



ARTIGO DE REVISÃO

Abordagem diagnóstica e terapêutica da síncope reflexa cardio-inibitória – A complexidade de um tema controverso



Bruno M.L. Rocha^{a,*,1}, Rita V. Gomes^{b,c,1}, Gonçalo J.L. Cunha^{a,1}, Beatriz M.V. Silva^d, Rita Pocinho^e, Rui Morais^b, Inês Araújo^b, Cândida Fonseca^{b,f}

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Unidade de Insuficiência Cardíaca, Serviço de Medicina III, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Cardiologia, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal

^d Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^e Serviço de Medicina Interna 1.2, Hospital de São José, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^f NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Perda de conhecimento;
Síncope;
Reflexo Vasovagal;
Pacemaker

Resumo A síncope define-se como uma perda transitória do conhecimento devido a hipoperfusão cerebral global e representa uma das principais causas de vinda ao Serviço de Urgência. Na abordagem inicial do doente neste contexto é fundamental estratificar o risco para síncope de causa cardíaca, promovendo um adequado estudo etiológico e orientação terapêutica. A etiologia mais comum é o reflexo vasovagal, o qual parece resultar de uma resposta autonómica paradoxal com conseqüente hipotensão e/ou bradicardia. Ainda que a síncope vasovagal seja uma condição sem impacto na mortalidade, esta frequentemente afeta uma população jovem e causa uma morbidade significativa, sobretudo quando associada a uma elevada taxa de recorrência. Na abordagem terapêutica da síncope incluem-se estratégias não-farmacológicas comportamentais e terapêuticas farmacológicas que atuam nos vários níveis do arco reflexo desencadeante do episódio sincopal. Contudo, ambas são suportadas apenas por evidência de robustez limitada. Nos casos em que estas intervenções se mostram insuficientes, o uso de *pacemaker* definitivo tem sido proposto como estratégia terapêutica, agora com maior força de robustez nas atuais Recomendações europeias. Os estudos iniciais não-aleatorizados e sem ocultação demonstravam um potencial benefício de tal intervenção, com redução da recorrência de episódios sincopais. Contudo, os estudos aleatorizados e de dupla ocultação têm

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: bruno.rocha@campus.ul.pt (B.M.L. Rocha).

¹ Autores com igual contributo na realização do trabalho.

KEYWORDS

Loss of consciousness;
Syncope;
Vasovagal reflex;
Pacemaker

revisão abrangente da literatura acerca da evidência do *pacings* cardíaco e respetivos algoritmos e quais os fatores a considerar na decisão diagnóstica e terapêutica individualizada, no doente com síncope vasovagal recorrente.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diagnostic and therapeutic approach to cardioinhibitory reflex syncope: A complex and controversial issue

Abstract Syncope is defined as a transient loss of consciousness due to global cerebral hypoperfusion and is one of the leading causes of emergency department admission. The initial approach should focus on excluding non-syncopal causes for loss of consciousness and risk stratification for cardiac cause, in order to ensure an appropriate etiological investigation and therapeutic approach. Vasovagal syncope (VVS), the most common type of syncope, should be assumed once other causes are excluded. Pathophysiologically, the vasovagal reflex is the result of a paradoxical autonomic response, leading to hypotension and/or bradycardia. VVS has not been shown to affect mortality, but morbidity may be considerable in those with recurrent syncopal episodes. The management of VVS includes both non-pharmacological and pharmacological measures that act on various levels of the reflex arc that triggers the syncopal episode. However, most are of uncertain benefit given the scarcity of high-quality supporting evidence. Pacemaker therapy may be considered in recurrent refractory cardioinhibitory reflex syncope, for which it is currently considered a robust intervention, as noted in the European guidelines. Non-randomized and unblinded studies have shown a potential benefit of pacing in recurrent VVS, but double-blinded randomized controlled trials have not consistently demonstrated positive results. We performed a comprehensive review of the current literature and recent advances in cardiac pacing and pacing algorithms in VVS, and discuss the diagnostic and therapeutic approach to the complex patient with recurrent VVS and reduced quality of life.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síncope é definida como uma perda transitória de conhecimento, de curta duração, secundária a hipoperfusão cerebral global, a qual se acompanha de recuperação espontânea^{1,2}. Atualmente, a síncope constitui um dos principais motivos de recorrência ao Serviço de Urgência (1-3% de todas as causas), com subsequente internamento para investigação etiológica em aproximadamente 40% dos casos^{3,4}. O mecanismo fisiopatológico reflexo vasovagal ou neurogénico constitui a principal etiologia do episódio sincopal⁵, traduzindo-se em morbidade importante, ainda que sem impacto na taxa de mortalidade⁶.

A importância da discussão da temática da síncope reflexa deve-se à sua elevada prevalência e incidência, marcada morbidade, assim como a importantes lacunas do conhecimento acerca da sua abordagem terapêutica. Deste modo, esta revisão tem como objetivos abordar as seguintes problemáticas: (i) definição de perda de conhecimento e diagnóstico diferencial da síncope; (ii) mecanismos fisiopatológicos da síncope reflexa, nomeadamente cardio-inibitória e vasodepressora; (iii) diagnóstico diferencial do bloqueio auriculoventricular (AV) de causa extrínseca e de causa intrínseca; (iv) revisão sumária da abordagem

terapêutica, com especial enfoque no potencial papel do *pacemaker* definitivo (PMD).

Fisiopatologia

O mecanismo subjacente à síncope reflexa é um reflexo autonómico paradoxal que resulta em hipotensão (vaso-depressão) e/ou bradicardia (cardio-inibição) (fig. 1), iniciando-se perante um determinado estímulo e respetiva aferência, que culmina numa resposta eferente com aumento do tónus parassimpático e/ou inibição do tónus simpático. Em determinadas circunstâncias, o estímulo inicial é identificado (por exemplo, hipersensibilidade do seio carotídeo), ao passo que noutras é desconhecido e frequentemente associado ao *stress* ortostático⁷.

O ortostatismo provoca diminuição do retorno venoso, com consequente redução do débito cardíaco, pressão arterial (PA) e volume telediastólico. O arco reflexo neuronal normal, que mantém a perfusão cerebral e previne a síncope nesta situação, é constituído por três componentes. Os barorreceptores do seio carotídeo, do arco aórtico e do ventrículo esquerdo (VE) enviam estímulos aferentes, em resposta à diminuição da pressão, para o centro vasomotor no bulbo. Da integração desta resposta resulta um envio de

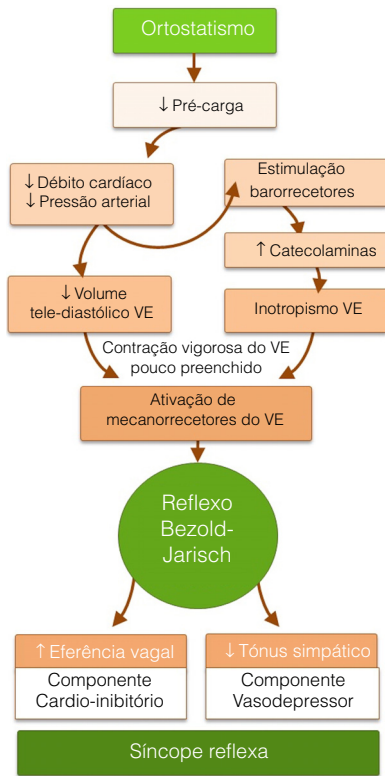


Figura 1 Fisiopatologia do reflexo de Bezold-Jarisch como mecanismo da síncope reflexa. VE = Ventricular Esquerdo.

estímulos eferentes que aumentam o tónus simpático e as catecolaminas circulantes e diminuem o tónus parassimpático, com conseqüente vasoconstrição e efeitos cronotrópico e inotrópico positivos. Os desencadeantes associados à resposta paradoxal dos doentes com SVV parecem ser a redução do volume telediastólico VE e o aumento da secreção de catecolaminas. A contração vigorosa de um VE depletado de volume, desencadeada pela ação catecolaminérgica, promove a estimulação dos mecanorreceptores aí presentes (fibras C não-mielinizadas distribuídas pelas quatro câmaras cardíacas). Este estímulo aferente projeta-se no núcleo dorsal do vago, no bulbo, resultando num estímulo eferente que, paradoxalmente, reduz o tónus simpático e/ou aumenta o parassimpático, com conseqüente efeito vaso-depressor (hipotensão) e/ou cardio-inibitório (bradicardia), respetivamente (reflexo de Bezold-Jarisch)⁸. A hipotensão e a bradicardia, com conseqüente hipoperfusão cerebral, são responsáveis pela perda de conhecimento. Uma vez que, tanto o nódulo sinoauricular como o nódulo AV têm uma importante componente de inervação autonómica, a bradicardia, neste contexto, poderá ser causada pelo aumento do estímulo vagal com redução da automaticidade do nódulo sinoauricular e diminuição da condução no nódulo AV, com conseqüente bloqueio AV (fig. 2 e tabela 1). De notar que tanto a hiperatividade vagal extrínseca assim como a doença intrínseca do sistema de condução podem ser causa de bloqueio AV e síncope, tornando-se fundamental a sua distinção pelas suas diferentes implicações terapêuticas e prognósticas.

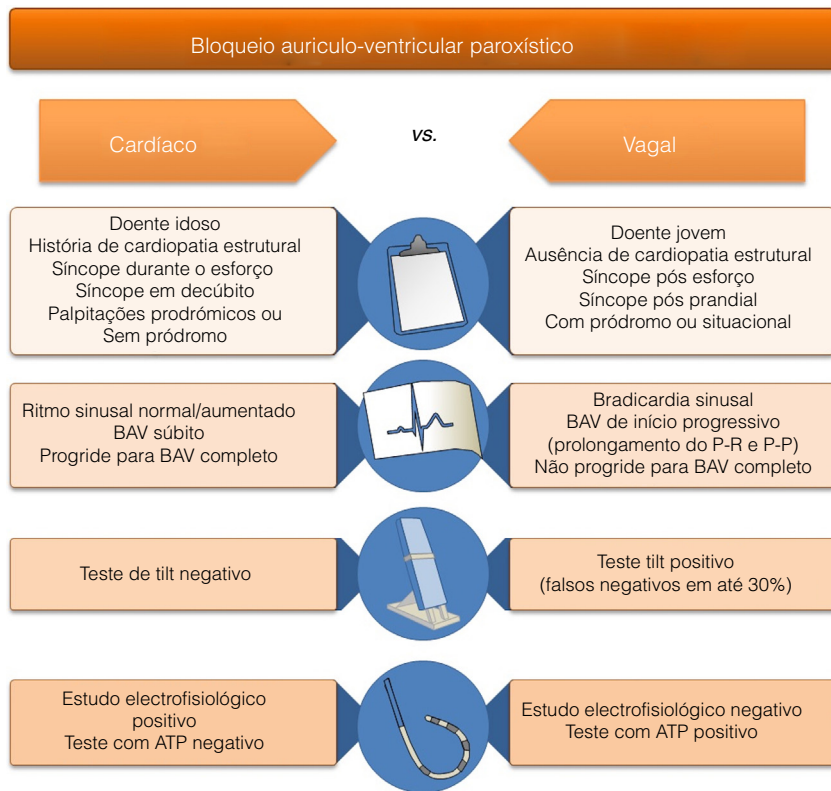


Figura 2 Diagnóstico diferencial das causas de síncope associadas a bloqueio auriculoventricular. BAV = Bloqueio Auriculoventricular.

Tabela 1 Diagnóstico diferencial do bloqueio AV de causa extrínseca *versus* causa intrínseca, com base em dados da história clínica, exame objetivo e exames complementares de diagnóstico

Bloqueio AV de Causa Intrínseca (Sinais de alarme que sugerem a etiologia cardíaca)	Bloqueio AV de Causa Extrínseca (Sinais de segurança que reforçam a etiologia reflexa)
História Clínica	
<ul style="list-style-type: none"> • Primeiro episódio de síncope em idade mais avançada • Cardiopatia estrutural conhecida • História familiar de morte súbita (cardíaca) • Síncope sem pródromos (ou curto com palpitações) • Síncope durante o esforço • Síncope sentado ou em decúbito 	<ul style="list-style-type: none"> • Episódios recorrentes de síncope na mulher em idade jovem • Sem cardiopatia estrutural conhecida • Sem história familiar de morte súbita • Pródromos marcados • Síncope após o esforço ou com o <i>stress</i> ortostático
Eletrocardiografia	
<ul style="list-style-type: none"> • Intervalo P-P inalterado ou reduzido durante a fase de bradicardia ou assistolia • Bradicardia ou assistolia de início rápido • ECG em repouso anômalo (BCRE, BCRD com HBFA, QT curto ou longo, BAV Mobitz tipo II ou superior, padrão de Brugada, síndrome de Haïssaguerre, FA, onda delta, onda épsilon) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervalo P-P aumentado durante a fase de bradicardia ou assistolia • Intervalo P-P com aumento progressivo previamente a bradicardia ou assistolia • ECG em repouso normal

AV = Auriculoventricular; BAV = Bloqueio Auriculoventricular; BCRD = Bloqueio Completo de Ramo Direito; BCRE = Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo; ECG = Eletrocardiograma; FA = Fibrilhação Auricular; HBFA = Hemi-Bloqueio Fascicular Anterior.

A síncope pode surgir por um efeito puramente vasodepressor ou, menos frequentemente, apenas cardio-inibitório⁹ dependendo da resposta eferente com inibição do tônus simpático ou por aumento do tônus parassimpático, respetivamente. No estudo VASIS¹⁰, a componente cardio-inibitória foi definida segundo os seguintes subgrupos: (2 A) a frequência cardíaca (FC) aumenta inicialmente, diminuindo posteriormente abaixo de 40 batimentos por minuto (bpm) por mais de 10 segundos ou até assistolia por mais de três segundos, com a PA a aumentar inicialmente e depois a diminuir antes da queda da FC; (2 B) a FC tem o mesmo comportamento, ao passo que a PA desce até níveis de sistólica inferiores a 80 mmHg no momento ou após o início da descida da FC. De qualquer modo, a resposta mista, na qual

geralmente a hipotensão antecede a bradicardia, parece ser a mais frequentemente observada.

Os sinais que precipitam as referidas respostas eferentes ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo a investigação em humanos limitada e permanecendo um desafio⁷⁻¹¹. Ainda assim, e sobretudo com base em estudos animais, parece haver mais do que um mecanismo responsável. Pequenos estudos caso-controlo, que incluíram doentes com teste de *tilt* (TT) positivo e avaliação ecocardiográfica simultânea, mostraram uma diminuição do volume ventricular esquerdo no decorrer do exame, apoiando este conceito de *ventrículo vazio*^{12,13}. No entanto, outros trabalhos similares não corroboraram a existência de hipercontratibilidade ou aumento da pressão sistólica no VE, no período inicial do TT¹⁴, apoiando a ideia de que a estimulação mecânica do VE não será um mecanismo essencial no arco reflexo de, pelo menos, todas as formas de SVV¹⁴. A interrupção das fibras C ventriculares, em animais, preveniu a hipotensão e bradicardia, em resposta à hemorragia aguda. Contudo, tal não se verificou num estudo experimental semelhante em cães¹¹. Adicionalmente, existem registos de doentes submetidos a transplante cardíaco, que posteriormente tiveram síncope vasovagais, apesar de não haver evidência de re-inervação significativa do coração transplantado e, portanto, nestes doentes a estimulação autonómica não será um mecanismo subjacente à síncope^{15,16}. Apesar de ser um estudo experimental realizado com animais e da evidência em humanos ser ainda muito limitada, os aferentes ventriculares, mais uma vez, não parecem ser absolutamente necessários para o desenvolvimento da SVV. Adicionalmente, poderão existir outras estruturas cardiovasculares que, ao serem estimuladas em contexto de hipovolemia, resultam em SVV. No entanto, ainda não existe evidência experimental que corrobore esta teoria¹⁷.

Em suma, apesar de o reflexo de Bezold-Jarisch poder explicar a hipotensão e bradicardia, outros mecanismos deverão ser responsáveis pela SVV recorrente noutros doentes. O papel dos neurotransmissores, tais como opióides endógenos, monóxido de azoto¹¹, adenosina¹⁸ e serotonina¹⁹, tem sido estudado, e as suas alterações podem resultar em inibição do estímulo simpático. Outra proposta de mecanismo fisiopatológico é a disfunção do barorreflexo central ou periférico¹⁷.

No que diz respeito à resposta hemodinâmica que caracteriza a SVV, Jardine et al., no seu trabalho de revisão, propuseram uma sequência de alterações transversais a todos os doentes com SVV. Na fase 1, denominada estabilização precoce, haverá uma diminuição do retorno venoso central (RVC), com consequente diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco (DC), apesar do aumento da FC; a PA média é mantida pelo aumento da resistência vascular periférica. A fase 2 (instabilidade circulatória) ocorre quando há um aumento adicional da pressão negativa nos membros inferiores (PNMI), com consequente exacerbação de todos os mecanismos referidos na fase 1. Na fase 3 (hipotensão terminal), com o progressivo aumento da PNMI, a FC e o DC diminuem, a variabilidade da PA desaparece e ocorre o episódio clássico de SVV. A fase de recuperação (fase 4) ocorre rapidamente, após término da PNMI²⁰.

Diagnóstico diferencial da síncope vasovagal

No que diz respeito à abordagem do doente com perda de conhecimento, em contexto de urgência, a SVV deve ser considerada como um diagnóstico de exclusão após investigação etiológica adequada e negativa. Na (fig. 3) é proposta uma abordagem algorítmica compreensiva simplificada ao diagnóstico diferencial do doente com perda de conhecimento que recorre ao Serviço de Urgência. Neste algoritmo enfatiza-se a importância da exclusão inicial de patologias frequentes e cuja apresentação deve ser diferenciada do episódio sincopal propriamente dito²¹. Destaca-se a importância da estratificação de risco para síncope cardiogénica, constituindo esta uma ferramenta simples para identificar o melhor contexto de investigação e orientação terapêutica destes doentes. Apesar de dificilmente se obter um diagnóstico definitivo em contexto de urgência torna-se vital esta estratificação para que doentes de baixo risco possam ser adequadamente investigados, com segurança, em ambulatório, ao passo que aqueles de alto risco necessitarão prontamente de uma monitorização, investigação e intervenção terapêutica em regime de internamento, com vista a modificar o seu prognóstico^{1,2}.

A grande maioria dos doentes de alto risco, com critério de internamento, tem suspeita de síncope de causa

cardíaca, que pode ser estrutural ou arritmica. Nesta última etiologia, o registador de eventos implantável tem-se tornado uma ferramenta diagnóstica fundamental em casos selecionados, nomeadamente em doentes com síncope de causa desconhecida. Os estudos publicados²²⁻²⁵ mostraram que o registador de eventos implantável permitiu aumentar o número de diagnósticos da causa de síncope comparativamente com o ECG de Holter ou o registador de eventos externo, teste de tilt e estudo eletrofisiológico. Apesar do registador de eventos implantável ser o modo de monitorização preferencial em ambulatório, as *Recomendações* europeias sugerem que também se pode optar pelo ECG de Holter ou pelo registador de eventos externo, caso os doentes tenham sintomas com periodicidade inferior a uma semana ou a um mês, respetivamente.

Abordagem terapêutica do doente com síncope reflexa

Tratamento não-farmacológico inicial

O primeiro passo na abordagem dos doentes com SVV consiste na sua educação, começando por explicar a natureza benigna desta condição e instruindo para a evicção de

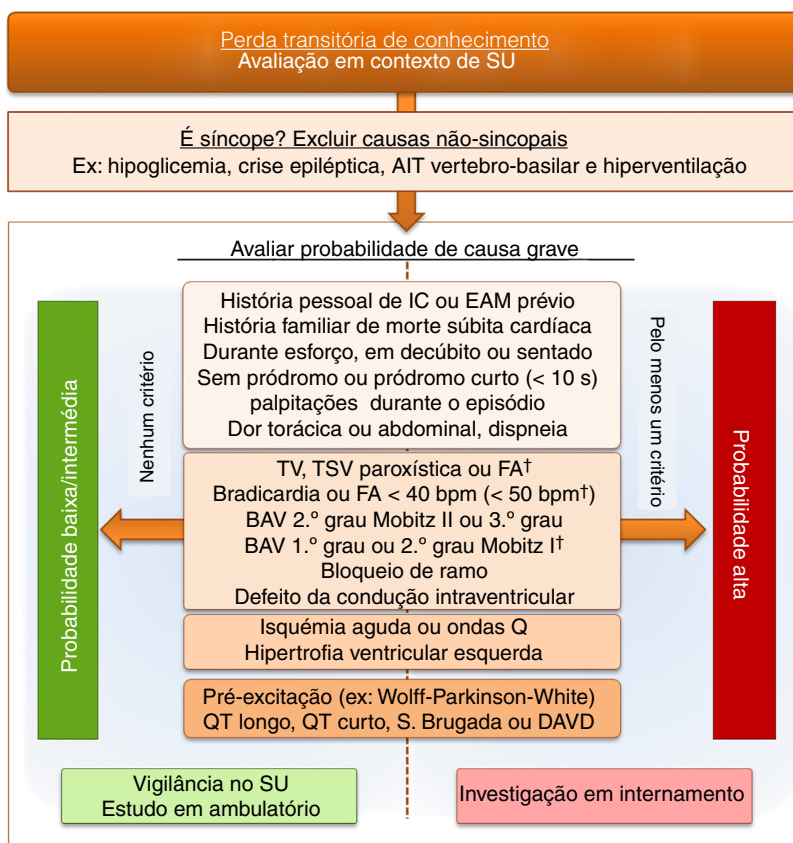


Figura 3 Abordagem prática do diagnóstico diferencial da perda de conhecimento e síncope no contexto do Serviço de Urgência, com foco na estratificação de risco para síncope de causa cardíaca. †- apenas valorizável se história sugestiva de síncope arritmica. AIT = Acidente Isquémico Transitório; AV = Bloqueio Auriculoventricular; DAVD = Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito; EAM = Enfarte Agudo do Miocárdio; FA = Fibrilhação auricular; FC = Frequência Cardíaca; IC = Insuficiência Cardíaca; TSV = Taquicardia Supraventricular; TV = Taquicardia Ventricular; SU = Serviço de Urgência.

fatores precipitantes, tais como o ortostatismo prolongado, desidratação e temperaturas extremas, entre outros^(10,2). As manobras de contração isométrica, como o cerrar os punhos, o cruzar os membros inferiores ou o agachamento, induzem um aumento significativo da PA. Este efeito, sobretudo nos doentes com pródromos longos e capazes de reconhecer precocemente a sintomatologia de pré-síncope, pode adiar ou mesmo prevenir a perda de consciência²⁶⁻²⁸. Um ensaio clínico multicêntrico mostrou que estas manobras, quando realizadas imediatamente após o início dos pródromos, resultaram numa redução do risco relativo de recorrência de síncope de 39%. No entanto, 35% dos doentes aleatorizados para a realização destas manobras não as utilizou por não apresentarem quadro prodromático ou por este não ser suficientemente longo²⁹. Em doentes idosos, com redução de força muscular, estas manobras poderão não ser tão eficazes. Ainda que exista apenas um estudo aleatorizado que testa o benefício das manobras de contração, tendo em conta a sua inocuidade e a ausência de custo associado, tais manobras mantêm-se como uma opção válida a considerar na estratégia terapêutica inicial destes doentes³⁰ (indicação classe II-A)²².

As medidas que aumentam o retorno venoso, como seja a expansão de volume com a ingestão de água (3L/dia) com a liberalização do consumo de sal (10 g/dia), e o uso de meias elásticas de compressão graduada, desde que não estejam contra-indicadas, podem ser usadas, ainda que a evidência sobre a sua eficácia seja limitada^{1,2,28}. Por sua vez, o treino ortostático assenta essencialmente em dois métodos principais: (1) realização de sucessivos testes sob monitorização em mesa reclinável – teste de *tilt*; e (2) treino diário com manutenção de posição ortostática contra uma parede, em casa, durante um período prolongado³⁰. Num ensaio clínico não-aleatorizado, que incluiu 47 adolescentes, o treino ortostático com recurso a mesa reclinável mostrou ser eficaz na redução da recorrência da síncope, ao fim de 18 meses³¹. Ainda assim, por ser um método que exige um doente motivado, o cumprimento e a eficácia, a longo prazo, poderão estar frequentemente comprometidos³². Também persistem dúvidas sobre a sua eficácia pela ausência de demonstração de benefício na recorrência de síncope em vários outros estudos³³⁻³⁵. Em suma, a evidência existente até à data não é suficientemente robusta para apoiar a adoção, por rotina, destas medidas.

A neuroablação cardíaca é uma técnica que envolve ablação por radiofrequência de plexos ganglionares na superfície endocárdica. Em estudos não-aleatorizados, com um número muito reduzido de doentes sintomáticos, foi sugerido um benefício no controlo da recorrência dos episódios sincopais^{36,37}. Tal foi confirmado numa revisão da literatura recentemente publicada³⁸. No entanto, a evidência atualmente existente é ainda escassa para corroborar a eficácia desta técnica^{36,37}.

As estratégias psicoterapêuticas podem constituir uma componente útil na abordagem destes doentes, dada a ansiedade e o impacto psicossocial negativo muitas vezes associados à SVV recorrente. Estas poderão promover um sinergismo na resposta a outras terapêuticas concomitantes³⁹.

Por fim, é fundamental uma revisão terapêutica cuidada da medicação habitual do doente. A redução posológica ou descontinuação terapêutica de fármacos potencialmente

indutores dos episódios sincopais, tais como vasodilatadores e diuréticos, constituem uma medida importante na prevenção ou redução da probabilidade de eventos sincopais futuros²².

Tratamento farmacológico

As estratégias farmacológicas podem ser consideradas nos doentes com episódios recorrentes, com impacto substancial na qualidade de vida e se associe a elevado risco de trauma ou a doentes com atividades de alto risco para o próprio ou para terceiros (condução profissional, pilotos, atletas de alta competição, entre outros)²¹, refratários às medidas não-farmacológicas previamente discutidas. Têm sido investigados vários fármacos, com ação em diferentes pontos do arco reflexo previamente descrito, para tratamento da SVV²⁸.

- Bloqueadores beta-adrenérgicos (BB)

Os BB são fármacos que atuam na porção aferente do arco reflexo da SVV. A sua eficácia foi testada em diversos ensaios clínicos aleatorizados, nomeadamente do metoprolol, pindolol e atenolol⁴⁰⁻⁴⁴. O maior ensaio clínico aleatorizado, controlado e de dupla ocultação realizado (estudo POST⁴³) mostrou que o metoprolol não foi eficaz na prevenção da recorrência da síncope, ao fim de um ano de seguimento. Uma meta-análise posterior, que incluiu o estudo previamente referido, concluiu que a terapêutica BB poderá ter benefício nos doentes com ≥ 42 anos, quando comparado com os doentes com < 42 anos³⁰. Os resultados de vários pequenos estudos que avaliaram diferentes BB e analisaram diversos *outcomes* (ex.: resultado do TT ou recorrência de episódios sincopais) apresentaram resultados díspares^{40,41,45-47}. Na ausência de evidência robusta a favor dos BB, com dois ensaios clínicos aleatorizados com dupla-ocultação com resultados negativos³⁴⁻³⁶, a par dos efeitos adversos conhecidos deste grupo farmacológico, as atuais recomendações contraindicam o seu uso na prevenção da SVV (recomendação classe III), independentemente da idade do doente em questão²². Ainda assim, aguardam-se os resultados do ensaio clínico POST 5 (NCT02123056), aleatorizado e com tripla-ocultação, que pretende determinar a eficácia do tratamento com metoprolol, em doentes ≥ 40 anos de idade, na redução da recorrência de episódios de síncope, em relação ao placebo.

- Midodrina

Os fármacos vasoconstritores contrariam a componente de vasodepressão, que na SVV surge em consequência da diminuição do tónus simpático. A midodrina, um agente alfa-adrenérgico é frequentemente utilizada nestes casos. Numa meta-análise, que incluiu 115 doentes de quatro estudos, a recorrência da síncope mostrou ser menor e a qualidade de vida superior durante o tratamento com midodrina quando comparada com terapêutica não-farmacológica ou placebo⁴⁸. Posteriormente, uma outra meta-análise, incluindo 593 doentes, sugere que a midodrina melhora os *outcomes* clínicos em doentes com SVV recorrente, ainda que a evidência disponível seja de baixa/moderada qualidade⁴⁹.

Aguardam-se ainda os resultados do POST 4 (NCT01456481), um ensaio clínico aleatorizado e desenhado com o objetivo de avaliar a eficácia da midodrina comparativamente com placebo, na prevenção da recorrência dos episódios de síncope. Face à evidência atualmente disponível, a midodrina pode ser considerada em doentes com SVV e necessidade de terapêutica farmacológica^{1,2}. As principais desvantagens do seu uso são uma semi-vida curta, pelo que requer três administrações diárias, e os seus potenciais efeitos adversos, que incluem a retenção urinária e a hipertensão supina, o que limita o seu uso sobretudo nos doentes com idade avançada³⁹.

- Fludrocortisona

A fludrocortisona, um fármaco com efeitos mineralocorticóides, causa retenção hidrossalina e aumento modesto da PA. O estudo POST II, um ensaio clínico, aleatorizado, multicêntrico e controlado, comparou a eficácia da fludrocortisona com a do placebo. Incluiu 210 doentes com SVV recorrente, com o seguimento de um ano, tendo apenas demonstrado uma tendência estatística de benefício a favor da fludrocortisona. No entanto, quando os resultados foram analisados após um período de duas semanas de estabilização da dose, verificou-se, uma redução significativa dos episódios de síncope entre os dois grupos. Deve ressaltar-se que a idade média dos doentes incluídos foi de 30 anos e que os hipertensos foram excluídos⁵⁰. Como tal, a fludrocortisona poderá estar reservada para os doentes com episódios de VSS repetidos e que não apresentem contra-indicações para o seu uso, nomeadamente a hipertensão arterial. Os principais efeitos adversos são, além da hipertensão de decúbito e aumento de peso, as náuseas e a hipocaliemia³⁰.

- Inibidores da recaptção de serotonina

Os inibidores da recaptção da serotonina (*i.e.*, paroxetina, sertralina, fluoxetina) poderão eventualmente ter benefício na SVV, em doentes sem resposta ou intolerantes a outras terapêuticas^{19,45,51}. Recentemente, um ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo, incluiu 106 doentes com episódios recorrentes de SVV, um *score* positivo na escala de ansiedade e sem diagnóstico de doença psiquiátrica, com um tempo de seguimento de um ano. O número de doentes com recorrência dos episódios de síncope e pré-síncope foi inferior no grupo dos aleatorizados para fluoxetina⁴⁵. Ainda assim, o benefício desta classe farmacológica permanece incerto e o seu uso não está recomendado, tendo em conta a escassez de evidência disponível³⁰.

- Ivabradina

Num ensaio clínico não-aleatorizado e não-controlado de 2014, no qual foram incluídos 25 doentes com Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural, foi demonstrado algum potencial benefício com a ivabradina na redução de SVV⁵². Contudo, a evidência a favor desta terapêutica na redução do número de eventos de síncope, nos doentes com síndrome de taquicardia ortostática postural, é ainda desconhecida e de potencial futura investigação.

Abordagem interventiva com *pacemaker* na síncope reflexa vasovagal cardio-inibitória

As recomendações europeias mais recentes apontam o PMD como uma terapêutica que deve ser considerada na síncope reflexa com mecanismo cardio-inibitório (pausa assistólica > 3-6 segundos), quer no síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo como na SVV, nomeadamente em doentes com > 40 anos com episódios sincopais recorrentes (recomendação classe II-A)²². Esta atualização do grau de recomendação tem por base a revisão da evidência prévia disponível e alguns estudos recentemente publicados. No que diz respeito à SVV, há a ressaltar que os principais estudos apresentam heterogeneidade nos critérios de inclusão e exclusão, idade dos doentes incluídos, definição do componente cardio-inibitório, características da população e principais resultados. Os próximos parágrafos focam-se na discussão comparativa e detalhada dos estudos com aleatorização (tabela 2).

Estudos aleatorizados sem ocultação da aleatorização

A avaliação do potencial do PMD na redução de recorrência de síncope foi inicialmente efetuada em estudos com uma menor robustez de evidência pelo seu desenho de estudo. Entre estes, os estudos aleatorizados sem ocultação da alocação VPS I, VASIS e SYDIT serão discutidos adiante. O estudo VPS I (n = 54) foi o primeiro com um desenho aleatorizado que investigou o papel do PMD na SVV com pré-síncope ou síncope reprodutível no TT com demonstração de bradicardia relativa. Neste estudo, os doentes que receberam um PMD com algoritmo *Rate Drop Response* (RDR) tiveram uma redução estatisticamente significativa do risco de síncope comparativamente com o braço placebo [22% *versus* 70%; Redução do Risco Relativo (RRR): 0,85; 95% IC: 0,60-0,95; 2p = 0,000022], ao longo de 12 meses de seguimento⁵³.

O estudo VASIS (n = 42) mostrou uma redução estatisticamente significativa da recorrência de síncope no braço que recebeu PMD-DDI comparativamente com o placebo [5% *versus* 61%; Risco Relativo (RR): 0,04; 95% Intervalo de Confiança (IC): 0,005-0,3; p = 0,0006], em doentes com SVV com uma componente cardio-inibitória, ao longo de um seguimento médio de 3,76 ± 2,2 anos. Há a ressaltar que a síncope recorreu em 70% dos doentes que não receberam PMD, com uma média de 1,76 ± 0,9 episódios por doente (0,44 episódios por ano). Não só a recorrência foi pouco frequente como nenhum dos episódios de síncope se associou a lesão traumática¹⁰.

O estudo prospetivo e multicêntrico SYDIT incluiu doentes com idade > 35 anos, SVV recorrente (≥ 3 episódios nos últimos dois anos) e um TT positivo para síncope com concomitante bradicardia relativa (FC < 60 bpm). Os doentes foram aleatorizados para receber PMD-DDD-RDR (n = 47) ou atenolol 50-100 mg/dia (n = 46) e avaliados durante um seguimento médio de 520 ± 266 dias. A resposta ao TT foi positiva apenas na fase de provocação farmacológica em 56% dos doentes e uma resposta cardio-inibitória pura (assistolia > 3 segundos) só foi detetada em 60,2% dos doentes. Ainda que se trate de um estudo sem um verdadeiro braço placebo e com as respetivas limitações inerentes a

Tabela 2 Súmula da evidência oriunda de estudos que investigaram a intervenção com *pacemaker* comparativamente com o placebo, em doentes com SVV que aleatorizaram mais do que 20 doentes

Identificação do Estudo	VPS-I ⁵³ , Connolly1998	VASIS-PM ¹⁰ , Sutton 2000	VPS-II ⁵⁸ , Connolly 2003	SYNPACE ⁵⁹ , Raviele 2004	ISSUE-3 ⁵⁵ , Brignole 2012	Russo et al ⁵⁶ . 2013	SPAIN ⁵⁷ , Baron-Esquivias 2017
<i>Desenho de Estudo</i>							
Centro(s) Desenho	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado; Cruzamento aos 12M	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado; Cruzamento aos 18M	Multicêntrico Prospetivo e Aleatorizado
Ocultação	Não	Não	Dupla	Dupla	Dupla	Simplex	Dupla
Número de doentes (n)	54	42	100	29	77	50	46
Braço PMD vs Braço Placebo	27 vs 27	19 vs 23	48 vs 52	16 vs 13	38 vs 39	S/I	21 vs 25
Braço Placebo	Sem intervenção	Sem intervenção	PMD OFF	PMD OFF	PMD OFF	PMD OFF	<i>Sham</i> PMD
Tempo de Seguimento médio	S/I	3,76 ± 2,2A	6M	715 (302-785) dias	24M	36M	22,2 ± 5,1M
<i>Critérios de Inclusão</i>							
Tipo de Síncope	Vasovagal	Vasovagal	Vasovagal	Vasovagal	Vasovagal	Vasovagal	Vasovagal
Número total de síncopes	≥6	≥ 3 há ≤ 2A	≥ 6 ou ≥ 3 há ≤ 2A	≥6	≥ 3 há ≤ 2A	≥2	≥ 5
Último episódio de síncope	-	< 6M	-	< 6M	-	-	≥ 2 há ≤ 12M
Intervalo entre primeiro e último episódio de síncope	-	> 6M	-	-	≥1M	-	-
Critérios de Cardio-inibição com reprodução de síncope	FC < 60 bpm ou < 70 bpm se 2 mcg/min ou < 80 bpm se > 2 mcg/min de isoproterenol EV	FC < 40 BPM durante > 10 segundos ou assistolia > 3 segundos com queda da PA	FC x PA < 6000	FC < 60 bpm durante > 10 segundos ou assistolia ≥ 3 segundos	Assistolia > 3 segundos com síncope ou > 6 segundos com pré-síncope ou assintomático	Assistolia > 3 segundos com queda da PA	FC < 40 bpm durante > 10 segundos ou assistolia > 3 segundos com queda da PA
Método de deteção da Cardio-inibição	TT	TT	TT	TT	REI	TT	TT

Tabela 2 (Continued)

Identificação do Estudo	VPS-I ⁵³ , Connolly1998	VASIS-PM ¹⁰ , Sutton 2000	VPS-II ⁵⁸ , Connolly 2003	SYNPACE ⁵⁹ , Raviele 2004	ISSUE-3 ⁵⁵ , Brignole 2012	Russo et al ⁵⁶ . 2013	SPAIN ⁵⁷ , Baron-Esquivias 2017
Tipo de Intervenção	PMD vs Placebo	PMD vs Placebo	PMD ON vs PMD OFF	PMD ON vs PMD OFF	PMD ON vs PMD OFF	PMD ON vs PMD OFF	PMD vs sham DDI
Programação do PMD	DDI-RDR	DDI-RDR	DDD-RDR	DDD-RDR	DDD-RDR	DDD-CLS	DDD-CLS
Outros	-	> 40A ou < 40A se refratariedade farmacológica	> 19A	> 18A e ≥ 1 síncope até ≤ 12M após TT	> 40A, refratariedade terapêutica	> 40A, RS	> 40A com ECG normal
Crítérios de Exclusão							
Síncope	Excluídos	Excluídos	Incluídos [§]	Excluídos	Excluídos	Excluídos	Excluídos
Vasodepressora pura							
Outros critérios chave	Doença crónica grave, HSC, valvulopatia importante	EAM < 6M, IC (NYHA III-IV), doença crónica grave	ECG anormal, doença crónica grave	EAM < 6M, IC (NYHA III-IV), doença crónica grave, HSC	HSC, IC <i>de novo</i> , FEVE ≤ 40%, EAM	HTA, DM, IC, anemia, DAC	HSC
Características da População (PMD)							
Idade média	46 ± 18A	64 ± 11A*	50 ± 18	52 ± 19A	63 ± 14A	53 ± 5A	57 ± 13A
Homens	30%	58%	27%*	31%	53%	66%	48%
Média de episódios de síncope prévios	14 (8-35)	5 (3-12)	15 (8-50)	14 (9-30)	7 (4-12)	7 ± 3	12 (9-20)
Pré-Síncope	S/I	63%	71%	3 (0-10)	50%	S/I	S/I
Assístolia > 3 segundos	0%	86%	0%	52%	100%	100%	76%
História de Trauma	S/I	42%	13%	25% (major)	5% (major) 39% (minor)	8%	S/I
Outcomes							
Recorrência de Síncope (PMD vs Placebo)	22% vs 70%*	5% vs 61%*	31% vs 40%	50% vs 38%	25% vs 57%*	2 vs 15*	8,7% vs 45,7%*

A= anos; bpm = batimentos por minuto; CLS = *Closed-Loop Stimulation*; DAC = Doença Arterial Coronária; DM = Diabetes *mellitus*; EAM = Enfarte Agudo do Miocárdio; ECG = Eletrocardiograma; EV = Endovenoso; FC = Frequência Cardíaca; FEVE = Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; HSC = Hipersensibilidade do Seio Carotídeo; HTA = Hipertensão Arterial; IC = Insuficiência Cardíaca; M = meses; NYHA = New York Heart Association; N/S = Não-Significativo; PA = Pressão Arterial; PMD = *Pacemaker* Definitivo; RDR = *Rate Drop Response*; REI = Registador de Eventos Implantável; RS = Ritmo Sinusal; S/I = sem informação; TT = Teste de tilt. * = Diferença estatisticamente significativa comparativamente com o grupo placebo (p < 0,05); § - com base nos critérios de cardio-inibição e vasodepressão do estudo VASIS.

este tipo de desenho, houve uma redução da recorrência de síncope nos doentes que recebem PMD comparativamente com a intervenção farmacológica [4,3% versus 25,5%, *Odds Ratio* (OR): 0,133; 95% IC: 0,028-0,632; $p = 0,004$]. Como tal, os autores concluíram que, numa população com idade média > 50 anos e uma carga elevada de episódios sincopais com componente cardio-inibitória, o PMD-DDR foi superior à estratégia farmacológica na redução do número de eventos sincopais⁵⁴.

Estudos aleatorizados com ocultação da aleatorização

Os estudos aleatorizados sem ocultação indicam que o PMD poderá constituir uma intervenção com benefício em doentes selecionados. Contudo, este tipo de desenho de estudo apresenta limitações importantes e maior probabilidade de viés. Como tal, a investigação prosseguiu com recurso a estudos aleatorizados com ocultação, os quais mostraram resultados díspares, alguns dos quais favorecendo o uso de PMD (ISSUE-3, Russo et al., SPAIN), ao passo que outros não evidenciaram benefício desta intervenção (SYNPACE, VPS II).

O estudo ISSUE-3 ($n = 77$) mostrou uma redução estatisticamente significativa da recorrência de SVV cardio-inibitória em doentes com idade ≥ 40 anos e assistolia prolongada (> 3-6 segundos) que receberam um PMD-DDD ON comparativamente com o grupo PMD OFF (25% versus 57%; RR: 0,57; 95% IC: 0,40-0,74; $p = 0,04$), ao longo de dois anos de seguimento. Ainda que se tenha demonstrado eficácia nesta subpopulação de doentes com síncope, há a destacar uma recorrência de 25% de síncope no grupo com PMD ON, superior aos estudos supracitados. Os autores atribuem estes eventos a uma provável componente vasodepressora que contribui para o mecanismo de alguns dos episódios sincopais⁵⁵.

O estudo de Russo et al. ($n = 50$) incluiu somente doentes com síncope de causa cardio-inibitória com assistolia > 3 segundos, os quais foram aleatorizados para PMD-DDR com algoritmo *Closed-Loop Stimulation* (CLS) ou PMD OFF. Os doentes a receber tratamento ativo tiveram uma redução do número de episódios sincopais, comparativamente com os doentes sem tratamento ativo (2 versus 15 episódios; $p = 0,007$), ao longo de 36 meses de seguimento⁵⁶.

Recentemente, o estudo SPAIN ($n = 46$) mostrou um benefício da intervenção PMD DDD-CLS comparativamente com *sham* PMD-DDI, com uma redução em $\geq 50\%$ dos eventos, significativamente superior no primeiro grupo comparativamente com o segundo (72% versus 28%; $p = 0,017$). Ao longo do primeiro ano do estudo, os eventos sincopais foram menos frequentes nos doentes do grupo de intervenção comparativamente com o grupo *sham* [8,7% versus 45,%; *Hazard Ratio* (HR): 6,7; 95% IC: 2,3-19,8] ao longo de um seguimento médio de $22,2 \pm 5,1$ meses. No segundo ano do estudo, em que se procedeu a um cruzamento dos grupos, foi evidenciada uma recorrência de síncope em 29% dos doentes que previamente tinham recebido DDD-CLS, concomitantemente como uma redução em > 50% dos eventos sincopais em todos os doentes que previamente tinha recebido o *sham* PMD-DDI ($p = 0,0003$), achados estes que aumentam a força de evidência desta intervenção⁵⁷.

Pelo contrário, no estudo VPS II ($n = 100$) os doentes que receberam terapêutica com DDD-RDR não tiveram redução do risco cumulativo de episódios sincopais comparativamente com o grupo PMD OFF (31% versus 40%; RRR: 0,30; 95% IC: -0,33-0,63; $p = 0,14$) ao longo de seis meses de seguimento⁵⁸. Do mesmo modo, o estudo SYNPACE ($n = 29$) não mostrou diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* estudados ao fim 23,8 meses de média de seguimento quando se comparou o grupo que recebeu PMD-DDD-RDR com o grupo PMD OFF, inclusive na análise de subgrupos (síncope cardio-inibitória e síncope mista). Neste estudo, a componente cardio-inibitória foi definido como síncope reprodutível com TT concomitantemente com assistolia de três segundos ou superior ou uma FC < 60 bpm. Há a ressaltar que o TT foi positivo em 69% dos doentes apenas após administração de nitroglicerina. A assistolia foi detetada em 52% e uma resposta mista em 48% dos doentes⁵⁹.

Os resultados aparentemente discrepantes entre os estudos previamente discutidos têm sido ativamente debatidos e poderão estar relacionados com as seguintes problemáticas: (1) heterogeneidade nos critérios de inclusão da população; (2) diferenças nos desenhos dos estudos; (3) diferentes programações do PMD no braço de intervenção; ou (4) uma verdadeira ausência de benefício da intervenção com PMD no doente com SVV. Antes de mais, os estudos positivos incluíram uma população tendencialmente mais idosa, o que levanta uma questão relativamente aos diferentes mecanismos fisiopatológicos da SVV consoante a faixa etária. No estudo SYNPACE, os critérios para síncope mista foram relativamente mais alargados, abrangendo doentes com FC < 60 bpm (ao invés de < 40 bpm) durante > 10 segundos no período sincopal foram também incluídos, representando 48% dos doentes elegíveis para o estudo. Tais critérios poderão ter levado a uma inclusão de doentes com uma componente vasodepressora predominante como mecanismo fisiopatológico do seu episódio sincopal. Do mesmo modo, no estudo VPS II foram incluídos doentes com uma componente vasodepressora predominante, uma vez que a média de FC regista mais baixa foi de 53 bpm e apenas 19% dos doentes apresentaram FC < 40 bpm, contrastando com os critérios de inclusão nos estudos positivos, mais restritivos relativamente à componente cardio-inibitória.

O valor diagnóstico do TT para uma deteção precisa de componente cardio-inibitória como causa do episódio sincopal tem sido questionado⁶⁰. A evidência atual indica que a presença de uma resposta cardio-inibitória durante o TT prevê, com alta probabilidade, a síncope por assistolia e, com base nestes achados, as atuais Recomendações europeias consideram o TT como fundamental no algoritmo diagnóstico de assistolia para potencial decisão de colocação de PMD, sobretudo em doentes com idade > 40 anos e síncope recorrente cardio-inibitória²².

Os dados descritos numa meta-análise que avaliou o uso do PMD na recorrência da síncope reflexa sugerem que a evidência do seu uso é limitada nesta entidade clínica⁶¹. Ainda que a análise dos estudos sem dupla ocultação aponte para uma menor incidência de síncope com o uso de PMD, os únicos dois estudos aleatorizados e de dupla ocultação incluídos (SYNPACE e ISSUE-3) não demonstraram benefício estatisticamente significativo neste *outcome*. Os autores referem que tal discrepância pode ser o resultado do viés

Financiamento

Nenhum a declarar.

Conflitos de Interesses

Nenhum a declarar.

Conflitos de Interesses

Nenhum a declarar.

Bibliografia

- Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631–71.
- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, 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:e155–217.
- Toarta C, Mukarram M, Arcot K, et al. Syncope Prognosis Based on Emergency Department Diagnosis: A Prospective Cohort Study. *Acad Emerg Med*. 2017. SN: 1069-6563.
- Sousa P, Marques N, Faria R, et al. Syncope unit: experience of a center using diagnostic flowcharts for syncope of uncertain etiology after initial assessment. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(7–8):581–91.
- da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol*. 2014;5:471.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878–85.
- Alboni P, Alboni M. Typical vasovagal syncope as a “defense mechanism” for the heart by contrasting sympathetic overactivity. *Clin Auton Res*. 2017;27:253–61.
- Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology*. 2003;98:1250–60.
- Barón-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J*. 2002;23:483–9.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000;102:294–9.
- Rea RF, Thames MD. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:587–95.
- Nwosu EA, Rahko PS, Hanson P, et al. Hemodynamic and volumetric response of the normal left ventricle to upright tilt testing. *Am Heart J*. 1994;128:106–13.
- Yamanouchi Y, Jaalouk S, Shehadeh AA, et al. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope: an echocardiographic study. *Am Heart J*. 1996;131:73–80.
- Liu JE, Hahn RT, Stein KM, et al. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;101:777–83.
- Montebugnoli L, Montanari G. Vasovagal syncope in heart transplant patients during dental surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:666–9.
- Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient. *N Engl J Med*. 1990;322:602–4.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102:2898–906.
- Shen WK, Hammill SC, Munger TM, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:146–54.
- Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1227–30.
- Jardine DL, Wieling W, Brignole M, et al. Pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*. 2017;S1547–5271, 31434-0.
- Brignole M. Diagnosis and treatment of syncope. *Heart*. 2007;93:130–6.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;00:1–69.
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104:46–51.
- Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:351–6.
- Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, et al. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:546–52.
- Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2053–9.
- Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation*. 2002;106:1684–9.
- Sutton R. Reflex syncope: Diagnosis and treatment. *J Arrhythm*. 2017;33:545–52.
- van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1652–7.
- Lee AK, Krahn AD. Evaluation of syncope: focus on diagnosis and treatment of neurally mediated syncope. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14:725–36.
- Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation*. 1999;100:1798–801.
- Ector H, Reybrouck T, Heidbüchel H, et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21 Pt 2:193–6.
- Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace*. 2004;6:199–204.
- On YK, Park J, Huh J, et al. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:638–43.
- Tan MP, Newton JL, Chadwick TJ, et al. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study. *Europace*. 2010;12:240–6.
- Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13:1231–42.
- Yao Y, Shi R, Wong T, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:279–86.

38. Aksu T, Güler TE, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45:33–41.
39. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55:425–33.
40. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J.* 1995;130:1250–3.
41. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, 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;37:554–9.
42. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, et al. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:499–504.
43. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation.* 2006;113:1164–70.
44. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1992;70:339–42.
45. Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, et al. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Europace.* 2006;8:193–8.
46. Cohen MB, Snow JS, Grasso V, et al. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J.* 1995;130:786–90.
47. Iskos D, Dutton J, Scheinman MM, et al. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1998;82:1121–4. A9.
48. Liao Y, Li X, Zhang Y, et al. alpha-Adrenoceptor agonists for the treatment of vasovagal syncope: a meta-analysis of worldwide published data. *Acta Paediatr.* 2009;98:1194–200.
49. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology.* 2014;83:1170–7.
50. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1–9.
51. Grubb BP, Samoilo D, Kosinski D, et al. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:490–4.
52. Sutton R, Salukhe TV, Franzen-McManus AC, et al. Ivabradine in treatment of sinus tachycardia mediated vasovagal syncope. *Europace.* 2014;16:284–8.
53. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:16–20.
54. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2001;104:52–7.
55. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation.* 2012;125:2566–71.
56. Russo V, Rago A, Papa AA, et al. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart.* 2013;99:1609–13.
57. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope: The SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1720–8.
58. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003;289:2224–9.
59. Raviele A, Giada F, Menozzi C, 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;25:1741–8.
60. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:10–6.
61. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, et al. Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: A systematic review for the 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:e255–69.
62. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, et al. Preliminary observations on the use of closed-loop cardiac pacing in patients with refractory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;27:69–73.
63. Bortnik M, Occhetta E, Dell'Era G, et al. Long-term follow-up of DDDR closed-loop cardiac pacing for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012;13:242–5.
64. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, et al., INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace.* 2004;6:538–47.