

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

Tilt Test - from the Necessary to the Indispensable

Paula Gonçalves Macedo^{2,3}, Luiz R. Leite², Leopoldo Santos-Neto³, Denise Hachul¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP; Centro de Fibrilação Atrial do Distrito Federal - Hospital de Base²; Universidade de Brasília³, DF - Brasil

Resumo

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

Introdução

O teste de inclinação (TI) ou *Tilt-test* é um método muito utilizado para a investigação de síncope, pré-síncope, tonturas, palpitações relacionadas ao ortostatismo e quadros disautonômicos¹. No entanto, a principal indicação tem sido a investigação da Síndrome Vasovagal (SVV).

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

Recentemente, o exame tem recebido críticas devido às taxas de sensibilidade e especificidade muito variáveis nos

Palavras-chave

Teste de inclinação, síncope, síncope vasovagal, protocolos clínicos.

diferentes estudos. Além disso, o resultado do TI não tem implicação terapêutica bem definida, e a reprodutibilidade é limitada^{3,4}.

A Diretriz Europeia de Síncope, atualizada em 2009, descreve as recomendações da metodologia e das indicações do exame e os tipos de resposta esperados⁵. Neste artigo, discutiremos as atuais indicações, protocolos, limitações e perspectivas desse exame.

Indicações do teste de inclinação

O Consenso Americano de Síncope de 2006 não recomenda o TI para avaliação de síncope, porém esse documento recebeu muitas críticas que serão comentadas adiante^{6,7}. Na prática clínica, utilizam-se as indicações preconizadas pela Diretriz Europeia de Síncope⁵. Essa diretriz estabelece que o TI seja realizado para fins diagnósticos nas seguintes situações.

Recomendação Classe I

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

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

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

Recomendação Classe II

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

Na diferenciação de síncope convulsiva e epilepsia.

No diagnóstico diferencial entre síncope reflexa e hipotensão ortostática.

Para a avaliação de pacientes com quedas recorrentes inexplicadas.

Na abordagem de pacientes com pré-síncope ou tonturas recorrentes.

Na avaliação de pacientes com síncope recorrentes e doenças psiquiátricas.

Correspondência: Luiz R. Leite •

SMDB Conj 16 Lote 5 Casa A - Lago Sul - 71680160 - Brasília, DF - Brasil
E-mail: leite.luiz@brturbo.com.br

Artigo recebido em 21/06/09; revisado recebido em 01/12/09; aceito em 12/04/10.

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

A realização de TI para controle de tratamento ou seguimento da SVV a longo prazo não tem sido recomendada. Apesar de a diretriz europeia de síncope não recomendar a realização do TI em pacientes com história clínica típica de SVV, o teste de inclinação tem valor na identificação do tipo de SVV (cardioinibitória, vasodepressora ou mista). Alguns autores recomendam diferentes opções terapêuticas dependendo do tipo de síncope vasovagal, portanto, nesse caso, o TI serviria como orientação terapêutica^{5,8}. Pachon e cols.⁸ recentemente publicaram uma nova alternativa terapêutica para os pacientes com síncope neurocardiogênica, que seria mais indicado para os pacientes com SVV do tipo cardioinibitória.

Protocolos

Nas descrições dos protocolos já testados, os termos “sensibilidade” e “positividade” confundem-se devido à inexistência de um teste padrão-ouro para diagnóstico da SVV. Quando se considera o diagnóstico clínico como padrão-ouro, tem-se utilizado o termo “sensibilidade do TI”, já que o paciente portador da doença foi selecionado por meio da história clínica. Quando o exame é realizado em pacientes com síncope inexplicada, o termo “positividade” é geralmente aplicado. Contudo, nesta revisão, foi padronizado o termo “sensibilidade” para ambas as situações, com o objetivo de simplificar a descrição dos estudos, mas entende-se que, em muitos casos, o termo representa apenas a positividade do exame. A utilização do diagnóstico clínico como padrão-ouro é sujeita a críticas devido à subjetividade inerente ao julgamento médico, entretanto, até o momento, nenhum outro método demonstrou maior acurácia.

Inicialmente, os autores recomendavam apenas a inclinação ortostática por tempo prolongado, sem uso de drogas, denominado protocolo passivo prolongado. Na análise de cinco estudos que avaliaram o resultado da exposição à ortostase passiva, com duração mínima de 40 minutos, os índices de sensibilidade observados foram 13%, 25%, 31%, 35% e 75% (mediana de 31%)⁹⁻¹². Em contrapartida à baixa sensibilidade, a especificidade foi de 100%, 100%, 95%, 92% e 89%, respectivamente (média de 95%).

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

Atualmente, o isoproterenol e o nitrato são as drogas mais utilizadas para esse fim. Nos diversos estudos realizados, a sensibilidade do teste com nitrato variou entre 57,5% e 87%, e a especificidade, entre 70% e 100%, enquanto o teste com isoproterenol apresentou variações entre 42% e 69% e entre 70 e 90%, respectivamente^{9,11,13-15}. O isoproterenol vem sendo abandonado devido à menor sensibilidade, aos inconvenientes do acesso endovenoso e dos efeitos colaterais, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica¹⁶ (Tabela1).

Inicialmente, o nitrato foi utilizado sob a forma de nitroglicerina endovenosa, com sensibilidade de 53% e especificidade de 92%, considerando-se apenas a fase sensibilizada¹⁷. Em estudo posterior, os mesmos pesquisadores avaliaram o efeito da nitroglicerina sublingual¹⁰. Inicialmente, os pacientes eram submetidos à inclinação de 60° por 45 minutos (inclinação passiva), o que resultava em baixa sensibilidade (25%) e elevada especificidade (100%). Após administração de 300 mg de nitroglicerina sublingual, era observada resposta positiva em mais 26% dos pacientes e em 6% do grupo controle, resultando em uma especificidade de 94%. Dados semelhantes foram apresentados por outros autores nos anos seguintes^{9,15,18} (Tabela 1).

Tabela 1 - Metodologia e resultados de diferentes estudos com teste de inclinação sensibilizado

Autor	n	Ângulo de inclinação	Nitrato	Fase passiva [11]	Fase sensibilizada [11]	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Raviele e cols. 1995 ¹⁰	235	60°	NTG 300 mg	45	20	51(65)	94	56(67)
Aerts e cols. 1997 ⁹	32	70°	DNIS 5 mg	45	15	87	70	81
Del Rosso e cols. 1998 ¹⁸	202	60°	NTG 400 mg	20	25	70(74)	94(82)	81(83)
Ammirati e cols. 1998 ¹⁵	73	60°	DNIS 1,25 mg	30	15	57(71)	100	62(75)
Bartoletti e cols. 1999 ³⁸	84	60°	NTG 400 mg	5	20	35	96	ND
Aerts e cols. 2005 ²⁸	38	70°	NTG 400 mg	-	30	82	84	83
Oraii e cols. 1999 ¹¹	65	70°	GTN 400 mg ISOP 1-4 g	45	20 10-40	71 69	85 90	ND
Hermosillo e cols. 2000 ¹⁴	120	70°	DNIS 5 mg ISOP 4 g	30 30	12 10	83 51	88 70	84 71
Nava e cols. 2004 ¹¹	128	70°	NTG 400 mg ISOP 1-3 g	15 30	15 20	60,9 42,2	ND ND	ND ND

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

A diretriz europeia de síncope, publicada em 2004, relata uma análise de estudos que utilizaram 20 ou 45 minutos de fase passiva seguida por sensibilização com nitrato e conclui que a sensibilidade dos exames com menor ou maior duração é semelhante (69% versus 62%) sem diminuição da especificidade (94% para os protocolos com 20 minutos de fase passiva)¹. Desde então, recomenda-se que o TI seja constituído por 20 minutos de fase passiva e 20 minutos de fase sensibilizada (nitroglicerina ou isoproterenol). Desse modo, o protocolo clássico (sem uso de drogas sensibilizantes) vem sendo substituído pelo protocolo que combina a fase passiva seguida por fase sensibilizada.

No Brasil, a nitroglicerina sublingual não é comercializada desde 2002, assim, o vasodilatador utilizado é o dinitrato de isossorbida, na dose de 1,25 mg (1/4 do comprimido de uso sublingual), conforme recomendação das Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas, publicada em 2002¹⁹. Em três estudos que avaliaram o uso desse medicamento durante o TI, a sensibilidade oscilou de 57 a 87%, e a especificidade, de 70 a 100%^{9,14,15}. A dose de 1,25 mg foi avaliada em apenas um desses estudos e foi aquela associada à maior especificidade (100%)¹⁵.

A sensibilização do exame com uso de nitrato reproduz os mesmos tipos de resposta vasovagal da inclinação passiva: cardioinibitória, vasodepressora e mista²⁰. Entretanto, o mecanismo pelo qual o nitrato induz síncope vasovagal não está ainda esclarecido, e as hipóteses mais estudadas têm sido: 1) vasodilatação; 2) ativação do sistema nervoso simpático; 3) ação direta no sistema nervoso central (SNC); e 4) ação no sistema nervoso central (SNC) via neuro-hormônios²⁰⁻²².

Metodologia recomendada

O TI deve ser realizado em ambiente tranquilo, com pouca iluminação e temperatura agradável. O acompanhamento é feito por médico e auxiliar de enfermagem, treinados para a realização do exame, e não se recomenda permanência de familiares. A sala deve ser equipada com material de reanimação cardiovascular, embora a utilização seja raramente necessária¹⁹. O paciente deve estar em jejum mínimo de quatro horas para líquidos e seis horas para sólidos e deve permanecer deitado previamente à inclinação por, pelo menos, dez minutos¹⁹. Deve-se evitar punção venosa nessa fase, mas se for necessária, o tempo de repouso pré-exame deve ser aumentado para ao menos 20 minutos¹. A mesa do exame dispõe de suporte para os pés e cintos de segurança e é inclinável até 60 ou 70 graus (Figura 1). Angulações acima e abaixo daquela padronizada apresentam, respectivamente, menor sensibilidade e menor especificidade do TI^{1,23}. Durante todo o exame, o paciente é monitorizado pelo eletrocardiograma e medidas da pressão arterial (PA). O ideal é a monitorização contínua e não invasiva da PA. Se a PA for avaliada intermitentemente, o intervalo entre as medições deve ser o menor possível, especialmente na fase próxima à positivação do exame. Em pacientes com idade acima de 40 anos e história clínica de síncope, é recomendada também a massagem dos seios carotídeos, pois, durante a ortostase, a sensibilidade dessa técnica é maior, sendo possível ainda avaliar o componente vasodepressor²⁴. O exame pode ser realizado em qualquer período do dia, mas, quando o objetivo for estudar a reprodutibilidade dos resultados, é importante repetir o exame no mesmo horário em que foi realizado previamente²⁵.



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

Tipos de resposta ao teste de inclinação

As Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas considera o critério de positividade do TI quando ocorre reprodução dos sintomas espontâneos associada ao colapso hemodinâmico¹⁹. Existe controvérsia quanto à interrupção do exame antes de o paciente apresentar a síncope. Muitos autores consideram que é suficiente interromper o TI quando o médico considera que a perda de consciência é iminente - fase denominada pré-síncope - e que não se justifica submeter o paciente a tamanho desconforto em face da hipotensão ou bradicardia, que possibilitem a definição da resposta vasovagal^{1,26,27}. Os estudos mais recentes consideraram o critério de positividade a indução de síncope ou de pré-síncope, quando associada à bradicardia ou hipotensão arterial^{11,13,14,18,26,28}.

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

O tipo de resposta ao TI, entretanto, não necessariamente define o padrão hemodinâmico da síncope clínica do paciente. O estudo ISSUE-2 mostrou que 36% dos pacientes com resposta mista ou vasodepressora ao TI, apresentavam assistolia durante o episódio espontâneo gravado pelo *loop recorder*²⁹. Assim, mais recentemente, considera-se que a importância da resposta ao teste de inclinação é especialmente a diferenciação entre síncope reflexa e outras formas de intolerância ortostática⁵.

Outros diagnósticos obtidos por meio do teste de inclinação

Além da resposta vasovagal, o TI possibilita o diagnóstico de outras formas de disautonomia e intolerância ortostática. A hipersensibilidade dos seios carotídeos é confirmada se,

durante a massagem, ocorrer pausa ventricular maior ou igual a três segundos ou queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 50 mmHg¹. A realização da massagem sob inclinação possibilita o diagnóstico de metade dos pacientes com a doença que não seriam diagnosticados se o procedimento fosse realizado apenas em posição supina. Em um estudo retrospectivo com 1.719 pacientes, o diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade dos seios carotídeos foi feito em 226 casos durante a manobra em posição supina e em 217 casos somente após a repetição da manobra sob inclinação²⁴. Além disso, a monitorização contínua da PA durante o TI facilita a avaliação do componente vasodepressor, o que é importante para o diagnóstico, já que, na maioria dos casos, a síncope decorre tanto da queda da FC quanto da queda da PA - resposta mista.

Outra disautonomia frequente é a Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática ou Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante, em que o paciente queixa-se principalmente de palpitações, tonturas e pré-síncope relacionadas ao ortostatismo. O TI é essencial para a confirmação do diagnóstico, que é considerado positivo quando ocorre aumento da FC maior ou igual a 30 bpm após a exposição ortostática em relação à FC basal ou manutenção de FC superior a 120 bpm durante a inclinação³⁰. No outro extremo, está a incompetência cronotrópica, caracterizada pela falha no incremento da frequência cardíaca durante a inclinação, ou seja, incremento menor que 10% da frequência cardíaca basal³¹. Esse diagnóstico só pode ser feito na ausência do efeito de drogas cronotrópicas negativas.

O TI possibilita também o diagnóstico de outras formas de intolerância ortostática, como, por exemplo, a resposta disautônoma, caracterizada por queda lenta e progressiva da PA para níveis inferiores a 80 mmHg, sem queda da FC, associada a sintomas de hipotensão arterial como sudorese, tonturas e escurecimento visual³¹. O paciente apresenta esse quadro ao longo de, pelo menos, cinco minutos, sem ocorrência de síncope, e, nesse momento, o exame deve ser interrompido.

As doenças primárias do sistema nervoso autônomo (Falência Autônoma Pura, Síndrome de Shy-Drager e a Atrofia Multissistêmica) ou insuficiências autonômicas secundárias a doenças sistêmicas (Síndrome de Parkinson, diabetes melito e Amiloidose) também podem ser avaliadas pelo TI³². São caracterizadas por hipertensão supina e hipotensão ortostática, que não se recuperam após os primeiros minutos de exposição postural. Dependendo da intensidade de acometimento autonômico, esta hipotensão postural pode ser de maior ou menor magnitude e pode estar acompanhada de aumento insuficiente da FC ou não, caracterizando graus mais ou menos avançados de insuficiência autonômica.

Complicações

O TI é um exame seguro se realizado nas condições recomendadas acima e após exclusão de causas cardíacas para síncope. Nesse sentido, antes da solicitação desse exame, deve ser realizada uma história clínica minuciosa acerca do episódio sincopal. Em face da suspeita de causa cardíaca ou neurológica, deve-se proceder à investigação específica³³. Leman e cols.¹⁶ reportaram a ocorrência

Tabela 2 - Classificação das respostas positivas ao teste de inclinação

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

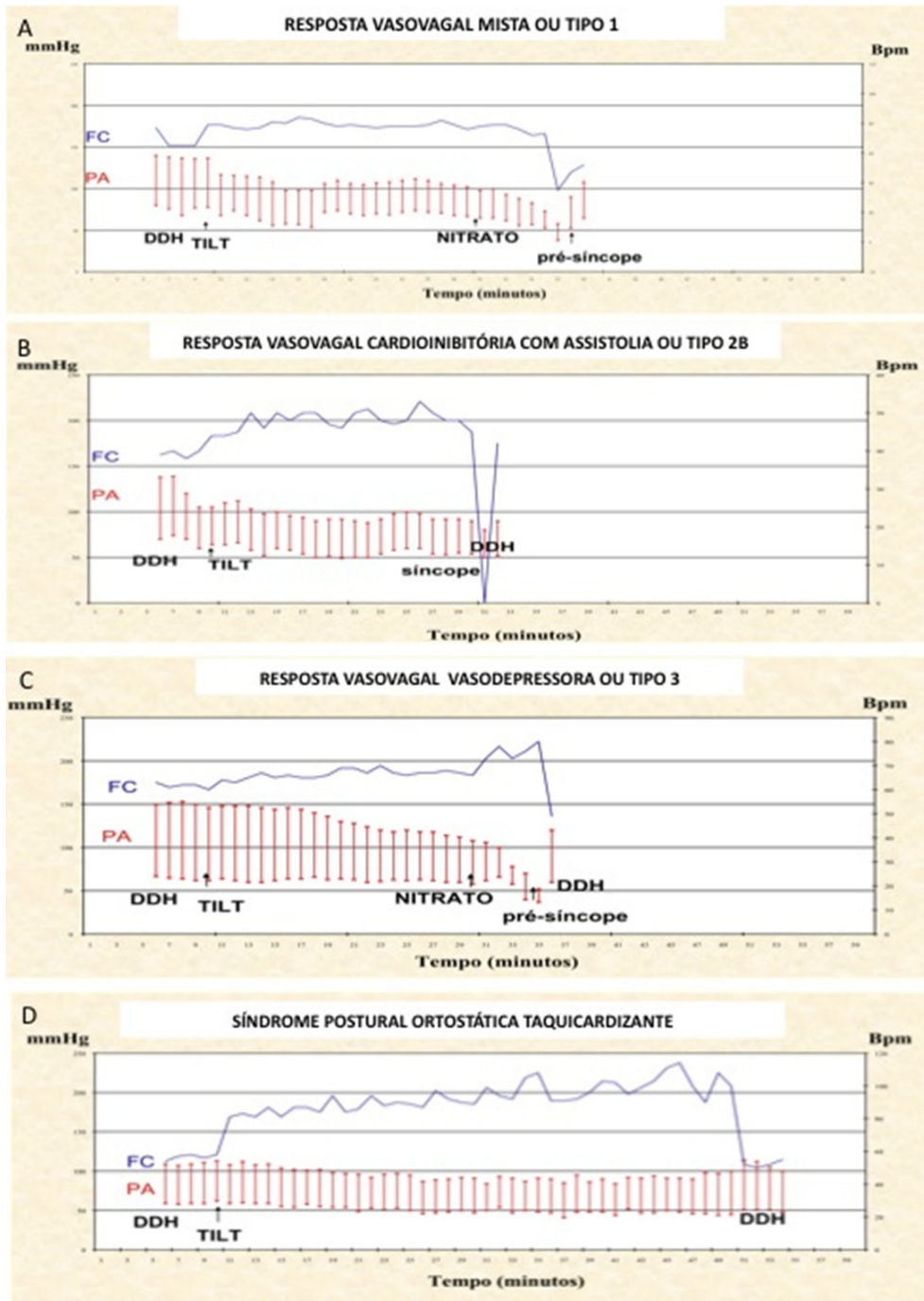


Fig. 2 - Gráficos que mostram o comportamento da PA e da FC durante diferentes respostas vasovagais e SPOT. A - resposta vasovagal mista ou tipo 1; B - resposta vasovagal cardioinibitória com assistolia ou tipo 2B; C - resposta vasovagal vasodepressora ou tipo 3; D - síndrome postural ortostática taquicardizante. Abreviaturas: DDH - decúbito horizontal; TILT - inclinação ortostática; PA - pressão arterial; FC - frequência cardíaca; N - nitrato.

de fibrilação ventricular durante um TI com uso de isoproterenol na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ em uma paciente de 80 anos, com história de infarto do miocárdio antigo e que estava em investigação de síncope, mas não havia

realizado ecocardiograma ou teste de isquemia miocárdica previamente ao TI. Após desfibrilação com sucesso, a paciente foi submetida à coronariografia que revelou obstrução de 99% na artéria circunflexa.

Em contrapartida, um estudo inglês atestou a segurança desse teste. Foram incluídos 1.969 idosos acima de 60 anos, sendo 44% acima de 75 anos, submetidos ao TI pelo protocolo passivo ou sensibilizado pelo gliceril trinitato³⁴. Apenas uma paciente de 74 anos apresentou fibrilação atrial aos 26 minutos da inclinação passiva, único evento cardiovascular observado durante os exames, e não houve eventos neurológicos. Outro estudo realizado na Espanha não demonstrou qualquer complicação durante o exame de 1.219 indivíduos, desde jovens a idosos, em que se utilizou a metodologia com apenas a fase passiva ou associada à sensibilização com isoproterenol³⁵.

Não é infrequente a ocorrência de assistolia prolongada como resultado do reflexo vasovagal induzido pelo TI, porém, na maioria dos casos, não é necessário iniciar manobras de ressuscitação, sendo o retorno rápido à posição supina ou à posição de Trendelenburg suficientes para a recuperação hemodinâmica e da consciência. Já foi relatada assistolia de 73 segundos, revertida com manobras de ressuscitação e atropina, sem qualquer seqüela após o exame³⁶. Usualmente, as pausas são inferiores a 30 segundos, mas pausas maiores não são consideradas complicações, mas respostas exacerbadas¹.

Uso clínico e limitações

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

Em 2006, a Sociedade Americana de Cardiologia apresentou uma Diretriz que sugeria que o TI apresentava pouca contribuição na investigação diagnóstica⁶. As críticas recaíam sobre a sensibilidade, especificidade, acurácia e reprodutibilidade, e apenas quatro referências foram apresentadas para justificar a desqualificação do teste - enquanto a Diretriz Europeia de síncope não fora citada. Por outro lado, o *Ad Hoc Syncope Consortium* argumentou que tal documento foi incompleto, apresentou apenas uma visão parcial do contexto da doença e pecou em não endereçar evidências importantes e atualizadas, tais como a não citação da Diretriz Europeia de síncope⁷.

Outros autores também questionam a validade do TI^{3,4}. Em relação à sensibilidade e especificidade, alguns consideram que os resultados são muito diversos, a depender do método utilizado, em especial o grau de inclinação, da duração da fase passiva, do uso ou não de drogas sensibilizantes e do tipo de população estudada. A variação de resultados é justificada exatamente pela avaliação de estudos com metodologias muito distintas, uma das razões que levou à padronização do exame na Diretriz Europeia. Petkar e Fitzpatrick³ criticam a baixa sensibilidade do teste apenas com fase passiva e a queda da especificidade quando se utilizam drogas sensibilizantes. Os autores exemplificam a baixa especificidade ao descrever um estudo que encontrou 55% de falsos positivos no teste sensibilizado com isoproterenol^{3,37}. No entanto, nesse estudo, o TI foi realizado com inclinação de 80°, o que sabidamente reduz a especificidade, não sendo recomendado¹. Da mesma

forma, analisando-se estudos mais recentes, observa-se queda importante da especificidade quando, nos protocolos sensibilizados, a fase passiva tem duração maior ou igual a 30 minutos. Protocolos com fases passivas mais curtas, ou mesmo ausentes, seguidos pela sensibilização com nitrato ou isoproterenol, associam-se a especificidades de 84 a 97%^{18,28,38}, enquanto, nos estudos que utilizaram fases passivas mais prolongadas, observou-se redução nas especificidades (48 a 70%)^{9,11,15}. Assim, a limitação da duração total do exame parece garantir boa especificidade.

A sensibilidade apenas da fase passiva é bastante variável, mas a maioria dos estudos encontrou baixo índice de positividade. Quando essa fase tem duração de 40 a 45 minutos, as sensibilidades encontradas foram de 13%, 25%, 31% e 35%^{9-11,26}. Apenas quando a duração foi de 60 minutos é que a positividade aumentou para 75% com queda da especificidade para 89%.^[12] Já nos testes sensibilizados com nitrato, por exemplo, a sensibilidade varia de 53 a 87%^{9,11,13-15,17,26}.

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

Teste de inclinação na avaliação prognóstica

Alguns estudos já foram realizados com o objetivo de avaliar a capacidade do resultado do TI de prever a evolução clínica⁴. Hachul e cols.³⁹ relataram que, após instituição do tratamento para Síndrome Vasovagal, o TI com resultado negativo associava-se a menor recorrência de sintomas em relação ao resultado positivo (4,9 versus 52,4%, em 12 meses, $p < 0,0001$). Bastos e cols.⁴⁰ analisaram a capacidade do teste em prever a recorrência dos sintomas após suspensão da medicação e observaram que 84% dos pacientes com TI positivo nessa situação apresentavam recorrência dos sintomas com 12 meses de seguimento. Além disso, o tempo médio para a primeira recidiva fora significativamente menor nos pacientes com teste positivo em relação àqueles com teste negativo. Por outro lado, alguns autores encontraram resultados distintos. Grim e cols.⁴¹ acompanharam 80 pacientes que realizaram TI, com ao menos um episódio de síncope prévia, dos quais apenas 14 pacientes tiveram resultado positivo. Após seguimento médio de 23 meses, os autores concluíram que o resultado do TI não fora útil na predição da evolução clínica dos pacientes, mas a presença de dois ou mais episódios prévios de síncope. Sheldon e cols.⁴² demonstraram que o risco de síncope em dois anos era semelhante entre pacientes com TI positivo e negativo. O método do teste utilizado foi fase única sensibilizada com isoproterenol, sob inclinação a 80° e com duração máxima de dez minutos, ou seja, bastante diverso ao que se utiliza nos dias de hoje.

O estudo ISSUE também é utilizado por alguns autores para justificar o baixo valor prognóstico do TI^{3,4,43}. Foram incluídos 111 pacientes, dos quais apenas 29 (26%) tiveram TI positivo. Em todos os pacientes, foi implantado um monitor de eventos

eletrocardiográficos (*loop recorder*), e foi observado que não havia relação entre a positividade do TI e bradicardias documentadas no monitor de eventos. No entanto, o diagnóstico etiológico da síncope foi possível em apenas 20 (18%) dos pacientes (16 por assistolia maior que três segundos, três por bradicardia severa e um por taquicardia paroxística supraventricular), apesar da utilização de um dispositivo implantável com seguimento de até 15 meses. O pequeno número de pacientes com resultado positivo em cada um dos testes limita uma conclusão mais fidedigna dos dados.

Em estudo recente, foram acompanhados 276 pacientes com diagnóstico clínico de SVV por dois anos. O TI, realizado conforme preconizado pela Diretriz Europeia, foi positivo em 37% dos pacientes. Os fatores preditivos positivos de recorrência da síncope foram número de eventos sincopais prévios, sexo feminino e asma brônquica, exceto o TI⁴⁴. Portanto, até que surjam novos estudos, o resultado do TI não parece ser útil na avaliação prognóstica da síncope.

Teste de inclinação na avaliação da resposta terapêutica

Em relação à repetição do TI para avaliar a resposta terapêutica, duas variáveis devem ser discutidas. Uma possível limitação dessa análise é a baixa reprodutibilidade do TI quando o primeiro resultado é positivo, que varia de 31 a 92%¹. Já a reprodutibilidade do teste negativo é melhor - 85 a 94%¹. Outra variável é a própria indefinição de qual medicação é realmente efetiva no tratamento da doença. Já se tentou justificar como uma possível causa de insucesso da terapia com metoprolol, a seleção dos pacientes com resultado positivo no TI sensibilizado com isoproterenol^{44,45}. No entanto, um estudo randomizado e controlado com atenolol também não demonstrou redução dos sintomas, apesar de os pacientes terem sido selecionados a partir da caracterização clínica da síndrome vasovagal, independentemente do resultado do TI⁴⁶. O insucesso da terapia com implante de marcapasso cardíaco também tem sido atribuído à seleção de pacientes com bradicardia importante ao TI^{3,4}, contudo, outros estudos são necessários para definir a eficácia da estimulação artificial e assim justificar os resultados negativos dos estudos prévios por um viés de seleção.

Quando o teste de inclinação é mais importante?

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

A SVV é responsável por 31 a 34% dos casos de síncope em idosos^{47,48}. Nessa população, é especialmente importante

a realização do TI após exclusão de causa cardíaca, pois o diagnóstico correto e a instituição do tratamento adequado podem prevenir as quedas e as complicações decorrentes da síncope, como fraturas e hematoma subdural. Além disso, o TI aumenta a chance de se identificar hipersensibilidade dos seios carotídeos, que está relacionada a até 20% das síncopes nos idosos⁴⁹. O exame é também muito útil na diferenciação com quadros epilépticos, e a identificação da síndrome disautônômica nesses pacientes evita as limitações sociais impostas pelo diagnóstico de epilepsia e os efeitos colaterais decorrentes da medicação anticonvulsivante⁵⁰.

Ainda, é possível caracterizar a síncope psicogênica durante o TI, quando o paciente simula o episódio sincopal sem que se observe qualquer alteração hemodinâmica associada⁵¹. Outros diagnósticos associados à síncope, como a intolerância ortostática e a Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural, também podem ser revelados ou confirmados pelo TI.

Perspectivas

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

Em pacientes com síncope inexplicada, Bartoletti e cols.³⁸ compararam os resultados da inclinação passiva por 45 minutos *versus* inclinação com nitrato precedida por fase passiva de apenas cinco minutos. Nesse estudo, a taxa de positividade foi significativamente superior com o método clássico, de 45 minutos (51% *versus* 35%, $p=0,04$), sugerindo que fosse necessária fase passiva maior antes da administração do nitrato. Entretanto, essa conclusão diverge de outros estudos. Aerts e cols.⁵² avaliaram o tratamento com nitrato precedido por três protocolos de inclinação passiva: 45 minutos, 30 minutos e sem fase passiva. Os autores encontraram sensibilidade de 87%, 77% e 76%, respectivamente, e especificidade quase inalterada de 83%, 83% e 82%, respectivamente. Houve pequena diferença na acurácia, embora sem significância estatística, de 78%, 80% e 71%, respectivamente. Além disso, nesse estudo, foi encontrada sensibilidade maior do que no estudo de Bartoletti e cols.³⁸, consequência provável da seleção de pacientes com história clínica típica de síncope vasovagal.

Mais recentemente, Aerts e Dendale²⁸ analisaram a acurácia do TI sem fase passiva. Trinta e oito pacientes e trinta indivíduos saudáveis foram submetidos ao TI após administração de 400 µg de nitroglicerina sublingual, por um período máximo de 30 minutos. Observaram-se sensibilidade de 82%, especificidade de 84% e acurácia de 83%. Os autores relatam ainda que, analisando os resultados obtidos aos 15 minutos, não houve queda significativa da sensibilidade, sugerindo que o exame pudesse ter duração mais curta. Além disso, em comparação com estudos anteriores, foi encontrada elevada sensibilidade, o que os autores atribuem à seleção de pacientes com forte suspeita clínica de síncope vasovagal.

O índice de falsos negativos no TI durante investigação de síncope vasovagal ainda é significativo - chegando até 30%, quando se utiliza o nitrato¹⁴. Assim, novas drogas

sensibilizantes devem ser testadas para reduzir esse índice. Exames com resultados falsos positivos são menos frequentes, mas os estudos mostram que em média 15% dos pacientes sem história prévia de síncope têm resultado positivo. O esclarecimento dos mecanismos envolvidos e dos limites entre a resposta fisiológica e a resposta patológica certamente facilitará a interpretação do exame.

Outros estudos são necessários também para definir a utilidade do TI na avaliação prognóstica e na programação terapêutica. Já o uso no controle da resposta ao tratamento da SVV depende primeiramente da comprovação da eficácia do tratamento. Estudos randomizados e controlados mostraram que algumas medicações até pouco tempo bastante utilizadas e o uso de dispositivos implantáveis não são eficazes na redução dos eventos sincopais^{45,46,53}.

Conclusões

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

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

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

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

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Paula Gonçalves Macedo pela Universidade de Brasília.

Referências

1. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace*. 2004; 6 (6): 467-537.
2. Benditt DG, Sutton R. Tilt-table testing in the evaluation of syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16 (3): 356-8.
3. Petkar S, Fitzpatrick A. Tilt-table testing: transient loss of consciousness discriminator or epiphenomenon? *Europace*. 2008; 10 (6): 747-50.
4. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20 (1): 38-41.
5. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30 (21): 2631-71.
6. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*. 2006; 113 (2): 316-27.
7. Benditt DG, Olshansky B, Wieling W. The ACCF/AHA scientific statement on syncope needs rethinking. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (12): 2598-9.
8. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. "Cardioneuroablation"—new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005; 7(1): 1-13.
9. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Pierre B. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1997; 133 (5): 504-7.
10. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1995; 76 (4): 267-72.
11. Oraii S, Maleki M, Minooi M, Kafaii P. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart*. 1999; 81 (6): 603-5.
12. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17 (1): 125-30.
13. Nava S, Mont L, Silva RM, Rogel U, Osorio P, Bartholomay E, et al. Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a conventional test using isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27 (8): 1085-8.
14. Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, Falcon JC, Casanova JM, Guevara M, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol*. 2000; 55 (6): 351-5.
15. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J*. 1998; 135 (4): 671-6.
16. Leman RB, Clarke E, Gillete P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22 (4 pt 1): 675-7.

17. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1994; 127 (1): 103-11.
18. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J*. 1998; 135 (4): 564-70.
19. Brito FS, Maia I, Gizzi J, Fagundes M, Lorga A, Rassi A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (supl. V): 1-50.
20. Aerts AJ. Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26 (7 Pt 1): 1528-37.
21. Koole MA, Aerts A, Praet J, Franken P, Dendale P, Block P. Venous pooling during nitrate-stimulated tilt testing in patients with vasovagal syncope. *Europace*. 2000; 2 (4): 343-5.
22. Noll GWR, de Marchi S, Shaw S, Luscher TF. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation*. 1997; 95 (9): 2286-92.
23. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28 (1): 263-75.
24. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol*. 2002; 89 (5): 599-601.
25. Wu TC, Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Comparison between tilt-table testing results performed during different periods of the day. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (4): 385-94.
26. Graham LA, Gray JC, Kenny RA. Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope. *Eur Heart J*. 2001; 22 (6): 497-503.
27. Prakash ES, Madanmohan, Narayan SK, Prashanth U, Kamath MG, Udupa K, et al. Tilt table testing in the diagnostic evaluation of presyncope and syncope: a case-series report. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2004; 48 (2): 213-8.
28. Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (1): 29-32.
29. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006; 27 (18): 2232-9.
30. Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C, Costelloe A, et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2009; 11 (1): 18-25.
31. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000; 2 (1): 66-76.
32. Freeman R. Clinical practice: neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008; 358 (6): 615-24.
33. Jhanjee R, van Dijk JG, Sakaguchi S, Benditt DG. Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29 (10): 1160-9.
34. Gieroba ZJ, Newton JL, Parry SW, Norton M, Lawson J, Kenny RA. Unprovoked and glyceryl trinitrate-provoked head-up tilt table test is safe in older people: a review of 10 years' experience. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (11): 1913-5.
35. Baron-Esquivas G, Pedrote A, Cayuela A, Valle JJ, Fernandez JM, Estepa MJ, et al. Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing. *Europace*. 2001; 3 (2): 136-40.
36. Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, Morris HH. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt: case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleve Clin J Med*. 1988; 55 (6): 542-8.
37. Kapoor W, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: a nonspecific test. *Ann Intern Med*. 1992; 116 (5): 358-63.
38. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, Bottoni N, Del Rosso A, Mureddu R, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin: a randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace*. 1999; 1 (3): 183-6.
39. 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.
40. Bastos S, Scanavacca M, Darrieux F, Ludovice AC, Sosa E, Hachul DT. Clinical outcome of patients with neurocardiogenic syncope (NCS) after therapy interruption. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (4): 256-60.
41. Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 1997; 18 (9): 1465-9.
42. Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (5): 581-5.
43. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001; 104 (11): 1261-7.
44. Aydin MA, Maas R, Mortensen K, Steinig T, Klemm H, Risius T, et al. Predicting recurrence of vasovagal syncope: a simple risk score for the clinical routine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20 (4): 416-21.
45. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1164-70.
46. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; (2): 554-9.
47. Tan MPP, Parry SW. Vasovagal syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (6): 599-606.
48. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2008; 18 (3): 127-33.
49. Brignole M. Distinguishing syncopal from non-syncopal causes of fall in older people. *Age and Ageing*. 2006; 35 (S2): ii46-ii50.
50. Edfors R, Erdal J, A-Rogvi-Hansen B. Tilt table testing in patients with suspected epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117 (5): 354-8.
51. Zaidi A, Crampton S, Clough P, Fitzpatrick A, Scheepers B. Head-up tilting is a useful provocative test for psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 1999; 8 (6): 353-5.
52. Aerts A, Dendale P, Block P. Influence of tilt duration on diagnostic value in sublingual nitrate stimulated head-up tilt testing. (abstract). *Acta Cardiol*. 1997; 52 (Suppl.): 568.
53. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004; 25 (19): 1741-8.