D, Golovina, G, Sysuenkova, E, Garkina, S. Can the result of a tilt test be predicted in the first five minutes? *Cardiol J.* 2011;18(5):521-526. doi:10.5603/cj.2011.0007.
9. Sikorsky, AV, Welcome, MO, Pereverzev, VA, Mastorakis, NE. Role of the Autonomic Nervous System and Vascular Endothelial Factors in the Development of Primary Arterial Hypotension in Pediatric Patients. *Heart Lung Circ.* 2019;28(8):1213-1217. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1047.
10. Torabi, P, Ricci, F, Hamrefors, V, et al. Impact of Cardiovascular Neurohormones on Onset of Vasovagal Syncope Induced by Head-up Tilt. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12): e012559. doi:10.1161/JAHA.119.012559.
11. Theopistou, A, Gatzoulis, K, Economou, E, et al. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 2001;88(4):376-381. doi:10.1016/s0002-9149(01)01682-4.
12. Jardine, DL, Melton, IC, Crozier, IG, Bennett SI, Donald RA, Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am J Cardiol.* 1997;79(9):1302-1306. doi:10.1016/s0002-9149(9x)00084-9.
13. Lin, J, Jin, H, Du, J. Assessment of therapeutic biomarkers in the treatment of children with postural tachycardia syndrome and vasovagal syncope. *Cardiol Young.* 2014;24(5):792-796. doi:10.1017/S1047951114000316.
14. Freitas, J, Azevedo, E, Santos, R, Maciel, MJ, Rocha-Gonçalves, F. Autonomic activity and biomarker behavior in supine position and after passive postural stress in different orthostatic intolerance syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(9):543-549. doi: 10.1016/j.repc.2015.03.009.
15. Hamrefors, V, Nilsson, D, Melander, O, Sutton, R, Fedorowski, A. Low Adrenomedullin and Endothelin-1 Predict Cardioinhibitory Response During Vasovagal Reflex in Adults Over 40 Years of Age. *Circ ArrhythmElectrophysiol.* 2017;10(10):e005585. doi:10.1161/CIRCEP.117.005585.
16. Magerkurth, C, Riedel, A, Braune, S. Permanent increase in endothelin serum levels in vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2005;15(4):299-301. doi:10.1007/s10286-005-0291-6.

17. Sorrentino, S, Forleo, C, Iacoviello, M, Guida, P, D'Andria, V, Favale, S. Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2009;19(2):123-129. doi:10.1007/s10286-009-0519-y.
18. White, M, Cernacek, P, Courtemanche, M, et al. Impaired endothelin-1 release in tilt-induced syncope. *Am J Cardiol.* 1998;81(4):460-464. doi:10.1016/s0002-9149(97)00938-7.
19. Rash, A, McRae, M, Fatehi, J, et al. Assessment of endothelin and copeptin as biomarkers for vasovagal syncope. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(2):141-145. doi:10.1111/eci.12576.
20. Pietrucha, AZ. Endothelial function in vasovagal syncope [published correction appears in *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Apr;13(4):455]. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(12):1387-1389. doi:10.1586/14779072.2014.982095.
21. Garland, EM, Winker, R, Williams, SM, et al. Endothelial NO synthase polymorphisms and postural tachycardia syndrome. *Hypertension.* 2005;46(5):1103-1110. doi:10.1161/01.HYP.0000185462.08685.da.
22. Chowdhary, S, Vaile, JC, Fletcher, J, Ross, HF, Coote, JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension.* 2000;36(2):264-269. doi:10.1161/01.hyp.36.2.264.
23. Shi, Y, Tian, H, Gui, YH, He, L. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008;10(4):478-480. PMID: 18706166.
24. Ruiz, GA, Sinigaglia, S, Hermes, R, et al. Role of nitric oxide in young patients with vasovagal syncope. *Europace.* 2010;12(7):987-990. doi:10.1093/euro pace/euq148.
25. Davenport, AP, Hyndman, KA, Dhaun, N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418. doi:10.1124/pr.115.011833.
26. Stewart, JM, Medow, MS, Sutton, R, Visintainer, P, Jardine, DL, Wieling, W. Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1): e004417. Published 2017 Jan 18. doi:10.1161/JAHA.116.004417.
27. Chowdhary, S, Nuttall, SL, Coote, JH, Townend, JN. L-arginine augments cardiac vagal control in healthy human subjects. *Hypertension.* 2002;39(1):51-56. doi:10.1161/hy0102.098308.
28. Chowdhary, S, Harrington, D, Bonser, RS, Coote, JH, Townend, JN. Chronotropic effects of nitric oxide in the denervated human heart. *J Physiol.* 2002;541(Pt 2):645-651. doi:10.1113/jphysiol.2001.015107.

29. Harris, KF, Matthews, KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med.* 2004;66(2):153-164. doi: 10.1097/01.psy.0000116719.95524.e2.
30. Joshi, MS, Ferguson, TB Jr, Johnson, FK, Johnson, RA, Parthasarathy, S, Lancaster, JR Jr. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(24):9982-9987. doi:10.1073/pnas.0506824104.
31. Nilsson, D, Sutton, R, Tas, W, Burri, P, Melander, O, Fedorowski, A. Orthostatic Changes in Hemodynamics and Cardiovascular Biomarkers in Dysautonomic Patients. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128962. doi: 10.1371/journal.pone.0128962.
32. Goldstein, DS, Holmes, C, Frank, SM, et al. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 2003;91(1):53-58. doi:10.1016/s0002-9149(02)02997-1.
33. Kohno, R, Detloff, BLS, Chen, LY, Norby, FL, Benditt, DG. Greater early epinephrine rise with head-up posture: A marker of increased syncope susceptibility in vasovagal fainters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(3):289-296. doi:10.1111/jce.13792.
34. Benditt, DG, Detloff, BL, Adkisson, WO, et al. Age-dependence of relative change in circulating epinephrine and norepinephrine concentrations during tilt-induced vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1847-1852. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.028.
35. Benditt, DG, Ermis, C, Padanilam, B, Samniah, N, Sakaguchi, S. Catecholamine response during hemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope. *Europace.* 2003;5(1):65-70. doi:10.1053/eupc.2002.0271.
36. Scanavacca, MI, de Brito, FS, Maia, I, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas [Guidelines for the evaluation and treatment of patients with cardiac arrhythmias]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79 Suppl 5:1-50. PMID: 15270277.
37. 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. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-381. PMID: 8737210.
38. Távora-Mehta, MZ, Mehta, N, Magajevski, A, et al. Reduced Systolic Volume: Main Pathophysiological Mechanism in Patients with Orthostatic Intolerance? *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(4):354-364. doi:10.5935/abc.20160135.
39. Christou, GA, Kouidi, EJ, Anifanti, MA, Sotiriou, PG, Koutlianos, NA, Deligiannis, AP. Pathophysiological mechanisms of noncardiac syncope in athletes. *Int J Cardiol.* 2016; 224:20-26. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.308.

40. Gallegos, A, Márquez-Velasco, R, Allende, R, et al. Serum concentrations of nitric oxide and soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNFR1) in vasovagal syncope: effect of orthostatic challenge. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2321-2322. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.019.
41. Stewart, JM, Sutton, R, Kothari, ML, Goetz, AM, Visintainer, P, Medow, MS. Nitric oxide synthase inhibition restores orthostatic tolerance in young vasovagal syncope patients. *Heart.* 2017;103(21):1711-1718. doi:10.1136/heartjnl-2017-311161.
42. Kochiadakis, GE, Orfanakis, A, Chryssostomakis, SI, Manios, EG, Kounali, DK, Vardas, PE. Autonomic nervous system activity during tilt testing in syncopal patients, estimated by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(5 Pt 1):1332-1341. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb06788.x.
43. Folino, AF, Russo, G, Porta, A, Buja, G, Cerutti, S, Iliceto, S. Modulations of autonomic activity leading to tilt-mediated syncope. *Int J Cardiol.* 2007;120(1):102-107. doi:10.1016/j.ijcard.2006.03.093.
44. Goldstein, DS, Benthoo, O, Park, MY, Sharabi, Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol.* 2011;96(12):1255-1261. doi:10.1113/expphysiol.2010.056259.
45. Benditt, DG, van Dijk, JG, Krishnappa, D, Adkisson, WO, Sakaguchi, S. Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7:76. doi:10.3389/fcvm.2020.00076.

## **7- QUALIDADE DE VIDA E SÍNCOPE VASOVAGAL**

### **7.1- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

#### **7.1.1- Qualidade de vida**

Qualidade de vida (QV) é definida pela Organização Mundial de Saúde como “a percepção do indivíduo sobre sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação ao seu objetivo, expectativas, padrões e preocupações”<sup>1</sup>. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é descrita como “um termo referente aos aspectos de saúde da qualidade de vida, geralmente considerada como reflexo do impacto da doença nas incapacidades, deficiências e funcionalidade diária; também considerada como reflexo do impacto na percepção de saúde em relação à habilidade individual de ter uma vida plena”<sup>2</sup>.

De forma mais específica, a QVRS é uma medida do valor atribuído à duração de vida modificada por danos adquiridos e limitações à funcionalidade e que é influenciada por patologias, injúrias e estratégias de tratamento.

A abordagem da QV torna-se importante na avaliação do tratamento e do prognóstico em várias doenças. Assim, é ferramenta importante na monitorização do alívio de sintomas e dos cuidados instituídos, gerando informações para futuros pacientes em relação às consequências de determinada doença e/ou seu tratamento. Tem seu valor na escolha do tratamento de determinada condição de saúde ao influenciar na tomada de decisão a partir de dados de QV secundários ao sucesso do tratamento e ao seu tempo de sobrevida<sup>3</sup>. Em consequência do fato da QV ser um tema de complexidade de conceito e interpretação inter e intradisciplinar, surgiram vários instrumentos para sua abordagem.

Os questionários são agrupados por itens de acordo com cada domínio e este se refere a cada área do comportamento ou da experiência do paciente a ser medida. Geralmente são ferramentas psicométricas e abordam os domínios que são agrupados em físico, psíquico ou emocional e social, sendo outros adicionados (por exemplo, dor, atividade sexual, depressão, capacidade de autocuidado), na dependência da condição de saúde ou da doença em questão a ser abordada. O questionário sobre QV geralmente é autoadministrado e isso pode ser feito por entrevista direta, via correio, via telefone ou via eletrônica, de acordo com preferência e/ou disponibilidade de ferramenta de comunicação e tempo do paciente. Também pode ser usado para comparação entre diferentes grupos, doenças diferentes, tratamentos distintos ou populações com características sociodemográficas diferentes, mantendo a capacidade de avaliação de vários domínios. Assim, existem vários questionários genéricos descritivos com



medida psicométrica como o SF-36<sup>4</sup> (*Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*), EuroQol<sup>5</sup> (*European Quality of Life*), WHO-QoL-BREF<sup>6</sup> (*World Health Organization Brief Quality of Life Questionnaire*) e específicos para determinada doença.

O SF-36 originou-se a partir do 149-item *Functioning and Well-Being Profile* (FWBP) e como parte do estudo *The Medical Outcome Study* (MOS). Por meio dele é feita a avaliação dos seguintes domínios<sup>7,8</sup>: a) Funcionalidade física: correspondente aos itens medida da limitação para realização de atividades físicas menores (p.ex., tomar banho) a intensas (p.ex., corrida); b) Desempenho físico: correspondente aos itens medida da limitação devido a problemas físicos, ao tipo e à quantidade do trabalho realizado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas; c) Dor corporal: representa o desconforto e a intensidade causados pela dor e como a mesma interfere nas atividades diárias; d) Desempenho emocional: correspondente aos itens medida da limitação devido a problemas emocionais, incluindo a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas; e) Saúde geral: medida da autopercepção geral da saúde; f) Vitalidade: correspondente à avaliação dos níveis de energia, de fadiga e as diferenças de bem-estar; g) Funcionamento social: medida da quantidade e a qualidade das atividades sociais e do impacto dos problemas físicos e emocionais nas atividades sociais; h) Saúde mental: aborda o bem estar psicológico, a ansiedade, a depressão e o não controle comportamental. Para cálculo da pontuação final do questionário SF-36<sup>9</sup>, inicialmente faz-se a ponderação de cada questão de acordo com as regras predefinidas. Em seguida, é feita a transformação dos valores das questões anteriores em notas de oito domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), nos quais 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *raw scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida. O SF-36 foi validado no Brasil<sup>10</sup> e, mundialmente, feita adaptação transcultural em mais de 60 países e utilizado na avaliação de QV em muitas condições como artrite reumatoide, doenças cardíacas, infecciosas e outras<sup>11-14</sup>.

O EQ-5D compreende cinco dimensões da saúde: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, relato de dor ou algum desconforto e ansiedade/depressão. Para cada dimensão há três níveis de gravidade, porém há limitação quanto à extensão de abordagem dos domínios em discriminar e responder quanto às mudanças decorrentes de sintomas de doenças específicas e problemas relacionados à condição de saúde<sup>5,15-16</sup>.

O WHO-QoL-BREF<sup>6,17</sup> foi desenvolvido a partir do WHOQOL-100 (*World Health Organization Quality of Life - 100 questions*), com validação em língua portuguesa<sup>17</sup>, diante da necessidade de instrumentos curtos que demandem menor tempo para seu preenchimento, mantendo as características psicométricas. É composto por 26 questões com 24 que representam cada uma das 24 facetas da versão original e duas questões gerais sobre QV. Dessa forma, o instrumento é composto pelos domínios físico (dor e desconforto, energia e fadiga, sono e repouso, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de medicação ou tratamentos, capacidade de trabalho), psicológico (pensar, aprender, memória e concentração; autoestima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos; espiritualidade, religião ou crenças pessoais), relações sociais (relações pessoais, suporte ou apoio social, atividade sexual) e meio ambiente (segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; oportunidades e participação em recreação ou lazer; ambiente físico: poluição, ruído, trânsito e clima).

### **7.1.2- Síncope vasovagal e qualidade de vida**

Síncope vasovagal (SVV) é o tipo mais frequente de perda transitória de consciência, sendo que cerca de 35% de pessoas entre 35-60 anos de idade tiveram pelo menos um evento ao longo da vida<sup>18</sup>. É responsável por 1-3% dos atendimentos em Unidades de Emergência e apresenta alto índice de recorrência de 25 a 35% em um ano<sup>19</sup>. Diversos setores da vida do paciente são afetados devido ao medo de recorrência e das complicações advindas da perda de consciência como, por exemplo, quedas e injúria física. A síncope esteve associada ao aumento de 1,4 vezes de risco de acidentes ocupacionais e de duas vezes de abandono do emprego quando comparados às mesmas ocorrências em relação à população geral<sup>20</sup>.

Apesar de não estar associada à mortalidade, a recorrência de eventos sincopais na SVV acarreta piora de QV e estresse psicológico. Há relato de pior QV nos pacientes com seis ou mais eventos de síncope durante a vida. Assim, torna-se importante definir o impacto causado pela síncope no sentido de buscar uma abordagem mais eficaz na prevenção de sua recorrência. Vários questionários sobre a QV de pacientes que se apresentam com síncope têm sido descritos na literatura como SFSQ (*Syncope Functional Status on Health Quality*)<sup>21</sup>, ISQL (*Impact of Syncope Quality of Life*)<sup>22</sup>, CASP-12<sup>23</sup> (*Control Autonomy on Quality of Life*), além de questionários não específicos como SF-36, EuroQoL (EQ-5D) e WHO-QoL-BREF.

No questionário específico, o tipo de medida depende do objetivo do estudo, varia de acordo com a doença abordada e deve ter boas propriedades psicométricas para a condição de saúde

em questão. Os questionários específicos de QV para pacientes que se apresentam com síncope, citados acima, são descritos a seguir:

- o questionário SFQS consiste em onze questões com respostas binárias (sim/não) com abordagem sobre o quanto a síncope interfere na vida do paciente e oito questões do tipo escala de Likert sobre a intensidade dos sentimentos de medo e preocupação em relação ao sintoma<sup>21,24</sup>;

- ISQL foi derivado de metodologia de impacto aplicada a respostas obtidas a partir de um questionário genérico (EQ-5D), um específico para síncope (SFSQ), uma escala de depressão (CES-D – *Center for Epidemiological Scale Depression*) e o histórico de sintomas dos pacientes. A partir dessas ferramentas em conjunto, foi obtido o questionário ISQL com doze itens. No estudo que originou este questionário, há demonstração mais adequada de correlação do mesmo com o número de eventos no ano anterior, autopercepção do estado de saúde e dos domínios de danos, medo e preocupação, e disfunção do que o SFSQ. É mais sensível quanto à avaliação de QV em síncope ao abordar o grau de gravidade, sob o ponto de vista do paciente, em relação ao ano anterior<sup>22,25</sup>;

- o questionário CASP-12 originou-se a partir de revisão do CASP-19. É utilizado em idosos e contém dose perguntas que abrangem os domínios de autonomia, controle, autonomia, autorrealização e prazer. O escore varia de zero a 36, sendo que a maior pontuação corresponde à melhor QV<sup>23,26</sup>;

Em estudo comparando o valor do SF-36 entre o início e final do seguimento de seis meses de pacientes com história de síncope e TI positivo, foi observada diferença significativa entre os dois períodos em três dos oito domínios do questionário de QV. E, quando analisada a presença de recorrência de eventos, houve pior QV em sete dos oito domínios, sendo quatro deles com diferença estatística<sup>27</sup>.

Comparando-se a QV da SVV com outra desordem autonômica, a taquicardia postural ortostática, foi observada que nesta última os pacientes têm menores valores quanto aos domínios de funcionalidade física, saúde física, vitalidade e fadiga, funcionalidade social, limiar de dor e saúde em geral, todos com valor  $p < 0,001$ <sup>28</sup>.

Questionários sobre QV também são rotineiramente incluídos como parte da avaliação de pacientes submetidos a tratamento de SVV, desde a abordagem não farmacológica até após implante de marca-passo definitivo<sup>29,30</sup>.

Em relação à abordagem não farmacológica e avaliação de QV, Romme e cols<sup>31</sup> utilizaram os questionários SF-36 e SFSQ na avaliação pré e pós-tratamento de pacientes com SVV. Esse tratamento era baseado em orientação comportamental, educativa e mudanças de estilo de

vida, tais como adequação de ingestão de água e sal, prática de contramanobras físicas na fase de pródromos para abortar a progressão dos sintomas que culminariam em perda de consciência. Assim, foi demonstrado que 63% dos pacientes tiveram redução na quantidade de eventos, e 40% tiveram redução tanto na quantidade de eventos quanto de melhoria na QV. Observou-se melhor resultado no domínio de funcionalidade física nos questionários que apresentaram melhor resultado em relação ao pré-tratamento de forma significativa e maior do que o mental ( $p < 0,01$  e  $p = 0,28$ , respectivamente).

A avaliação da QV também foi incluída em estudos randomizados sobre tratamento farmacológico de síncope. No POST (*Prevention of Syncope Trial*)<sup>29</sup> referentes ao tratamento com metoprolol comparado a placebo, não houve melhora de QV entre os grupos, porém foram usados apenas questionários genéricos (SF-36 e EQoL). No estudo Stand (*Syncope Treatment and Assessment network Netherlands*)<sup>33</sup>, comparando grupo de tratamento farmacológico com midodrina versus placebo associado a tratamento não farmacológico, a QV foi abordada na randomização e durante o seguimento, utilizando-se o SF 36 e o SFSQ. Foi observado que não houve diferença em relação ao questionário específico entre os grupos no seguimento do tratamento, e apenas os domínios de dor corporal e saúde mental resultaram em melhoria no grupo midodrina ( $p = 0,02$  e  $p = 0,01$ , respectivamente). Em subestudo do POST 2 (*Second Prevention Syncope Trial*)<sup>34</sup>, multicêntrico e randomizado, comparando tratamento farmacológico com fludrocortisona versus placebo, a QV foi analisada por meio de instrumento genérico (RAND-36 – semelhante ao SF36, forma digital). Foi demonstrada pior QV no grupo de SVV em todos os domínios ( $p < 0,001$ ), além de maior grau de ansiedade, depressão e sentimentos negativos ( $p < 0,001$ ) em escores específicos.

A avaliação da QV também foi feita em relação ao tratamento da síncope com o implante de marca-passo definitivo. No estudo SPAIN (*Closed Loop Estimulation for Neuromediated Syncope*)<sup>30</sup>, que incluiu pacientes a partir de 40 anos e com cinco ou mais episódios de síncope do tipo cardioinibitória no TI, foi demonstrado, com intermédio de questionários não específicos para síncope (SF-36 e PCS – *Physical Component Score* e MCS – *Mental Component Score*), que o grupo com MPD funcionando apresentou melhor escore na avaliação de QV do que o grupo controle (marca-passo não funcionando). Os domínios com maior diferença foram funcionalidade física, dor corporal e vitalidade, concluindo que o tratamento instituído melhorou tanto o componente físico quanto o mental.

### 7.1.3- Recorrência de síncope vasovagal

Síncope é um sintoma comum na população em geral e motivo de hospitalização e atendimento em unidades de emergência. Muitos pacientes apresentam recorrência, especialmente os de etiologia neuroreflexa, e a reinternação ocorre em cerca de 20% daqueles com mais de 50 anos de idade<sup>35,36</sup>. Apesar de seu prognóstico benigno, a QV de pacientes com SVV está comprometida em razão de sua recorrência e possibilidade de causar traumas físicos. A ocorrência de síncope em ambiente de trabalho pode aumentar o risco de acidentes e aumentar em duas vezes a perda de emprego, quando os dados são comparados aos da população em geral<sup>20,37</sup>. Na síncope recorrente sem especificação de etiologia inicial, há múltiplos motivos para ocorrência após o primeiro episódio e a recorrência pode se relacionar com a gravidade de doenças associadas e ainda não diagnosticadas ou se relacionar à susceptibilidade hipotensiva não abordada por testes autonômicos como o teste de inclinação (TI)<sup>36</sup>.

Em estudo multicêntrico<sup>37</sup> que incluiu pacientes com idade de pelo menos 40 anos, atendidos na urgência com história de síncope ocorrida dentro das últimas 12 h, a incidência de recorrência foi de 20% em 24 meses, sendo a taxa maior naqueles de origem cardíaca e inexplicada. A presença de mais que três eventos prévios ao evento-índice foi o único preditor independente de recorrência após 720 dias (razão de chance de 2,13; intervalo de confiança de 95%:1,64-2,75). Ao se comparar esse grupo com pacientes que apresentaram até três eventos prévios, houve maior taxa de recorrência (17% versus 32%,  $p < 0,001$ ).

Concernente ao quadro de SVV, o número de episódios no ano anterior à entrevista médica foi melhor preditor que o número total de episódios ao longo da vida, com uma razão de verossimilhança de 28,4. À medida que o número de eventos seja maior no ano precedente, maior a chance de recorrência no ano seguinte (22% de recorrência para aqueles com menos de dois eventos prévios e 69% para aqueles com mais de seis eventos prévios)<sup>38</sup>.

Parâmetros obtidos durante o TI também podem ser preditores de recorrência de síncope. Em estudo unicêntrico observacional com 80 pacientes encaminhados para realização de TI, divididos em grupos A (dois ou mais eventos) e B (evento isolado), o tempo de resposta positiva do exame inferior a 19,5 minutos apresentou sensibilidade de 94,5% e especificidade de 97,89% quanto à recorrência de síncope. Houve associação direta positiva entre o tempo citado de ocorrência do sintoma durante o TI e eventos futuros de recorrência<sup>39</sup>. Por outro lado, outro estudo observacional com 119 pacientes submetidos a sessões de treino ortostático (tilt training) demonstrou que a taxa de recorrência foi 12,6% em um ano, 21% em três anos e 24,4% em cinco anos após o treinamento em 31 pacientes. Esse grupo com recorrência de

síncope era mais jovem (28,5 versus 33,8 anos) e o tempo de síncope durante o TI foi maior (35,6 versus 29 min) em relação ao grupo que não apresentou recorrência<sup>40</sup>.

A recorrência da SVV também influencia na QV dos pacientes. Em estudo de coorte sobre abordagem com medidas não farmacológicas, comparando pacientes saudáveis com grupo que apresentou três ou mais eventos nos dois anos anteriores à inclusão, foi demonstrado que o número de queixas psicológicas na pontuação do questionário SCL90R (*Symptom Check List 90R*) foi maior naquele com maior número de recorrência<sup>41</sup>. Por outro lado, outros autores observaram que a inclusão dos pacientes em ensaios sobre tratamento da SVV teria influência na sua QV ao longo do estudo, tanto no grupo com recorrência de eventos, quanto no grupo controle tratado com placebo<sup>42</sup>.

A abordagem de doenças psiquiátricas em pacientes com síncope recorrente é outro fator importante. Estudo prospectivo<sup>43</sup> comparou os grupos caso (n=40, média de cinco eventos prévios de síncope inexplicada) e controle (n=40 e sem história de síncope), submetidos a questionários de autopreenchimento sobre perfil de saúde mental (*Mini-International Neuropsychiatric Interview* e *28-item General Health Questionnaire*) em associação com escalas de graduação de ansiedade (*Hamilton rating scale*) e depressão (*Montgomery and Asberg scale*). Nesta abordagem inicial, foi demonstrado que o grupo caso apresentava duas vezes mais desordens psiquiátricas do que o controle, sendo mais prevalentes os distúrbios de ansiedade e pânico. O grau de ansiedade foi maior no grupo caso que também mostrou má adaptação frente a situações estressoras. Em seguimento médio de 35 meses, a recorrência de síncope ocorreu em 50% dos pacientes com desordens psiquiátricas detectadas em questionários iniciais comparados àqueles sem as mesmas. A curva de Kaplan-Meier de evolução livre de eventos mostrou que a recorrência ocorreu predominantemente nos primeiros 12 meses e com melhor resultado naqueles sem alterações de saúde mental em avaliação inicial (87,5% versus 50%, p=0,027).

Em estudo de coorte<sup>44</sup>, incluindo pacientes com diagnóstico inicial de síncope (n=70.189), os quais receberam alta para o domicílio após atendimento em unidade de emergência ou hospitalização e com relato de pelo menos uma recorrência (16,4%, com mediana de 251 dias), foi observado que o risco de mortalidade por todas as causas foi maior no grupo com recorrência de síncope em relação ao grupo sem recorrência, com razão de chance de 2,64. Houve aumento de 3,2 vezes na mortalidade de um ano e de 3,0 vezes na mortalidade de 30 dias no grupo com recorrência de síncope. O aumento do risco de mortalidade foi consistente em todas as faixas etárias (15 a 89 anos) e um padrão similar de aumento de morte cardiovascular foi evidente no risco a curto e longo prazos. Desta forma, os autores

concluíram que a síncope recorrente como motivo de hospitalização foi um fator prognóstico importante em todas as faixas etárias, tanto no risco de mortalidade geral, quanto cardiovascular.

Portanto, torna-se importante a avaliação de variáveis relacionadas com a recorrência da síncope com os objetivos de prevenir eventos adversos futuros e de minimizar seu impacto sobre a QV do paciente. Nesse sentido, faz-se necessária a avaliação inicial direcionada à história detalhada do paciente e de cada evento de perda de consciência, os dados do TI, não devendo ser negligenciada a coexistência de susceptibilidade hipotensiva e a contribuição do perfil psíquico do paciente.

## **8- OBJETIVOS**

### **8.1- Objetivos primários**

- analisar a qualidade de vida (QV) de pacientes com histórico de síncope vasovagal (SVV) e teste de inclinação (TI) com resposta positiva.
- analisar a associação entre o perfil clínico (idade, sexo, tempo de evolução, número de episódios, traumas, pródromos) nos pacientes com SVV e a QV.

### **8.2- Objetivos secundários**

- analisar os fatores associados à recorrência de síncope em pacientes com resposta vasovagal ao TI.
- verificar a correlação entre os instrumentos de QV.
- verificar os preditores relacionados à QV dos pacientes com SVV.

## **9- MÉTODOS**

Para o planejamento da casuística referente a este estudo, foram considerados a estimação de uma proporção da média de pacientes com SVV com recorrência (mínimo de 10%), a precisão da estimativa relativa de 80%, um nível de significância de 5%, perda de seguimento e o número de pacientes da escassa literatura sobre este tema. O cálculo pelos preceitos foi de 64 pacientes.

A casuística foi composta por 82 participantes com histórico de SVV e com TI com resposta positiva, casuística essa distinta daquela referente ao artigo de número 1. Os participantes foram divididos em grupos conforme a resposta ao TI: neuroreflexa do tipo cardioinibitória (IIa, com bradicardia e IIb, com assistolia) e vasodepressora (mista e vasodepressora). Foram excluídos pacientes com outro tipo resposta positiva ao TI que não fosse do tipo vasovagal, pacientes com dispositivo cardíaco elétrico implantável, com comorbidades de evolução crônica, usuários de medicamentos com efeito cronotrópico negativo e vasodilatadores. Nenhum paciente era portador de cardiopatia. O TI foi realizado no período da manhã, após período de jejum, em sala climatizada e utilizando mesa apropriada para o exame com inclinação manual de 70° e apoio para os pés. Após 20 min de repouso, a mesa era inclinada para a fase inicial passiva com duração de 20 min e que era interrompida caso ocorresse



síncope ou, em caso de ausência de sintomas, passava-se para a fase seguinte de sensibilização farmacológica com dinitrato de isossorbida sublingual. A fase sensibilizada atingiu a duração de 15 min ou inferior, caso ocorresse síncope<sup>45,46</sup>. Parâmetros hemodinâmicos, como FC e PA foram acompanhados de forma intermitente e simultânea à execução do TI, sendo usado monitor Hewlett Packard Omnicare 24C. O escore de Calgary<sup>47</sup> foi calculado sem o conhecimento da resposta ao TI.

Os participantes foram convidados a responder os questionários de QV SF-36 e ISQL (Apêndices 05 e 06) por meio de abordagem pessoal, envio dos questionários por endereço eletrônico, precedido por contato telefônico.

Para cálculo da pontuação final do questionário SF-36, inicialmente foi feita a ponderação de cada questão de acordo com as regras pré-definidas (Anexo D). Em seguida, foi feita a transformação dos valores obtidos a partir das questões anteriores em notas de oito domínios: capacidade funcional, vitalidade, dor, aspectos sociais, estado geral de saúde, emocional, saúde mental, aspectos físicos. Em uma segunda etapa do cálculo, foi necessário encontrar o escore final. Para isso, fez-se a transformação dos números obtidos nas questões em notas para cada um dos oito domínios, usando a fórmula: domínio= valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100/ variação (intervalo da pontuação), sendo que a variação e o limite inferior são valores fixos. Os escores para cada questão foram transformados numa escala de zero a 100, sendo zero correspondente à pior qualidade de vida e 100 à melhor qualidade de vida em relação a determinado domínio.

Em relação ao ISQL, específico para síncope, as doze questões abordam várias situações afetadas pela síncope, sem separação em domínios, e baseadas na percepção do paciente relativas às quatro últimas semanas antes da entrevista: medo, preocupação em desmaiar, interferência no trabalho e atividades vigorosas, evitação de dirigir veículos e situações de gatilho para o evento (p. ex., calor e ortostatismo), cansaço, incapacidade de realizar tarefas diárias. Tanto o SF-36 quanto o ISQL utilizam a escala de Likert na medida da intensidade dos sintomas abordados. As respostas para cada pergunta do questionário, usando esta escala, têm a forma com seis pontos (1= sempre a 6= nunca) ou cinco pontos (1=concordo a 5= discordo).

Este estudo prospectivo e transversal, foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa locais (Hospital Madre Teresa e UFMG – anexos A e B, respectivamente) sob o número de CAAE CAAE 08726812.7.0000.5149. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 4).

## 10- ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios-padrão. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens. Para dados quantitativos, as diferenças entre os dois grupos foram analisadas por meio do teste t de Student ou, para mais de dois grupos, pelo teste de análise da variância (ANOVA). A suposição de normalidade foi verificada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. As proporções foram comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O coeficiente de Pearson foi usado para identificar a correlação entre os instrumentos de qualidade de vida. Foi realizada a análise da recorrência dos episódios de síncope por meio da curva de Kaplan-Meier e foi aplicado o teste de Log-rank para comparar as curvas quanto às respostas ao TI.

A significância estatística foi estabelecida com valor-p < 0,05. As análises foram realizadas usando o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 16.0.

## 11- Referências:

- 1- Whoqol Group The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. 1995;41(10):1403–1409.
- 2- Mayo N. *Dictionary of Quality of Life and Health Outcomes Measurement*. Milwaukee, WI: International Society for Quality of Life Research; 2015.
- 3- FAVERS P.M.; MACHIN D. *Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes*. 3. Hoboken, NJ: WileyBlackwell; 2016.
- 4- LAGUARDIA J.; CAMPOS M.R.; TRAVASSOS C.; et al. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. *Rev. bras. Epidemiol* 2013;16 (4): 889-897.
- 5-EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199-208.
- 6- The Whoqol Group. *Development of the World Health Organization WHOQOL-bref. Quality of Life Assesment* 1998. *Psychol Med* 1998; 28:551-8.
- 7- WARE JR J.E.; GANDEK B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(11):903-12.
- 8-WARE JRJ.E.; SHERBOURNE C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6):473-83.
- 9- Optum PROCoRE 1.3 Smart Measurement System. Optum, Inc 1301 Atwood Avenue, Suite 311 N. Johnston, R.I. 02919, U.S.A. October 2018.

- 10- CICONELLI R.M.; FERRAZ M.B.; SANTOS W.; et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39:143-50.
- 11- CICONELLI R.M. Medidas de avaliação de qualidade de vida. *Rev Bras Reumatol* 2003;43(2):11-13.
- 12- LINS-KUSTERER L.; VALDELAMAR J.; AGUIAR C.V.N.; et al. Validity and reliability of the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire version 2 among people living with HIV in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(5) 313-321.
- 13- ALONSO J.; FERRER M.; GANDEK B.; et al. IQOLA Project Group. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004;13(2):283-98.
- 14- SOTO M.; FAILDE I.; MÁRQUEZ S.; et al. Physical and mental component summaries score of the SF-36 in coronary patients. *Qual Life Res.* 2005;14(3):759-68.
- 15- EuroQolGroup: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 3:199-208.
- 16- LIN F.J.; LONGWORTH L.; PICKARD A.S. Evaluation of content on EQ-5D as compared to disease-specific utility measures. *Qual Life Res* 2013; 22:853-874.
- 17- FLECK M.P.A.; LOUZADA S.; XAVIER M.; et al. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev Saúde Pública* 1999;33(2):198-205.
- 18- GANZEBOOM K.S.; MAIRUHU G.; REISTMA J.B.; et al. Lifetime incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:1172-1176.
- 19- SHELDON R. How to Differentiate Syncope from Seizure. *Cardiol Clin.* 2015; 33(3):377-85.
- 20- NUMÉ A.K.; KRAGHOLM K.; CARLSON N.; et al. Syncope and Its Impact on Occupational Accidents and Employment: A Danish Nationwide Retrospective Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(4): e003202.
- 21- VAN DIJK N.; BOER K.R.; WIELING W.; et al. Reliability, validity and responsiveness of the syncope functional status questionnaire. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(9):1280-5.
- 22- ROSE M.S.; KOSHMAN M.L.; RITCHIE D.; et al. The development and preliminary validation of a scale measuring the impact of syncope on quality of life. *Europace* 2009; 11(10):1369-74.
- 23- HYDE M.; HIGGS P.; WIGGINS R.D.; et al. A decade of research using the CASP scale: Key findings and future directions. *Aging Ment. Health.* 2015; 19:571–575.
- 24- LINZER M.; GOLD D.T.; PONTINEN M.; et al. Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. *J Gen Intern Med.* 1994; 9(4):181-6.

- 25- NAVE-LEAL E.; OLIVEIRA M.; PAIS-RIBEIRO J.; et al. Impact of syncope on quality of life: validation of a measure in patients undergoing tilt testing. *Rev Port Cardiol.* 2015; 34(3):173-7.
- 26- HYDE M.; WIGGINS R.D.; HIGGS P.; et al. A measure of quality of life in early old age: the theory, development and properties of a need satisfaction model (CASP-19). *Aging Ment Health.* 2003;7(3):186-94.
- 27- BARÓN-ESQUIVIAS G.; GÓMEZ S.; AGUILERA A.; et al. Short-term evolution of vasovagal syncope: influence on the quality of life. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):315-9.
- 28- HALL J.; BOURNE K.M.; SHELDON R.S.; et al. A comparison of health-related quality of life in autonomic disorders: postural tachycardia syndrome versus vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):433-41.
- 29- SHELDON R.S.; AMUAH J.E.; CONNOLLY S.J.; et al. Prevention of Syncope Trial. Effect of metoprolol on quality of life in the Prevention of Syncope Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20(10):1083-8.
- 30- BARON-ESQUIVIAS G.; MOYA-MITJANS A.; MARTINZ-ALDAY J.; et al. Impact of dual-chamber pacing with closed loop stimulation on quality of life in patients with recurrent reflex vasovagal syncope: results of the SPAIN study, *Europace.* 2020;22(2):314–319.
- 31- ROMME J.J.C.M.; REISTMA JB, GO-SCHÖN I.K.; et al. Prospective evaluation of non-pharmacological treatment in vasovagal syncope. *2010Europace* 2010;12(4): 567–573.
- 32- WIGGINS R.D.; NETUVELI G.; HYDE M.; et al. The evaluation of a self-enumerated scale of quality of life (CASP-19) in the context of research on ageing: a combination of exploratory and confirmatory approaches. *Soc Indic Res.* (2008) 89:61–77.
- 33- ROMME J.J.C.M.; VAN DIJK N.; GO-SCHÖN I.K.; et al. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace.* 2011;13(11):1639-47.
- 34- NG J.; SHELDON R.S.; RITCHIE D.; et al. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(2):180-188.
- 35- BRIGNOLE M.; MOYA A.; DE LANGE F.J.; et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39:1883-1948.
- 36- RUNSER A.; GAUER R., HOUSER A.; et al. A. Syncope – Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2017;95(5):303-312.
- 37- BARBIC F.; DIPAOLA F.; CASAZZA G.; et al. Syncope in a Working-Age Population: Recurrence Risk and Related Risk Factors. *J Clin Med.* 2019; 8(2):150.
- 38- SUMMER G.L.; ROSE M.S.; KOSHMAN M.L.; et al. Prevention of Syncope Trial Investigators. 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):1375-80.
- 39- SINGHANIA P.K.; RANWA B.L.; GUPTA S. Correlation of head-up tilt table test time interval with future risk of recurrent syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40(12):1462-1465.

- 40- JANG W.J.; YIM H.R.; LEE S.H.; et al. Prognosis after tilt training in patients with recurrent vasovagal syncope. *Int J Cardiol.* 2013; 168(4):4264-5.
- 41- ROMME J.J., VAN DIJK N.; GO-SCHÖN I.K.; et al. Association between psychological complaints and recurrence of vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2011; 21(6):373-80.
- 42- Ng J.; SHELDON R.S.; MAXEY C.; et al. Quality of life improves in vasovagal syncope patients after clinical trial enrollment regardless of fainting in follow-up. *AutonNeurosci.* 2019; 219:42-48.
- 43- KOUAKAM C.; LACROIX D.; KLUG D.; et al. Prevalence and prognostic significance of psychiatric disorders in patients evaluated for recurrent unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 2002; 89(5):530-5.
- 44- RUWALD M.H.; NUMÉ A.K.; LAMBERTS M.; et al. Incidence and influence of hospitalization for recurrent syncope and its effect on short- and long-term all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol.* 2014; 113(10):1744-50.
- 45- Normatização dos equipamentos e técnicas para realização de exames de teste de inclinação ortostática (tilttabletest). *Arq. Bras. Cardiol.* 2002;79(4):442.
- 46- BARTOLETTI A.; ALBONI P.; AMMIRATI F.; et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace.* 2000;2(4):339-42.
- 47- ROMME J.J.; VAN DIJK N.; BOER K.R.; et al. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history-taking: validation of the Calgary Syncope Symptom Score. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2888-96.

## 12 - Artigo 2

### **QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM SÍNCOPE VASOVAGAL: INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E DA RECORRÊNCIA.**

#### Resumo

**Fundamentos:** síncope é uma das causas mais frequentes de atendimento em unidades de emergência e, apesar da etiologia neuroreflexa ser de bom prognóstico, sua recorrência implica em prejuízo da qualidade de vida (QV). Questionários genéricos sobre QV, como o SF-36, associados aos específicos sobre determinada doença ou condição patológica resultariam em melhor avaliação sobre perda ou limitações em vários domínios da vida e das atividades diárias em decorrência da mesma. Na síncope, o questionário específico ISQL aborda essas interferências na vida diária e sob o ponto de vista do próprio paciente. Fatores podem influenciar no impacto dos episódios de síncope ao longo da vida e, conseqüentemente, no grau de limitação e prejuízo em vários domínios como físico, emocional, social e vitalidade.

**Objetivos:** avaliar a QV em até 12 meses após a realização do teste de inclinação (TI) em pacientes com síncope vasovagal (SVV), a associação de variáveis com a QV, inclusive com a resposta ao TI, e as recorrências.

**Métodos:** foram avaliados pacientes com SVV e com TI positivo e caracterizados quanto aos eventos prévios, perfil clínico e sociodemográficos. Após média de seguimento de 8,4 meses, os pacientes foram entrevistados em relação à QV, utilizando-se os questionários SF-36 e ISQL. Foram adicionadas informações sobre número de recorrência e tipo de tratamento instituído. Para o tratamento estatístico, foram utilizados os testes paramétricos e o coeficiente de Pearson para análise de variáveis e a curva de Kaplan-Meier para recorrências durante o seguimento clínico.

**Resultados:** a casuística foi constituída de 82 pacientes, com idade média de 43,7 anos, sendo 56% do sexo feminino. Apresentavam, em média, 2,8 eventos prévios e escore de Calgary com mediana de 1,0. A maioria dos pacientes foi submetida ao tratamento não farmacológico (85,4%). Durante o seguimento clínico, houve recorrência de eventos em 36 pacientes (43,9%), e sua média de idade foi de 35,7 anos ( $p=0,002$ ). Em relação à QV, naqueles sem trauma associado à síncope prévia houve melhor pontuação média dos domínios quanto à capacidade funcional (92,7 vs 78,0;  $p=0,001$ ) e de presença de dor (90,9 vs 77,7;  $p=0,003$ ) do SF-36. Quanto ao ISQL, houve melhor pontuação média no sexo masculino (52,2 vs 44,8;  $p=0,002$ ) e naqueles sem relato de trauma conseqüente à síncope (50,3 vs 44,6;  $p=0,02$ ). Não houve diferença quanto aos questionários SF-36 e ISQL total entre os pacientes sem e com recorrência dos episódios de síncope. Pacientes com resposta cardioinibitória (CI) apresentaram melhor pontuação no escore SF-36 na maioria dos domínios psicométricos, com exceção do componente mental. Em relação ao questionário ISQL, houve maior pontuação média naqueles com resposta CI (52,4 vs 42,5;  $p<0,001$ ). Houve uma correlação negativa moderada entre os questionários SF-36 sobre capacidade funcional, domínio psicométrico de dor e somatória final do ISQL e idade. Em relação à curva de Kaplan-Meier, houve maior recorrência de eventos no grupo de resposta CI, com maior distinção da outra resposta a partir do 2º mês e igual estabilização a partir do 8º mês. Não houve influência do sexo quanto à recorrência.

Conclusão: a maioria dos pacientes não relatou pior QV após o diagnóstico pelo TI. Houve pior QV naqueles com idade mais avançada e com resposta vasodepressora sem influência da recorrência da síncope. Além disso, a maioria dos pacientes recebeu intervenção não farmacológica e a proporção de pacientes livres de recorrência foi menor nos primeiros meses do seguimento clínico. A estabilização de recorrências ocorreu por volta do 8º mês, sem influência do sexo, contudo com média de idade menor entre aqueles com recorrência.

## Introdução

Síncope vasovagal (SVV) é o tipo mais frequente de perda transitória de consciência, sendo que cerca de 35 % de pessoas entre 35-60 anos de idade tiveram pelo menos um evento ao longo da vida<sup>1</sup>. É responsável por 1-3% dos atendimentos em Unidades de Emergência e apresenta alto índice de recorrência de 25 a 35% em 1 ano<sup>2</sup>. Diversos setores da vida do paciente são afetados devido ao medo de recorrência e das complicações advindas da perda de consciência como, por exemplo, quedas e injúria física. A síncope esteve associada ao aumento de 1,4 vezes de risco de acidentes ocupacionais e de duas vezes de abandono do emprego quando comparados às mesmas ocorrências em relação à população geral<sup>3</sup>.

Qualidade de vida (QV) é definida pela Organização Mundial de Saúde como “a percepção do indivíduo sobre sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação ao seu objetivo, expectativas, padrões e preocupações”<sup>4</sup>. A abordagem da QV torna-se importante na avaliação do tratamento e do prognóstico em várias patologias. Assim, é ferramenta importante na monitorização do alívio de sintomas e dos cuidados instituídos, gerando informações para futuros pacientes em relação às consequências de determinada patologia e/ou seu tratamento. Tem seu valor na escolha do tratamento de determinada condição de saúde ao influenciar na tomada de decisão a partir de dados de QV secundários ao sucesso do tratamento e ao seu tempo de sobrevida<sup>5</sup>.

Apesar de não estar associada à mortalidade, a recorrência de eventos sincopais na SVV acarreta piora de qualidade de vida e estresse psicológico. Há relato de pior qualidade de vida nos pacientes com seis ou mais eventos de síncope no decorrer da vida<sup>6,7</sup>. Muitos pacientes apresentam recorrência, especialmente os de etiologia neuroreflexa e a rehospitalização ocorrem em cerca de 20% daqueles > 50 anos<sup>8</sup>. Não obstante, seu prognóstico benigno, a QV de pacientes com síncope neuroreflexa está comprometida devido a sua recorrência e possibilidade de causar traumas físicos, limitação de atividades físicas, de vida social e demissões ou falta no trabalho, além de efeitos psicológicos. A ocorrência de síncope em ambiente de trabalho pode aumentar o risco de acidentes e há duas vezes maior perda de emprego, quando se compara à população em geral<sup>3</sup>. Assim, torna-se importante definir o impacto causado pela síncope no sentido de buscar uma abordagem mais eficaz na prevenção de sua recorrência.

Há questionários para avaliar a percepção do impacto da doença na vida do paciente. Geralmente os domínios são agrupados em físico, psíquico ou emocional e social, sendo



outros adicionados (por exemplo dor, atividade sexual, depressão, capacidade de autocuidado) na dependência da condição de saúde ou patologia a ser abordada. O questionário sobre QV geralmente é autoadministrado e isso pode ser feito por entrevista direta, via correio, via telefone ou via eletrônica, de acordo com preferência e/ou disponibilidade de ferramenta de comunicação e tempo do paciente. Vários questionários sobre a qualidade de vida (QV) de pacientes que se apresentam com síncope têm sido descritos na literatura como ISQL-*Impact of Syncope on Quality of Life*<sup>9,10</sup>, SFSQ – *Syncope Functional Status on Health Quality*<sup>11</sup>, CASP - *Control Autonomy Self-realization Pleasure*<sup>12</sup> e outros de abordagem genérica como SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*)<sup>13-15</sup>, EQ-5D (*Euro QoL*)<sup>16-17</sup> e WHO-QoL-BREF (*World Health Organization Brief Quality of Life Questionnaire*)<sup>18,19</sup>.

Este estudo tem como objetivo analisar as características dos pacientes com SVV quanto ao grau de acometimento nos diversos domínios da QV e à recorrência dos episódios durante um seguimento de até 12 meses a partir do teste de inclinação (TI) utilizado como diagnóstico dos episódios de perda de consciência.

#### Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo e longitudinal, aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa locais. Os pacientes que foram encaminhados ao setor de exames complementares para realização de TI nos 12 meses anteriores, ambos com história de SVV e TI positivo, foram contactados via telefone para participação no estudo. Após o aceite, os participantes elegíveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A casuísta foi composta por 82 pacientes submetidos ao teste de inclinação (TI) e que apresentaram resposta vasovagal. Foram excluídos aqueles pacientes com outro tipo resposta positiva ao TI que não fosse do tipo vasovagal (hipotensão ortostática inicial e/ou tardia, taquicardia ortostática postural, hipersensibilidade dos seios carotídeos), pacientes com dispositivo cardíaco elétrico implantável, com comorbidades de evolução crônica e usuários de medicamentos com efeito cronotrópico negativo e vasodilatadores. O TI foi realizado no período da manhã, de acordo com protocolo internacional<sup>22</sup>. Os participantes foram submetidos ao TI em jejum, em sala climatizada e utilizando mesa apropriada para o exame com inclinação manual de -20° a +70° e apoio para os pés. Após 20 min de repouso, a mesa era inclinada para a fase inicial passiva com duração de 20 min e que era interrompida caso ocorresse síncope ou, em caso de ausência de sintomas, passava-se para a fase seguinte de sensibilização farmacológica com dinitrato de isossorbida sublingual. A fase sensibilizada

atingiu a duração de 15 min ou inferior, caso ocorresse síncope<sup>20</sup>. Parâmetros hemodinâmicos, como frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) foram acompanhados de forma intermitente e simultânea à execução do TI, sendo usado monitor Hewlett Packard Omnicare 24C. O escore de Calgary<sup>21</sup> foi calculado sem o conhecimento da resposta ao TI.

Os pacientes receberam orientações e/ou tratamento farmacológico de seus médicos solicitantes, sem a interferência dos pesquisadores. Após um intervalo médio de 8,4 meses da inclusão no estudo, os pacientes foram entrevistados por abordagem pessoal, via telefone, ou envio dos questionários SF-36 e ISQL por endereço eletrônico ou aplicativo de mensagens digitais.

Para cálculo da pontuação final do questionário SF-36<sup>15</sup>, inicialmente foi feita a somatória total das questões e esses valores obtidos foram distribuídos para cada um dos oito domínios (capacidade funcional, vitalidade, dor, aspectos sociais, estado geral de saúde, emocional, saúde mental, aspectos físicos). Para obtenção do cálculo do escore final é feita a transformação desses números obtidos referentes aos oito domínios, usando a fórmula: domínio = valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100 / variação (intervalo da pontuação), sendo que a variação e o limite inferior são valores fixos. Os escores para cada questão foram transformados numa escala de zero a 100, correspondentes à pior e à melhor QV, respectivamente, em relação a determinado domínio.

Em relação ao ISQL<sup>9,10</sup>, específico para síncope, as doze questões abordam várias situações afetadas pela síncope em um simples domínio e baseadas na percepção do paciente em relação às quatro últimas semanas antes da entrevista: medo, preocupação em desmaiar, interferência no trabalho e atividades vigorosas, evitação de dirigir veículos e situações de gatilho para o evento (p. ex., calor e ortostatismo), cansaço, incapacidade de realizar tarefas diárias. Tanto o SF-36 quanto o ISQL utilizam a escala de Likert na medida da intensidade dos sintomas abordados. As respostas para cada pergunta do questionário, usando esta escala, têm a forma com seis pontos (1= sempre a 6= nunca) ou cinco pontos (1=concordo a 5= discordo).

#### Análise estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios-padrão ou mediana e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens. Para dados quantitativos, as diferenças entre os dois grupos foram analisadas por meio do teste t de Student ou, para mais de dois grupos, pelo teste de análise da variância (ANOVA).

A suposição de normalidade foi verificada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. As proporções foram comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O coeficiente de Pearson foi usado para identificar a correlação entre os instrumentos de qualidade de vida e as demais variáveis. Foi realizada a análise da recorrência dos episódios de síncope por meio da curva de Kaplan Meier e foi aplicado o teste de Log-rank para comparar as curvas quanto às respostas ao TI.

A significância estatística foi estabelecida com valor- $p < 0,05$ . As análises foram realizadas usando o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 16.0.

## Resultados

### 1- Características gerais da casuística e recorrência dos episódios de síncope

A média de idade foi de  $43,7 \pm 20,8$  anos e 56,1% eram do sexo feminino, sem diferença de idade entre os sexos (40,7 anos nos homens e 46,0 anos nas mulheres,  $p = 0,25$ ), tempo de evolução da história de síncope, presença de pródromos ou trauma (injúria física) relacionada à síncope. Os dados clínicos basais dos pacientes estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 Dados clínicos basais dos pacientes (n=82)

Variável	Valores
Idade (média $\pm$ DP)	43,7 $\pm$ 20,8
Sexo feminino, (%)	56,1
Escore de Calgary, (mediana)	1,0
TI sensibilizado (%)	69,5
Tempo de início dos sintomas > 3 meses (%)	58,5
Presença de pródromos (%)	85,3
Pacientes com eventos recorrentes prévios (%)	69
Número de eventos antes do TI, (média $\pm$ DP)	2,8 $\pm$ 1,6
Traumas decorrentes de síncope, (%)	40,2

DP= Desvio padrão

As respostas ao TI foram vasodepressora ou mista (VD) em 36 pacientes e cardioinibitória (CI) em 46 pacientes, sendo quatro do tipo IIa e 42 do tipo II b, sem diferença entre os sexos. Foi realizado o teste de sensibilização com dinitrato de isossorbida sublingual em 69,5% dos casos. A média de tempo para resposta positiva durante o TI foi de  $22,4 \pm 8,4$  min, também sem diferença entre os sexos. A média de duração da assistolia na resposta cardioinibitória IIb foi de 12,8 min. O escore de Calgary apresentou uma mediana de 1,0 (intervalos interquartis - 2,0 a 1,75).

As recomendações e/ou o tratamento instituídos pelo médico solicitante, após a realização do TI, foram medidas educativas para 70 pacientes (85,4%), como maior ingestão de água e sal, orientação sobre identificação de pródromos e gatilhos. Sete pacientes receberam tratamento farmacológico (fludrocortisona) em associação às medidas educativas e quatro foram submetidos ao implante de marca-passo definitivo. Não houve influência do sexo quanto às recomendações e/ou tratamento após a realização do TI.

Os pacientes com história de síncope recorrente antes de serem submetidos ao TI (n=69) apresentavam idade média de  $40,9 \pm 19,6$  anos e 56,5 % eram do sexo feminino. A média de eventos prévios recorrentes foi de  $3,17 \pm 1,5$  e pontuação total do escore de Calgary  $0,54 \pm 2,7$  pontos.

Durante o seguimento clínico de  $8,4 \pm 4,1$  meses após a realização do TI, houve recorrência de eventos em 36 pacientes (43,9%), sendo que a maioria (32 pacientes) apresentou até três episódios de síncope no intervalo de 12 meses. Não houve diferença entre os sexos quanto ao número e tempo de recorrência dos episódios de síncope. A média de idade foi de 35,7 anos entre aqueles com recorrência e de 49,9 anos entre aqueles sem recorrência da síncope ( $p=0,002$ ). A média do escore de Calgary foi de 1,00 entre os pacientes com recorrência e de 0,61 entre os que não cursaram com recorrência ( $p=0,011$ ).

## 2- Instrumentos de qualidade de vida

Em relação ao questionário SF-36, a pontuação referente aos oito domínios analisados em todos os pacientes está demonstrada na Tabela 2. Quanto ao questionário específico (ISQL), foi observada somatória final dos pontos de  $48,0 \pm 10,9$ , na escala de zero a 100; variando de 21 a 63. Os detalhes do questionário ISQL estão dispostos na Tabela 2.

Em relação aos domínios abordados no SF-36, a pontuação média referente à capacidade funcional foi maior no sexo masculino (91,8 versus 82,9;  $p=0,04$ ), naqueles sem relato prévio de trauma associada aos eventos anteriores ao TI (92,7 vs 78,0;  $p=0,001$ ) e cuja reprodução de sintoma durante o exame ocorreu na fase não sensibilizada (95,0 vs 78,0;  $p=0,013$ ). O domínio psicométrico de dor desse questionário resultou em melhor pontuação média naqueles sem relato de trauma em síncope prévia (90,9 vs 77,7;  $p=0,003$ ), sem relato de pródromos precedendo o evento (87,9 vs 72,0;  $p=0,009$ ). Em relação aos aspectos sociais, a média de pontos foi maior nos pacientes que não relataram trauma secundário aos eventos de

perda de consciência (84,4 vs 75,7;  $p=0,04$ ). Na questão 2 do SF-36 que não requer outra nova pontuação e foi usada para comparação de saúde em geral em relação ao ano anterior, nesse caso prévio à data da aplicação do questionário, obtivemos respostas de grau “muito melhor” em 6,1%, “igual em” 47,6% e “muito pior” em 1,2%. A pontuação média (de muito melhor=1 a muito pior=5, na escala de Likert), foi de  $2,7\pm 0,8$ . Na somatória final do questionário ISQL, houve melhor pontuação média no sexo masculino (52,2 vs 44,87;  $p=0,002$ ) e naqueles sem relato de trauma consequente à síncope (50,3 vs 44,6;  $p=0,02$ ). Não houve diferença quanto aos questionários SF-36 e ISQL total entre os pacientes sem e com recorrência dos episódios de síncope durante o seguimento clínico após o TI.

Tabela 2 Médias dos escores SF-36 quanto aos domínios psicométricos e do ISQL quanto à somatória final de pontos

Questionário	Domínios	Média $\pm$ DP
SF-36	Capacidade funcional	86,8 $\pm$ 20,0
	Aspectos físicos	77,1 $\pm$ 38,3
	Dor	38,6 $\pm$ 19,8
	Aspectos mentais	75,5 $\pm$ 16,6
	Vitalidade	61,7 $\pm$ 18,8
	Aspectos sociais	80,9 $\pm$ 18,9
	Estado geral de saúde	75,4 $\pm$ 19,3
ISQL	1- No último mês, como resultado dos desmaios, com que frequência você:	
	a- tem se sentido cansado e esgotado?	3,6 $\pm$ 1,2
	b- tem se sentido frustrado?	4,2 $\pm$ 1,1
	c- se sentiu limitado no tipo de trabalho que exerce?	4,1 $\pm$ 1,1
	d- tem se preocupado novamente em desmaiar?	3,4 $\pm$ 1,3
	e- tem sentido medo de desmaiar?	3,4 $\pm$ 1,3
	f- tem notado interferência dos desmaios em atividades físicas intensas?	3,7 $\pm$ 1,3
	2- No último mês, o quanto você concorda que:	
	a- tem realizado menos atividades do que queria	3,4 $\pm$ 1,6
	b- outras pessoas tem notado o efeito dos desmaios em sua vida	3,4 $\pm$ 1,5
	c- os desmaios tem o deixado confuso	3,9 $\pm$ 1,4
	3- No último mês, com que frequência você tem evitado:	
	a- conduzir um veículo	4,9 $\pm$ 1,6
	b- ficar de pé por mais que cinco minutos	5,1 $\pm$ 1,1
	c- estar em ambientes quentes/abafados com receio de desmaiar	4,8 $\pm$ 1,3

DP= desvio-padrão.

### 3 – Comparação das variáveis quanto à resposta ao TI e QV

Dados referentes às respostas ao TI são mostrados na Tabela 3. Em relação ao grupo com resposta VD durante o TI, aqueles com resposta CI apresentaram melhor pontuação no escore SF-36 na maioria dos domínios psicométricos, com exceção do componente mental. O domínio que representou melhor qualidade de vida foi o de capacidade funcional, seguido dos aspectos emocionais e físicos, sendo todos com valor acima de 90. O domínio de menor pontuação média, em ambos os grupos, foi o de vitalidade (Figura 1). Em relação à saúde física, correspondente aos domínios de capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde, houve melhor desempenho em relação à saúde mental que inclui os domínios de vitalidade, aspectos sociais, emocionais e mentais.

No grupo de resposta CI, em relação à questão 2 que compara o estado de saúde atual com aquela de um ano atrás, a pontuação média foi de  $2,4 \pm 0,7$ ; variando de 1 a 5 pontos. A percentagem maior foi da resposta “igual” (43,5%), comparando-se a saúde atual com a do ano anterior e o valor mínimo (“muito melhor”) de um ponto foi 10,2% e o maior de “muito pior” foi de 0%. No grupo de resposta VD, a pontuação média foi de  $3,17 \pm 0,7$ , a percentagem maior (52,8%) foi referente à resposta “igual”, sendo a de “muito melhor” 0% e “muito pior” de 2,8%.

Em relação ao questionário ISQL, houve maior pontuação média naqueles com resposta CI ( $52,4 \pm 8,6$  vs  $42,5 \pm 11,2$ ;  $p < 0,001$ ). Os dados referentes aos questionários de cada resposta ao TI estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 3 Características do grupo em relação ao tipo de resposta durante TI

Variável	Resposta CI	Resposta VD	Valor p
Pacientes (n)	46	36	
Idade (anos), média $\pm$ DP	$30,0 \pm 12,9$	$61,2 \pm 15,1$	0,002
Sexo masculino/feminino (n)	24/22	12/24	0,08
Início dos eventos (meses), média $\pm$ DP	$3,5 \pm 1,9$	$2,6 \pm 1,9$	0,05
Total eventos, média $\pm$ DP	$2,9 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,8$	0,004
Escore Calgary (pontos), média $\pm$ DP	$1,6 \pm 2,2$	$-1,8 \pm 2,3$	0,001
Tempo evento no TI (min), média $\pm$ DP	$20,5 \pm 9,0$	$24,3 \pm 7,1$	0,04
Pacientes com recorrência após TI	26	10	0,009

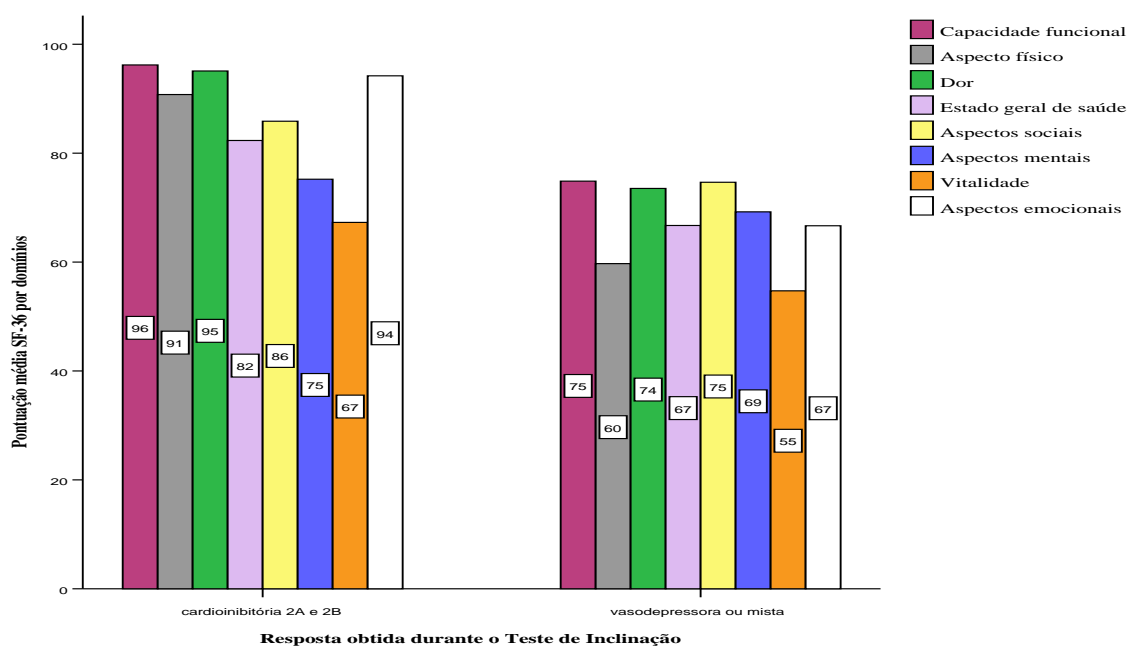


Figura 1 Valor médio da pontuação dos domínios avaliados por meio do questionário SF-36 nos grupos de resposta cardionibitória versus resposta vasodepressora ou mista.

Tabela 4 Escores de qualidade de vida SF-36 (e seus domínios) e ISQL após o TI, de acordo com resposta ao TI

Questionário	Resposta CI (média ± DP)	Resposta VD	Valor p
SF-36 capacidade funcional	96,2 ± 9,7	74,8 ± 23,2	<0,0001
aspectos físicos	90,7 ± 28,5	59,7 ± 42,3	<0,0001
dor	95,0 ± 9,5	73,5 ± 22,8	<0,0001
EG de saúde	82,3 ± 15,2	66,7 ± 20,5	<0,0001
aspectos sociais	85,8 ± 14,8	74,6 ± 21,8	0,007
aspectos mentais	75,2 ± 14,0	69,2 ± 19,0	0,106
vitalidade	67,2 ± 5,1	54,7 ± 21	0,002
aspectos emocionais	94,2 ± 21,4	66,6 ± 7,1	<0,0001
ISQL#	52,4 ± 8,6	42,5 ± 11,2	<0,0001

CI= cardioinibitória; VD= vasodepressora e mista; DP= desvio-padrão; TI= teste de inclinação, #conversão para escala 0-100.

#### 4 – Correlação entre QV e variáveis da história clínica e da resposta ao TI

Em razão das associações descritas nos itens 2 e 3, foi aplicado o coeficiente de Pearson para avaliar correlações entre os instrumentos de QV e as variáveis. Os coeficientes e os valores-p estão dispostos na Tabela 5. Houve uma correlação negativa moderada entre os instrumentos/questionários SF sobre capacidade funcional, domínio psicométrico de dor e somatória final do ISQL e idade. A correlação foi moderada entre esses questionários e as

repostas ao TI. No tocante às variáveis sexo, trauma ou injúria física, pródromos ou escore de Calgary relacionados aos episódios de síncope antes do TI, as correlações foram fracas.

Tabela 5 Coeficiente de Pearson e valor-p entre os instrumentos de QV e as variáveis clínicas

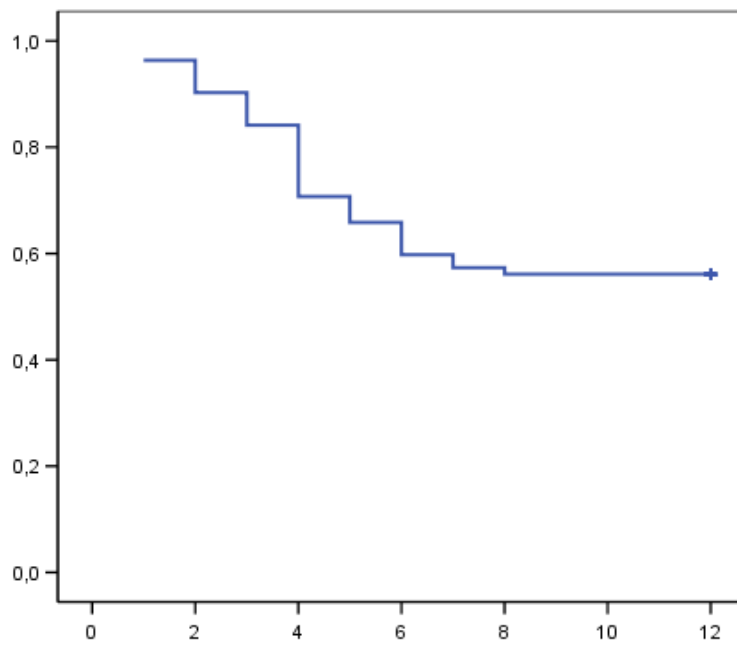
QV/variáveis	Idade (Pearson; Valor-p)	Sexo	Trauma	Pródromos	Escore de de Calgary	Resposta ao TI
SF capacidade funcional	-0,65 <0,0001	-	0,36 0,001	-	-0,45 <0,0001	0,53 <0,0001
SF domínio psicométrico de dor	-0,64 <0,0001	-	-0,33 0,003	0,29 0,009	0,50 <0,0001	0,54 <0,0001
ISQL somatória final	-0,55 <0,0001	0,33 0,002	0,26 0,02	-	0,32 0,004	0,45 <0,0001

#### 5 – Curvas de Kaplan-Meier quanto à recorrência de síncope

Durante todo o seguimento clínico médio de 8,4 meses, 36 pacientes (43,9%) apresentaram recorrência da síncope (Figura 2). Foi observada taxa de maior recorrência até o 4º mês, com redução gradual e estabilização a partir do 8º mês após o TI.

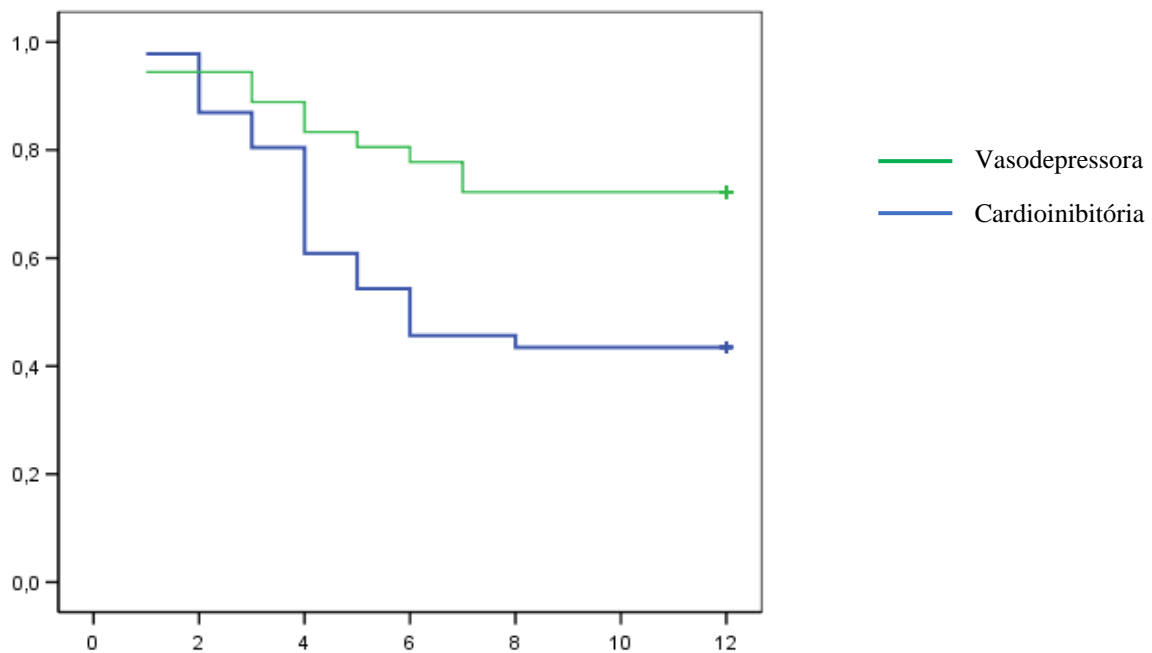
Utilizando também a curva de Kaplan-Meier e considerando como base prognóstica a recorrência de síncope após o TI, foram construídas curvas em relação às respostas ao TI. Foi aplicado o teste de Log rank (Mantel-Cox) para comparar as curvas, com  $p = 0,011$ . A razão de chance foi de 8,48 (intervalo de confiança de 95%: 7,59 – 9,38). Observou-se que houve maior ocorrência de eventos recorrentes no grupo de resposta CI com maior distinção da outra resposta desde o 2º mês e igual estabilização a partir do 8º mês (Figura 3).





Tempo(meses)	2	4	6	8	10	12
Número acumulado de recorrências (n)	8	24	33	36	36	36
Proporção de livres de eventos (%)	90,2	70,7	59,8	56,1	56,1	56,1

Figura 2 Curva referente à recorrência de síncope de toda a casuística. Eixo horizontal: tempo em meses; eixo vertical: probabilidade acumulada livre de recorrência de síncope em porcentagem.



Tempo (meses)	2	4	6	8	10	12
Número acumulado de recorrências Resposta VD (n)	2	6	8	10	10	10
Proporção de livres de eventos (%) Resposta VD	94,4	83,3	77,8	72,2	72,2	72,2
Número acumulado de recorrências Resposta CI (n)	6	18	25	26	26	26
Proporção de livres de eventos (%) Resposta CI	87	60,9	45,7	43,5	43,5	43,5

Figura 3 Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência conforme a resposta ao TI. Eixo horizontal: tempo em meses; eixo vertical: probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência. Curva azul: pacientes com resposta cardioinibitória ao TI; curva verde: pacientes com resposta vasodepressora ou mista.

## Discussão

No presente estudo, foi demonstrada que as pontuações dos questionários de vida SF-36 (genérico) e ISQL (específico para síncope) apresentaram-se satisfatórias. A maioria dos pacientes não relataram piora da QV em relação ao período posterior ao diagnóstico pelo TI. Além disso, a maioria dos pacientes recebeu intervenção não farmacológica por seus médicos assistentes e a proporção de pacientes livres de recorrência foi menor nos primeiros meses. A estabilização de recorrências ocorreu por volta do 8º mês, sem influência do sexo, contudo com média de idade menor entre aqueles com recorrência. Em relação àqueles com resposta

vasodressora, os pacientes com resposta cardioinibitória tiveram melhor expressão de QV, principalmente no domínio físico.

A QV reflete o impacto que a síncope exerce na vida do paciente além da sua satisfação dentro dos domínios físico, emocional e social. Esse impacto pode ter extensão variável na dependência dos recursos que o indivíduo utiliza para se adaptar diante de determinada condição adversa, resultando em QV pouco afetada. Quando expostos aos gatilhos e pródromos que culminam em síncope, o paciente pode desenvolver melhor habilidade comportamental frente à ameaça de novo evento de perda de consciência, assim se adaptando física e psicologicamente para redução do impacto do evento<sup>22</sup>. Além disso, o paciente pode se adaptar à nova condição, sem grande repercussão sobre determinado domínio da QV, resultando em pouca ou nenhuma mudança na QV no seguimento<sup>23</sup>. Na teoria da homeostasia, Cummins<sup>24</sup> explica que o impacto de determinada doença ou condição de saúde sobre os índices de bem estar global é limitado devido a compensações internas e externas ao indivíduo. Essas atitudes ou comportamentos amortecem o dano e mantêm o indivíduo em estado de bem estar mesmo na adversidade.

Neste estudo, utilizamos duas escalas de análise de QV, genérica (SF-36) e específica para síncope (ISQL), em pacientes com história de SVV e após a reprodução da mesma durante a realização do TI. A maioria dos estudos tem associado ambos os questionários, genérico e específico, sendo que em relação a este último o mais frequentemente usado é o SFSQ<sup>25,26</sup>. O questionário ISQL foi usado em poucos estudos na área de síncope desde sua validação<sup>27,28</sup>. Os achados do presente estudo indicaram uma QV menos afetada de forma negativa após o paciente vivenciar o processo da perda transitória de consciência durante a realização do TI e ser orientado, na sua maioria (85,4%) quanto a medidas não farmacológicas e de estilo de vida para prevenção de recorrências.

Dkjik e cols<sup>29</sup>, em subgrupo do estudo FAST (Fainting Assessment Study), obtiveram melhor pontuação nos questionários de QV SF-36 em todos os domínios, exceto no domínio de estado geral de saúde. Enquanto no específico, SFSQ, essa melhora ocorreu em todas as questões sobre os aspectos de vida do paciente, inclusive quanto aos referentes a medo e a preocupação devido à síncope. Houve melhoria menos expressiva na QV nos pacientes mais velhos, naqueles com episódios recorrentes, os com maior número de comorbidades e naqueles de etiologia neurológica ou psicogênica (não reflexa). Desta forma, explica-se que a QV seja distinta e pior naqueles com etiologia associada a pior prognóstico como ocorre na

síncope de causa cardíaca ou naqueles cuja etiologia é exaustivamente investigada e não definida, causando estresse adicional tanto pelo número excessivo de exames realizados, quanto pela incerteza quanto à evolução do sintoma ao longo do tempo.

Há estudos que mostraram a correlação entre distúrbios psíquicos e SVV<sup>30-33</sup>. Neste caso, os pacientes foram submetidos aos questionários de QV e de rastreio psíquico antes de serem submetidos ao TI no dia da realização do exame e não foi mencionada sua evolução ao longo do tempo em caso de intervenção do tipo não farmacológica. Em outro estudo, foi feita a comparação entre pacientes com síncope e do grupo controle, e foi demonstrada elevada presença de ansiedade no primeiro grupo (28% versus 5%) e de distúrbios de humor (18% versus 3%) e menor pontuação no questionário SF-36<sup>33</sup>.

O fato de passar pela reprodução do sintoma durante a execução do TI contribui para a aderência do paciente às medidas não farmacológicas, em especial quanto ao aconselhamento educativo. O paciente entende as etapas do processo que levam à perda de consciência, desde a identificação dos pródromos até a recuperação em posição supina durante o TI<sup>33</sup>. Isso foi demonstrado em estudo de pacientes com síncope inexplicada que foram entrevistados quanto à representação da doença em suas vidas: comparado ao grupo de SVV, os do tipo inexplicada tiveram uma percepção de maior gravidade da síncope e conseqüente pior QV<sup>34</sup>.

A QV no seguimento dos pacientes em estudos prévios<sup>6,12</sup> foi frequentemente afetada de forma negativa pela presença de recorrência dos episódios. Baseado nisso, podemos dizer que todas medidas com a finalidade de prevenir e evitar novos episódios, seja pela definição do diagnóstico ou da compreensão do mecanismo da síncope, seja pelo tratamento ou orientações educativas, tiveram influência positiva na QV dos pacientes deste estudo.

Estudos sobre QV mostraram diversos resultados<sup>31,33,35,36</sup>, com ênfase na piora da QV em portadores de síncope, pois utilizaram diversos cenários de metodologia e diferentes populações. Em um estudo, a pior qualidade de vida foi encontrada nos oito domínios medidos pelo questionário RAND36, sendo mais evidente quanto aos aspectos físicos, quando comparados ao grupo controle sem história de síncope<sup>33</sup>. Outros trabalhos têm demonstrado o grau de acometimento da QV de pacientes cuja etiologia de síncope não foi definida (inexplicada)<sup>34,37</sup>. Quando houve associação de questionários genérico e específico para síncope na metodologia dos estudos, a seleção dos pacientes foi feita apenas por intermédio da história clínica e sem uso de escore como o de Calgary, o qual foi incluído em nosso

estudo, permitindo mais um instrumento simples e de fácil obtenção para a composição de uma casuística homogênea, de pacientes com síncope reflexa.

Com o uso de ferramentas de abordagem de estresse psicológico e físico associadas à de função física e psicossocial, Linzer e cols<sup>38</sup> demonstraram que pacientes com síncope inexplicada são acometidos por prejuízo na QV em intensidade comparável aos portadores de doenças crônicas como artrite reumatoide. Porém, ressalta que, no caso da síncope, o fator psicossocial é mais afetado, enquanto na doença crônica a limitação é predominantemente funcional e física, resultando em QV prejudicada de forma semelhante.

Outras condições associadas à de perda de consciência também têm em comum a recorrência e a limitação quanto a funcionalidade do paciente, como a direção veicular e o convívio social, e foram comparadas entre si em relação à QV. Santhouse e cols<sup>39</sup> demonstraram que ambas, síncope neuromediada e epilepsia, têm grande impacto na QV dos pacientes estudados.

O tipo de síncope pode influenciar o grau de acometimento da QV do paciente. Na vasovagal, além de se tratar de condição de bom prognóstico, a possibilidade de ter o mecanismo de parte de sua fisiopatologia explicado diante da reprodução da perda de consciência durante o TI assegura menor impacto sobre os domínios abordados nos questionários. Todavia, pacientes com síncope inexplicada são mais acometidos por distúrbios neuropsíquicos do que aqueles com etiologia definida<sup>40</sup>. Comparados àqueles com outra disautonomia (síndrome de taquicardia postural), foi demonstrada que os portadores de SVV apresentavam melhor pontuação em domínios físico e de saúde geral, porém sem diferença significativa em relação ao emocional. Um estudo<sup>36</sup> demonstrou que pacientes submetidos à TI e com resposta negativa (síncope inexplicada) apresentaram cinco vezes mais ansiedade ou depressão comparados àqueles com resposta positiva, do tipo vasovagal. Dessa forma, fizemos uso do escore de Calgary para melhor selecionar os pacientes portadores de SVV, já que o mesmo demonstrou 90% de acurácia na distinção de outras etiologias não neuromediadas, sendo maior nos pacientes abaixo de 60 anos<sup>23</sup>. Isso refinou a inclusão de síncope de etiologia vasovagal, além da história clínica detalhada.

Muitos fatores são preditores de recorrência de síncope e, conseqüentemente, influenciam na posterior QV dos pacientes. Aqueles com história de mais de seis eventos ao longo da vida tem uma taxa de recidiva de 72% em 1 ano e de 60% em 2 anos<sup>41</sup>. Romme e cols<sup>42</sup>, analisando pacientes com pelo menos três eventos prévios de síncope, do tipo SVV baseados

em história clínica e positividade do TI, demonstraram menor mediana do número de recorrências no primeiro ano de tratamento não farmacológico comparado aos doze meses anteriores. A QV específica (SFSQ) melhorou ao longo do tempo de seguimento e foi maior naqueles com maior redução da carga de síncope.

Em metanálise de estudos observacionais abordando a recorrência de síncope, foi demonstrado que há menor chance linearmente progressiva do paciente apresentar-se assintomático após o primeiro episódio<sup>43</sup>. Isso também ocorreu no presente estudo. A maior recorrência nos primeiros meses após a realização do TI pode se dar por vários motivos, apesar da orientação inicial de terapia não farmacológica. O tempo de seguimento, sendo curto, pode ter resultado em maior possibilidade de registro de recorrências, conforme demonstrou Báron-Esquivas<sup>6</sup>, com diferença estatística significativa quando se compararam eventos durante o período de 1,6 versus 4 meses ( $p=0,002$ ). Nesse estudo, o tempo médio da primeira recorrência foi de 3,3 meses, enquanto no nosso estudo a maioria dos eventos recorrentes ocorreram até o 2º mês. O tempo de estabilização da recorrência por volta do 8º mês no presente estudo também pode refletir o tempo necessário de experiência própria das recomendações ou do tratamento pelo paciente até que ele se sinta seguro em relação à identificação de pródromos e/ inclusão de novos hábitos de vida. Além disso, a recorrência da síncope pode ser influenciada por elevado estresse emocional basal<sup>36</sup>, independentemente do número prévio de eventos durante a vida, sendo preditor de má resposta a tratamento da SVV. Assim, seria necessária a identificação desses distúrbios emocionais a fim de definir a melhor estratégia terapêutica da síncope, associando tratamento psicocomportamental para reduzir o impacto dos eventos na QV.

Portanto, ademais da provável não aderência inicial do paciente às medidas, a não responsividade nos primeiros meses de tratamento e a consequente presença de recorrências podem ser justificadas por fatores psicológicos inicialmente associados<sup>28,36</sup>, o que, também, pode explicar o ocorrido no nosso estudo, no qual houve maior recorrência durante os dois primeiros meses.

Também, neste estudo, foi demonstrado, por intermédio da curva de Kaplan-Meier, que houve uma estabilização de ocorrência de novos eventos de síncope por volta do 8º mês. Ng e cols<sup>44</sup> demonstraram que os níveis de ansiedade e depressão tendem a reduzir enquanto a QV aumenta ligeiramente com o passar dos anos a partir do primeiro evento.

De acordo com as diretrizes internacionais<sup>45,46</sup> a abordagem inicial da SVV é do tipo não farmacológico e consiste em orientações educativas, mudança de estilo de vida e contramanobras físicas, além do esclarecimento sobre a condição benigna do sintoma. Os objetivos são a redução dos eventos recorrentes e melhora da qualidade de vida. Há relato de redução superior a 50% dos episódios recorrentes de síncope em relação ao número referente aos anos prévios e, naqueles em que os eventos ainda persistam, os mesmos são reduzidos em mais de 70% quando é feito tratamento não farmacológico<sup>47</sup>. Uma limitação para tratamento não farmacológico seria a curta duração ou ausência pródromos antecedendo o evento, impossibilitando a realização de contramanobras isométricas, favorecendo a ocorrência de novo evento.

Outro fator que pode influenciar a QV é a ocorrência de trauma físico associado aos episódios de síncope. Os pacientes com menor exposição prévia à traumas físicos não graves decorrentes da síncope podem não desenvolver alteração psíquica, como, por exemplo, ansiedade. Em uma metanálise<sup>48</sup> sobre injúrias decorrentes de SVV, demonstrou-se que a recorrência dos eventos impactou negativamente a vida do paciente e que o mesmo poderia desenvolver comportamento de evitação em relação às exposições como atividade social e direção veicular. Esse tipo de comportamento pode explicar a redução na QV, especialmente no domínio físico, porém a ansiedade prevalente poderia contribuir para o grau de apreensão em relação ao trauma secundário à síncope. Isso pode ser visto no presente estudo em que demonstramos que as melhores pontuações, tanto no ISQL quanto no SF36 e nos seus domínios de dor e aspectos sociais, ocorreram nos pacientes sem trauma em síncope prévias, apesar da fraca correlação entre os questionários de QV e a variável trauma.

Em relação ao tipo de resposta, a literatura não apresenta estudos mostrando diferença entre as do tipo cardioinibitória e vasodepressora quanto à recorrência e dados de QV pós realização de TI. Porém, há demonstração de maior ocorrência de resposta vasodepressora em pacientes de idade mais avançada<sup>49</sup>, em conformidade com nosso estudo que mostrou que a resposta cardioinibitória foi mais frequente em mais jovens. A maior ocorrência de resposta cardioinibitória em mais jovens pode refletir a mudança autonômica com o avançar da idade<sup>50,51</sup>. Embora possa ocorrer assistolia prolongada na resposta do tipo IIb, resultando em acidentes fatais e necessidade de ressuscitação cardiopulmonar, no presente estudo, os portadores desse tipo de resposta, tiveram melhor pontuação nos questionários de QV específico e genérico.

Quanto ao fato da resposta cardioinibitória ser diferente em relação à vasodepressora quanto à QV no presente estudo, sabe-se que a mesma resposta pode não ser evidenciada em TI sequenciais, pois há uma variação na reprodutibilidade da resposta nesse exame, de 31% a 92%<sup>46</sup>. Assim, a separação em tipos de resposta e a QV pode não refletir a real resposta do TI, sendo adequada a avaliação com a inclusão dos pacientes em única resposta positiva.

Diferenças em relação ao sexo e idade na prevalência e nos gatilhos já foram mencionados previamente na literatura<sup>1,47,51-53</sup>. A partir de dados dos estudos multicêntricos POST (*Post Syncope Trial*) I e II<sup>51</sup>, foi demonstrado que mulheres apresentaram o primeiro evento de síncope em idade mais jovem, e que têm o estresse térmico como gatilho mais comum do que os homens, além de sintomas prodrômicos de calor e fadiga pós evento mais frequentemente. A recorrência de síncope também foi mais comum no sexo feminino. Apesar disso, há diferenças quanto à QV entre os sexos. St Jean e cols<sup>37</sup>, mostraram que homens com síncope inexplicada tem pior QV do que mulheres e aqueles com SVV de ambos os sexos. Também aqueles com a forma inexplicada tiveram diferença significativa na QV nas áreas de saúde, lazer, relações sociais e trabalho. Outro trabalho mostrou que o sexo feminino foi um dos fatores associados a pior QV<sup>52</sup>. Dessa maneira, os resultados do presente estudo estão em consonância com parte da literatura, uma vez que os homens apresentaram melhor pontuação na capacidade funcional do SF-36 e da somatória do ISQL, e todos, independente do sexo, apresentaram SVV, sem nenhum paciente com síncope inexplicada.

Quanto à idade, idosos estão sob maior risco de síncope como resultado das alterações cardiovasculares secundárias ao envelhecimento, comorbidades e polifarmácia<sup>54</sup>. Em estudo prospectivo de pacientes acima de 50 anos, com história de síncope, foi demonstrada pior QV naqueles com dois ou mais eventos recentes. Há divergência quanto ao tipo domínio mais afetado: psicossocial<sup>41</sup> ou físico<sup>7</sup>. Há relato de pior QV em idosos da mesma forma que aqueles com maior número de recorrências, mesmo quando as comorbidades são excluídas da análise<sup>54</sup>. Neste estudo em discussão, pacientes de idade menos avançada apresentaram melhor QV, com uma correlação moderada.

À vista do exposto, concluímos que, apesar da SVV acarretar diversos motivos para redução da QV, tais como sintomas pré-síncope (palidez, náuseas, sudorese, dor abdominal) e pós sincopais (fadiga, cefaleia) e sequelas de consequentes traumas, além da imprevisibilidade do número de recorrências futuras e de autolimitações em diversos domínios da vida pessoal e profissional, o impacto final dos eventos pode ser minimizado por meio de medidas



educativas, resultando em preservação da QV. Houve pior QV naqueles com idade mais avançada e com resposta vasodepressora, sem influência da recorrência da síncope e fraca correlação em relação ao sexo.

### Limitações

Uma das limitações foi a não aplicação dos questionários de QV antes da realização do TI a fim de comparação com os dados de seguimento clínico após o diagnóstico pelo exame. Também não foram aplicados questionários de rastreio de distúrbios psíquicos como ansiedade e depressão na inclusão dos pacientes. A extensão do tempo de seguimento para além do primeiro ano após o TI, assegurando maior aderência ao tratamento e a incorporação das medidas não farmacológicas na rotina de vida dos pacientes, poderia resultar em informações adicionais quanto a QV e recorrências. Abordagem de outras questões como os fatores limitantes do tratamento não farmacológico na rotina dos pacientes, a não abordagem da QV de forma seriada ao longo do seguimento (p.ex., bimensal ou semestral) também poderiam auxiliar quanto a questões associadas à menor aderência do paciente a esse tipo de intervenção e a evolução quanto aos dados de QV.

### Referências

- 1- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(11):1172-6.
- 2- Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015;12(6): e41-63.
- 3- Numé AK, Kragholm K, Carlson N, Kristensen SL, Bøggild H, et al. Syncope and Its Impact on Occupational Accidents and Employment: A Danish Nationwide Retrospective Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(4): e003202.
- 4- Whoqol Group the World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine.* 1995;41(10):1403–1409.
- 5- Fayers PM, Machin D. *Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes.* Hoboken, NJ: WileyBlackwell; 2016.
- 6- Barón-Esquivias G, Gómez S, Aguilera A, Campos A, Romero N, Cayuela A, et al. Short-term evolution of vasovagal syncope: influence on the quality of life. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):315-9.

- 7- Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(12):1209-16.
- 8- Runser A, Gauer R, Houser A. Syncope – Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2017;95(5):303-312.
- 9- Rose MS, Koshman ML, Ritchie D, Sheldon R. The development and preliminary validation of a scale measuring the impact of syncope on quality of life. *Europace*. 2009;11(10):1369-74.
- 10- Nave-Leal E, Oliveira M, Pais-Ribeiro J, Santos S, Oliveira E, Alves T, et al. Impact of syncope on quality of life: validation of a measure in patients undergoing tilt testing. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(3):173-7.
- 11- Linzer M, Gold DT, Pontinen M, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. *J Gen Intern Med*. 1994;9(4):181-6.
- 12- van Dijk N, Boer KR, Wieling W, Linzer M, Sprangers MA. Reliability, validity, and responsiveness of the syncope functional status questionnaire. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1280-5.
- 13- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
- 14- Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najjar AL, dos Anjos LA, Vasconcellos MM. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. *Rev. Bras. Epidemiol* 2013;16 (4): 889-897.
- 15- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39:143-50.
- 16- EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199-208.
- 17- Lin FJ, Longworth L, Pickard AS. Evaluation of content on EQ-5D as compared to disease-specific utility measures. *Qual Life Res* 2013; 22:853-874.
- 18- The Whoqol Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-bref. Quality of Life Assessment 1998. *Psychol Med* 1998; 28:551-8.
- 19- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovitc E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev Saúde Pública* 1999;33(2):198-205.
- 20- Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia MG, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000;2(4):339-42.
- 21- Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Bossuyt PM, Wieling W, Reitsma JB. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history-taking: validation of the Calgary Syncope Symptom Score. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2888-96.

- 22- Hobro N, Weinman J, Hankins M. Using the self-regulatory model to cluster chronic pain patients: the first step toward identifying relevant treatments? *Pain* 2004; 108:276–283.
- 23- Spranger, AG, Schwartz, CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Social Science & Medicine*. 1999; 48:1507–1515.
- 24- Cummins RA. Moving from the quality of life concept to a theory. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2005; 49, 699–706.
- 25- Gracie J, Newton JL, Norton M, Baker C, Freeston M. The role of psychological factors in response to treatment in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Europace*. 2006;8(8):636-43
- 26- Romme JJ, van Dijk N, Go-Schön IK, Reitsma JB, Wieling W. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace*. 2011 Nov;13(11):1639-47.
- 27- Puel V, Godard I, Papaioannou G, Gosse P, Pepin JL, Thoin F, et al. Management of sleep apnea syndrome (SAS) in patients with vasovagal syncope (VVS): a protocol for the VVS-SAS cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9): e038791.
- 28- Raj SR, Faris PD, McRae M, Sheldon RS. Rationale for the prevention of syncope trial IV: assessment of midodrine. *Clin Auton Res*. 2012 ;22(6):275-80.
- 29- van Dijk N, Sprangers MA, Colman N, Boer KR, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(9):998-1003.
- 31-Atici A, Asoglu R, Demirkiran, Nail GS, Baris E, Remzi S, et al. The relationship between clinical characteristics and psychological status and quality of life in patients with vasovagal syncope. *North Clin Istanbul* 2020;7(3):237–245.
- 32- Giada F, Silvestri I, Rossillo A, Nicotera PG, Manzillo GF, Raviele A. Psychiatric profile, quality of life and risk of syncopal recurrence in patients with tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*. 2005;7(5):465-71.
- 33- Ng J, Sheldon RS, Ritchie D, Raj V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(2):180-188.
- 34- St-Jean K, Kus T, Dupuis G, Levesque K, Thibault B, Guerra PG et al. Quality of life in patients with recurrent vasovagal or unexplained syncope: influence of sex, syncope type and illness representations. *App Res Quality life*. 2008;3: 235-249.
- 35- Flint B, Baker C, Freeston M, Newton JL. Level of psychosocial impairment predicts early response to treatment in vasovagal syncope. *Europace*. 2009 ;11(2):231-6.
- 36- D'Antono B, Dupuis G, St-Jean K, Lévesque K, Nadeau R, Guerra P, et al. Prospective evaluation of psychological distress and psychiatric morbidity in recurrent vasovagal and unexplained syncope. *J Psychosom Res*. 2009;67(3):213-22.
- 37- Solbiati M, Costantino G, Casazza G, Dipaola F, Galli A, Furlan R, et al. Implantable loop recorder versus conventional diagnostic workup for unexplained recurrent syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;19(4):CD011637.

- 38- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Blair Brooks W. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol.*1991; 44:1037–43.
- 39- Sant house J, Carrier C, Arya S, FowlerH, Duncan SA. Comparison of Self-reported Quality of Life between patients with Epilepsy and Neurocardiogenic Syncope. 2007; *Epilepsia* 48(5):1019-22.
- 40- Hall J, Bourne KM, Sheldon RS, Vernino S, Raj V, Ng J, et al. A comparison of health-related quality of life in autonomic disorders: postural tachycardia syndrome versus vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):433-441.
- 41- Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation.*1996;93(5): 973-81.
- 42- Romme JJC, Reitsma JB, Go-Schön IK, Harms MPM, Ruitter JH, Lutze JSK, et al. Prospective evaluation of non-pharmacological treatment in vasovagal syncope. 2010*Europace*2010;12(4): 567–573.
- 43- Solbiati M, Casazza G, DiPaola F, Rusconi AM, Cernuschi G, Barbic F, et al. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace.* 2015;17(2):300-8.
- 44- De Barros e Silva R, Hachul D, De Barros e Silva PGM, Scanavacca MI. Effect of Psychotherapy on Quality of Life and Recurrence of Events in Patients with Recurrent Vasovagal Syncope: A Randomized Study. *Circulation*, 2020;142(Suppl\_3), A12604-A12604.
- 45- Aydin MA, Mortensen K, Salukhe TV, Wilke I, Ortak M, Drewitz I, et al. A standardized education protocol significantly reduces traumatic injuries and syncope recurrence: an observational study in 316 patients with vasovagal syncope. *Europace.* 2012;14(3):410-5.
- 46- Ng J, Sheldon RS, Maxey C, Ritchie D, Raj V, Exner DV, et al. Quality of life improves in vasovagal syncope patients after clinical trial enrollment regardless of fainting in follow-up. *AutonNeurosci.* 2019; 219:42-48.
- 47- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-1948.
- 48- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2017;136(5): e60-e122.
- 49- Rivasi G, Torabi P, Secco G, Ungar A, Sutton R, Brignole M, et al. Age-related tilt test responses in patients with suspected reflex syncope. *Europace.* 2021; 10: euab024.
- 50- Laitinen T, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E, Hartikainen J. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2004;96(6):2333-40.

51- Deveau AP, Sheldon R, Maxey C, Ritchie D, Doucette S, Parkash R. Sex Differences in Vasovagal Syncope: A Post Hoc Analysis of the Prevention of Syncope Trials (POST) I and II. *Can J Cardiol.* 2020;36(1):79-83.

52- Ghariq M, Thijs RD, Bek LM, van Zwet EW, Benditt DG, van Dijk JG. A higher proportion of men than of women fainted in the phase without nitroglycerin in tilt-induced vasovagal syncope. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):441-447.

53- Graham LA, Kenny RA. Clinical characteristics of patients with vasovagal reactions presenting as unexplained syncope. *Europace.* 2001;3(2):141-6.

54- IoomfieldD, Maurer M, Bigger JJ. Effects of age on outcome of tilt-table testing. *Am J Cardiol.* 1999;83(7):1055–8.

## Apêndice 01- TCLE 01 (1º artigo)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Seu médico assistente solicitou que você se submetesse ao teste de inclinação para avaliar o quadro de desmaios e/ou tonteados que tem apresentado. Este teste é realizado com o paciente em jejum durante 4 a 6 horas, sob monitoramento dos batimentos cardíacos e da pressão arterial e com acesso venoso (veia punccionada). Após o período de 20 minutos na posição deitada na maca, esta será inclinada a 70 graus. O tempo total da inclinação é de 35 minutos, sendo feito o uso de um medicamento chamado Isordil, colocado debaixo da língua, nos últimos 15 min. Caso ocorra queda da frequência dos batimentos cardíacos e/ou da pressão, você será colocado (a) imediatamente na posição deitada, com recuperação espontânea. A sala está equipada com medicamentos para tratar urgências.

Para utilizar os dados desse exame para pesquisa, você está sendo convidado a participar voluntariamente da mesma. Esta pesquisa é chamada “Preditores de recorrência de síncope vasovagal e papel dos biomarcadores no mecanismo neuro-humoral da síncope vasovagal” e será desenvolvida pela Dra Cláudia Madeira Miranda e tendo como orientadora a professora Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Os objetivos deste estudo são verificar as alterações na pressão arterial, nos batimentos cardíacos e nas dosagens de exames de sangue que podem ocorrer durante esse exame e poderão fornecer mais informações sobre os pacientes que apresentam desmaios e/ou tonteados. O monitoramento durante o exame é feito com eletrodos colocados no tórax, para registro da atividade elétrica do coração, e por um aparelho digital por meio do sistema chamado Holter. Em alguns pacientes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação de algumas áreas do tórax para fixação dos eletrodos. A coleta de amostra de sangue será feita na posição deitada e 15 min após inclinação, ou antes, se necessário, para dosagem de biomarcadores (exames de sangue). Essa análise será feita na Fiocruz por equipe especializada, acrescentando informações adicionais para a investigação do quadro de desmaio ou tonteados. Essa coleta tem o risco habitual de coleta de sangue. Pode ter hematoma, dor no local e desmaio. Porém, a coleta será feita por técnicos especializados do laboratório do Hospital Madre Teresa. A pesquisa consistirá também da verificação de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital.

Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu atendimento no Hospital Madre Teresa. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu atendimento. Após o término da pesquisa os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora que assume o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você

também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo às pesquisadoras responsáveis.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações do termo acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente. Declaro, também, que recebi uma via de igual teor assinada pela pesquisadora.

Assinatura do paciente : \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Assinatura da pesquisadora; \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Telefones e Endereços para Contato:

- Dra Cláudia Madeira Miranda: Fone: 3339 8000- ramal 3570 / 3339 8530 / 3339 8447; Endereço: Av Raja Gabaglia, 1002 / Portaria 05 / 4o andar – Gutierrez – Belo Horizonte – MG
- Comitê de Ética Hospital Madre Teresa: Av. Raja Gabaglia, 1002 / Portaria 04 – Centro de Estudos HMT – Gutierrez – BH, Fone: 32919094 (Secretária Efigênia).

Professora Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva: Fone: 3409-9746. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 190 – sala 246, Centro, BH/MG

- Comitê de Ética da UFMG: Fone: 3409-4592. Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 (2º andar), Pampulha BH/MG.

## Apêndice 02 – Orientação alimentar pré coleta de amostra de sangue

Lista de alimentos contendo nitrato e que não devem ser ingeridos 48 horas antes da realização do Teste de Inclinação:

### 1-) Vegetais:

Aipo, couve, alho-poró, agrião, alface

repolho, endro nabo , rabanete

Repolho chinês, endívia, funcho

Alho-poró, salsinha , coentro

Beterraba, espinafre rúcula

Cenoura, feijão verde, salsa

### 2-) Carnes processadas e defumadas:

Lingüiças, salsichas, bacon, salame, presunto

### 3-) Queijos processados e defumados

### 4-) Avelãs



### Apêndice 03 - FICHA CLÍNICA– Artigo 01

#### 1) Dados do participante

Nome \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso : \_\_\_\_\_

Comorbidades: \_\_\_\_\_

#### 2) Dados relativos ao evento sincopal

Tempo de evolução: \_\_\_\_\_ Último evento: \_\_\_\_\_

Gatilho(s) \_\_\_\_\_ Pródromo(s) \_\_\_\_\_

Número de eventos \_\_\_\_\_ Presença de trauma : \_\_\_\_\_

#### 3) Escore Calgary

	SIM	NÃO	PTOS
1-História previa bloqueio bifascicular,DM,TSVe/ ou assistolia?			- 5
2-Presença de cianose nas crises?			- 4
3-Início dos eventos >= 35 anos			- 3
4-Alguma vez vc esteve inconsciente?			- 2
5-Sente “cabeça leve” ou fraqueza /desmaio qdo sentado / de pé por tempo prolongado?			+ 1
6-Vc sente calor ou sudorese antes de desmaiar?			+ 2
7-Vc desmaia quando sente dor ou em ambiente médico			+ 3
TOTAL DE PONTOS			

#### 4) Dados do Teste de Inclinação:

##### 4.1) Dados hemodinâmicos

PAS-1	PAD-1	FC-1	PAS-2	PAD-2	FC-2

PA no evento = \_\_\_\_\_ mmHg FC no evento = \_\_\_\_\_ bpm

1: na posição supina; 2: na posição inclinada

## 4.2) Dados VFC

Parâmetros VFC	5 min antes inclinação	5 min após inclinação	5 min antes evento
LF			
HF			
Relação LF/HF			
Potência total			

## 4.3) Dados laboratoriais:

Biomarcador	Supina/basal	Após inclinação
Endotelina		
Derivados oxido nítrico		

Tipo de resposta ao Teste de Inclinação : \_\_\_\_\_

## Apêndice 04–TCLE 2o artigo:

### QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA E RECORRÊNCIA DE EVENTOS APÓS REALIZAÇÃO DE TESTE DE INCLINAÇÃO

#### Termo de Livre Consentimento Esclarecido

Bom dia/ Boa tarde. Sou Dra. Cláudia Madeira Miranda, cardiologista do Hospital Madre Teresa. Você foi submetido ao exame de Tilt Teste (Teste de Inclinação) no Hospital Madre Teresa há alguns meses / anos atrás, solicitado pelo seu médico assistente com o objetivo de esclarecimentos sintomas de síncope (desmaio) ou pré síncope (quasedesmaio) apresentados por você na época. Os dados desse exame e o questionário abaixo serão coletados para pesquisa para a qual você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente. Esta pesquisa faz parte da pesquisa chamada “Preditores de recorrência de síncope vasovagal e papel dos biomarcadores no mecanismo neuro-humoral da síncope vasovagal” será desenvolvida pela Dra. Cláudia Madeira Miranda e tendo como orientador(a) Profa.Dra. Rose Mary Lisboa Ferreira da Silva, da Faculdade de Medicina da UFMG, com registro aprovado de número CAAE 08726812.7.0000.5149 e está em seguimento, seguindo preenchimento de questionários de qualidade de vida. Sua participação voluntária é muito importante no breve preenchimento desse questionário que leva menos de 5 minutos. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu atendimento. Após o término da pesquisa os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora que assume o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Todos os formulários realizados através da internet serão armazenados em plataforma com excelente controle de segurança. Isso significa que todas as informações fornecidas são absolutamente confidenciais e não poderão ser usadas para objetivos diferentes dos desta pesquisa. Todos os dados que possam lhe identificar de alguma maneira serão codificados para que fique anônimo(a) em qualquer análise realizada. Não há risco biológico previsto e, caso se sinta desconfortável psicologicamente, em qualquer momento da realização da pesquisa, você pode abandonar o formulário de onde estiver. Por favor, mantenha uma cópia deste termo para sua consulta e fique à vontade para entrar em contato com a nossa equipe caso tenha alguma dúvida. Desde já, agradecemos pela sua valiosa colaboração.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações do termo acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente. Declaro, também, que recebi uma via de igual teor assinada pela pesquisadora.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

#### Telefones e Endereços para Contato:

- Dra. Cláudia Madeira Miranda: Fone: 3339 8000- ramal 3570 / 3339 8530 / 3339 8447; Endereço: Av Raja Gabaglia, 1002 / Portaria 05 / 4o andar – Gutierrez – Belo Horizonte – MG
- Comitê de Ética Hospital Madre Teresa: Av. Raja Gabaglia, 1002 / Portaria 04 – Centro de Estudos HMT – Gutierrez – BH, Fone: 32919094 (Secretária Efigênia).
- Professora Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva: Fone: 3409-9746. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 190 – sala 246, Centro, BH/MG
- Comitê de Ética da UFMG: Fone: 3409-4592. Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 (2º andar), Pampulha BH/MG.

### Apêndice 05 –QUESTIONARIO: SF-36

1- Em relação a sua saúde em geral, você a considera:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2- Em relação à sua saúde há 01 ano atrás, como você a classificaria atualmente?

Muito melhor do que 01 ano atrás	Um pouco melhor do que 01 ano atrás	Semelhante a de 01 ano atrás	Um pouco pior do que 01 ano atrás	Muito pior do que 01 ano atrás
1	2	3	4	5

3- As questões seguintes referem-se às suas atividades diárias.

Seu estado de saúde atual limita você nessas atividades?

( ) não      ( ) sim - Se positivo, quanto seria essa limitação ?

	Sim, muito limitado	Sim, pouco limitado	Não, sem limitações
Atividades vigorosas (esportes árduos, correr, levantar objetos pesados)	1	2	3
Atividades moderadas (mover uma mesa, varrer, usar o aspirador de pó)	1	2	3
Carregar suas compras de supermercado	1	2	3
Subir vários lances de escadas	1	2	3
Subir um lance de escadas	1	2	3
Ao ajoelhar-se ou inclinar-se	1	2	3
Andar mais de uma milha (= 1,6 km )	1	2	3
Andar um quarteirão	1	2	3
Banhar-se ou vestir-se	1	2	3

4- Nas últimas 04 semanas, você teve algum tipo de problema no seu trabalho ou nas suas atividades diárias em decorrência de sua saúde física?

	Sim	Não
Redução da quantidade de tempo no trabalho ou nas suas atividades diárias?	1	2
As realiza menos do que você gostaria?	1	2
Você limitou o tipo de trabalho ou de outras atividades?	1	2
Você tem tido dificuldade para realizar o trabalho ou atividades diárias (utiliza esforço extra)?	1	2

5- Nas últimas 04 semanas, você teve algum tipo de problema no seu trabalho ou nas suas atividades diárias em decorrência de sua saúde emocional (deprimido/ansioso)?

	Sim	Não
Redução da quantidade de tempo no trabalho ou nas suas atividades diárias?	1	2
As realiza menos do que você gostaria?	1	2
Você não realizou seu trabalho ou atividades diárias com o cuidado usual?	1	2

6- Nas últimas 04 semanas, em que extensão sua saúde física e emocional interferiu nas atividades normais sociais em relação à família, amigos, vizinhos ou em grupos?

Nenhuma	Levemente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4

7- Quanta dor no corpo você sentiu nas últimas 04 semanas?

Muito leve	Leve	Moderada	Severa	Muito severa
1	2	3	4	5

8- Durante as últimas 04 semanas, quanto a dor interferiu no seu trabalho normal, incluindo o realizado em casa?

nenhuma interferência	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 04 semanas.

Para cada questão, por favor, marque uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente, em relação às últimas 04 semanas:

	o tempo todo	a maior parte do tempo	uma boa parte do tempo	alguma parte do tempo	uma pequena parte do tempo	nunca
Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
Quanto você tem se sentido tão deprimido a ponto de nada animá-lo(a)?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido calmo/ tranqüilo(a)?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido com	1	2	3	4	5	6

muita energia?						
Quanto tempo você tem se sentido desanimado(a) ou abatido (a)?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido esgotado(a)?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido cansado(a)?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 04 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais?

todo o tempo	a maior parte do tempo	alguma parte do tempo	uma pequena parte do tempo	nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto é verdadeiro ou falso cada uma das afirmações para você

	definitivamente verdadeiro	maioria das vezes é verdadeiro	Não sei	maioria das vezes é falso	definitivamente falso
Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
Eu sou saudável quanto qualquer pessoa que conheço	1	2	3	4	5
Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Pontos= \_\_\_\_\_ / 100

**Apêndice 06- Cálculo da pontuação final – SF 36:**

Fase I:

Questão	Pontuação:
01	Se a resposta for 1            5,0 2            4,4 3            3,4 4            2,0 5            1,0
02	Manter o mesmo valor
03	Soma de todos os valores
04	Soma de todos os valores
05	Soma de todos os valores
06	Se a resposta for 1            5 2            4 3            3 4            2 5            1
07	Se a resposta for 1            6,0 2            5,4 3            4,2 4            3,1 5            2,2 6            1,0
08	A resposta da questão 8 depende da questão 7: Se 7=1 e 8=1 o valor da questão é 6 Se 7=2 a 6 e 8=1 o valor da questão é 5 Se 7=2 a 6 e 8=2 o valor da questão é 4 Se 7=2 a 6 e 8=3 o valor da questão é 3 Se 7=2 a 6 e 8=4 o valor da questão é 2 Se 7=2 a 6 e 8=5 o valor da questão é 1



09	Se a resposta for 1            6,0 2            5,0 3            4,0 4            3,0 5            2,0 6            1,0 Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo.
10	Considerar o mesmo valor
11	Nos itens b, d deve-se seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1            5,0 2            4,0 3            3,0 4            2,0 5            1,0

Fase II:

Cálculo do RawScale:

Nesta fase há será feita a transformação dos valores das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 a 100, onde 0= pior e 100= melhor para cada domínio. É chamado de rawscale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Fórmula para cálculo de domínio:

$$\text{Domínio} = \frac{(\text{valor obtido nas questões correspondentes}) - (\text{limite inferior}) \times 100}{\text{Variação (score range)}}$$

Domínios:

- |                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1- Capacidade funcional           | 5- Vitalidade                        |
| 2- Limitação por aspectos físicos | 6- Aspectos sociais                  |
| 3- Dor                            | 7- Limitação por aspectos emocionais |
| 4- Estado geral de saúde          | 8- Saúde Mental                      |

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação de (score range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo:

Domínio	Pontuação da(s) questão(ões) correspondentes	Limite inferior	Varição (score range)
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07+08	2	10
Estado geral de saúde	01+11	5	20
Vitalidade	09(itens a,e,g,i)	4	20
Aspectos sociais	06+10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09(itens b,c,d,f,h)	5	25

**Apêndice 07 - QUESTIONÁRIO ISQL** (*Impact of Syncope on Quality of Life*)

- 1- Como resultado dos desmaios e tonturas, com que frequência você, no último mês:
- a. Se sentiu cansado e esgotado?
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- b. Se sentiu frustrado?
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- c. Se sentiu limitado no tipo de trabalho que exerce?
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- d. Tem se preocupado de novamente desmaiar?
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- e. Tem sentido medo de desmaiar?
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- f. os desmaios / tonturas tem interferido na sua capacidade de fazer atividades físicas mais intensas (exercício, corrida, esportes, bicicleta p. ex )
- ( ) Sempre            ( ) Quase sempre    ( ) maior parte do tempo  
 ( ) algumas vezes    ( ) Poucas vezes    ( ) nunca
- 2- Relativo ao último mês, indique o quanto você concorda ou discorda com as seguintes afirmativas:
- a. em consequência dos desmaios, realizo menos atividades do que queria
- ( ) Concordo ( ) concordo mais ou menos ( ) não concordo nem discordo  
 ( ) Discordo mais ou menos                    ( ) Discordo

b. ninguém percebe o efeito que os desmaios tem na minha vida

( ) Concordo ( ) concordo mais ou menos ( ) não concordo nem discordo

( ) Discordo mais ou menos ( ) Discordo

c. os desmaios deixam-me confuso

( ) Concordo ( ) concordo mais ou menos ( ) não concordo nem discordo

( ) Discordo mais ou menos ( ) Discordo

3- Relativo ao último mês, indique com que frequência você tem evitado:

a. Conduzir um veículo

( ) Sempre ( ) Quase sempre ( ) maior parte do tempo

( ) algumas vezes ( ) Poucas vezes ( ) nunca

b. Ficar em pé durante longos períodos (mais que 5 minutos) com medo de desmaiar

( ) Sempre ( ) Quase sempre ( ) maior parte do tempo

( ) algumas vezes ( ) Poucas vezes ( ) nunca

c. Estar em ambientes quentes ou abafados com receio de desmaiar

( ) Sempre ( ) Quase sempre ( ) maior parte do tempo

( ) algumas vezes ( ) Poucas vezes ( ) nunca

## Anexo A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 65970117.0.0000.5149

Interessado(a): Prof. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva  
Depto. Clínica médica  
Faculdade de Medicina- UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de abril de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Preditores de recorrência de síncope vasovagal e papel dos biomarcadores no mecanismo neuro-humoral da síncope vasovagal**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Vivian Resende

Coordenadora do COEP-UFMG

## Anexo B

Carta para solicitação de Anuência para Pesquisa Científica

Ilmo Dr Silvério Leonardo Macedo Garcia

**HOSPITAL MADRE TERESA**  
 INSTITUTO DAS PEQUENAS IRMÃS DAS ESCOLAS DE MARIA IMACULADA  
 AV. RAJA GABAGLIA, 1002  
 GUTIERREZ CEP 30.441-170  
 BELO HORIZONTE/MG  
 FONE (31) 3339 8000  
 www.hospitalmadreteresa.org.br

Solicitamos autorização institucional para realização da pesquisa intitulada “Preditores de recorrência de síncope vasovagal e papel dos biomarcadores no mecanismo neuro-humoral da síncope vasovagal”, a ser realizada no *Hospital Madre Teresa*, pela *Dra Cláudia Madeira Miranda*, cardiologista do *Setor de Métodos Complementares deste Hospital*, sob orientação do *Prof(a) Dr(a) Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva*, do *Hospital das Clínicas da UFMG*.

Ressaltamos que os dados coletados serão mantidos em absoluto sigilo de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) 466/12 que trata da pesquisa envolvendo Seres Humanos. Informamos que não haverá custos para a instituição e, na medida do possível, não iremos interferir na operacionalização e/ou nas atividades cotidianas da mesma.

Esclarecemos que tal autorização é uma pré-condição biotética para execução de qualquer estudo envolvendo seres humanos, sob qualquer forma ou dimensão, em consonância com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Na certeza de contarmos com a colaboração e empenho desta Diretoria, agradecemos antecipadamente a atenção, ficando à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários.

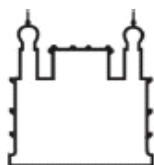
Belo Horizonte, 24 de junho de 2017.

*Cláudia Madeira Miranda*  
 Dra Cláudia Madeira Miranda – CRMMG 26129

Concordamos com a solicitação       Não concordamos com a solicitação

*Silvério Leonardo Macedo Garcia*  
 Dr. Silvério Leonardo Macedo Garcia  
 CRM 34373  
 CPF: 027.434.926/43  
 Diretor Técnico HMT

## Anexo C



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ****Fundação Oswaldo Cruz**

Centro de Pesquisa René Rachou

Diretoria

004/2017

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que o Centro de Pesquisa René Rachou /Fiocruz Minas está ciente e concorda com a participação da Dra. Vanessa Peruhype Magalhães Pascoal como coparticipante no projeto intitulado: Preditores de recorrência de síncope vasovagal e papel dos biomarcadores no mecanismo neuro-humoral da síncope vasovagal, coordenado pela Dra. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, da Faculdade de Medicina da UFMG.

Belo Horizonte, 20 de janeiro de 2017

A handwritten signature in black ink that reads "Zélia Maria Profeta da Luz".

*Dra. Zélia Maria Profeta da Luz*  
Diretora  
Centro de Pesquisas René Rachou  
Fiocruz / MS

Dra. Zélia Maria Profeta da Luz  
Diretoria