

# Incidência de “Falsos-positivos” em Idosos com Fibrilhação Auricular Paroxística Submetidos a Teste de Inclinação [97]

MÁRIO MARTINS OLIVEIRA, JOANA FELICIANO, ANA TERESA TIMÓTEO, NOGUEIRA DA SILVA, EDUARDO ANTUNES, SOFIA SILVA, SANDRA ALVES, LUÍS SILVA-CARVALHO, RUI FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Marta Hospital, Lisboa, Portugal  
Instituto de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (11): 1383-1394

## RESUMO

O sistema nervoso autónomo é reconhecido como desempenhando um papel importante na modulação dos mecanismos fisiopatológicos da fibrilhação auricular paroxística (FAP). No entanto, o padrão clínico da FAP “mediada pelo vago” tem sido descrito sobretudo em jovens sem cardiopatia. As respostas neurocardiogénicas que ocorrem durante o stress ortostático são atribuídas a reflexos autonómicos com predomínio da activação vasovagal.

*Objectivo:* avaliar numa população de idosos com FAP, qual a susceptibilidade para desencadear mecanismos reflexos associados a síncope neurocardiogénica.

*População e Métodos:* estudámos os resultados do teste de inclinação passivo (TT) em 34 doentes (D) com  $\geq 65$  anos (62% do sexo feminino,  $72 \pm 7$  anos), referenciados por FAP ( $\geq 1$  ano de episódios recorrentes) (grupo FAP), comparados com 34D da mesma faixa etária (53% do sexo feminino,  $74 \pm 6$  anos), avaliados no contexto de investigação etiológica de síncope de repetição (grupo Sc). Em 19D do grupo FAP não havia evidência de cardiopatia subjacente, 11D tinham história de hipertensão arterial, com dilatação auricular esquerda ligeira ( $\leq 45$  mm) e 4D tinham o diagnóstico de doença das coronárias, sem enfarte do miocárdio prévio, submetidos a revascularização miocárdica e com prova de isquemia negativa. Nenhum caso apresentava diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva ou antecedentes de síncope. No

## ABSTRACT

### False Positive Responses to Head-up Tilt Testing in Elderly Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

The autonomic nervous system (ANS) plays a role as a modulator in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation (PAF). The clinical pattern of vagally mediated PAF has been observed mainly in young patients. Neurocardiogenic responses during orthostatic stress are related to autonomic reflexes in which the vagal influence predominates.

*Aim:* To evaluate the susceptibility of elderly patients with PAF to activation of vasovagal syncope mechanisms.

*Methods:* We performed passive head-up tilt testing (HUT) in 34 patients (62% women, aged  $72 \pm 7$  years), with  $\geq 1$  year of clinical history of PAF - 19 without structural heart disease, 11 with hypertensive heart disease and 4 with coronary artery disease (who had no previous myocardial infarction, had undergone myocardial revascularization, and had no documented ischemia) (PAF group), and compared the results with those obtained in a group of 34 age-matched patients (53% women, aged  $74 \pm 6$  years), who underwent HUT due to recurrent syncope (Sc group). In this group, 21 had no documented heart disease and none had a clinical history of AF. There was no diabetes, congestive heart failure or syncope in the PAF group. After a supine resting period, the subjects were tilted at  $70^\circ$  for 20 minutes while in sinus rhythm. No

grupo Sc, 21D não apresentavam cardiopatia associada ( $p=NS$ ) e não havia história clínica de FA. Efectuámos TT a 70°, enquanto em ritmo sinusal, durante 20 minutos, após período de repouso em posição supina, sem recurso a agentes provocativos. Obteve-se monitorização contínua electrocardiográfica e da pressão arterial (PA) (*Task Force Monitor, CNSystems*). O TT foi considerado positivo quando ocorreu síncope/pré-síncope com bradicardia e/ou hipotensão arterial, e as respostas classificadas como cardioinibitória, vasodepressora ou mista. Considerou-se hipotensão ortostática a queda da PA sistólica  $>20$  mmHg ou da PA diastólica  $>10$  mmHg nos primeiros 3 minutos de ortostatismo.

**Resultados:** Ocorreram respostas positivas em 7D (vasodepressora em 5D e mista em 2D) - 20,5% do total e 26,3% do grupo sem cardiopatia - do grupo FAp, e em 8D (vasodepressora em 6D e mista em 2D) do grupo Sc ( $p=NS$ ). Em 3D do grupo FAp (num caso imediatamente após síncope vasodepressora), registaram-se períodos auto-limitados de FA (duração de 15 a 33 segundos) durante o TT. Não houve diferenças estatisticamente significativas para a distribuição por sexo, idade e cardiopatia subjacente. Nenhum D apresentou síncope neurocardiogénica cardioinibitória ou hipotensão ortostática.

**Conclusão:** Em idosos com FAp, regista-se um número significativo de falsos positivos durante a fase passiva do TT, traduzindo uma provável hiperreactividade vasovagal apesar da faixa etária. Estes dados podem contribuir para a compreensão dos mecanismos autonómicos e alterações subjacentes à FAp.

#### Palavras-Chave

Fibrilhação auricular paroxística; Sistema nervoso autónomo; Teste de mesa basculante; Síncope neurocardiogénica

provocative agents were used to complement the HUT. ECG and blood pressure were continuously monitored (Task Force Monitor, CNSystems). The test was considered positive when syncope or presyncope occurred with bradycardia and/or arterial hypotension. Abnormal responses were classified as cardioinhibitory, vasodepressor or mixed.

**Results:** HUT was positive in seven patients of the PAF group - vasodepressor response in five and mixed in two (20.5% of the total; 26.3% of those without heart disease) - and in eight patients (vasodepressor in six and mixed in two) of the Sc group ( $p=NS$ ). During HUT, three patients of the PAF group had short periods of self-limited PAF (in one, after vasodepressor syncope). There were no differences in gender distribution, age or heart disease. No cardioinhibitory responses or orthostatic hypotension were observed.

**Conclusion:** In elderly patients with PAF, a significant number of false positive results during passive HUT may be expected, suggesting increased vasovagal reactions despite aging. This suggests that ANS imbalances may be observed in this population.

#### Key words

Paroxysmal atrial fibrillation; Autonomic nervous system; Head-up tilt; Neurocardiogenic syncope

## INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a perturbação persistente do ritmo cardíaco mais comum na prática clínica. A sua prevalência aumenta com a idade, variando entre 0,5% na população geral e 5% acima dos 65 anos de idade, com

## INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac rhythm disturbance in clinical practice. Its prevalence increases with age, ranging from 0.5% in the general population to 5% in those aged over 65, and has adverse

impacto desfavorável na qualidade de vida, morbidade e mortalidade<sup>(1-5)</sup>. Em registos europeus recentes, envolvendo largos milhares de doentes, a idade média da população estudada foi superior a 65 anos sendo a hipertensão arterial a patologia mais frequentemente associada à FA<sup>(2,5-7)</sup>. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao início e manutenção da FA permanece um desafio, estando por esclarecer qual a sequência de fenómenos responsáveis pelos episódios recorrentes de FA. Estima-se que a FA paroxística (FAp) represente entre 25-62% dos casos de FA tratados no âmbito dos cuidados primários de saúde e em ambiente hospitalar<sup>(6,8)</sup>.

A contribuição relativa das principais teorias associadas à FA, a relacionada com a origem focal e a hipótese dos múltiplos circuitos de reentrada, permanece por esclarecer<sup>(6,7)</sup>. O sistema nervoso autónomo (SNA) tem sido reconhecido como um importante modulador na fisiopatologia da FA, encontrando-se muitas vezes associado à recorrência de episódios paroxísticos<sup>(9-11)</sup>. A estimulação vagal interfere significativamente em propriedades electrofisiológicas relacionadas com vulnerabilidade para a FA, como a velocidade de condução, a duração do potencial de acção e a refractariedade no tecido auricular, criando condições para o aparecimento de arritmias auriculares. Flutuações bruscas da actividade autonómica podem ser determinantes na ocorrência de FAp, estando descritas, por diversos autores, alterações significativas do tónus simpático e/ou vagal precedendo episódios de FA<sup>(9,11,12)</sup>. No entanto, o padrão clínico da FAp “mediada pelo vago” tem sido descrito sobretudo em adultos jovens, sem cardiopatia associada<sup>(10,13)</sup>. Por outro lado, também as respostas neurocardiogénicas que ocorrem durante o *stress* ortostático são atribuídas a reflexos autonómicos com predomínio da activação vasovagal, estando demonstrado, com recurso a análise espectral dos intervalos RR, o aumento da influência vagal na síncope induzida durante o teste de inclinação<sup>(14)</sup>. É escassa a informação relativa à incidência “falsos-positivos”, condicionando síncope vasovagais, em doentes com FAp. No presente estudo, utilizámos o teste de inclinação passivo (IT) para avaliar a susceptibilidade para a indução de síncope associada a mecanismos neurocardiogénicos em idosos com FAp.

effects on quality of life, morbidity and mortality<sup>(1-5)</sup>. In recent European registries including many thousands of patients, the mean age of the population studied was over 65, and hypertension was the pathology most frequently associated with AF<sup>(2, 5-7)</sup>. Understanding the pathophysiological mechanisms underlying the onset and maintenance of AF is a challenge, and the sequence of phenomena responsible for recurrent episodes of AF is poorly understood. It is estimated that paroxysmal AF (PAF) accounts for 25-62% of cases of AF treated in primary health care and hospital environments<sup>(6,8)</sup>.

The relative contributions of the main mechanisms thought to be behind AF - focal origin and multiple reentry circuits - have yet to be determined<sup>(6,7)</sup>. The autonomic nervous system (ANS) is known to be an important modulator in the pathogenesis of AF, and is often associated with recurrent paroxysmal episodes<sup>(9-11)</sup>. Vagal stimulation significantly affects the electrophysiological properties associated with susceptibility to AF, such as conduction velocity, action potential duration and atrial refractoriness, creating the conditions for atrial arrhythmias. Sudden fluctuations in autonomic activity can be a determining factor in PAF, various authors having described significant alterations in sympathetic and/or vagal tone prior to episodes of AF<sup>(9, 11, 12)</sup>. However, the clinical pattern of vagally mediated PAF has been observed mainly in young adults without associated heart disease<sup>(10,13)</sup>. At the same time, neurocardiogenic responses during orthostatic stress are related to autonomic reflexes in which the vagal influence predominates, and increased vagal activity in tilt-induced syncope has been demonstrated through spectral analysis of RR intervals<sup>(14)</sup>. There is little information on the incidence of false positive responses leading to vasovagal syncope in patients with PAF. In the present study, we used passive head-up tilt testing (HUT) to evaluate the susceptibility of elderly patients with PAF to induction of syncope related to activation of vasovagal syncope mechanisms.

## METHODS

The study included 34 patients aged  $\geq 65$  years ( $72 \pm 7$  years, 62% female) with a clinical history of PAF ( $\geq 1$  symptomatic episode/month,

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

O estudo incluiu 34 doentes com idade igual ou superior a 65 anos ( $72 \pm 7$  anos, 62% do sexo feminino) e história clínica de FAp ( $\geq 1$  episódio sintomático/mês; duração da história clínica de 12-60 meses). Considerámos como grupo controlo 34 doentes consecutivos da mesma faixa etária ( $74 \pm 6$  anos, 53% do sexo feminino), submetidos a TT, sem agentes provocativos, para estudo etiológico de síncope recorrentes.

A FAp estava documentada em electrocardiogramas e registo(s) de Holter e foi considerada “idiopática” após exclusão de doença cardiovascular em avaliação clínica, ecocardiográfica e prova de isquémia miocárdica. Assim, em 19 doentes não havia evidência de cardiopatia subjacente, 11 tinham diagnóstico de hipertensão arterial (com dilatação auricular esquerda ligeira;  $\leq 45$  mm no ecocardiograma modo-M) e 4 de doença das coronárias, sem enfarte do miocárdio prévio, submetidos a revascularização miocárdica e com prova de isquemia negativa. Foram excluídos do estudo os doentes com características clínicas da FAp sugerindo predomínio vagal, nomeadamente com episódios nocturnos ou em repouso, ocorrendo no período pós-prandial ou, se informação disponível, quando precedidos por bradicardia sinusal. Nenhum dos indivíduos tinha diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva ou antecedentes de síncope. No grupo controlo, 21 doentes não apresentavam cardiopatia associada e não havia história clínica de FA. Nos doentes com hipertensão arterial manteve-se a terapêutica antihipertensiva, com excepção para os beta-bloqueantes. Foram excluídos do estudo doentes portadores de *pacemaker*. Antes do TT, os antiarrítmicos foram suspensos no período correspondente a  $\geq 5$  semi-vidas. Nos casos sob amiodarona, o TT foi efectuado 1 mês após substituição do fármaco por outro antiarrítmico. No dia da realização do TT, não foi permitido o consumo de álcool, tabaco ou substâncias com propriedades anticolinérgicas. O TT decorreu no período compreendido entre as 12 e as 14 horas, após 4 horas de jejum, em ambiente calmo, com controlo de temperatura e humidade, sem recurso a cateterização venosa. Todos os participantes se encontravam em ritmo sinusal aquando da realização do TT. Os testes foram efectuados após aprovação pela Comissão de Ética do Hospital de

over a period of 12-60 months), and a control group of 34 consecutive age-matched patients ( $74 \pm 6$  years, 53% female) undergoing HUT, without provocative agents, to study the etiology of recurrent syncope.

PAF was documented by electrocardiography and Holter monitoring and was considered idiopathic if cardiovascular disease was excluded by clinical and echocardiographic assessment and myocardial ischemia testing. Nineteen patients had no evidence of structural heart disease, 11 had hypertension with mild left atrial dilatation ( $\leq 45$  mm on M-mode echocardiogram) and four had coronary artery disease (who had no previous myocardial infarction, had undergone myocardial revascularization, and had no documented ischemia). Patients with clinical characteristics of PAF suggesting vagal predominance, namely episodes at night or at rest, post-prandial, or preceded by documented sinus bradycardia, were excluded from the study. None of the PAF group had diabetes, congestive heart failure or a history of syncope. In the control group, 21 patients had no associated heart disease and none had a clinical history of AF. In patients with hypertension, antihypertensive therapy was maintained with the exception of beta-blockers. Patients with pacemakers were excluded. Antiarrhythmics were discontinued for at least five half-lives prior to HUT. In the case of amiodarone, HUT was performed one month after this drug was replaced by a different antiarrhythmic. On the day of testing, patients were instructed not to consume alcohol, tobacco or substances with anticholinergic properties. HUT was performed between 12 and 2 pm after four hours of fasting, in a calm environment with controlled temperature and humidity, and without intravenous cannulation. All patients were in sinus rhythm at the time of testing. The tests were carried out following approval from the Ethics Committee of Hospital de Santa Marta and with the informed consent of the participants.

### Tilt test protocol

The subjects were placed on an automated tilt table with foot plate support and secured with straps to prevent falls in the event of dizziness or syncope. Following an initial 15-minute stabilization phase with patients in the supine position, the table was tilted at a constant speed, reaching  $70^\circ$  in 15 seconds. A 20-minute period

Santa Marta e depois da obtenção de consentimento informado.

### Protocolo do Teste de Inclinação

Os indivíduos foram colocados numa mesa basculante automática, com uma placa de suporte para os membros inferiores e seguros com faixas para impedir a queda em caso de tonturas ou síncope. Após uma fase inicial de estabilização com duração de 15 minutos, em posição supina, procedeu-se à inclinação progressiva da mesa a uma velocidade constante, atingindo 70° em 15 segundos. Foi considerada para análise do estudo a fase de 20 minutos de ortostatismo passivo sem recurso a fármacos provocativos. A monitorização contínua electrocardiográfica e da pressão arterial (PA) foi obtida com equipamento Task Force Monitor (CNSystems, Graz, Áustria). O TT foi considerado positivo quando ocorreu síncope/pré-síncope com bradicardia e/ou hipotensão arterial, e as respostas classificadas como cardioinibitória (frequência cardíaca <40 bpm ou assistolia >3 segundos com queda da PA), vasodepressora (queda rápida da PA e diminuição da frequência cardíaca inferior a 10% da frequência cardíaca máxima monitorizada) ou mista (queda da PA e redução da frequência cardíaca para valores >40 bpm, <40bpm durante <10 segundos ou com assistolia <3 segundos). Considerou-se hipotensão ortostática a queda da PA sistólica >20 mmHg ou da PA diastólica >10 mmHg nos primeiros 3 minutos de ortostatismo.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas sob a forma de média±desvio padrão e as variáveis categóricas expressas em frequências e percentagens. As comparações para as variáveis contínuas foram efectuadas pelo teste t de Student. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste de  $\chi^2$ . Considerámos estatisticamente significativos os resultados com valor <0.05. O programa estatístico utilizado foi o GraphPAD Instruments (GraphPad Software, Inc., California, USA).

## RESULTADOS

### Características da população

O Quadro I mostra as características clínicas da população e compara o grupo da FAp com o grupo controlo. Os doentes com FAp apresentavam

of passive orthostatism, without use of provocative agents, was used in the analysis. Continuous electrocardiographic and blood pressure (BP) monitoring was carried out using a Task Force Monitor (CNSystems, Graz, Austria). The test was considered positive when syncope or presyncope occurred with bradycardia and/or hypotension, and the responses were classified as cardioinhibitory (heart rate [HR] <40 bpm or asystole >3 seconds with fall in BP), vasodepressor (rapid BP fall and HR decrease of less than 10% of maximum monitored HR), or mixed (BP fall and HR decrease to >40 bpm, HR <40 bpm for <10 seconds, or asystole <3 seconds). Orthostatic hypotension was diagnosed on the basis of a fall in systolic BP of >20 mmHg or in diastolic BP of >10 mmHg within three minutes of orthostatism.

### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means  $\pm$  standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Continuous variables were compared using the Student's t test, and categorical variables by the chi-square test. Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. The statistical program used was GraphPad Instruments (GraphPad Software, Inc., California, USA).

## RESULTS

### Population characteristics

Table I gives the clinical characteristics of both the PAF and control groups. The patients with PAF showed a slightly lower baseline heart rate than the group with a history of syncope, but there were no significant differences in gender distribution, associated heart disease or systolic and diastolic BP.

### Tilt test

BP values in the supine position and during the stabilization phase of orthostatism were similar in the two groups (Table II). The PAF group had lower HR immediately before tilting and in the first minute of passive orthostatism. The test was positive in seven patients of the PAF group (20.5% of the total and 26.3% of those with idiopathic AF) and in eight patients of the control group (23.5% of the total and 28.5% of those

uma frequência cardíaca basal tendencialmente mais baixa que o grupo com história clínica de síncope, sem diferenças significativas relativamente à distribuição por sexos, presença de cardiopatia associada e valores da PA sistólica e diastólica.

### Teste de Inclinação

Os níveis de PA na posição supina e na fase de adaptação ao ortostatismo foram semelhantes nos dois grupos (*Quadro II*). Relativamente à frequência cardíaca, registaram-se valores mais baixos no grupo da FAp, imediatamente antes da elevação da mesa basculante e no primeiro minuto de ortostatismo passivo. O TT foi positivo em 7 doentes do grupo da FAp (20,5% do total e 26,3% do grupo com FA idiopática) e em 8 doentes do grupo de controlo (23,5% do total e 28,5% do grupo sem cardiopatia subjacente) (p=NS). As respostas neurocardiogénicas obtidas foram do tipo vasodressora em 71,4% e mista em 28,6%, e do tipo vasodressora em 75% e mista em 25% dos casos, no grupo da FAp e no grupo com história de síncope, respectivamente (p=NS) (*Figura 1*). Nenhum doente apresentou resposta cardioinibitória ou hipotensão ortostática. O tempo decorrido até à síncope/pré-síncope foi semelhante nos dois grupos (15,8±8 vs 16±9 minutos, grupo FAp e grupo controlo, respectivamente; p=NS). Em 3 casos do grupo com FAp (8,8%), registaram-se períodos auto-limitados de FA durante o TT, com duração variando entre 15 e 33 segundos. A *Figura 2* mostra o registo dum episódio de FA que ocorreu imediatamente após síncope neurocardiogénica mista. Nos outros dois casos com FA não ocorreu síncope durante o TT.

without structural heart disease) (p=NS). The neurocardiogenic responses obtained in the PAF group were vasodressor in 71.4% and mixed in 28.6%, while in the syncope group they were vasodressor in 75% and mixed in 25% (p=NS) (*Figure 1*). No patient presented a cardioinhibitory response or orthostatic hypotension. The time elapsed before occurrence of syncope or presyncope was similar in the two groups (15.8±8 vs. 16±9 minutes respectively for the PAF and control group; p=NS). During HUT, three patients of the PAF group (8.8%) had periods of self-limited AF lasting between 15 and 33 seconds. *Figure 2* shows the tracing for an episode of AF that occurred immediately after mixed-type neurocardiogenic syncope. Syncope did not occur during the test in the other two cases of AF.

### DISCUSSION

This study shows that in a selected population of elderly patients with PAF but no clinical history of syncope, the rate of neurocardiogenic responses during head-up tilt testing, performed in sinus rhythm without provocative agents, is similar to that observed in an elderly population with no history of AF undergoing the same HUT protocol for etiological study of recurrent syncope.

The recording of PAF episodes associated with vasovagal syncope has contributed to the debate on the ANS alterations linked to spontaneous onset of AF<sup>(13, 15-17)</sup>. Significant

*Quadro I. Características clínicas dos doentes do estudo*

*Table I. Clinical characteristics of the study population*

Características	Characteristic	grupo FAp PAF group (n=34)	grupo Síncope Syncope group (n=34)	p
Idade, anos	Age, years	72±7	74±6	NS
Sexo feminino	Female	62%	53%	NS
Cardiopatia associada	Associated heart disease	56%	62%	NS
FC basal, bpm	Baseline HR, bpm	68±10	74±10	0,05
PA sistólica basal, mmHg	Baseline systolic BP, mmHg	127±15	129±13	NS
PA diastólica basal, mmHg	Baseline diastolic BP, mmHg	81±11	80±14	NS

\* Dados expressos com ±= média±desvio padrão; FC=frequência cardíaca.bpm=batimentos por minuto; PA=pressão arterial; mmHg=milímetros de mercúrio; NS=não significativo

*Data expressed as mean ± standard deviation. HR: heart rate; BP: blood pressure; NS: non-significant*

Quadro II. Pressão arterial e frequência cardíaca em posição supina e após ortostatismo

Table II. Blood pressure and heart rate in supine position and after orthostatism

		Supina Supine	Ortostatismo (início) Orthostatism (initial)	Ortostatismo (5 min.) Orthostatism (after 5 min.)
Frequência cardíaca (bpm)	Heart rate (bpm)			
Grupo FAp	PAF group	62±13*	63±10*	63±12
Grupo Síncope	Syncope group	71±10	73±11	70±10
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Systolic blood pressure (mmHg)			
Grupo FAp	PAF group	127±16	125±17	126±13
Grupo Síncope	Syncope group	128±13	126±15	127±19
Pressão arterial diastólica (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)			
Grupo FAp	PAF group	83±12	87±15	82±10
Grupo Síncope	Syncope group	80±10	84±10	82±13

FAp=fibrilhação auricular paroxística; bpm=batimentos por minuto; mmHg=milímetros de mercúrio; \* p<0.05, grupo FAp vs grupo Síncope. Dados expressos como média±desvio padrão.

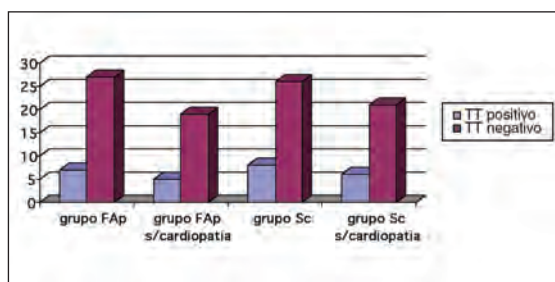
Data expressed as means ± standard deviation. PAF: paroxysmal atrial fibrillation; \* p<0.05: PAF group vs. syncope group.

## DISCUSSÃO

Este estudo mostra que, numa população seleccionada de idosos com FAp, sem história clínica de síncope, a taxa de respostas neurocardiogénicas, durante o TT efectuado em ritmo sinusal, sem recurso a agentes provocativos, é semelhante à verificada numa população de idosos submetida a um mesmo protocolo de TT, para estudo etiológico de síncope recorrentes, sem história de FA.

O registo de episódios de FAp associados à ocorrência de síncope vasovagal, tem contribuído para a discussão e interesse relacionados com as alterações do SNA ligadas ao início espontâneo de FA (13,15-17). De facto, têm sido descritas modificações significativas da actividade autonómica precedendo episódios de FAp, que envolvem quer o tónus simpático quer parassimpático (9-12). No que respeita ao papel da actividade vagal, a sua importância parece ser maior em populações mais jovens, sem cardiopatia associada (10,13). As respostas neurocardiogénicas que ocorrem durante o ortostatismo são também devidas a reflexos autonómicos com predomínio da activação vasovagal, estando demonstrado o aumento da influência vagal na síncope induzida durante o TT (14). Um estudo sobre a actividade autonómica durante o TT, concluiu que, apesar do mecanismo autonómico responsável pela síncope vasovagal ser semelhante em jovens e idosos, as respostas do

changes in autonomic activity have been described preceding PAF episodes, involving both sympathetic and parasympathetic tone (9-12). Vagal activity appears to play a more important role in younger populations without associated heart disease (10, 13). Neurocardiogenic responses during orthostatic stress are related to autonomic reflexes, mainly vasovagal activation, and increased vagal influence has been demonstrated in tilt-induced syncope (14). A study on autonomic activity during HUT concluded that, although the autonomic mechanism responsible for vasovagal syncope was similar in young and elderly patients, the sympathetic and parasympathetic responses to orthostatism were weaker in the elderly group, which would explain the higher frequency of responses associated with vasodilatation, i.e. vasodepressor or mixed, and the low incidence of cardioinhibitory syncope (18). The results of the present study show that during HUT without provocative agents, neurocardiogenic mechanisms produce a rate of positive tests in patients with PAF that is similar to that observed in patients with recurrent syncope. In addition, the recording of self-limited episodes of AF, associated with neurocardiogenic syncope in one case, leads to the assumption that autonomic modulation may also play a role in triggering PAF under these conditions.

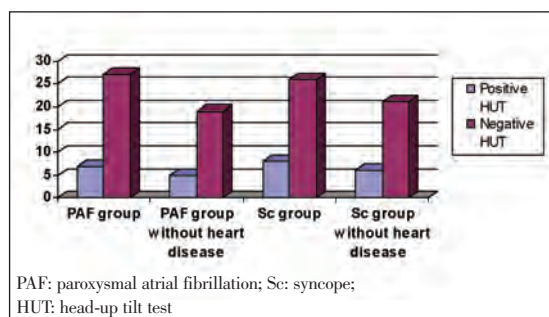


**Figura 1.** Resultados do teste de inclinação passivo (sem fármacos provocativos). Incidência de respostas positivas neurocardiogénicas (grupo com fibrilhação auricular paroxística versus grupo com síncope, p=NS; grupo com FAp sem cardiopatia associada versus grupo com síncope sem cardiopatia associada, p=NS). FAp=fibrilhação auricular paroxística; Sc=síncope; TT=teste de inclinação

simpático e do parassimpático ao ortostatismo eram de menor intensidade no grupo dos idosos, o que explicaria a ocorrência de mais respostas associadas a vasodilatação, como a vasodepressora e a mista, e a baixa incidência de síncope cardioinibitória<sup>(18)</sup>. Os resultados do presente trabalho, mostram que durante o TT, sem recurso a agentes provocativos, os mecanismos neurocardiogénicos condicionam uma incidência de testes positivos em doentes com FAp sobreponível à registada na população com síncope recorrentes. Por outro lado, a documentação de episódios auto-limitados de FA, num dos doentes associada mesmo a síncope neurocardiogénica, pressupõe que a modulação autonómica também possa contribuir para o aparecimento de FAp naquelas condições.

### Respostas neurocardiogénicas durante o teste de inclinação

O TT tem sido utilizado de forma crescente como técnica de grande relevância na determinação etiológica da síncope, através da indução de reacções vaso-vagais, contribuindo, em particular, para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da síncope neurocardiogénica. Está demonstrado que doentes com este tipo de síncope, apresentam alterações do equilíbrio neurovegetativo, que podem ser reproduzidas durante o TT<sup>(19)</sup>. A maioria dos estudos refere valores de especificidade na ordem dos 90% para o TT, efectuado com angulações de 60° e 70°, na ausência de agentes provocativos<sup>(20)</sup>. Neste sentido, a utilização clínica de diferentes protocolos, tem mostrado que a sensibilidade do TT sem agentes provocativos é baixa, diminuindo nos idosos e com



PAF: paroxysmal atrial fibrillation; Sc: syncope; HUT: head-up tilt test

**Figure 1.** Results of passive tilt testing (without provocative agents): incidence of positive neurocardiogenic responses (paroxysmal atrial fibrillation group vs. syncope group, p=NS; PAF group without associated heart disease vs. Sc group without associated heart disease, p=NS).

### Neurocardiogenic responses during tilt testing

HUT is increasingly used to determine the etiology of syncope through induction of vasovagal reactions, contributing in particular to an understanding of the pathophysiological mechanisms of neurocardiogenic syncope. It has been demonstrated that patients with this type of syncope present alterations in neurovegetative balance, which can be reproduced during HUT<sup>(19)</sup>. Most studies report specificity of around 90% for HUT performed at 60° and 70°, without provocative agents<sup>(20)</sup>. Moreover, use of different protocols in clinical practice has shown that the sensitivity of drug free HUT is low, and is lower still in the elderly and with protocols of shorter duration<sup>(21, 22)</sup>. Thus, HUT without provocative agents or intravenous cannulation, for a period of 20 minutes, should be highly specific in the elderly for induction of vasovagal mechanisms, enabling more accurate identification of asymptomatic individuals or those with abnormal responses. In the present study, one in five of the elderly patients in the PAF group with no history of syncope presented a neurocardiogenic response during short-duration passive HUT. These results indicate that vasovagal reflexes are relatively easily activated in this population. Despite previous findings of a relationship between PAF and syncope associated with reflex mechanisms<sup>(23, 24)</sup>, to our knowledge there is no information on the incidence of false positives during passive HUT in elderly patients referred due to a history of PAF. Our results suggest that such reflexes are more often induced in cases of idiopathic PAF, which may be partly explained by



protocolos de menor duração<sup>(21,22)</sup>. Assim, a análise do TT, sem fármacos provocativos ou recurso a punção venosa, durante 20 minutos, numa população de idosos, deverá permitir uma elevada especificidade na indução de mecanismos vaso-vagais, permitindo discriminar com precisão entre indivíduos com respostas anormais e assintomáticos. No presente trabalho, num grupo de idosos com FAp, sem história clínica de síncope, 1 em cada 5 apresentou respostas neurocardiogénicas, num TT passivo de curta duração. Estes dados apontam para uma relativa facilidade na activação de reflexos vaso-vagais nesta população. Tanto quanto é do nosso conhecimento, apesar do registo prévio da relação entre FAp e síncope associada a mecanismos reflexos<sup>(23,24)</sup>, não há informação relativa à incidência de “falsos-positivos” durante o TT passivo em idosos referenciados por história clínica de FAp. Os dados apontam para a possibilidade de uma maior indução destes reflexos nos casos de FAp idiopática, o que pode atribuir-se, em parte, à ausência de alterações do equilíbrio simpático-parassimpático associadas a efeitos da medicação ou à hipertensão arterial e doença das coronárias. Num estudo anterior, que envolveu doentes numa faixa etária mais baixa, obtiveram-se 25% de TT positivos em doentes com FAp, somente após administração de isoprenalina<sup>(16)</sup>. No presente trabalho, avaliamos a susceptibilidade para a indução de síncope associada a mecanismos neurocardiogénicos sem recurso a agentes provocativos, numa população com história recorrente de FAp, sem características clínicas de predomínio vagal. Os resultados sugerem que um número significativo de idosos com FAp apresenta reacções vaso-vagais durante um TT passivo. Num estudo de van den Berg et al, a incidência de reacções vasovagais durante o TT em doentes com FAp foi de 13%, sem diferenças significativas entre os doentes com FAp “vagal” e FAp “não-vagal”<sup>(17)</sup>.

No nosso estudo, 8.8% dos doentes tiveram períodos de FA auto-limitados durante o TT, num dos casos associados a síncope vasodepressora (*Figura 2*). A ocorrência de FA no contexto de TT está também documentada por outros autores, nomeadamente após recurso a fármacos provocativos<sup>(16,24)</sup>. Assim, os resultados obtidos apontam para a presença de alterações reflexas da actividade do SNA na resposta ao ortostatismo em idosos com FAp, com indução de FA num

the sympathetic-parasympathetic imbalance associated with the effects of medication, hypertension or coronary artery disease. A previous study involving younger patients obtained a positive HUT in 25% of patients with PAF only after administration of isoprenaline<sup>(16)</sup>. Our study evaluated susceptibility to induction of neurocardiogenic syncope without use of provocative agents in a population with a history of recurrent PAF but no clinical characteristics of vagal predominance. The results indicate that a significant proportion of elderly patients with PAF present vasovagal reactions during passive HUT. In a study by van den Berg et al., the incidence of such reactions was 13%, with no significant differences between those with vagal versus nonvagal PAF<sup>(17)</sup>.

In our study, 8.8% of the patients had periods of self-limited AF during the test, in one case associated with vasodepressor syncope (*Figure 2*). AF in the context of HUT has also been reported by other authors, particularly with the use of provocative agents<sup>(16, 24)</sup>. These results indicate reflex changes in ANS activity in response to orthostatic stress in elderly patients with PAF, leading to AF induction in some of them, which could be due to greater autonomic influence and/or cardiovascular sensitivity to changes in ANS function. PAF associated with a neurocardiogenic response would thus be plausible in the context of a stronger vagal response causing a greater heterogeneous shortening of atrial refractory periods, thus increasing susceptibility to spontaneous AF. This reflex response may occur as a result of greater sympathetic stimulation, which is considered a modulating factor in triggering mechanisms and automatism, with an effect on atrial tachyarrhythmias<sup>(25)</sup>. However, the complexity of the mechanisms underlying these autonomic reflex phenomena makes it difficult to determine the influence of the ANS in the pathophysiology of PAF.

### Study limitations

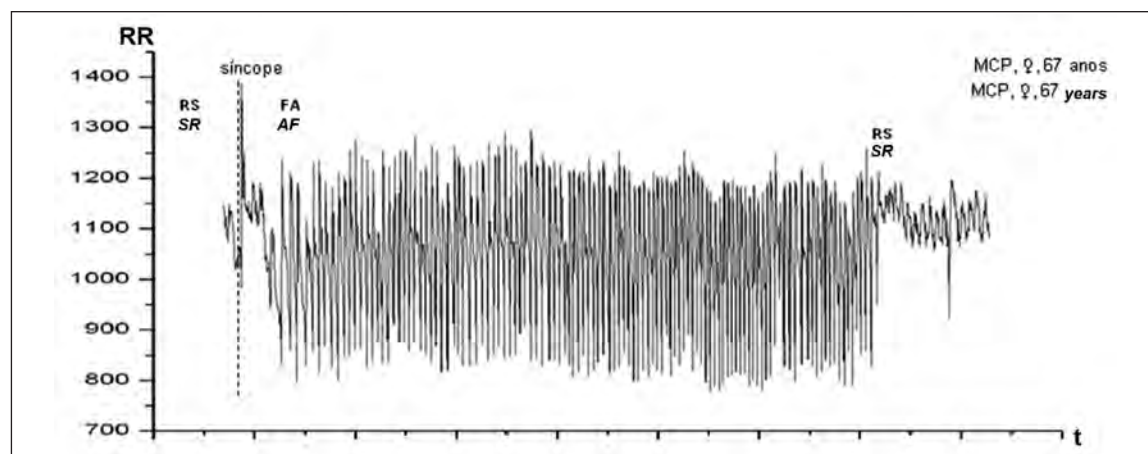
The study was based on analysis of a 20-minute HUT without provocative agents, and so the results cannot be generalized to different protocols. However, the aim was not to assess the diagnostic accuracy of HUT in determining the etiology of syncope, but to take advantage of the high level of specificity expected from a short

subgrupo de doentes, que poderá atribuir-se a uma maior intensidade na modulação autonómica e/ou a maior sensibilidade cardiovascular às alterações da função do SNA. Neste sentido, a ocorrência de FAp associada à resposta neurocardiogénica seria possível no contexto duma resposta vagal de maior intensidade, capaz de causar maior impacto na redução heterogénea dos períodos refractários do tecido auricular, aumentando a vulnerabilidade para FA espontânea. Esta resposta reflexa pode surgir na sequência duma maior estimulação simpática, considerada factor modulador da actividade *trigger* e do automatismo, com influência nas taquiarritmias auriculares<sup>(25)</sup>. No entanto, a complexidade de mecanismos subjacentes a estes fenómenos autonómicos reflexos torna difícil a compreensão da influência do SNA na fisiopatologia da FAp.

### Limitações do estudo

O estudo baseou-se na análise de 20 minutos de TT, sem recurso a fármacos provocativos. A discussão dos resultados não pode por isso generalizar-se a diferentes protocolos. No entanto, o objectivo não era avaliar a acuidade diagnóstica do TT no âmbito da avaliação etiológica da síncope, mas sim valorizar a elevada especificidade esperada num exame de curta duração e sem fármacos. A escolha dum grupo controlo com história de síncope recorrentes constitui uma limitação do estudo, face à importância da comparação dos resultados do TT

drug-free test. The fact that the control group had a history of recurrent syncope was another limitation, given the importance of comparing passive HUT results to those in an elderly population without associated pathology, but it was not possible to obtain a sufficiently large number of age-matched healthy volunteers to undergo tilt testing. A further limitation concerns the difference observed in heart rate between the two groups under baseline conditions and during the initial stage of orthostatism, which suggests that the PAF patients may still have been under a degree of pharmacological influence despite suspension of their antiarrhythmic therapy. This difference was no longer significant when the groups were compared in the post-orthostatic stabilization period (*Table II*), and all neurocardiogenic responses occurred after prolonged orthostatism. Finally, techniques to study ANS activity would enable patterns of the sympathetic-parasympathetic balance to be documented, not only those preceding neurocardiogenic syncope but also episodes of AF. It would therefore be useful to analyze cardiovascular signals such as RR intervals and BP values in future studies, which would contribute to our understanding of the influence of ANS activity prior to episodes of PAF.



**Figura 2.** Episódio de fibrilhação auricular auto-limitada, imediatamente após síncope neurocardiogénica mista durante teste de inclinação passivo em idoso com fibrilhação auricular paroxística, sem história clínica de síncope. RS=ritmo sinusal; FA=fibrilhação auricular

**Figure 2.** Episode of self-limited atrial fibrillation, immediately after mixed-type neurocardiogenic syncope during passive tilt test in an elderly patient with paroxysmal atrial fibrillation and no history of syncope. SR: sinus rhythm; AF: atrial fibrillation

passivo com uma população de idosos sem patologia associada. No entanto, não foi possível obter um número significativo de voluntários saudáveis nesta faixa etária para realização de TT. Outra limitação, diz respeito à diferença verificada na frequência cardíaca dos 2 grupos em condições basais e na fase inicial do ortostatismo, que sugere alguma influência farmacológica nos doentes com FAp, apesar da suspensão terapêutica dos antiarrítmicos. Essas diferenças deixam de ser significativas quando se comparam os grupos na fase de estabilização pós-ortostatismo (*Quadro II*). Além disso, as respostas neurocardiogénicas ocorreram sempre após ortostatismo prolongado. Finalmente, o recurso a técnicas para estudo da actividade do SNA, permitiria documentar padrões do balanço simpático-parassimpático, não só precedendo as síncope neurocardiogénicas, como também os episódios de FA. Nesse sentido, justifica-se o recurso a metodologia de análise de sinais cardiovasculares, como os intervalos RR e a PA, em estudos futuros, que possam contribuir para a compreensão da influência do SNA precedendo episódios de FAp.

## CONCLUSÃO

Em idosos com FAp, um número significativo doentes apresenta resultados falsos-positivos durante o TT sem recurso a fármacos provocativos, podendo associar-se, nalguns casos, à indução de episódios auto-limitados de FA, o que sugere uma incidência aumentada de reacções vaso-vagais apesar da faixa etária. Estes dados estão de acordo com a possibilidade desta população poder apresentar respostas inadequadas da actividade autonómica durante o *stress* ortostático.

## CONCLUSION

A significant number of elderly patients with PAF present false positive results during HUT without provocative agents, including induction of self-limited episodes of AF in some cases, suggesting increased vasovagal reactions despite aging. These results support the possibility that this population may present inappropriate autonomic responses during orthostatic stress.

Pedidos de separatas para:  
Address for reprints:

MÁRIO OLIVEIRA  
Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta  
Rua de Santa Marta  
1169-024 Lisboa, PORTUGAL  
Fax: +351 213560368  
Tel: +351 213594311  
e-mail: mmartinsoliveira@gmail.com

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Camm AJ. Preface. In Murgatroyd FD, Camm AJ (eds.). Nonpharmacological Treatment of Atrial Fibrillation. Armonk, NY, Futura, 1997
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distributions, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155:469-73
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98:946-52
4. Van Den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Van Sonderen EF, Lefrandt JD, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. Eur Heart J 2001; 22: 247-253
5. J.A. Goudevenos, J.N. Vakalis, V. Giogiakas, P. Lathridou, C. Katsouras, et al. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. Europace 1999 1(4):226-233
6. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Atrial

- fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Euro Heart J*, 2005; 26, 2422-2434
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001;285: 2370-2375
8. GYH Lip, FL Li Saw. Paroxysmal atrial fibrillation. *Q J Med* 2001; 94:665-78
9. Chen P, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007 March; 4(3 Suppl):S61-64
10. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, October 1996; vol 7(10):999-1007
11. Tai CT. Role of autonomic influences in the initiation and perpetuation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Mar;12(3):292-3
12. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1262-1268
13. Siotia A, Muthusamy R. Neurogenic atrial fibrillation. *Br J Cardiol* 2004;11:156-7
14. Suzuki M, Hori S, Nakamura I, et al. Role of vagal control in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:571-578
15. J Leitch, G Klein, R Tee, C Murdock, W S Teo. Neurally mediated syncope and atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1991 Feb 14;324:495-6
16. Lok NS, Lau CP. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:386-395
17. van den Berg MP, Hassink RJ, Balje-Volkers C, Crijns HJ. Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 333-335
18. 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 Electrophysiol* 2004; 27: 1371-1377
19. Barón-Esquivias G, Martínez-Rubio A. Tilt Table Test: State of The Art. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2003; 3(4): 239-252
20. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor W, et al. Tilt Table Testing for Assessing Syncope. ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:263-75
21. Stein KM, Slotwiner DJ, Mittal S, Scheiner M, Markowitz SM, Lerman BB. Formal analysis of the optimal duration of tilt testing for the diagnosis of neurally mediated syncope. *Am Heart J*, 2001; 141: 282-288
22. 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(2):136-140
23. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1123-29
24. Castro RT, Mesquita ET, Nobrega AL. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. *Europace* 2006; 8(5):349-351
25. Coumel P. Arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In: Oleson SB, Alessie MA, Campbell RWF (eds.). *Atrial Fibrillation: Mechanism and Therapeutic Strategies*. Futura Publishing Co. Armonk NY, 1994