

ARTIGOS ORIGINAIS

Utilização da Nitroglicerina na Fase Activa do Teste de Inclinação: Haverá Diferenças nos Idosos? [24]

ANA TERESA TIMÓTEO, MÁRIO OLIVEIRA, EDUARDO ANTUNES, NUNO PELICANO,
JOANA FELICIANO, SOFIA SILVA, RUI FERREIRA, JORGE QUININHA†

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (4): 321-330

RESUMO

Está demonstrado o papel do teste de inclinação na avaliação de doentes com síncope de causa não esclarecida, sendo utilizado como a técnica *gold standard* para o diagnóstico da síncope neurocardiogénica, em particular com o recurso a agentes provocativos farmacológicos de modo a melhorar a acuidade diagnóstica. A estimulação com nitroglicerina sub-lingual é, regra geral bem tolerada e permite aumentar a sensibilidade do teste reduzindo a sua duração. Neste sentido, tem-se verificado também o alargamento da sua aplicação em doentes idosos.

Objetivos: Avaliar, numa população referenciada por síncope de etiologia desconhecida, a utilidade do teste de inclinação com recurso a nitroglicerina sub-lingual e comparar o tipo de respostas obtidas nos doentes idosos com o dos restantes doentes. *Métodos:* Estudámos 158 doentes submetidos a teste de inclinação com utilização de nitroglicerina como agente provocativo. Foram considerados doentes com idade <65 anos (Grupo A, n=74) e ≥65 anos (Grupo B, n=84). O teste de inclinação foi efectuado segundo o protocolo “italiano”, sob monitorização contínua do electrocardiograma e da tensão arterial (Task Force Monitor; CNSystems). Foram incluídos somente doentes assintomáticos na fase passiva do teste. O teste foi considerado positivo para resposta neurocardiogénica quando houve reprodução da sintomatologia acompanhada de bradicardia e/ou hipotensão arterial e as respostas foram definidas como cardio-inibitória, vasodepressora ou mista. Uma descida gradual e paralela da tensão arterial após

ABSTRACT

Use of Nitroglycerin in the Active Phase of Tilt Testing: is There a Difference in Elderly Patients?

Introduction: The importance of tilt testing has been demonstrated in the evaluation of patients with syncope of unknown cause, and it is the gold standard technique for the diagnosis of neurocardiogenic syncope, particularly with the use of pharmacological provocative agents to improve diagnostic accuracy. Stimulation with sublingual nitroglycerin is generally well tolerated and increases test sensitivity, shortening the test duration; this also allows the test to be applied in elderly patients.

Objectives: To evaluate, in a population referred for syncope of unknown etiology, the value of tilt testing with sublingual nitroglycerin and to compare the responses obtained in elderly and younger patients.

Methods: We studied 158 patients who underwent tilt testing using nitroglycerin as a provocative agent. We compared patients aged <65 years (Group A, n=74) and ≥65 years (Group B, n=84). Tilt testing was performed according to the Italian protocol, with continuous monitoring of the electrocardiogram and blood pressure (Task Force Monitor, CNSystems). Only patients who were asymptomatic in the passive phase of the test were included. The test was considered positive for neurocardiogenic response when symptoms were reproduced with bradycardia and/or hypotension; the responses were classified as cardioinhibitory, vasodepressor or mixed. A gradual and parallel decrease in blood pressure after nitroglycerin

administração de nitroglicerina seguida de síncope foi considerada como resposta exagerada aos nitratos.

Resultados: Não se verificaram diferenças na distribuição por sexos entre os grupos. O teste de inclinação foi positivo em 57% do Grupo A e 51% do Grupo B (p=NS), tendo ocorrido resposta exagerada aos nitratos em 11% e 16%, respectivamente (p=NS). Relativamente ao tipo de respostas neurocardiogénicas, as vasodepressoras foram mais frequentes no Grupo B (53% versus 24%; p=0,001) e as mistas tendencialmente mais frequentes no Grupo A (59% versus 40%; p=0,07), sem diferenças significativas no que se refere à resposta do tipo cardio-inibitória (17% nos Grupo A versus 7% no Grupo B; p=NS).
Conclusões: Numa população com síncope de etiologia não conhecida, o teste de inclinação potenciado pela nitroglicerina: a) contribui de modo significativo para o esclarecimento diagnóstico com utilidade idêntica em idosos e nos restantes doentes. b) associa-se a maior incidência de resposta neurocardiogénica vasodepressora nos idosos embora com uma taxa semelhante de respostas exageradas aos nitratos.

Palavras-Chave

Teste de inclinação; Idosos;
Síncope de etiologia desconhecida; Nitroglicerina.

administration, followed by syncope, was considered an exaggerated response to nitrates.
Results: There were no differences in gender distribution between groups. Tilt testing was positive in 57% of group A and 51% of group B patients (p=NS), with an exaggerated response to nitrates in 11% and 16% respectively (p=NS). With regard to neurocardiogenic responses, vasodepression was more frequent in group B (53% vs. 24%; p=0.001), while a mixed response tended to be more frequent in group A (59% vs. 40%; p=0.07), with no significant difference in cardioinhibitory responses (17% in group A vs. 7% in group B; p=NS).

Conclusions: In a population with syncope of unknown origin, tilt testing potentiated with nitroglycerin: a) makes a significant contribution to clarifying diagnosis and is of equal value in both elderly and younger patients; and b) is associated with a higher incidence of neurocardiogenic vasodepressor response in the elderly, although with a similar rate of exaggerated responses to nitrates.

Key words

Tilt testing; Elderly; Syncope of unknown etiology;
Nitroglycerin.

INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução em 1986⁽¹⁾, o teste de inclinação tem vindo a ganhar importância acrescida no estudo da síncope de etiologia não esclarecida, sendo hoje o método *gold standard* no diagnóstico da síncope neurocardiogénica. Verificou-se que a introdução de uma fase de provocação farmacológica poderia melhorar a sua acuidade diagnóstica⁽²⁻⁴⁾. Assim, depois da experiência inicial com isoprenalina⁽²⁻⁴⁾, a partir de 1994 foram introduzidos os nitratos como agente provocativo⁽⁵⁾. A simplificação gradual do protocolo deste teste com recurso a nitratos de administração sub-lingual (NTG), levaram-nos ao protocolo conhecido como “italiano”, hoje, provavelmente, o mais utilizado^(6,7). Os nitratos constituem também uma mais valia no grupo de doentes idosos, tão frequentemente com doença

INTRODUCTION

Since its introduction in 1986⁽¹⁾, tilt testing has been increasingly used in the study of unexplained syncope and is now the gold standard technique for the diagnosis of neurocardiogenic syncope. It was found that protocols including pharmacological provocation improved the test's diagnostic accuracy⁽²⁻⁴⁾. After initial experiences with isoprenaline⁽²⁻⁴⁾, nitrates were introduced as the provocative agent in 1994⁽⁵⁾. The gradual simplification of the test protocol using sublingual nitroglycerin (NTG) led to the development of the Italian protocol, which is probably the most commonly used today^(6, 7). Nitrates present an added advantage in elderly patients, who frequently have coronary disease, since isoprenaline provocation reduces tilt test sensitivity in the elderly and is also poorly

coronária. A provocação com isoprenalina reduz a sensibilidade do teste de inclinação em idosos e é também mal tolerado⁽⁸⁾. Por outro lado, os idosos têm frequentemente contra-indicações absolutas e relativas para isoprenalina por comorbilidades associadas (por exemplo doença coronária, estenose aórtica significativa, hipertensão arterial não controlada). No presente estudo, foi nosso objectivo avaliar numa população de doentes com síncope de etiologia desconhecida submetidos a teste de inclinação com provocação farmacológica por NTG, quais os resultados em idosos e comparar o tipo de respostas obtido com os verificados num grupo de doentes mais jovens, analisando apenas as respostas ocorridas na fase provocativa com nitratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo de 158 doentes consecutivos com síncope de etiologia não esclarecida, 74 doentes com idade <65 anos (Grupo A, 44 ± 14 anos, entre 20 e 64 anos) e 84 doentes com ≥65 anos (Grupo B, 72 ± 8 anos, entre 65 e 91 anos), submetidos a teste de inclinação entre Julho de 2004 e Dezembro de 2005, com a fase passiva negativa, seguida de provocação farmacológica com NTG, correspondendo a 81% do total dos testes efectuados neste período. Todos os doentes apresentavam história clínica de episódios sincopais com pelo menos 1 ano. Em todos os doentes foi efectuada uma avaliação *standard* prévia que incluía observação clínica, estudo neurológico, análises laboratoriais, electrocardiograma em repouso, registo Holter de 24 horas, estudo Döppler dos troncos supra-aórticos (a doentes com idade > 45 anos), ecocardiograma e prova de isquémia miocárdica. Se após esta avaliação, a síncope fosse considerada de etiologia não esclarecida, o doente efectuava então teste de inclinação.

O exame foi realizado após consentimento informado, no período do dia compreendido entre as 12 e as 14 horas e com jejum mínimo de 4 horas. Utilizou-se uma mesa basculante automática, foi efectuada canalização de veia periférica (para administração de soro salino e eventual administração farmacológica de emergência, segundo protocolo em vigor no nosso serviço) e monitorização contínua electrocardio-

tolerated⁽⁸⁾. Moreover, the elderly often have absolute or relative contraindications for isoprenaline due to comorbidities such as coronary disease, significant aortic stenosis or uncontrolled hypertension. The aim of the present study was to evaluate a patient population with unexplained syncope undergoing tilt testing with pharmacological provocation using NTG and to compare the results in elderly patients with those in younger patients, analyzing only the responses in the provocative phase of the test.

METHODS

This was a prospective study of 158 consecutive patients with unexplained syncope, 74 of whom were aged <65 years (Group A, 44±14 years, between 20 and 64) and 84 aged ≥65 years (Group B, 72±8 years, between 65 and 91). They all underwent tilt testing between July 2004 and December 2005, with a negative passive phase followed by pharmacological provocation with NTG, accounting for 81% of the total number of tests performed during that period. All patients had a clinical history of syncope dating back at least one year. They underwent standard assessment prior to the test, which included physical examination, neurological study, laboratory tests, resting electrocardiogram, 24-hour Holter monitoring, Doppler study of the supra-aortic trunks (in patients aged >45 years), echocardiogram and myocardial ischemia test. If the syncope was considered of unknown etiology after this assessment, the patient then underwent tilt testing.

After informed consent had been obtained, the test was performed between 12 noon and 2 pm, following a minimum of four hours' fasting. An automated tilt table was used and a peripheral vein was catheterized for administration of saline solution or emergency drugs if required, in accordance with the protocol in force in our department; the patient's electrocardiogram was continuously monitored, together with blood pressure using a Task Force hemodynamic monitor (CNSystems). Patients taking beta-blockers or nitrates suspended their medication 48 hours prior to the test.

After an initial stabilization period of 30 minutes with the patient in decubitus, the table was tilted at 70° for the 20-minute passive phase,

gráfica e da tensão arterial com equipamento Task Force Haemodynamic Monitor (CNSystems). Os doentes com medicação prévia, tinham suspenso beta-bloqueante e nitratos durante 48 horas.

Após um período inicial de estabilização de 30 minutos em decúbito, procedemos à inclinação da mesa a 70° e à fase passiva do teste durante 20 minutos. Foi também efectuada massagem do seio carotídeo. Na ausência de reprodução de sintomatologia, efectuámos mais 20 minutos de teste com inclinação a 70° após administração de NTG. Utilizaram-se dosagens de 500 mcg no Grupo A (n=74). Nos doentes idosos, de acordo com um protocolo de estudo em curso, usámos 500 mcg (n=37) ou 250 mcg (n=47) de modo a avaliar a acuidade do teste de inclinação com diferentes doses de NTG. Os primeiros 37 doentes fizeram 500 mcg e os seguintes 250 mcg. No final do teste ou nos casos com reprodução da sintomatologia, retomou-se a posição de decúbito mantendo-se a monitorização até recuperação dos valores basais.

O teste de inclinação foi considerado positivo para síncope neurocardiogénica quando se verificava reprodução da sintomatologia acompanhada de bradicardia e/ou hipotensão arterial brusca. As respostas neurocardiogénicas foram definidas de acordo com a classificação proposta por Sutton⁽⁹⁾ que foi modificada recentemente⁽¹⁰⁾ (Quadro I). Não se consideraram subtipos na resposta do tipo cárdio-inibitório para efeitos do presente estudo. Para além das respostas

which included carotid sinus massage. In the absence of symptoms, NTG was administered and the test continued for a further 20 minutes at 70° tilt. A 500 mcg dose was used in Group A (n=74); in Group B, in accordance with the study protocol, 500 mcg was administered in the first 37 elderly patients and 250 mcg in the remaining 47, in order to assess the accuracy of the tilt test with different doses. At the end of the test or when symptoms were reproduced, the patient was returned to the decubitus position and monitored until recovery of baseline values.

The test was considered positive for neurocardiogenic response when symptoms were reproduced with bradycardia and/or sudden hypotension. The responses were classified according to the system proposed by Sutton⁽⁹⁾ and subsequently modified⁽¹⁰⁾ (Table I). Subtypes of cardioinhibitory response were not analyzed for the purposes of the present study. A gradual and parallel decrease in blood pressure after NTG administration followed by reproduction of symptoms was considered an exaggerated response to nitrates. Only results from the active phase of the test were analyzed for the study.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means and standard deviations and compared using the Student's t test. Discrete variables were expressed as percentages and compared using the chi-square test. A value of $p < 0.05$ was

Tabela I
Classificação das respostas neurocardiogénicas⁽⁹⁾

Tipo 1 (Mista): A frequência cardíaca desce no momento da síncope, mas a resposta ventricular não diminui para <40 bpm ou desce para <40 bpm por <10 segundos com ou sem assistolia de duração < 3 segundos. A queda tensional ocorre antes da queda da frequência cardíaca.

Tipo 2A (Cardio-inibitória sem assistolia): A frequência cardíaca desce para uma resposta ventricular <40 bpm por >10 segundos mas não ocorre assistolia por >3 segundos. A queda tensional ocorre antes da queda da frequência cardíaca.

Tipo 2B (Cardio-inibitória com assistolia): Ocorre assistolia por >3 segundos. A queda tensional coincide ou ocorre antes da queda da frequência cardíaca.

Tipo 3 (Vasodepressora): A frequência cardíaca não desce mais de 10% em relação ao seu pico no momento da síncope.

Table I
Classification of neurocardiogenic responses⁽⁹⁾

Type 1 (Mixed): Heart rate falls at the time of syncope, but the ventricular rate does not fall to less than 40 bpm or falls to less than 40 bpm for <10 seconds, with or without asystole of <3 seconds. Blood pressure falls before the heart rate falls.

Type 2A (Cardioinhibition without asystole): Heart rate falls to a ventricular rate of <40 bpm for >10 seconds but asystole of >3 seconds does not occur. Blood pressure falls before the heart rate falls.

Type 2B (Cardioinhibition with asystole): Asystole occurs for >3 seconds. Blood pressure fall coincides with or occurs before the heart rate fall.

Type 3 (Vasodepressor): Heart rate does not fall more than 10% from its peak at the time of syncope.

Tabela II
Características da população

	Grupo A (n=74)	Grupo B (n=84)	p
Sexo feminino (%)	54	57	NS
Hipertensão arterial (%)	15	30	0.04
Doença coronária (%)	0	15	0.001
Sem cardiopatia (%)	85	55	<0.001

Table II
Population characteristics

	Group A (n=74)	Group B (n=84)	p
Female (%)	54	57	NS
Hypertension (%)	15	30	0.04
Coronary disease (%)	0	15	0.001
No heart disease (%)	85	55	<0.001

Tabela III
Respostas obtidas nos jovens e idosos após provocação com nitroglicerina sub-lingual

	Grupo A (n=74)	Grupo B (n=84)	p
Resposta exagerada (%)	11	16	NS
Teste positivo (%)	57	51	NS
Vasodepressora (%)	24	53	0,001
Mista (%)	59	40	0,07
Cardio-inibitória (%)	17	7	NS

Resposta exagerada= resposta exagerada à nitroglicerina sublingual

Table III
Responses obtained in younger and elderly patients following sublingual nitroglycerin provocation

	Group A (n=74)	Group B (n=84)	p
Exaggerated response (%)	11	16	NS
Positive Test (%)	57	51	NS
Vasodepressive (%)	24	53	0.001
Mixed (%)	59	40	0.07
Cardioinhibitory (%)	17	7	NS

Exaggerated response: Exaggerated response to sublingual nitroglycerin

neurocardiogénicas, definiu-se como resposta exagerada aos nitratos uma descida gradual e paralela da tensão arterial após administração de NTG, seguida de reprodução da sintomatologia. Considerámos para o estudo a análise dos resultados da fase activa do teste.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas com média e desvio padrão e comparadas com o teste de t-Student. As variáveis discretas foram definidas como percentagens e comparadas pelo teste de χ^2 . Foi considerado significativo um valor

considered significant. The statistical program used was SPSS version 9.0 (Chicago, Illinois).

RESULTS

In the elderly group, 55% showed no evidence of underlying heart disease, as opposed to 85% in the younger group ($p<0.001$) (Table II). Thirty-one per cent were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers, 2% diuretics and 7% calcium channel blockers. There were no differences between

de $p < 0,05$. Utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 9,0 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

No grupo dos idosos, em 55% não havia evidência de cardiopatia subjacente, enquanto no grupo dos jovens, 85% não tinham cardiopatia associada ($p < 0,001$) (Quadro II). Relativamente à medicação em curso, 31% estavam medicados com inibidores do enzima de conversão da angiotensina e/ou antagonistas dos receptores da angiotensina, 2% com diuréticos e 7% com antagonistas do cálcio. Não se verificaram diferenças em termos de distribuição por sexos. Ocorreu reprodução dos sintomas em 106 doentes (67%) - 68% no Grupo A e 67% no Grupo B ($p = \text{NS}$). Não se verificaram diferenças em termos de resposta neurocardiogénica positiva e negativa em ambos os grupos. Não se registou também diferença em termos de resposta exagerada aos nitratos em ambos os grupos (Quadro III). Relativamente ao tipo de resposta nos casos positivos, no Grupo A foi mais frequente a ocorrência de resposta mista (59% versus 40%, $p = 0,07$) e no Grupo B mais frequente a ocorrência de resposta vasodepressora (53% versus 24%, $p = 0,001$). A resposta de tipo cardio-inibitória foi idêntica nos dois grupos. Não se

groups in gender distribution. Symptoms were reproduced in 106 patients (67%), 68% from Group A and 67% from Group B ($p = \text{NS}$). No significant differences were found in positive and negative neurocardiogenic response or in exaggerated response to nitrates between groups (Table III). In positive tests, a mixed response was more common in Group A (59% vs. 40%, $p = 0,07$), while vasodepression was more frequent in Group B (53% vs. 24%, $p = 0,001$). Cardioinhibitory response was similar in the two groups. No complications were observed during the tests.

Analysis of responses in the elderly group according to the NTG dose administered (500 mcg vs. 250 mcg) revealed no significant differences in demographic characteristics (73 ± 6 vs. 72 ± 9 years and 57% vs. 56% female respectively, $p = \text{NS}$), or the type of response obtained, including exaggerated response to nitrates (Table IV).

DISCUSSION

Since 1994, when Raviele et al. first described the use of nitrates as provocative agents⁽⁶⁾, various protocols have been developed, the most commonly used today being the Italian protocol (a 20-minute passive phase followed by

Tabela IV

Respostas nos doentes idosos, de acordo com a dose de nitroglicerina sub-lingual utilizada.

	Idosos 500 mcg (n=37)	Idosos 250 mcg (n=47)	p
Resposta exagerada (%)	16	15	NS
Teste positivo (%)	51	51	NS
Vasodepressora (%)	63	46	NS
Mista (%)	26	50	NS
Cardio-inibitória (%)	11	4	NS

Resposta exagerada= resposta exagerada à nitroglicerina sublingual

Table IV

Responses of elderly patients according to the dose of sublingual nitroglycerin administered

	Elderly 500 mcg (n=37)	Elderly 250 mcg (n=47)	p
Exaggerated response (%)	16	15	NS
Positive test (%)	51	51	NS
Vasodepressive (%)	63	46	NS
Mixed (%)	26	50	NS
Cardioinhibitory (%)	11	4	NS

Exaggerated response: Exaggerated response to sublingual nitroglycerin

registaram complicações durante os exames.

Na avaliação das respostas do grupo de idosos, de acordo com a dose de nitroglicerina utilizada (500 mcg vs. 250 mcg), não encontramos diferenças significativas quer em termos de dados demográficos (73 ± 6 anos vs. 72 ± 9 anos e 57% versus 56% sexo feminino, p= NS, respectivamente), quer em termos do tipo de respostas obtidas, inclusivamente na ocorrência de resposta exagerada aos nitratos (*Quadro IV*).

DISCUSSÃO

Desde 1994, aquando da descrição por Raviele da utilização dos nitratos como agente provocativo⁽⁵⁾, que têm vindo a ser descritos diversos protocolos, sendo mais utilizado o protocolo italiano (com uma fase passiva de 20 minutos e uma fase activa com nitratos de 20 minutos) devido à sua simplicidade de execução, com manutenção da especificidade e sensibilidade do teste^(6,7). Os nitratos actuam através de uma acção vasodilatadora já descrita por outros autores⁽¹¹⁻¹³⁾. No nosso protocolo, utilizámos uma adaptação do protocolo italiano⁽¹⁴⁾, particularmente no que diz respeito à canalização de via periférica e à dosagem de nitroglicerina sublingual, uma vez que noutros países é corrente a utilização de *spray* sub-lingual com 400 mcg, modalidade que não está disponível nas nossas opções de administração do fármaco. Usámos, por isso, comprimidos de nitroglicerina (500 mcg). No Grupo A foram administrados 500 mcg. Nos idosos, 37 doentes receberam 500 mcg e 47 doentes receberam 250 mcg.

Como já demonstrámos em trabalho prévio⁽¹⁵⁾, a utilização deste protocolo é muito útil no diagnóstico etiológico da síncope de etiologia não esclarecida em indivíduos idosos, permitindo alargar a aplicabilidade do teste a indivíduos com contra-indicação para isoprenalina, identificando também casos com resposta exagerada aos nitratos.

Apesar da síncope neurocardiogénica ser mais frequentemente descrita nos jovens, Del Rosso⁽¹⁶⁾ constatou que a incidência de respostas neurocardiogénicas em doentes com síncope de etiologia não esclarecida, submetidos a teste com nitratos, é idêntica nos jovens e idosos. Também Mussi⁽¹⁷⁾ identificou respostas neurocardiogénicas em 61,8% dos idosos submetidos a este teste, com uma especificidade de 98%. Na nossa

a 20-minute active phase with nitrates), since it is simple to perform and does not affect the specificity and sensitivity of the test^(6,7). Nitrates have a vasodilator action as described elsewhere⁽¹¹⁻¹³⁾. We used a modified version of the Italian protocol⁽¹⁴⁾, particularly in terms of peripheral vein catheterization and the dose of sublingual nitroglycerin administered, since a 400 mcg sublingual spray, normally used in other countries, is not a form of delivery that is among our options for administering the drug. We therefore used 500 mcg tablets, with Group A receiving 500 mcg, and 37 patients receiving 500 mcg and 47 receiving 250 mcg in the elderly group.

As we demonstrated in a previous study⁽¹⁵⁾, this protocol is useful in diagnosing the etiology of unexplained syncope in the elderly, as it enables the test to be performed in individuals with contraindication for isoprenaline and also identifies cases with an exaggerated response to nitrates.

Although neurocardiogenic syncope is more commonly found in younger patients, Del Rosso et al.⁽¹⁶⁾ found that the incidence of neurocardiogenic responses in patients with unexplained syncope undergoing tilt testing with nitrates was similar in younger and older patients. Mussi et al.⁽¹⁷⁾ also detected neurocardiogenic responses in 61.8% of elderly patients undergoing this test, with a specificity of 98%. In our population, the rate of positive tests for neurocardiogenic response was 57% in the younger group and 51% in the elderly group, slightly lower than those reported by other authors, since our study did not analyze passive phase results; however, these represented only around 10-20% of the positive results in the above studies^(16,17). In previous studies, mixed and vasodepressor responses were more common in the elderly and cardioinhibitory responses more frequent in younger patients^(5, 6, 16, 18, 19). In our population, vasodepressor responses were in fact more common in the elderly and mixed responses more frequent in the other patients, and while cardioinhibitory responses were proportionally more common in the younger patients, the difference did not reach statistical significance. Similar results to ours were obtained by Kurbaan et al.⁽²⁰⁾ and Kochiadakis et al.⁽²¹⁾. The latter performed a detailed study of autonomic activity during tilt testing and concluded that autonomic

população, a taxa de testes positivos para resposta neurcardiogénica foi de 57% nos jovens e 51% nos idosos, um pouco mais baixas do que as descritas pelos outros autores, porque neste trabalho não estamos a analisar os resultados da fase passiva, que no entanto representam apenas cerca de 10-20% dos resultados positivos naqueles estudos^(16,17). Em estudos prévios, as respostas mistas e vasodepressoras foram mais frequentes nos idosos e as cárdio-inibitórias mais frequentes nos jovens^(5,6,16,18,19). Na nossa população, a resposta vasodepressora foi de facto mais frequente nos idosos e as respostas mistas mais frequentes nos restantes doentes, mas a resposta cárdio-inibitória, apesar de proporcionalmente ser mais frequente nos jovens, não atingiu significado estatístico. Resultados idênticos aos nossos foram obtidos por Kurbaan⁽²⁰⁾ e Kochiadakis⁽²¹⁾. Este último autor, efectuou um estudo detalhado da actividade autónoma e concluiu que o comportamento do sistema nervoso autónomo durante o teste de inclinação é idêntico nos idosos e nos jovens, sugerindo que o mecanismo para a síncope vaso-vagal será, basicamente, o mesmo em ambos os grupos. No entanto, enquanto a suspensão simpática em resposta à inclinação esteve presente em ambos os grupos, esta foi maior nos doentes idosos, o que pode explicar a subsequente vasodilatação nestes doentes. Por outro lado, a activação do sistema parassimpático nos doentes idosos, imediatamente antes da síncope, ocorreu em menor grau do que nos jovens, o que pode justificar a ausência de bradicardia exagerada nos idosos. Também num estudo de Lipsitz⁽²²⁾ sugerem-se diversos mecanismos para as diferentes respostas entre idosos e jovens, nomeadamente a redução da resposta beta-adrenérgica, do tónus cardíaco vagal, da sensibilidade dos barorreceptores e da atenuação dos reflexos vasodepressores com origem no coração enviados pelas fibras C vagais aferentes no idoso, verificando-se que a resposta de aumento da frequência cardíaca com o ortostatismo, os esforços e a tosse estariam diminuídas. Por outro lado, o envelhecimento conduz também a limitações da capacidade renal de conservar sódio quando o seu consumo é reduzido e diminuição das respostas à renina e aldosterona plasmáticas, com dificuldade da manutenção do balanço do fluído extra-celular⁽²³⁾. Assim, podemos explicar as diferenças encontradas em termos de respostas neurocardio-

nervous system behavior was similar in older and younger patients, suggesting that the mechanism responsible for vasovagal syncope was basically the same in both groups. Nevertheless, although reduction of sympathetic activity in response to tilting was observed in both groups, it was greater in elderly patients, which may explain the subsequent vasodilation in these patients. On the other hand, parasympathetic system activation immediately prior to syncope occurred less in elderly patients than in younger ones, which may explain the absence of marked bradycardia in the elderly. A study by Lipsitz et al.⁽²²⁾ suggested various mechanisms for the differences in responses between elderly and younger subjects, including decreases in beta-adrenergic responsiveness, cardiac vagal tone and baroreceptor sensitivity and weakening of the heart's vasodepressor reflex triggered by afferent vagal C-fibers in the elderly, with the increased heart rate response to upright posture, exercise or cough being diminished. At the same time, aging also decreases renal sodium retention when sodium intake is low, as well as weakening the response to plasma renin and aldosterone, resulting in extracellular fluid imbalances⁽²³⁾. This could explain the differences found in neurocardiogenic responses between elderly and younger patients. It should be remembered that the elderly present a higher prevalence of ischemic and hypertensive heart disease, as well as more systemic pathologies, which could affect their responses during tilt testing.

An exaggerated response to nitrates, of particular importance in patients with coronary disease and medicated with nitrates, can be detected by this test. In studies by Raviele et al.⁽⁵⁾, Del Rosso et al.⁽¹⁶⁾, Ammirati et al.⁽²⁴⁾ and Aerts et al.⁽²⁵⁾, the rates of this response ranged between 4 and 11%, which are not negligible, and appear to be more common in the elderly (11% vs. 1% in younger patients, according to Del Rosso). Interestingly, in our study population, though the rate was proportionally higher in the elderly (16% vs. 11%), the difference did not reach statistical significance, and the rate in the group of younger patients was considerably higher than that reported by Del Rosso, whose groups had comparable mean ages to those in our study. It may at first appear that this difference was influenced by the dose of nitroglycerin used, which was higher than in Del Rosso's studies.

gênicas entre idosos e jovens. É importante não esquecer que a população idosa apresenta maior prevalência de doença cardíaca nomeadamente isquêmica e hipertensiva, bem como mais patologia sistémica que não deverá ser esquecida e poderá ter influência nas respostas durante o teste de inclinação.

Também a resposta exagerada aos nitratos, aspecto que é importante relacionar em particular nos doentes com doença coronária e medicados com nitratos, pode ser diagnosticada e identificada por este teste. Nos estudos de Raviele⁽⁵⁾, Del Rosso⁽¹⁶⁾, Ammirati⁽²⁴⁾ e Aerts⁽²⁵⁾, a taxa de respostas exageradas aos nitratos variou entre 4 e 11%, valores estes que não são negligenciáveis e que parecem ser mais frequentes nos idosos (11% nos idosos e 1 % nos jovens, segundo Del Rosso). Curiosamente, na população que estudámos, apesar de ter sido proporcionalmente mais elevada nos idosos (16% *versus* 11%), este valor não mostrou diferença estatisticamente significativa e a taxa de resposta exagerada aos nitratos no grupo dos mais jovens foi claramente superior ao descrito por Del Rosso (com idades médias para cada grupo idênticas ao do nosso estudo). À partida poderia pensar-se que a diferença dos resultados seria influenciada pela dose de nitroglicerina utilizada (superior à dos estudos de Del Rosso). No entanto, analisando em particular o grupo dos idosos, este efeito não se fez sentir para diferentes dosagens, pelo que não é de esperar que esta diferença se manifeste nos mais jovens.

As limitações do nosso estudo prendem-se com a amostra analisada, que apesar do número relevante de doentes não permite uma subdivisão em mais grupos com dimensão adequada. Nomeadamente, o grupo mais jovem representa uma ampla faixa etária (dos 20 aos 64 anos) que poderá ter influenciado os resultados. A divisão em grupos etários mais estreitos poderá contribuir para obter informação importante. Outro aspecto a considerar, tem a ver com a hipertensão arterial e doença coronária associadas, que foi maior no grupo dos idosos, sendo possível que mecanismos associados à cardiopatia subjacente bem como a medicação concomitante possam ter contribuído para evidenciar algumas das respostas obtidas. No entanto, nesta população foram suspensos os beta-bloqueantes e os nitratos. Outros fármacos que potencialmente poderão interferir nas

However, on analysis of the elderly group, no difference was found between the different doses used, and so it is unlikely this had any effect in the younger patients.

One of the limitations of the present study is related to the sample size; while there were a reasonable number of patients, it was not possible to divide them into more groups of an appropriate size. In particular, the younger group represented a wide range of ages (20 to 64 years), which may have affected the results, and dividing subjects into narrower age-groups may provide important information. Another point to note is that associated hypertension and/or coronary disease were more prevalent in the elderly group, and mechanisms linked to underlying heart disease and concomitant medication may have contributed to some of the responses obtained. However, beta-blockers and nitrates were suspended in our population, and other drugs such as diuretics that could affect responses were being used in only a small percentage of patients; moreover, administration of saline solution during the passive phase would have re-established water-electrolyte balance before the tilt phase. Finally, the doses of nitroglycerin used in this study were different from those administered in other studies, which may have affected the number of exaggerated responses to nitrates.

CONCLUSIONS

The results demonstrate that tilt testing potentiated with nitrates is equally useful in elderly and younger patients, with similar diagnostic accuracy in all age-groups. The study was also able to determine the different types of response observed in elderly and other patients with syncope of unknown etiology, as well as the frequency of exaggerated responses to nitrates, a sometimes neglected cause of syncope.

respostas, como por exemplo os diuréticos, estavam a ser utilizados em percentagem reduzida de doentes e a administração de soro salino na fase de decúbito restabeleceria o equilíbrio hidro-salino antes da inclinação do doente. Finalmente, as dosagens de nitroglicerina utilizadas neste estudo são também diferentes das apresentadas por outros grupos, facto que pode modificar o número de respostas exageradas aos nitratos.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos, demonstram que o teste de inclinação com provocação pelos nitratos é igualmente útil em idosos e indivíduos mais jovens. Deste modo, este tipo de protocolo pode-

-se aplicar a todos os grupos etários com acuidade diagnóstica semelhante. Este estudo estabelece também os diferentes tipos de resposta que ocorrem nos idosos e restantes doentes com síncope de etiologia não esclarecida e permite definir a importância das respostas exageradas aos nitratos, uma causa de síncope nem sempre considerada.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANA TERESA TIMÓTEO

Av. Miguel Torga, nº 27

Edifício C, 9ºA

1070-183 Lisboa

E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352-5.
- 2 - Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-51.
- 3 - Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-6.
- 4 - Natale A, Aktar M, Jazeyeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92: 54-8.
- 5 - Raviele SA, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sub-lingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267-72.
- 6 - Del Rosso AD, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.
- 7 - Natale A, Sra J, Akhtan M, et al. Use of sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.
- 8 - Barón-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, et al. Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing. *Europace* 2001; 3: 136-40.
- 9 - Sutton R, Peterson M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992; 2: 180-3.
- 10 - Brignoli M, Menozzi C, Del Rosso A, 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. *Europace* 2000; 2: 66-76.
- 11 - Fung HL, Cheng SJ, Bauer JA, et al. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol* 1992; 70: 4B-10B.
- 12 - Aerts AJJ, Dendale P. Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature. *Pacing Clin Electroph* 2003; 26: 1528-37.
- 13 - Noll G, Wenzel RR, de Marchi S, et al. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation* 1997; 95: 2286-92.
- 14 - Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. "The Italian Protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2: 339-42.
- 15 - Timoteo AT, Oliveira MM, Antunes E, et al. Tilt test in elderly patients with syncope of unknown etiology: experience with pharmacological stimulation with nitroglycerin. *Rev Port Cardio* 2005; 24: 945 - 53.
- 16 - Del Rosso A, Ungar A, Bartoli P, et al. Usefulness and safety of shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual glyceryl trinitrate in older patients with recurrent unexplained syncope. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1324-8.
- 17 - Mussi C, Tolve I, Foroni M, et al. Specificity and total positive rate of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in older patients with unexplained syncope. *Aging* 2001; 13: 105-11.
- 18 - Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ, et al. Usefulness of tilt test induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 665-70.
- 19 - Kappor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. *Am Intern Med* 1992; 116: 358-63.
- 20 - Kurbaan AS, Bowker TJ, Wijsekera N, et al. Age and hemodynamic response to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1004-7.
- 21 - Kochiadakis GE, Papadimitriou EA, Marketou ME, et al. Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope: is there any difference between young and older patients? *Pacing Clin Electroph* 2004; 27: 1371-7.
- 22 - Lipsitz LA, Marks ER, Koestner J, Jonsson PV, Wei JY. Reduced susceptibility to syncope during postural tilt in old age. Is beta-blockade protective? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2709-12.
- 23 - Rowe JW. Aging and renal function. *Ann Rev Geront Geriatr* 1980; 1: 161-79.
- 24 - Ammirati F, Lolivicchi F, Biffi A, et al. 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: 671-6.
- 25 - Aerts A, Dendale P, Stroble G, et al. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133: 504-9.