

## Evolução Clínica de Pacientes com Síncope Neurocardiogênica (SNC) após Suspensão da Terapia Específica

### *Clinical Outcome of Patients with Neurocardiogenic Syncope (NCS) After Therapy Interruption*

Silvana Bastos, Mauricio Scanavacca, Francisco Darrieux, Ana Cristina Ludovice, Eduardo Sosa, Denise Tessariol Hachul  
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, SP

#### OBJETIVO

Avaliar a evolução clínica de pacientes com SNC após a suspensão do tratamento farmacológico e investigar as possíveis variáveis clínicas preditivas de recidiva.

#### MÉTODOS

Trinta e sete pacientes (média de idade de  $31 \pm 16$  anos) com SNC recidivante refratária, dos quais 19 eram mulheres, foram estudados prospectivamente. Todos os pacientes estavam assintomáticos e apresentaram teste de inclinação ortostática (TI) negativo após a introdução da terapia farmacológica. Um novo TI foi realizado um mês após a suspensão do tratamento. A probabilidade livre de sintomas foi analisada de acordo com sexo, idade, número de síncope prévias ao tratamento, tempo de história clínica, tempo de tratamento, resultado do TI após interrupção do tratamento e período sem medicação.

#### RESULTADOS

Vinte e dois pacientes (59%) apresentaram recidiva durante um acompanhamento médio de  $21 \pm 19,7$  meses. As variáveis relacionadas com maior recidiva foram número de síncope anteriores ( $p = 0,0248$ ), TI positivo após a suspensão da terapia ( $p = 0,0002$ ) e sexo feminino ( $p = 0,0131$ ).

#### CONCLUSÕES

A maior parte dos pacientes altamente sintomáticos com SNC apresenta recidiva após a supressão do tratamento. A realização do TI após a suspensão do tratamento pode identificar os pacientes com maior risco de recidiva, sobretudo durante o primeiro ano de acompanhamento.

#### PALAVRAS-CHAVE

Síncope neurocardiogênica, teste de inclinação, tratamento.

#### OBJECTIVE

To evaluate the outcome of patients with NCS after interruption of pharmacological therapy and to investigate the possible clinical variables predicting recurrence.

#### METHODS

Thirty-seven patients (age  $31 \pm 16$  years) with refractory recurrent NCS being 19 females were prospectively studied. All patients became asymptomatic and had a negative tilt table test (TT) after pharmacological therapy. The treatment was interrupted and one month later, a new TT with no medication was carried out. The probability free of symptoms recurrence was analyzed according to sex, age, number of syncope episodes previously to the treatment, clinical history time, treatment time, drug free from treatment time and TT result.

#### RESULTS

Twenty-two patients (59%) presented recurrence during a mean follow-up of  $21 \pm 19.7$  months. The variables related to greater recurrence were number of previous syncope ( $p=0.0248$ ), positive TT after interruption of the therapy ( $p=0.0002$ ) and female gender ( $p= 0.0131$ ).

#### CONCLUSIONS

Most of the very symptomatic patients with NCS present recurrence after the suppression of a specific therapy. A TT carried out after treatment discontinuation can identify patients with higher risk of recurrence, specially in the first year of follow-up.

#### KEY WORDS

Vasovagal syncope, tilt -table test, treatment.

**Correspondência:** Denise Tessariol Hachul • Rua Joaquim Cândido de Azevedo Marques, 1205 – 05688-021 - São Paulo, SP  
E-mail: dhachul@incor.usp.br / dhachul@cardiol.br Recebido em 24/07/05 • Aceito em 25/07/05

Síncope é um quadro clínico comum<sup>1,2</sup> que afeta homens e mulheres, com incidência de 3% e 3,5%, respectivamente<sup>3</sup>. Os dados do estudo Framingham<sup>4</sup> mostraram que a síncope neurocardiogênica (SNC), também conhecida como síncope vasovagal (SVV) e síncope neuromediada (SNM) representa 21,2% de todos os casos e que não está relacionada com aumento de risco cardiovascular, o que confirma o seu caráter benigno.

A síncope neurocardiogênica caracteriza-se pelo desenvolvimento súbito de hipotensão e bradicardia devido a uma falha profunda dos mecanismos cardiocirculatórios que mantêm a pressão arterial e a perfusão cerebral<sup>5,6</sup>.

O teste de inclinação ortostática (TI) é um bom instrumento para identificar os pacientes suscetíveis à síncope neurocardiogênica<sup>7,11</sup>. A maior parte das síncopes neurocardiogênicas é esporádica e facilmente reconhecida por seus sintomas e sinais premonitórios<sup>12,13</sup>. Entretanto, alguns pacientes não apresentam sintomas típicos, o que aumenta o risco de lesões físicas<sup>14,15</sup>.

O tratamento farmacológico da síncope neurocardiogênica deve ser levado em consideração caso as mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais não evitem a recidiva e também para melhorar a qualidade de vida do paciente<sup>13-16</sup>. O emprego do teste de inclinação ortostática durante o acompanhamento terapêutico da síncope é controverso, mas alguns dados corroboram a obtenção de um melhor desfecho clínico quando o resultado do TI após o tratamento é negativo<sup>17-19</sup>. A supressão do tratamento é realizada de forma empírica, uma vez que não existem critérios estabelecidos para avaliar quando ela deve ser feita nem para avaliar os pacientes após a suspensão dos medicamentos<sup>13,20,21</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica dos portadores de SNC altamente sintomáticos após a suspensão do tratamento farmacológico e as possíveis variáveis clínicas que prevêm a ocorrência de recidiva durante o período de acompanhamento.

## MÉTODOS

Pacientes da Unidade Ambulatorial de Síncope do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo foram avaliados prospectivamente. Os critérios para inclusão no estudo foram: história de síncope recidivante (dois ou mais episódios nos 12 meses anteriores); resposta positiva ao teste de inclinação ortostática; indicação para farmacoterapia específica (presença de sintomas a despeito das mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais); resultado negativo do teste de inclinação durante o tratamento; ausência de sintomas após a terapia.

Os critérios para exclusão foram: história de traumatismo físico relacionado à síncope; sintomas premonitórios breves ou ausentes e atividade profissional de risco.

Trinta e sete pacientes com média de idade de  $31 \pm 16$  anos (10 a 80 anos de idade – mediana = 18) foram selecionados: 19 mulheres (51,35%) e 18 homens (48,64%).

O tempo médio de história de síncope foi de  $52,8 \pm 90,7$  meses (mediana = 24), e o número médio de síncopes foi de  $3,5 \pm 1,5$  por ano (mediana = 3). Os pacientes receberam betabloqueadores; fludrocortisona ou a associação desse dois fármacos. O tempo médio de tratamento foi de  $27,1 \pm 16,4$  meses (mediana = 44).

## Desenho do estudo

Os pacientes selecionados foram orientados a suspender a terapia farmacológica e, trinta dias depois, foram submetidos a um teste de inclinação ortostática. O protocolo do teste realizado após a terapia de supressão foi idêntico ao do teste diagnóstico (teste basal prolongado)<sup>13</sup>. Independentemente do resultado do teste, os pacientes foram mantidos sem tratamento específico, mas com recomendações gerais (aumentar a ingestão de sal e líquidos, usar meias elásticas, evitar fatores desencadeantes e fazer uma reeducação postural). Além disso, foram instruídos a retornar à Unidade Ambulatorial de Síncope para consulta de rotina a cada três meses e imediatamente em caso de recidiva de síncope.

## Análise estatística

As variáveis foram descritas por meio dos valores de médias, desvios-padrão, máximos, mínimos e medianas ou por meio de frequências absolutas e relativas. Os testes t de Student e de Person foram utilizados para a comparação dos grupos de pacientes; o teste qui-quadrado de Fisher, para as variáveis categorizadas; e o teste de Wilcoxon, para as amostras independentes e variáveis contínuas. A probabilidade livre de recidiva foi estimada pela análise atuarial de Kaplan-Meier e comparada entre os grupos pelo teste por opostos (*log-rank*)<sup>22-24</sup>.

## RESULTADOS

A probabilidade livre de recidiva observada após a supressão da terapia é descrita na figura 1.

A maior parte dos pacientes apresentou recidiva durante o acompanhamento. Depois de seis meses sem tratamento, a probabilidade livre de síncope foi estimada em 77% e após um ano, em 64%. Entretanto, ao final do acompanhamento essa probabilidade foi estimada em 24%.

Treze (35%) pacientes apresentaram resposta positiva ao TI e 24 (65%) pacientes permaneceram com resposta negativa ao TI após a suspensão da terapia.

Quando a evolução clínica dos pacientes com TI positivo e negativo foi analisada separadamente, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p = 0,0102$ ). A grande maioria dos pacientes (84%) com teste positivo para síncope teve recidiva no primeiro ano (fig. 2).

O tempo médio para a primeira recidiva nos pacientes com TI positivo foi de  $7,97 \pm 10,37$  meses e nos

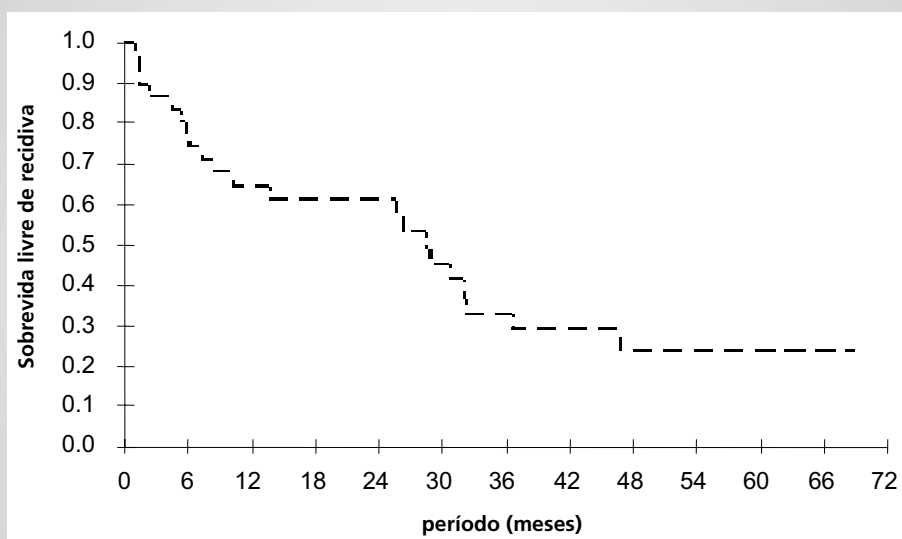


Fig. 1 - Probabilidade livre de recidiva na população estudada

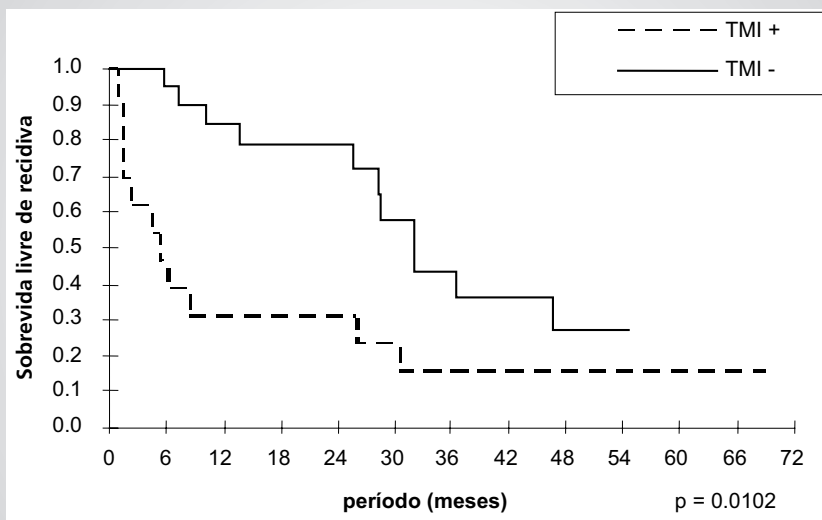


Fig. 2 - Curva da probabilidade livre de síncope de acordo com o resultado do teste de inclinação ortostática após a supressão da farmacoterapia.  $p = 0.0102$

pacientes com TI negativo, de  $24 \pm 13,21$  meses.

Entre as variáveis clínicas analisadas, observou-se que os pacientes com recidiva tinham maior frequência de episódios sincopais prévios que os pacientes assintomáticos ( $p = 0,0248$ ) e que havia uma predominância de mulheres ( $p = 0,0131$ ) (tab. 1).

## DISCUSSÃO

Síncope neurocardiogênica (SNC) é um transtorno funcional intermitente do sistema nervoso autônomo que, na maioria das vezes, acomete jovens cardiologicamente saudáveis<sup>1-4</sup>. Em geral, a maioria dos pacientes obtém bons

resultados com a implementação de mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais. Entretanto, um subgrupo específico de pacientes nos quais os sintomas não são devidamente controlados necessitam de intervenção farmacológica<sup>25,26</sup>. Kapoor e cols.<sup>25-27</sup> observaram que 6% dos pacientes com SNC sofriam acidentes, sendo que a lesão mais branda era laceração. Ocorreram contusões em 29% dos casos. Outro estudo mostrou que a síncope recidivante está associada com fraturas e lesões de tecidos moles em 12% dos casos<sup>28</sup>.

O teste de inclinação positivo identifica os indivíduos suscetíveis à síncope neurocardiogênica, com taxa de positividade entre 40 e 60% e boa especificidade

**Tabela 1 - Características clínicas de pacientes com síncope neurocardiogênica recidivante e pacientes assintomáticos,**

Características	Pacientes com recidiva (22/37)	Pacientes assintomáticos (15/37)	p
Sexo feminino	15 (68,1%)	4 (26,6%)	0,0131
Idade (média em anos)	33,09+20,35	29,93+16,58	0,7923
Tempo de história prévia (meses)	36,91+37,86	31,53+38,02	0,4635
Número de episódios sincopais anteriores	4,5+1,34	3,53+1,36	0,0248
Período de tratamento (meses)	27,18+15,91	27,13+17,64	0,9137
Período sem medicação (meses)	131,37+197,16	76,67+56,02	0,7288

diagnóstica<sup>9,10,11,13</sup>. A dificuldade de prever a ocorrência de recidivas levou à realização de diversos estudos nos últimos anos<sup>29-33</sup>, com o objetivo de identificar pacientes de alto e baixo risco.

Em nosso estudo, 32% dos pacientes que interromperam a terapia apresentaram recidiva no primeiro ano de acompanhamento, porcentagem que subiu para 59% quando a média de acompanhamento de 21 + 19,7 meses foi levada em consideração.

Na avaliação dos pacientes diagnosticados como portadores de síncope neurocardiogênica por meio de resultado positivo do teste de inclinação e que recusaram ou suspenderam o tratamento proposto, Natale e cols.<sup>34</sup> observaram que 64,8% tiveram recidiva dos sintomas num prazo de 3 + 1,5 anos de acompanhamento, sendo que 28% tiveram síncope. Os demais pacientes conseguiram abortar o evento ao sentir os primeiros sintomas premonitórios, evitando, assim, o episódio sincopal. A maior parte dos pacientes teve recidiva precoce nos primeiros cinco meses. Provavelmente, a implementação de mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais influenciou a evolução desses pacientes. Além disso, o conhecimento das situações desencadeantes e o reconhecimento dos sintomas premonitórios os levaram a se proteger. Diferentes variáveis clínicas foram avaliadas como possíveis preditores de recidiva. A frequência e o número de episódios sincopais anteriores ao diagnóstico são descritos como fatores de risco independentes<sup>25,26,30,31</sup>.

Sheldon e cols.<sup>32</sup> tentaram identificar os pacientes com alto risco de recidiva após um teste de inclinação positivo entre os portadores de SNC diagnosticados pelo teste de inclinação ortostática. Para isso, usaram o tempo decorrido até a primeira recidiva. A análise atuarial da probabilidade livre de síncope durante o primeiro e o segundo ano foi de 72% e 60%, respectivamente. Os autores demonstraram que o número de síncopes e a duração dos sintomas previamente ao diagnóstico foram importantes preditores da probabilidade de recidiva.

Com base nesses estudos, os pacientes com SNC foram classificados em três subgrupos. Pacientes com história de mais de seis episódios sincopais são considerados de alto risco para recidiva; de três a seis episódios, risco moderado, e menos de três episódios, baixo risco.

Os pacientes selecionados em nosso estudo são

considerados de risco moderado, com média de incidência de síncope pré-teste de três episódios por ano. Todos eram altamente sintomáticos, com comprometimento da qualidade de vida, razão pela qual o tratamento fora indicado. Entre as variáveis clínicas analisadas, o número mais elevado de síncopes prévias estava relacionado com maior probabilidade de recidiva após a supressão da terapia, corroborando os dados publicados na literatura. As mulheres também estavam correlacionadas com maior probabilidade de recidiva ( $p = 0,0131$ ), embora os autores não tenham mencionado esse fato<sup>32,33</sup>.

Os resultados dos estudos que avaliaram a importância do teste de inclinação no acompanhamento clínico da síncope são conflitantes e, por esse motivo, a sua utilidade ainda é objeto de controvérsia<sup>32,34</sup>. Sheldon e cols. notaram que os pacientes com síncope inexplicada e os pacientes com história típica de síncope neurocardiogênica com teste de inclinação positivo ou negativo apresentaram comportamento clínico semelhante, ou seja, a mesma probabilidade de sofrer recidiva durante o acompanhamento<sup>32</sup>. Brignole e cols.<sup>35</sup> afirmaram que, após um TI positivo, há uma tendência para redução da taxa de recidiva dos sintomas com o tempo, independentemente da administração de placebo ou de tratamento orientado pelo teste de inclinação. Talvez isso possa ser explicado pelo fato de o paciente aprender a abortar a síncope mediante os primeiros sintomas premonitórios e a evitar os fatores desencadeantes. Em um estudo anterior, Hachul e cols.<sup>18</sup> observaram uma taxa de recidiva significativamente mais baixa após a introdução da terapia entre os pacientes que apresentaram teste de inclinação negativo em comparação com os que mantiveram um teste positivo ( $p = 0,001$ ). Natale e cols.<sup>34</sup> avaliaram a eficácia de diferentes estratégias terapêuticas em pacientes com síncope neurocardiogênica e observaram que a recidiva era significativamente mais baixa nos pacientes com terapia orientada pelo teste de inclinação ( $p < 0,01$ ).

O resultado do teste de inclinação após a suspensão do tratamento foi um fator preditivo independente para o risco de recidiva em nosso estudo, sobretudo no primeiro ano. O tempo decorrido até a primeira recidiva em pacientes com teste positivo foi significativamente mais baixo que o dos pacientes com teste negativo. Embora a literatura apresente resultados controversos em relação à utilidade do teste de inclinação ortostática no acompanhamento

terapêutico da SNC, pouquíssimos estudos analisaram os pacientes após a suspensão da terapia. A partir dos nossos dados observamos que, no período de observação, a maioria dos pacientes com indicação de terapia específica apresentou recidiva após a suspensão do tratamento. Para decidir pela manutenção ou não do tratamento, o resultado do teste de inclinação deve ser considerado um critério de estratificação de risco.

## REFERÊNCIAS

- Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
- Gendelman HE, Linzer M, Gabelman M. Syncope in general hospital patient population. *NY State J Med* 1983;83:1161-5.
- Savage DD, Corwin L, Mc Gee DL. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626-9.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med* 2002;12:878-85.
- Rea RF, Thomas MD. Neural Control Mechanism and Vasovagal Syncope. *J Cardiovasc. Eletrophysiol* 1993;4(5):587-95.
- Kenny RA, Ingram A, Bayless J, Sutton R. Head up tilt: a useful test for investigation of unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-55.
- Kapoor W, Smith M, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: A comprehensive literature review. *Am* 1994;97:78-88.
- Mansouratti J, Blanc JJ. Tilt test procedure: angle, duration, positivity criteria. In: Blanc JJ, Benditt D, Sutton, R, eds. *Neurally mediated syncope. pathophysiology, investigations and treatment*. 1st ed. Armonk: Futura Publishing Company 1996:79-83.
- Sutton R, Bloomfield D. Indications, Methodology, and classification of results of tilt table testing. *Am J Cardiol* 1999;84:10-9.
- Hachul D, Consolin F, Sosa E et al. Valor diagnóstico do teste de inclinação na avaliação da síncope de origem indeterminada. Resultados preliminares. *Arq Bras Cardiol* 1994;62:7-9.
- Hachul D, Consolim F, Sosa E et al. Reprodutibilidade do teste de inclinação em pacientes com síncope neurocardiogênica. *Arq Bras Cardiol* 1994;62:297-9.
- Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez-Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1999;130:345-50.
- Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:2054-72.
- Linzer M, Gold DT, Pontinen M, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Recurrent syncope as chronic disease. *J Gen Intern Med* 1994;9:181-6.
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of Physical and Psychosocial Function in Recurrent Syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1037-43.
- Rose S, Kosman ML, Mc Donald S, Sheldon R. Health-related quality of life in patients with neuromediated syncope (abstr). *Can J Cardiol* 1996;12: 131E.
- Natale A, Newby KH, Dhala A. Response to beta-blockers in patients with neurocardiogenic syncope: How to predict beneficial effects. *J Cardiovasc Eletrophysiol* 1996;7:1154-8.
- Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Does a role exist for tilting-guided therapy in the management of neurocardiogenic syncope? *Arq Bras Cardiol* 2002;78(2):167-71.
- Benditt D, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for Evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *PACE* 1991;14:1528-37.
- Benditt D, Lurie K, Adler WS. Pathophysiology of vasovagal syncope. In: Blanc JJ, Benditt D, Sutton R, eds. *Neurally Mediated Syncope: Pathophysiology, Investigation and Treatment*. Armonk: Futura Publishing Company, 1996:p.1-24.
- Kapoor W. An overview of the evaluations and management of syncope. In: Grubb BP, Olshansky B, eds. *Syncope: Mechanisms and Management*. Armonk: Futura Publishing Company, 1998:p.1-13.
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2<sup>nd</sup> Edition. Massachusetts: PWS Publishers, 1986:p.339-42.
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2<sup>nd</sup> Edition. Massachusetts: PWS Publishers, 1986:p.288-93.
- Kalbfleisch Jd, Prentice RI. *The Statistical Analysis of FAILURE Time Data*. New York: John Wiley and Sons, 1980.
- Kapoor W, Peterson J, Wieand Hs, Karps M. Diagnostic and prognostic Implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1997;83: 700-8.
- Martin TP, Hanusa BH, Kapoor W. Risk Stratification of patients with syncope. *Annals Emerg Med* 1997;29:459-66.
- Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1999;159: 375-80.
- Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine*.1990;69:169-75.
- Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet* 2001;357:348-53.
- Grimm W, Degenhardt M, Hoffoman J. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 1997;18:1465-9.
- Natale A, Geiger MJ, Maglio C. Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions. *Am J Cardiol* 1996;77:1001-3.
- Sheldon R, Rose S, Flanagan P. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table testing in patients with syncope. *Circulation* 1993;93:973-81.
- Sheldon RS, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope or unknown cause having negative or positive tilt table test. *Am J Cardiol* 1997; 80:581-5.
- Natale A, Sra J, Dhaja A et al. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. *PACE*.1995;18:655-62
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi LA. Controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:339-42.

## CONCLUSÕES

A maior parte dos pacientes com SNC e indicação para tratamento específico sofre recidiva dos sintomas com o tempo após a supressão da terapia. O TI realizado após a suspensão do tratamento pode identificar os pacientes com maior risco de recidiva, principalmente durante o primeiro ano de acompanhamento.

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.