



ARTIGO DE REVISÃO

Síncope reflexa vasovagal – haverá benefício da terapêutica com *pacemaker*?



Pedro Alexandre Sousa*, Rui Candeias, Nuno Marques e Ilídio Jesus

Serviço de Cardiologia, Hospital de Faro, E.P.E., Faro, Portugal

Recebido a 20 de setembro de 2013; aceite a 2 de fevereiro de 2014

Disponível na Internet a 2 de junho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Síncope;
Reflexa;
Vasovagal;
Detetor de eventos implantável;
Pacemaker de dupla câmara;
Algoritmo de decisão

KEYWORDS

Syncope;
Reflex;
Vasovagal;
Implantable loop recorder;
Dual-chamber pacemaker;
Decision flowchart

Resumo A síncope reflexa vasovagal afeta frequentemente uma população jovem estando associada a um prognóstico benigno em termos de mortalidade. No entanto, uma minoria de doentes apresenta episódios recorrentes com grande repercussão na sua qualidade de vida.

Desde meados dos anos 90 que a terapêutica com *pacemaker* tem sido proposta neste grupo de doentes, em caso de insucesso da estratégia conservadora. Inicialmente, os estudos não aleatorizados e os estudos aleatorizados abertos mostraram resultados promissores, associados, no entanto, a um considerável efeito placebo. Recentemente, uma abordagem baseada na utilização do detetor de eventos implantável revelou que alguns doentes com síncope reflexa vasovagal podem beneficiar da implantação de *pacemaker* de dupla câmara, nomeadamente doentes com mais de 40 anos, com episódios recorrentes de síncope, com consequências graves para os doentes, e com documentação de uma longa assistolia (≥ 3 s de assistolia com síncope ou ≥ 6 s de assistolia sem síncope) no detetor de eventos implantável.

Os autores efetuaram uma revisão da literatura relativamente ao papel do *pacing* cardíaco na síncope reflexa vasovagal e propõem um algoritmo de decisão diagnóstica e terapêutica para os pacientes com síncope de provável etiologia reflexa.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Reflex vasovagal syncope - Is there a benefit in pacemaker therapy?

Abstract Reflex vasovagal syncope often affects young populations and is associated with a benign prognosis in terms of mortality. However, a minority of patients have recurrent episodes, with a considerable impact on their quality of life.

Pacemaker therapy has been an option in these patients since the 1990s if a conservative strategy fails. Initially, non-randomized and open-label randomized trials showed promising results, but these studies were associated with a significant placebo effect. Recently, an approach based on the use of implantable loop recorders has shown that some patients with reflex vasovagal syncope could benefit from implantation with dual-chamber pacemakers, particularly patients

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Peter_senado2002@yahoo.com (P.A. Sousa).

aged >40 years, with recurrent syncopal episodes resulting in frequent injuries, in whom a long asystole (≥ 3 s asystole with syncope or ≥ 6 s asystole without syncope) has been documented with an implantable loop recorder.

The authors present a literature review on the role of cardiac pacing in reflex vasovagal syncope and propose a diagnostic and therapeutic decision flowchart for patients with syncope of probable reflex etiology.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A síncope é definida como uma perda de conhecimento de início rápido, de curta duração e com recuperação espontânea e completa, causada por uma hipoperfusão cerebral global¹. A incidência de síncope estimada com base no estudo Framingham² é de 6,2/1000 pessoas/ano. A prevalência de síncope pode atingir até 50% caso se considere a ocorrência de pelo menos um episódio durante a vida^{3,4}.

A etiologia mais frequente de síncope é a síncope reflexa vasovagal, afetando com maior frequência uma população mais jovem. A síncope reflexa vasovagal está associada a um prognóstico benigno (especialmente no que concerne à mortalidade)². As intervenções terapêuticas têm em conta esse prognóstico benigno consistindo essencialmente em alterações do estilo de vida e na realização de manobras para evitar o episódio sincopal. Existem outras intervenções terapêuticas que podem ser utilizadas apesar de ainda não apresentarem resultados sólidos em estudos aleatorizados, nomeadamente o treino de Tilt⁵⁻⁹ e a terapêutica farmacológica¹. Apesar destas medidas, uma minoria de doentes apresenta episódios sincopais recorrentes com repercussão na sua qualidade de vida. A diminuição da qualidade de vida destes doentes com síncope reflexa vasovagal recorrente é comparável à de outras doenças crónicas, como a insuficiência renal crónica e síndromas depressivas recorrentes¹⁰⁻¹².

A terapêutica com *pacemaker* tem sido proposta para o tratamento de alguns pacientes com síncope vasovagal recorrente que não respondem adequadamente às medidas terapêuticas não invasivas. De acordo com as recomendações europeias¹³, o *pacing* cardíaco deve ser considerado em pacientes com síncope reflexa vasovagal com idade ≥ 40 anos, episódios recorrentes e imprevisíveis e após a devida correlação dos sintomas com uma pausa sinusal e/ou bloqueio auriculoventricular (classe de recomendação IIa, nível de evidência B). Pode ainda ser considerado em doentes com idade ≥ 40 anos, síncope recorrentes, nos quais foi documentada uma resposta cardioinibitória no teste Tilt (TILT) e após o insucesso de terapêuticas alternativas (classe de recomendação IIb, nível de evidência B). A terapêutica com *pacemaker* nos doentes com síncope reflexa vasovagal permanece assim controversa.

O objetivo dos autores foi efetuar uma revisão da literatura relativamente ao papel do *pacing* cardíaco na síncope reflexa vasovagal e propor um algoritmo de decisão em pacientes com síncope de provável etiologia reflexa.

Racional para o *pacing* na síncope reflexa vasovagal

A síncope reflexa resulta de uma resposta cardiovascular inadequada que condiciona hipotensão e/ou bradicardia. A síncope reflexa é habitualmente classificada de acordo com o tipo de resposta predominante durante o TILT: tipo 1 - mista, com ocorrência de hipotensão e bradicardia; tipo 2 - cardioinibitória - quando existe um predomínio de assistolia ou bradicardia; tipo 3 - vasodepressora - quando existe um predomínio de hipotensão¹. O objetivo da terapêutica com *pacing* nesta etiologia é prevenir a ocorrência de bradicardia ou assistolia significativas e concomitantemente elevar a frequência cardíaca (FC) de forma a conseguir compensar a hipotensão.

Evidência inicial favorecendo o *pacing*

Estudos não aleatorizados

A utilização de *pacing* em determinados pacientes com síncope reflexa é aceite desde a década de 90, existindo contudo muita controvérsia nos resultados atingidos. *Wijsekera et al.*¹⁴ na revisão que realizaram retrataram essa contradição entre os resultados dos estudos publicados, referindo que nuns estudos tinha ocorrido benefício do *pacing* temporário durante a realização do TILT, enquanto noutros não existia benefício, com o *pacing* a consistentemente não conseguir evitar os episódios sincopais¹⁰. Após isso foram publicados diversos estudos não aleatorizados¹⁵⁻¹⁷ realizados em doentes com síncope e resposta cardioinibitória durante o TILT, que demonstraram que a implantação de *pacemaker* de dupla câmara resultava numa diminuição ou mesmo desaparecimento dos episódios sincopais na maioria dos doentes.

Estudos aleatorizados abertos

Dentro dos estudos aleatorizados abertos realizados sobre esta matéria, salientam-se três estudos, o VPS I¹⁸, o VASIS¹⁹ e o SYDIT²⁰, que pela sua relevância deram consistência à evidência da utilidade do *pacing* na síncope vasovagal.

No estudo VPS I¹⁸ foram incluídos 54 doentes com história de ≥ 6 episódios de síncope e que apresentaram bradicardia com síncope ou pré-síncope no TILT. Os doentes foram aleatorizados em dois grupos, um grupo com e

outro sem implantação de *pacemaker* de dupla-câmara (com algoritmo de detecção de queda da FC). O estudo foi terminado precocemente após uma análise interina que mostrou uma redução muito significativa dos episódios sincopais no grupo dos doentes portadores de *pacemaker* (22 versus 70%, $p < 0,001$).

No ano de 2000 foi publicado o estudo VASIS¹⁹ que incluiu 42 doentes com história de ≥ 3 episódios de síncope nos últimos dois anos e resposta cardioinibitória 2A ou 2B no TILT (86% dos pacientes apresentaram uma pausa superior a três segundos; média da pausa ventricular: $13,9 \pm 10,2$ segundos). Os doentes foram aleatorizados em dois grupos, num dos quais foi implantado *pacemaker* de dupla câmara com algoritmo de histerese de frequência e no outro não foi implantado *pacemaker*. Os doentes com *pacemaker*, apresentaram uma redução significativa da recorrência dos episódios sincopais (5 versus 61%, $p < 0,001$) em relação aos doentes sem *pacemaker*.

O estudo SYDIT²⁰ publicado em 2001 foi um estudo aleatorizado que comparou o *pacings* de dupla câmara (com algoritmo de detecção de queda da FC) com a terapêutica beta-bloqueante. Os 93 doentes aleatorizados apresentavam uma idade superior a 35 anos, ≥ 3 episódios de síncope nos últimos dois anos e síncope com bradicardia induzida no TILT. O estudo foi precocemente interrompido, após uma análise interina ter demonstrado que os doentes que implantaram *pacemaker* apresentaram uma redução considerável da recorrência de episódios de síncope (4,3 versus 25,5%, $p = 0,004$).

Pacing ineficaz na síncope reflexa – efeito placebo?

Estudos aleatorizados, de dupla ocultação

Os estudos aleatorizados abertos apresentavam, contudo, uma limitação importante, pois o benefício reportado poderia ser apenas devido ao efeito placebo associado ao procedimento cirúrgico²¹⁻²³.

De modo a ultrapassar esta limitação, foram realizados estudos aleatorizados de dupla ocultação: os estudos VPS II²⁴ e SYNPACE²⁵.

No estudo VPS II²⁴ foram incluídos 100 doentes com história de ≥ 6 episódios sincopais ou ≥ 3 episódios nos últimos dois anos e TILT positivo. Os doentes foram aleatorizados em dois grupos, um com implantação de *pacemaker* de dupla câmara (com algoritmo de detecção de queda da FC) com *pacings* ativo e outro com *pacings* inativo. A recorrência de síncope aos seis meses não foi estatisticamente diferente nos dois grupos ($p = 0,14$), tendo ocorrido em 22 dos 52 doentes com *pacings* inativo (42%) e em 16 dos 48 doentes com *pacings* ativo (33%). De realçar que no estudo VPS I¹⁸, cerca de 80% dos pacientes a quem não foi implantado *pacemaker* apresentaram recorrência de síncope aos seis meses, enquanto no estudo VPS II somente 42% dos doentes no braço de *pacings* inativo apresentaram recorrência aos seis meses. No estudo SYNPACE²⁵ foram incluídos doentes com história de ≥ 6 episódios de síncope e TILT positivo. O estudo terminou precocemente devido à publicação dos resultados do estudo VPS II e avaliação dos resultados da primeira análise interina. Na altura da análise interina tinham sido aleatorizados

29 doentes para implantação de *pacemaker*, uns com *pacings* ativo e outros com *pacings* inativo. Foi constatado que uma elevada percentagem de pacientes (50%) manteve episódios sincopais apesar da terapêutica com *pacings* ativo, sendo essa percentagem similar à observada em pacientes com *pacings* inativo (38%).

Estes dois estudos aleatorizados de dupla ocultação descreditaram o benefício do *pacings* em doentes com síncope reflexa vasovagal, tendo atribuído o benefício apresentado nos estudos anteriores a um efeito placebo. A ineficácia do *pacings* ativo não constituiu uma surpresa estando provavelmente relacionada com a incapacidade da estimulação elétrica cardíaca em contrariar o componente vasodepressor do reflexo vasovagal, situação presente na maioria dos episódios sincopais e usualmente precedendo a resposta cardioinibitória e a bradicardia²⁵.

O papel do detetor de eventos implantável

Perante a contradição dos resultados dos estudos, colocou-se a hipótese de que a explicação residiria na seleção dos doentes. Uma análise do estudo SYNPACE mostrou que os doentes com *pacings* ativo e assistolia no TILT apresentaram uma tendência para prolongamento do tempo médio até à primeira recidiva²⁵. Deste modo, levantava-se a hipótese de que a terapêutica com *pacemaker* em doentes selecionados com base na presença de assistolia no TILT poderia ser benéfica.

Contudo, questionou-se também se o TILT seria um bom método de seleção de doentes para *pacemaker*, uma vez que os doentes com síncope vasovagal apresentam perturbações de ritmo diferentes durante uma síncope espontânea e durante uma síncope induzida por TILT^{26,27}.

Por outro lado, o detetor de eventos implantável (ILR) permite avaliar a existência de correlação da síncope espontânea com o eletrocardiograma (ECG). Em doentes com síncope inexplicada, o ILR mostrou uma correlação entre a síncope e o ECG em 35% dos casos, sendo que 56% destes apresentaram assistolia (ou bradicardia significativa num pequeno número de casos) durante o evento²⁸⁻³⁶. Num estudo recente de Furukawa et al.³⁷, a taxa de diagnóstico com o ILR chegou aos 80% após quatro anos de seguimento.

O estudo ISSUE 2³⁸ foi um estudo prospetivo, multicêntrico, tendo sido implantados ILR em 392 doentes com idade > 30 anos e ≥ 3 episódios de síncope nos últimos dois anos. Após um ano de seguimento foram aleatorizados os 103 doentes que apresentaram recorrência de síncope, tendo 53 recebido uma terapêutica específica (47 implantaram *pacemaker*, quatro efetuaram ablação de taquicardia, um implantou um cardiodesfibrilhador implantável e o outro efetuou terapêutica antiarrítmica) e os restantes ficaram sem terapêutica específica. Verificou-se que os doentes que efetuaram uma terapêutica específica apresentaram uma diminuição significativa da recorrência de síncope a um ano (10 versus 41%, $p = 0,002$) em comparação com o grupo de doentes que não recebeu nenhuma terapêutica específica.

Os doentes com síncope vasovagal recorrente e com assistolia documentada no ILR que implantaram *pacemaker* tiveram uma redução do risco relativo de recorrência de síncope superior a 80% em comparação com os que não implantaram *pacemaker*³⁸. No entanto, o estudo ISSUE 2 não

foi um estudo de dupla ocultação, colocando-se a dúvida em relação à existência de um efeito placebo.

ISSUE 3 – a validação do *pacings* na síncope reflexa vasovagal

O estudo ISSUE 3³⁹ foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, de dupla ocultação, que incluiu doentes com idade ≥ 40 anos e ≥ 3 episódios de síncope nos últimos dois anos. Foram implantados ILR em 511 doentes e em 89 pacientes ocorreu uma assistolia ≥ 3 segundos associada à síncope ou assistolia ≥ 6 segundos na presença de pré-síncope ou na ausência de sintomas. Dos 89 doentes, 77 aceitaram participar no estudo e foram aleatorizados para implantação de *pacemaker* de dupla câmara (com algoritmo de detecção de queda da FC) com *pacings* ativo ou com *pacings* inativo.

No estudo ISSUE 3, os 77 doentes que implantaram *pacemaker* tinham uma idade média de 63 ± 13 anos, vários episódios de síncope (mediana de quatro episódios nos últimos dois anos), início dos episódios de síncope numa idade mais avançada e cerca de 2/3 de hospitalizações prévias por síncope. Em consequência dos episódios sincopais, os doentes tinham história de várias lesões (*minor*: 43%; *major*: 8%) possivelmente devido a uma apresentação atípica em 56% dos casos³⁹. Dos 77 doentes que implantaram *pacemaker*, cerca de 80% apresentaram síncope com assistolia documentada ≥ 3 segundos (duração média de pausa: 11 \pm 4 segundos).

Salienta-se ainda que dos 77 doentes aleatorizados, 33 (87%) do grupo *pacings* ativo e 32 (82%) do grupo de *pacings* inativo realizaram tilt. O tilt foi positivo em apenas 42% dos doentes do grupo com *pacings* ativo e em 72% de doentes do grupo *pacings* inativo. Em comparação, 79% dos doentes do grupo com *pacings* ativo apresentaram síncope e 82% dos doentes do grupo com *pacings* inativo apresentaram síncope, demonstrando a baixa correlação do resultado do tilt com o encontrado na síncope espontânea³⁹.

Durante o seguimento, verificou-se que 19 doentes no grupo de *pacings* inativo e oito no grupo de *pacings* ativo apresentaram recorrência dos episódios. A taxa de recorrência aos dois anos foi, assim, significativamente menor no grupo de *pacings* ativo (25 *versus* 57%, $p = 0,039$).

Os estudos ISSUE-2³⁸ e ISSUE-3³⁹ demonstraram que quando existe documentação de assistolia em síncope espontânea a terapêutica com *pacemaker* pode ser benéfica. No entanto, mesmo nesta situação, o componente hipotensor tem ainda um forte impacto – como constatado nos 25% dos doentes com *pacings* ativo que apresentaram recorrência de síncope apesar da terapêutica com *pacemaker*³⁹.

Complicações associadas à terapia com *pacemaker*

A implantação de *pacemaker* não é um procedimento isento de complicações. De acordo com um recente estudo prospetivo de Udo et al.⁴⁰ referente a primeiras implantações por bradicardia, a taxa de complicações a curto e longo prazo foi de 12,4 e 9,2%, respetivamente.

No estudo VPS I¹⁸ foi reportada uma taxa de efeitos adversos de 26% (cinco doentes) no grupo dos doentes com *pacemaker* (um dos quais com deslocação do elétrodo). No estudo VPS II²⁰ foi reportada uma taxa de complicações

associadas ao *pacemaker* de 19% – a destacar um doente com tamponamento cardíaco, um com infeção que motivou reimplantação do gerador, um com trombose de veia e sete com necessidade de reposicionamento de eletrocater. No estudo ISSUE 3³⁹ a taxa de complicações relacionadas com o procedimento foi de 6,5% (cinco doentes): deslocação do elétrodo ventricular em dois doentes, deslocação do elétrodo auricular em dois doentes e trombose de veia subclávia no outro doente.

A taxa de complicações a curto e a longo prazo associada à implantação de *pacemaker* não é desprezível, devendo sempre ser tida em consideração na nossa tomada de decisão em doentes com uma patologia de comportamento benigno em termos de mortalidade.

Proposta de algoritmo

Recentemente foi proposto pelos autores um algoritmo de decisão em doentes com síncope de provável etiologia reflexa⁴¹.

Os autores propõem agora uma revisão do algoritmo diagnóstico previamente publicado, com o objetivo de estratificar os doentes para uma estratégia terapêutica adequada e não apenas de estabelecer o diagnóstico etiológico (Figura 1).

A investigação nos doentes com síncope de provável etiologia reflexa (doentes sujeitos à avaliação inicial – história clínica, exame físico, ECG – e nos quais foi excluída cardiopatia estrutural) deverá ser orientada, em primeiro lugar, de acordo com a idade do doente.

Em doentes com idade ≥ 40 anos deverá ser realizada a massagem do seio carotídeo. Esta deve ser precedida da realização de um ecoDoppler carotídeo para exclusão de placas ateroscleróticas, caso o paciente apresente história de sopro carotídeo ou acidente isquémico transitório ou acidente vascular cerebral nos últimos três meses¹. Caso a massagem do seio carotídeo seja positiva, com reprodução da síncope e assistolia documentada > 3 segundos, procedesse à implantação de um *pacemaker*¹.

Nos doentes que apresentam uma massagem do seio carotídeo negativa, a confirmação da causa reflexa da síncope poderá ser obtida através do TILT. O TILT poderá confirmar o diagnóstico de síncope reflexa vasovagal, mas apenas caso exista uma correlação com a sintomatologia que ocorre de forma espontânea. O TILT poderá ainda determinar qual a provável preponderância do componente vasopressor ou cardioinibitório da síncope, contudo, a correlação com o que se verifica nos episódios espontâneos está longe de ser perfeita.

Aos doentes que apresentam um TILT positivo (reprodução dos sintomas em associação com hipotensão, bradicardia ou ambos) são ensinadas as manobras evicionais de síncope vasovagais. Os que não apresentam recorrência de síncope após os ensinamentos não requerem continuação da investigação ou qualquer outra intervenção terapêutica. Os doentes que apresentam um TILT negativo devem ser referenciados às consultas de neurologia/psiquiatria. Caso seja confirmada patologia específica neurológica ou psiquiátrica é realizada terapêutica específica.

Após exclusão de patologia neurológica/psiquiátrica e nos doentes que apesar das manobras de ensino mantêm

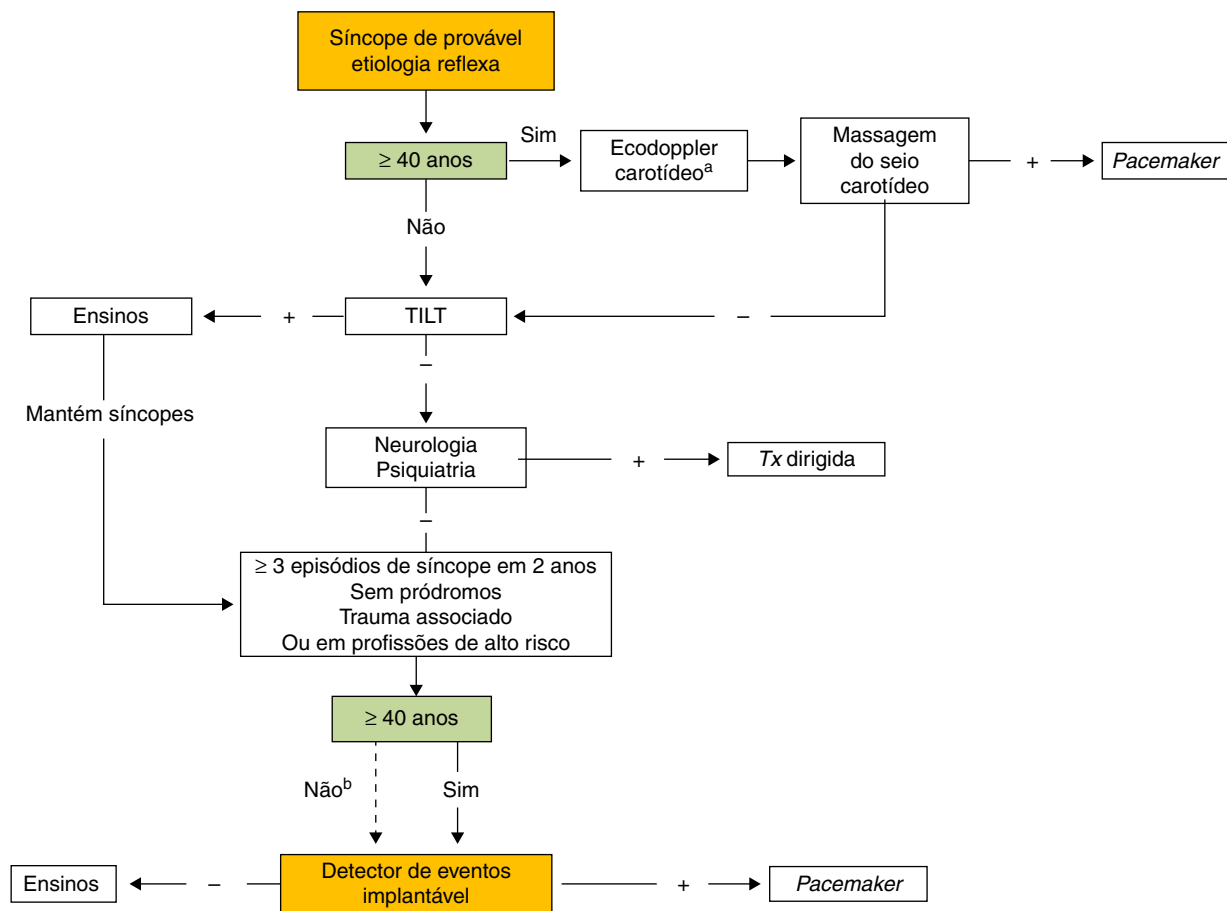


Figura 1 Organigrama de decisão em síncope de provável etiologia reflexa. ^a Apenas deverá ser realizado em doentes com história de acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral nos últimos três meses ou sopro carotídeo. ^b Profissões/atividades de alto risco. TILT: teste Tilt; Tx: terapêutica.

episódios recorrentes de síncope (≥ 3 episódios nos últimos dois anos), com ausência de pródromos ou pródromos de muito curta duração e com traumatismos frequentes ou com profissões de risco, deve ser implantado um ILR.

Nos doentes com < 40 anos procede-se à realização de um TILT, apesar das limitações acima referidas para este exame. Caso o TILT seja positivo procede-se à realização de ensino de manobras evicionais das síncopes vasovagais. Nos doentes que não apresentem recorrência dos episódios de síncope após os ensinos não é necessário prosseguir a investigação. Caso o TILT seja negativo, procede-se à avaliação pela neurologia/psiquiatria para exclusão destas patologias. Após exclusão das mesmas procede-se aos ensinos de manobras evicionais da síncope vasovagal.

Em caso de doentes com profissões/atividades de risco, múltiplos traumatismos, com episódios recorrentes de síncope que afetam grandemente a qualidade de vida destes doentes, o ILR poderá ser ponderado, devendo nestes doentes com < 40 anos ser implantado de uma forma muito mais restrita que nos doentes com idade ≥ 40 anos.

Nos doentes que implantaram um ILR, caso seja demonstrada a presença de uma pausa ≥ 3 segundos associada a síncope ou uma pausa ≥ 6 segundos mesmo sem síncope deverá ser implantado um *pacemaker*. Os restantes deverão ser mantidos em ensinos e vigilância clínica, sendo

possivelmente na maioria deles o componente vasodepressor o preponderante.

A implantação de *pacemaker* em doentes com síncope reflexa vasovagal não está isenta de complicações, pelo que deverá ser sempre ponderada individualmente, numa perspectiva de risco-benefício para o doente. Este ponto tem especial relevância para os doentes mais jovens, dado o maior risco cumulativo de complicações.

Questões ainda por responder

Existem ainda várias questões em aberto no que concerne a esta temática.

Apesar de estar cada vez mais desacreditada a sua utilidade, não existe ainda nenhum estudo aleatorizado de dupla ocultação que selecione doentes para *pacemaker* em modo ativo ou inativo de acordo com o resultado do TILT, considerando apenas os doentes que apresentem síncopes do tipo 2 B (ou seja, com pausa/bradicardia significativa).

Será o algoritmo de deteção da queda da FC o algoritmo ideal? É possível que outras modalidades diferentes de adaptação da FC, tais como as baseadas na contratilidade cardíaca ou alterações respiratórias possam trazer melhores resultados na prevenção da recorrência de síncope²⁵.

Existem também muitas dúvidas sobre quais os subgrupos de doentes que mais poderão beneficiar da terapêutica com *pacemaker*. O estudo ISSUE-3³⁹ não possui poder estatístico para fazer uma análise a subgrupos específicos de doentes, permanecendo esta questão em aberto.

Beneficiarão os doentes com assistolia documentada mas sem presença de sintomas da implantação de *pacemaker*? No estudo ISSUE 3²⁶, dos 38 doentes que implantaram *pacemaker* com *pacings* ativo, somente 21% apresentaram no ILR pausa não sincopal (doentes com pré-síncope e assintomáticos) e, como tal, insuficiente para aferir o benefício do *pacemaker* neste subgrupo de doentes.

No estudo ISSUE 3 os doentes tinham uma idade média de 63 ± 13 anos e 56% tinham uma apresentação atípica. Estas características fazem-nos pensar que a etiologia da síncope possa não ter sido devida a um reflexo vasovagal, mas a um mecanismo patofisiológico diferente, como a doença degenerativa do tecido de condução cardíaco, o que poderia explicar a necessidade de um *pacemaker*. Convém recordar que os estudos com resultados mais favoráveis a favor do *pacings* foram aqueles com uma média de idades mais elevadas – 60 anos no estudo VASIS¹⁹ e 58 anos no estudo SYDIT²⁰.

Dada a ausência de estudos, existem muitas dúvidas relativamente à implantação de *pacemaker* em doentes que apresentem as características dos pacientes do estudo ISSUE 3, mas com idade inferior a 40 anos. Beneficiarão também estes doentes da implantação de ILR e eventual *pacemaker*?

Conclusão

A síncope reflexa vasovagal apesar de ser uma patologia benigna apresenta um impacto extremamente negativo numa minoria destes pacientes. A terapêutica com *pacemaker* ganhou um novo impulso à luz dos resultados de estudos mais recentes. No entanto, tendo em consideração a não desprezível taxa de complicações associada ao *pacings*, a sua utilização deverá ser ponderada em doentes com idade superior a 40 anos, com episódios de síncope recorrentes e graves, nos quais foi documentado uma longa assistolia no detetor de eventos implantável.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2009;30:2631–71.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878–85.
- Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J*. 2001;22:1256–306.
- Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Med (Balt)*. 1990;69:160–75.
- 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.
- Kinay O, Yazici M, Nazli C, et al. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J*. 2004;45:833–43.
- On YK, Park J, Huh J, et al. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:638–43.
- Duygu H, Zoghi M, Turk U, et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:592–6.
- Laranjo S, Oliveira MM, Tavares C, et al. Tilt training increases vasoconstrictor reserve in patients with neurocardiogenic syncope. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:469–76.
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1037–43.
- Rose MS, Koshman ML, Spreng S, et al. The relationship between health-related quality of life and the frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1209–16.
- Van Dijk N, Sprangers M, Colman N, et al. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:998–1003.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281–329.
- Wijesekera NT, Kurbaan AS. Pacing for vasovagal syncope. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2002;2:114–9.
- Peterson M, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick A, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J*. 1994;71:274–81.
- Benditt D, Sutton R, Gammage M, et al. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *Pacing Clinic Electrophysiol*. 1997;20:832–9.
- Sheldon R, Koshman M, Wilson W, et al. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neutrally medicated syncope. *Am J Cardiol*. 1998;81:158–62.
- Connolly S, 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.
- 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.
- Ammirati F, Colivichi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001;104:52–7.

21. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med.* 2002;136:471–6.
22. Beecher HK. Surgery as placebo. *JAMA.* 1961;176:1102–7.
23. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, et al. Do medical devices have placebo effects? *J Clin Epidemiol.* 2000;53:786–92.
24. 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). *JAMA.* 2003;289:2224–9.
25. 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;19:1741–8.
26. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, et al. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:587–93.
27. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 ISSUE 2. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J.* 2006;27:2232–9.
28. Krahn A, Klein G, Norris C, et al. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation.* 1995;92:1824–9.
29. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation.* 1999;99:406–10.
30. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation.* 2001;104:1261–7.
31. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation.* 2002;105:2741–5.
32. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation.* 2001;104:2045–50.
33. Nierop P, van Mechelen R, Elsacker A, et al. Heart Rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1532–8.
34. Boersma L, Mont L, Sionis A, et al. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace.* 2004;6:70–6.
35. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, et al. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace.* 2005;7:19–24.
36. Pierre B, Fauchier L, Breard L, et al. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace.* 2008;10:477–81.
37. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, et al. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:67–71.
38. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J.* 2006;27:1085–92.
39. 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.
40. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm.* 2012;9:728–35.
41. 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;32:581–91.