

CAPÍTULO 26

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA SÍNCOPE

Ana Raquel Okusu;
Everton Rafael Barbosa da Silva;
Hemerson Casado Gama;
Joelson Freitas Leite;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Marco Rodrigo Sáber;
Michelle Moura de Sousa;
Paula Cristiana Calamita Quiroga;
Ubiraci Santiago Mariano Junior.

RESUMO

A síncope, uma síndrome clínica caracterizada pela perda transitória de consciência devido à hipoperfusão cerebral global, continua a representar um desafio diagnóstico e terapêutico na prática médica. Apesar de sua prevalência relativamente alta, estimada em até 40% da população em algum momento da vida, a síncope muitas vezes permanece subdiagnosticada e subtratada. Existem diversas causas subjacentes, incluindo distúrbios cardiovasculares, neurológicos, metabólicos e psicogênicos. A avaliação clínica minuciosa, incluindo história detalhada, exame físico e testes diagnósticos apropriados, é fundamental para identificar a etiologia subjacente e orientar o manejo adequado. As diretrizes atuais destacam a importância de uma abordagem sistemática para a avaliação da síncope, incluindo a estratificação de risco para determinar a necessidade de investigações adicionais e a tomada de decisão sobre o manejo subsequente. Testes diagnósticos como o eletrocardiograma, monitoramento cardíaco ambulatorial, teste de inclinação e exames de imagem podem ser úteis na avaliação, especialmente em casos de etiologia cardíaca suspeita. O tratamento da síncope depende da causa subjacente e pode incluir medidas gerais como hidratação, modificação do estilo de vida e medicamentos específicos para as condições identificadas. Em casos selecionados, intervenções invasivas como marcapassos cardíacos, desfibriladores implantáveis ou procedimentos de ablação podem ser considerados. Além disso, avanços recentes em tecnologias de monitoramento remoto e inteligência artificial oferecem novas oportunidades para a detecção e estratificação de risco de síncope. No entanto, é importante reconhecer que a avaliação e o manejo da síncope continuam a evoluir à medida que novas

evidências emergem e as abordagens diagnósticas e terapêuticas são aprimoradas.

Palavras-chave: Síncope vasovagal. Síncope cardíaca. Teste de Inclinação. Hipotensão ortostática. Monitorização ambulatorial

1. CENÁRIO GERAL

A síncope é definida como perda transitória de consciência (TLOC), devido à hipoperfusão cerebral, caracterizada por início rápido, curta duração e recuperação espontânea completa. Um diagnóstico correto de síncope requer uma compreensão dos principais indícios clínicos, fisiopatologia e padrões epidemiológicos subjacentes, e um esforço cooperativo multidisciplinar. A síncope é, na realidade, uma das muitas causas da TLOC e, antes que a determinação da causa possa ser obtida, é importante verificar se a síncope realmente ocorreu ou se o período de inconsciência foi devido a uma das muitas outras condições dentro do espectro maior de TLOC, como epilepsia, traumatismo cranioencefálico ou ataques psicogênicos^{1,2}.

A síncope é um sintoma que traz a possibilidade de resultados muito graves, incluindo complicações cardiovasculares e mortalidade, sendo essa última normalmente uma consequência de doença cardíaca. Por isso, é necessária uma abordagem de estratificação de risco sempre e onde quer que seja encontrada³. Profissionais de saúde que atendem pacientes com suspeita de síncope devem ser capazes de realizar a investigação inicial e a estratificação de risco, se apropriado. As diretrizes da da European Society of Cardiology (ESC)¹ e do American College of Cardiology/American Heart Association Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS)⁴ destacam a importância da abordagem ao paciente, com a ESC definindo a avaliação inicial como histórico, exame físico, aferição da pressão arterial (PA) deitada e em pé como essenciais².

As apresentações mais significativas ocorrerão na emergência, estimulando o foco nessa área. No entanto, a abordagem na emergência tem pertinência para todos os outros locais de apresentação. As primeiras tentativas de distinção entre pacientes com síncope cardiovascular e outros com síncope reflexa são um ponto de partida apropriado. O trabalho começou no final dos anos 1980 e 1990 e foi revisado⁵.

As diretrizes europeias e americanas foram divididas entre as dos médicos do pronto-socorro – cuja ênfase está na realização de um diagnóstico rápido e preciso, a fim de colocar o paciente no melhor ambiente de atendimento disponível, seja como paciente internado ou ambulatorial – e as dos cardiologistas, com a finalidade de fazer um diagnóstico completo e tratar o paciente. Essas duas abordagens são potencialmente compatíveis, mas na prática não são tão fáceis de coordenar. O resultado foi que nenhuma das regras e pontuações de avaliação da síncope foi satisfatória e algumas falharam quando colocadas em prática^{1,4}.

2. PRINCIPAIS MECANISMOS DA SÍNCOPE

No final da década de 1990, a síncope era definida como qualquer forma de perda temporária de consciência, promovendo confusão com ataques isquêmicos transitórios, hipoglicemia e crises epiléticas. As primeiras diretrizes sobre síncope separaram o amplo grupo de perda transitória de consciência (TLOC) da entidade mais restrita de síncope, definida como uma queda na pressão arterial sistêmica (PA) levando à hipoperfusão cerebral global^{6,7}.

Como a PA sistêmica depende do débito cardíaco, do produto da frequência cardíaca (FC), do volume sistólico e da resistência periférica total, uma queda em qualquer um deles pode causar síncope. A baixa FC pode resultar de bradicardia reflexa ou bradiarritmia, enquanto o baixo volume sistólico pode ser devido à redução do retorno venoso, por exemplo, depleção de volume, acúmulo venoso e taquiarritmia ou doenças cardíacas estruturais¹.

A baixa resistência periférica, por sua vez, pode resultar do comprometimento do controle simpático da vasoconstrição, causando, por exemplo, hipotensão ortostática na posição ortostática⁸. Paralelamente a uma definição mais precisa de síncope proposta em 2001, no reflexo vasovagal, a fase hipotensiva inicial já estava ganhando interesse como algo distinto da fase bradicárdica posterior, e um novo tipo disautônômico de reflexo vasovagal foi proposto na versão revisada da classificação VASIS⁹.

3. EPIDEMIOLOGIA

A síncope é extremamente comum, afetando aproximadamente um terço a metade da população em geral durante a vida, a maioria devido à síncope vasovagal (SVV)¹. Entre 1 a 3% de todas as entradas no serviço de urgência são decorrentes da síncope¹⁰. O prognóstico da SVV é benigno, mas lesões ocorrem em mais de 30% dos casos, com lesões graves relatadas em cerca de 14% dos pacientes, particularmente em idade avançada e com síncope recorrente^{11,12}. Além disso, a SVV frequentemente causa sofrimento psicológico, prejuízo na qualidade de vida e restrição de atividades, aspectos que merecem a atenção no momento do atendimento^{13,14}.

4. POR QUE E QUEM TRATAR?

A síncope é um problema clínico e social – principalmente em pacientes idosos –, pois, na maioria dos casos, é mais grave do que em pessoas mais jovens e tem impacto significativo na autonomia funcional e no prognóstico dos indivíduos. Evitar lesões graves devido a quedas sincopais, como fraturas e hemorragias intracranianas, é um dos objetivos mais importantes do tratamento. O risco de lesões é maior em pacientes com episódios recorrentes e quando os sintomas de alerta estão ausentes ou são muito curtos, impedindo o paciente de realizar qualquer medida para evitar uma queda e suas consequências adversas¹.

Em uma análise conjunta de 16 estudos de pacientes que buscaram avaliação especializada para um episódio de síncope, a taxa média ponderada de lesões foi de 35% (variação de 12% a 71%); enquanto a taxa de lesões graves, como fraturas e/ou concussão e/ou internação hospitalar e tratamento cirúrgico, foi de 10% (variação de 3% a 53%)¹. Num estudo de coorte, adultos hospitalizados pela primeira síncope tiveram um risco 80% maior de lesões relacionadas com quedas no ano seguinte à alta. O risco aumentou acentuadamente com o avanço da idade a partir dos 70 anos, com 46% das quedas causando fraturas e 7% resultando em traumatismos cranianos graves¹⁵. As quedas em pacientes idosos frequentemente resultam em fraturas ou outras lesões graves que levam à hospitalização, declínio funcional e internação em lares de idosos, com piores resultados funcionais naqueles com incapacidade pré-queda^{16,17}.

Em adultos idosos com demência, Ungar et al¹⁸ relataram qualquer lesão em 48,6% e lesões graves em 14,6% por síncope e quedas. A síncope também pode ter efeitos prejudiciais na qualidade de vida, que afetam principalmente pacientes com síncope muito frequentes ou imprevisíveis¹⁴. Estima-se que o impacto da síncope na qualidade de vida seja comparável ao das doenças crônicas, como artrite, dor lombar e as perturbações depressivas, em termos de prejuízo psicossocial^{14,19}. Na realidade, a síncope também pode causar perturbações nas atividades escolares e laborais, com os pacientes com síncope apresentando um risco duas vezes maior de rescisão do emprego em comparação com a população trabalhadora em geral²⁰.

Em relação aos pacientes mais idosos, a restrição de atividades devido ao medo de cair pode levar à dependência e ao isolamento social, afetando assim o bem-estar e a qualidade de vida desses indivíduos. A restrição de mobilidade pode ser o início de um círculo vicioso que leva a uma síndrome de imobilidade com atrofia muscular, descondicionamento e falta de equilíbrio, contribuindo assim para o declínio funcional e quedas futuras^{21,22}. As quedas podem ser uma causa indireta de mortalidade. Por exemplo, aproximadamente 20% das fraturas de quadril levam à morte em 6 meses²³.

5. PRIMEIRO PASSO DO TRATAMENTO: HÁ SÍNCOPE CARDÍACA?

5.1 SÍNCOPE CARDÍACA

Síncope cardíaca geralmente corresponde tanto a causas cardíacas específicas quanto distúrbios dos grandes vasos, como embolia pulmonar. Os dois grupos principais são arritmia e doenças cardíacas estruturais. Uma arritmia diz respeito a um ritmo anormal dos batimentos cardíacos, consistindo em batimentos irregulares, batimentos muito rápidos (taquicardia) e batimentos muito lentos (bradicardia). As arritmias podem ser permanentes ou paroxísticas. A síncope na arritmia, na maioria dos casos, resulta de um início súbito de arritmia, levando a uma diminuição abrupta do

débito cardíaco e, portanto, da pressão arterial. Na arritmia bradicárdica, a baixa FC causa queda no débito cardíaco. Bradicardia com FC abaixo de 30 bpm por 15–30s causam síncope com mais frequência do que taquiarritmias¹.

Na taquicardia, há muito pouco tempo para encher o coração na diástole, de modo que a volume sistólico (VS) cai vertiginosamente, mais do que é explicado pela alta FC. As arritmias, muitas vezes, ocorrem sem um gatilho reconhecível, embora algumas se manifestem durante o exercício. As arritmias geralmente acontecem independentemente da postura. Clinicamente, isso é importante – as formas de síncope que dependem principalmente de anomalias não cardíacas da PA tendem a ocorrer mais rapidamente em pé, e sentar-se ou deitar-se ajuda a preveni-la. Mas se a circulação parar completamente, ela ocorre independentemente da postura. Isso explica por que a síncope na posição supina é um sinal de perigo para a síncope cardíaca¹.

As doenças cardíacas estruturais se referem-se a doenças cardíacas, além das doenças coronárias, de natureza mecânica, incluindo doenças valvares, defeitos de septo e cardiomiopatia. A doença cardíaca estrutural prejudica a eficiência mecânica do coração, o que se torna mais problemático quando há uma discrepância entre as demandas por um alto débito cardíaco e a falha em administrá-lo. Isso ajuda a explicar por que a síncope relacionada ao exercício é um sinal de perigo cardíaco^{2,24,25}.

Porém, se o baixo débito cardíaco fosse o único mecanismo, seria de esperar que os pacientes experimentassem uma incapacidade lenta de realizar trabalho físico. Em vez disso, o histórico típico é um LOC repentino com pouco ou nenhum aviso. A explicação para este último padrão pode ser uma suscetibilidade para responder à hipotensão com síncope, de modo que o mecanismo na síncope cardíaca estrutural pode, na realidade, ser parcialmente síncope reflexa^{2,24,25}.

Em muitos casos, a síncope cardíaca se manifesta muito rapidamente, resultando nos mesmos sinais clínicos que no IC completo súbito na síncope reflexa. Os pacientes podem ter apenas alguns segundos de consciência de um problema antes de perderem a consciência. Mas a situação pode ser mais complicada quando a ação de bombeamento não é totalmente perdida, de modo que o débito cardíaco diminui, mas não é nulo^{2,24,25}.

5.2 MORTE CARDÍACA SÚBITA

O termo síncope convulsiva é usado para indicar uma percepção de alta gravidade de síncope e sugere a presença de espasmos mioclônicos. Porém, os espasmos dos braços não ocorreram mais frequentemente com hipoperfusão cerebral grave, ou seja, achatamento do EEG, e sem esse achatamento. Por isso, não há evidências de que a presença de espasmos mioclônicos na síncope indique hipoperfusão grave. Mas, a síncope arritmica pode durar muito mais tempo do que a

síncope induzida por inclinação, sendo possível que a síncope duradoura cause sinais neurológicos que não são observados durante o tilt table test (TTT)²⁶.

Aparentemente, não existem relatos sobre os sinais clínicos de uma síncope tão prolongada. As comunicações pessoais de médicos familiarizados com a reanimação em salas de emergência ou na terapia intensiva não sugerem que a recuperação da paralisação cardíaca de longa duração seja acompanhada por movimentos anormais significativos. Em contraste, os movimentos parecem então estar completamente ausentes²⁶.

Existem observações recentes de morte cardíaca súbita, sendo em um relatório mencionado que os seis jogadores observados tinham os olhos bem abertos, com olhar fixo e pupilas fixas. Isso levou os autores a concluir que um LOC inesperado e repentino em um atleta em ação e um olhar fixo eram características-chave da morte súbita cardíaca²⁷. Como esses sinais não diferem daqueles da SVV grave induzida por inclinação, considera-se que eles de fato apontam para isquemia cerebral grave, independentemente da causa. É a ocorrência destes sinais em relação ao exercício que é a característica reveladora que deve levantar a suspeita de uma causa potencialmente mortal²⁶. A maioria dos casos observados de morte cardíaca súbita durante a prática esportiva não ocorreu durante ação intensiva, mas logo após ou durante ação não intensiva. Portanto, não se pode presumir com segurança que a síncope logo após a cessação do exercício seja causada por SVV ou hipotensão ortostática^{28,29}.

6. SEGUNDA ETAPA: DIAGNÓSTICO E TERAPIA DA SÍNCOPE NÃO CARDÍACA

A síncope reflexa – mediada neuralmente – e a hipotensão ortostática são as causas mais frequentes de perda transitória de consciência quando a síncope cardíaca é descartada. Causas não sincopais de perda de consciência real ou aparente, que podem ser diagnosticadas incorretamente como síncope, incluindo quedas inexplicáveis, epilepsia, pseudossíncope psicogênica e outras causas raras, devem ser excluídas na avaliação inicial. Tradicionalmente, a síncope reflexa e a hipotensão ortostática são classificadas pela sua etiologia e apresentação clínica¹.

Devido aos recentes avanços tecnológicos, a capacidade de realizar um diagnóstico com base na documentação de eventos espontâneos aumentou. Isso resultou numa nova classificação de síncope baseada no mecanismo subjacente. Cada forma clínica pode causar síncope por mecanismos diferentes. Os testes de diagnóstico têm como objetivo registrar a correlação causal entre o mecanismo subjacente e a síncope. A eficácia da terapia é amplamente determinada pelo mecanismo da síncope e não pela sua etiologia ou apresentação clínica³⁰.

O mecanismo dominante da síncope deve ser cuidadosamente avaliado e atribuído ao fenótipo hipotensivo ou bradicárdico, sendo a escolha da terapia – contrariar a hipotensão ou bradicardia – dependendo do fenótipo

determinado. Um fenótipo hipotensivo dominante típico é o da síncope devido à hipotensão ortostática clássica e um fenótipo bradicárdico dominante típico é o da síncope decorrente do bloqueio atrioventricular (AV) idiopático paroxístico de adenosina baixa³⁰.

Em muitos outros casos, o mecanismo final é frequentemente uma combinação de hipotensão e bradicardia, embora de magnitude variável, e a terapia deve ter como objetivo neutralizar ambos os mecanismos. Por exemplo, em pacientes com hipotensão ortostática tardia, quando ocorre síncope, muitas vezes está presente uma bradicardia reflexa vagal, desencadeada pela própria hipotensão ortostática, tornando a distinção entre hipotensão reflexa e ortostática de alguma forma arbitrária. Por outro lado, alguns pacientes – com ECG apresentando uma longa pausa assistólica no momento de uma síncope espontânea – apresentam recorrência sincopal, apesar da estimulação cardíaca^{31,32}.

Nesses casos, a síncope ocorre devido a um reflexo vasodepressor associado que pode ser identificado pelo teste de inclinação. Uma taquicardia sinusal compensatória, por sua vez, pode estar presente durante a fase pré-sincopal da síncope reflexa e na síndrome de taquicardia ortostática postural^{31,32}.

7. ABORDAGEM BASEADA EM MECANISMO PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNCOPE

O papel central do fenótipo da síncope no diagnóstico envolve a importância crescente da pressão arterial ambulatorial e do monitoramento de ECG, e da síncope com baixo teor de adenosina como uma entidade clínica emergente. Identificar o fenótipo da síncope representa o primeiro passo para uma prevenção eficaz, pois ele revela qual mecanismo hemodinâmico deve ser abordado nas intervenções terapêuticas. Assim, é necessária uma investigação baseada em mecanismos, visando registrar a correlação da síncope com hipotensão e/ou bradicardia¹.

7.1 FENÓTIPO HIPOTENSIVO

A suscetibilidade hipotensiva que leva à síncope do fenótipo hipotensivo geralmente se apresenta em pacientes com hipotensão persistente ou episódica, incluindo hipotensão ortostática e pós-prandial³³. A hipotensão persistente pode ser constitucional ou relacionada a medicamentos. A hipotensão constitucional é uma condição crônica caracterizada por pressão arterial (PA) inadequadamente baixa na ausência de doenças subjacentes ou causas específicas. É definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como PA sistólica <100 mm Hg em mulheres e <110 mm Hg em homens, enquanto alguns autores sugerem considerar o percentil 5 da PA ambulatorial como o limite inferior do normal^{34,35}.

Nesses pacientes, a própria PA baixa é qualificada como uma doença, com sintomas recorrentes prejudicando a qualidade de vida. A prevalência chega a 4% na população geral, com taxas mais elevadas no

sexo feminino^{36,37}. A hipotensão persistente relacionada a medicamentos é caracterizada por valores de PA continuamente abaixo da meta recomendada em pacientes que recebem medicamentos hipotensores³³. Ocorre mais frequentemente em pacientes hipertensos – principalmente naqueles que recebem tratamento anti-hipertensivo intensivo –, o que tem maior probabilidade de resultar em complicações relacionadas à hipotensão^{38,39}. Também pode derivar de medicamentos não cardiovasculares com efeitos hipotensores⁴⁰.

A hipotensão relacionada ao medicamento não pode ser determinada usando um ponto de corte ou uma definição. Ela ocorre quando as consequências desfavoráveis da hipotensão prevalecem sobre as vantagens cardiovasculares da redução da PA. Por isso, é possível considerar que as metas de PA recomendadas correspondem ao melhor equilíbrio entre risco hipotensivo e cardiovascular, ou seja, valores de PA que apresentam o risco cumulativo mínimo de eventos adversos cardiovasculares e hipotensivos⁴¹. Esses valores de PA não são uniformes na população em geral, mas variam muito dependendo da idade e do estado de fragilidade. Na realidade, o envelhecimento e a fragilidade estão associados a um risco aumentado de hipotensão, síncope e quedas, o que afeta gravemente a autonomia funcional e a sobrevivência⁴²⁻⁴⁴.

Paralelamente, o valor prognóstico da hipertensão parece diminuir ou mesmo reverter com a idade, aumentando assim a relação risco/benefício da redução da PA^{45,46}. A hipotensão relacionada com o medicamento deve, portanto, ser definida em conformidade, utilizando valores de corte personalizados com base nos riscos hipotensivos e cardiovasculares individuais⁴¹. O diagnóstico de hipotensão persistente – seja ela constitucional ou relacionada a medicamentos – pode ser obtido usando PA repetidas no consultório ou MAPA⁴⁷. O MAPA pode ser especialmente útil em pacientes que apresentam PA de consultório dentro da faixa normal, como o efeito do avental branco que pode dificultar a detecção de PA baixa^{47,48}.

Além disso, o MAPA fornece níveis de PA ao longo de 24 horas, permitindo a detecção de hipotensão episódica, quedas profundas da PA no contexto da PA média normal, sendo reconhecido como ferramenta diagnóstica de síncope, com achados de hipotensão persistente e episódica. Também pode revelar hipotensão ortostática, pós-prandial e pós-exercício⁴⁹⁻⁵¹, ou episódios hipotensivos após administração de medicamentos, como pode ser observado em pacientes com doença de Parkinson recebendo medicamentos dopaminérgicos⁵⁰.

Outro benefício do MAPA é o auxílio na identificação da suscetibilidade hipotensiva na síncope reflexa. Dados indicam que um ou mais episódios de PA sistólica diurna <90 mm Hg no MAPA permitem um diagnóstico de suscetibilidade hipotensiva na síncope reflexa com especificidade de 91% e sensibilidade de 32%⁵². Por isso, ele tem um papel importante no diagnóstico da síncope, sendo de baixo custo e fácil execução. Considerando sua tolerabilidade em idosos, mesmo com comprometimento

cognitivo, é provável que o MAPA aumente de valor no diagnóstico de síncope⁵³.

Embora as vias de diagnóstico da síncope se expandam com novos recursos, instrumentos bem conhecidos, como o teste de posição ativa e o teste de inclinação (TT), ainda são utilizados⁵⁴. O teste de posição ativa pode identificar hipotensão episódica, mostrando hipotensão ortostática, que é extremamente comum na síncope inexplicada. A hipotensão ortostática também pode ser diagnosticada durante a TT, o que é particularmente útil para a identificação das formas inicial e tardia, sendo essa última capaz de anunciar a hipotensão ortostática clássica como uma manifestação prodrômica de disfunção autonômica⁵⁵.

O TT na reprodução da síncope registra com precisão a hemodinâmica subjacente, que constitui o alvo do tratamento. O diagnóstico do fenótipo hipotensivo é obtido durante a TT se a síncope for reproduzida com vasodepressão ou respostas mistas, o que sugere hipotensão como mecanismo dominante da síncope. O TT provou ter um alto rendimento diagnóstico do fenótipo hipotensivo, enquanto a massagem do seio carotídeo (MSC) pode ter um papel mais limitado. Em um estudo envolvendo 3.293 pacientes com mais de 40 anos de idade, submetidos à avaliação autonômica por suspeita de síncope reflexa, a prevalência do fenótipo hipotensivo durante TT e MSC foi de 53% e 1%, respectivamente. 98% dos pacientes com fenótipo hipotenso nenhum tipo foi identificado por TT, enquanto 2% tinham TT e MSC positivo⁵⁶.

Esses dados reafirmam o papel central do TT no diagnóstico baseado em mecanismo de síncope não cardíaca, principalmente em relação à detecção de suscetibilidade à hipotensão³³. O valor diagnóstico do TT se torna ainda mais evidente com o envelhecimento, quando o diagnóstico de síncope é mais desafiador, devido às frequentes manifestações atípicas, como amnésia retrógrada e quedas inexplicáveis. Os encaminhamentos de pacientes para TT tendem a aumentar com o avanço da idade, paralelamente a um aumento nas apresentações atípicas que tornam mais difícil o diagnóstico apenas com base na história clínica⁵⁴.

7.2 FENÓTIPO BRADICÁRDICO

A síncope não cardíaca com fenótipo bradicárdico é diagnosticada se for registrada assistolia >3 segundos durante a síncope, indicando assim suscetibilidade reflexa cardioinibitória³³. A assistolia é comumente uma parada sinusal ou bloqueio atrioventricular (AV) que não está relacionado a distúrbios de condução cardíaca, mas é reflexo^{57,58}. O diagnóstico pode ser obtido usando MSC, TT e monitoramento prolongado de ECG¹. Uma resposta positiva cardioinibitória indicando um fenótipo bradicárdico está presente em 10% dos pacientes submetidos a TT, com uma prevalência diminuindo com a idade de 18% em indivíduos com menos de 50 anos para 3% em pacientes mais velhos com mais de 80 anos³³.

Entre os pacientes submetidos à MSC, a prevalência do fenótipo bradicárdico –síndrome do seio carotídeo cardioinibitório – chega a 8%. Quando realizada nos mesmos pacientes, a MSC identifica cerca de 60% dos pacientes com fenótipo bradicárdico, enquanto 37% podem ser identificados pelo TT e 3% apresentam resposta cardioinibitória positiva em ambos os testes⁵⁶. Considerando a sobreposição mínima entre TT e MSC, é possível afirmar que ambos os testes são relevantes para o diagnóstico do fenótipo bradicárdico. Portanto, o TT e a MSC são complementares no diagnóstico, sendo necessários para uma investigação completa dos mecanismos da síncope para direcionar as intervenções terapêuticas. Se tanto o TT como a MSC forem negativos, a monitorização prolongada do ECG utilizando o gravador de loop implantável (ILR) pode contribuir para o diagnóstico baseado no mecanismo e para a identificação do fenótipo bradicárdico que mostra assistolia durante a síncope espontânea⁵⁹.

Na última década, uma nova entidade clínica foi definida no contexto de síncope não cardíaca com fenótipo bradicárdico a partir de monitorização eletrocardiográfica prolongada. Síncope com pródromo ausente ou muito curto foi observada em pacientes sem doença cardíaca – ECG e ecocardiograma normais – e foi associada a bloqueio AV idiopático de início súbito ou parada sinusal^{60,61}. Outra característica clínica comum são níveis muito baixos de adenosina plasmática ($\leq 0,36$ mmol/l), um derivado de purina com efeitos cardiovasculares. Os receptores de adenosina A1 de alta afinidade estão localizados no nó AV e em menor quantidade no nó sinusal, onde medeiam a bradicardia⁶⁰⁻⁶².

Quando a adenosina plasmática está baixa, um grande número de receptores A1 de alta afinidade está disponível para ligação devido à regulação positiva, e uma liberação transitória de adenosina pode ser suficiente para bloquear a condução nos nódulos AV e sinusais, fornecendo uma explicação para um bloqueio AV súbito ou parada sinusal. Assim, foi levantada a hipótese de que a adenosina plasmática baixa desempenha um papel importante na patogênese da síncope sem pródromos com coração normal e eletrocardiograma normal. A síncope com baixa adenosina é considerada um subtipo adicional do fenótipo bradicárdico⁶².

8. MÉTODOS DE TRATAMENTO DA SÍNCOPE

8.1 FENÓTIPO HIPOTENSIVO

Juntamente com medidas de estilo de vida que visam reduzir a suscetibilidade hipotensiva, deve ser realizada uma revisão e otimização da medicação em todos os pacientes com síncope com fenótipo hipotensivo¹. Medicamentos com potenciais efeitos hipotensores devem ser revistos e suas indicações reavaliadas para avaliar a redução ou retirada da dose. Estudos forneceram dados sobre a associação entre PA e eventos adversos mediados por hipotensão, o que pode orientar o manejo da PA na suscetibilidade hipotensiva^{63,64}. Por isso, os alvos da PA sistólica de 130-140 mm Hg podem

ser recomendados em pacientes hipertensos com suscetibilidade hipotensiva, uma vez que se espera que um tratamento mais intensivo aumente substancialmente o risco de síncope hipotensiva⁴¹.

PA's sistólicas de até 160 mm Hg podem ser toleradas em idosos com fragilidade ou incapacidade grave – uma população vulnerável na qual o risco de queda é extremamente alto e os benefícios da redução da PA permanecem duvidosos⁴⁶. Em pacientes com controle excessivo da PA, a prescrição deve se basear- mais em inibidores da ECA e receptores de angiotensina antagonistas⁴⁰. A prescrição de medicamentos anti-hipertensivos não parece aumentar a mortalidade e os riscos cardiovasculares e pode ser realizada com segurança se o controle da PA for considerado muito intensivo⁶⁵.

Em pacientes com hipotensão constitucional ou PA normal não tratada, deve-se prestar atenção aos medicamentos psicoativos potencialmente hipotensores, incluindo os com efeitos vasodilatadores mediados por α , como antipsicóticos, trazodona, antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, que foram relatados como prejudiciais à resposta ortostática da PA em indivíduos mais velhos e descondicionados⁴⁰. A otimização da medicação deve ter como objetivo atingir a menor dose eficaz, e o uso de formulações de liberação prolongada ou doses fracionadas deve ser considerado para minimizar os efeitos hipotensores. Em pacientes com hiperplasia prostática, os α -bloqueadores só devem ser prescritos na presença de sintomas sugestivos de obstrução do fluxo vesical, e moléculas urosseletivas, como a silodosina, devem ser preferencialmente utilizadas, dado seu baixo impacto na PA^{40,66}.

8.1.1 Terapias farmacológicas

Apesar dos tratamentos não farmacológicos, alguns pacientes ainda podem se queixar de síncope grave e recorrente, levando a alto risco de lesões e baixa qualidade de vida. Eles podem se beneficiar de terapias farmacológicas para contrabalançar a suscetibilidade hipotensiva. O agonista α_1 midodrina é uma opção disponível em pacientes com fenótipo hipotensivo. A midodrina aumenta a PA em pacientes com hipotensão constitucional e demonstrou efeitos positivos nos sintomas, devido à hipotensão ortostática neurogênica e síncope reflexa recorrente⁶⁷⁻⁶⁹.

O estudo Prevention of Syncope Trial (POST)⁷⁷ destacou o valor da midodrina na síncope reflexa ao avaliar pacientes com síncope reflexa gravemente sintomática e encontrar uma redução de 40% no risco relativo de recorrência usando cerca de 10 mg 3/dia em comparação com placebo. Os eventos adversos foram modestos e equilibrados nos dois grupos de estudo. A midodrina pareceu mais eficaz com PA sistólica basal >120 mm Hg. O medicamento, no entanto, é contraindicado em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca, retenção urinária e glaucoma. A meia-vida curta pode limitar a adesão a longo prazo. Como alternativa, o mineralocorticoide

sintético fludrocortisona pode proporcionar benefícios no fenótipo hipotensivo⁴⁰.

Dados do estudo POST 2⁷¹ demonstraram que a fludrocortisona (0,2 mg/dia) reduz as recorrências de síncope em 49% em pacientes jovens com síncope vasovagal, com benefícios significativamente maiores com PA sistólica basal mais baixa (<110 mm Hg) e síncope com frequência mais alta (>8 episódios/ano). Além disso, a fludrocortisona pode melhorar a PA ortostática em pacientes com hipotensão ortostática neurogênica, embora as evidências nesse contexto clínico não sejam consistentes^{72,73}. Os efeitos colaterais incluem hipocalemia, hipertensão supina e sobrecarga de volume, solicitando cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal⁴⁰. Descobriu-se que o pró-fármaco noradrenalina droxidopa melhora a PA em pé e a tolerância ortostática em pacientes com hipotensão ortostática neurogênica, reduzindo os sintomas na vida diária⁷⁴⁻⁷⁶. Porém, as evidências que apoiam a droxidopa são moderadas e a eficácia a longo prazo permanece obscura⁷⁶.

Pesquisas recentes forneceram dados promissores sobre a atomoxetina, um inibidor seletivo do transportador de norepinefrina, que potencializa o impulso adrenérgico para o coração e pode ajudar a aumentar a frequência cardíaca, manter o débito cardíaco e a PA durante o estresse ortostático. Foi demonstrado que a atomoxetina reduz o risco de síncope induzida por TT, atenuando a bradicardia reflexa e prevenindo a progressão da pré-síncope para síncope^{77,78}. Em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, a atomoxetina reduziu significativamente o risco de (pré) síncope e prolongou a sobrevida livre de pré-síncope na síncope vasovagal, com maior benefício em participantes com PA sistólica <110 mm Hg⁷⁹.

As terapias farmacológicas são direcionadas principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos hipotensores se os sintomas graves persistirem apesar da adesão às medidas de estilo de vida. Uma abordagem farmacológica também pode ser considerada em pacientes com hipotensão relacionada a medicamentos, caso sejam considerados necessários medicamentos hipotensores, por exemplo, em pacientes com doença de Parkinson recebendo levodopa. Em ambos os casos, o tratamento farmacológico não deve ter como objetivo atingir valores pré-definidos de PA, mas sim melhorar os sintomas e a qualidade de vida⁴⁰. Como as evidências disponíveis sobre a terapia medicamentosa ocorrem principalmente em adultos jovens, estudos futuros devem esclarecer a segurança e a eficácia das estratégias farmacológicas em pacientes idosos³³.

8.2 FENÓTIPO BRADICÁRDICO

Nas últimas décadas, ensaios clínicos randomizados forneceram evidências da eficácia da estimulação cardíaca em pacientes com cardiomiopatia predominante registrada por TT, CSM ou ILR, mostrando um risco significativamente menor de recorrência de síncope com estimulação³³. O estudo SPAIN⁸⁰ confirmou que a estimulação reduz os eventos de síncope

e o tempo até a primeira recorrência em pacientes com síncope induzida por TT cardioinibitória. Os resultados do ensaio multicêntrico randomizado BIOSyc⁸¹ controlado por placebo reforçaram essa constatação, mostrando um risco significativamente menor de recorrência de (pré)síncope em pacientes com TT positivo cardioinibitório, recebendo estimulação de câmara dupla com estimulação de circuito fechado em comparação com estimulação off.

Com base nessas evidências, as diretrizes da ESC atualizaram a recomendação de estimulação na síncope reflexa de IIb para I. É preciso compreender que a estimulação cardíaca nem sempre é necessária, mas apenas indicada em pacientes com idade menos de 40 anos afetados por síncope grave, recorrente e imprevisível – ou seja, muitas vezes sem pródromo – associada a um alto risco de lesões. Atualmente, não há evidências que apoiem a estimulação em pacientes com menos de 40 anos que apresentam sintomas graves. Os pacientes indicados para estimulação podem ser identificados por uma via diagnóstica de múltiplas etapas, incluindo CSM, TT e ILR, conforme orientado pelas diretrizes da ESC⁸².

Os efeitos benéficos da estimulação estão relacionados ao papel da FC na cascata hemodinâmica da síncope. A estimulação pode prevenir a redução da FC no início da cardioinibição se o sensor for ideal. Um aumento na FC combaterá a bradicardia e a assistolia e limitará as quedas da PA. Muito depende do ajuste fino do sensor às necessidades individuais. Pacientes com suscetibilidade hipotensiva podem estar em risco de recorrências de síncope após estimulação, devido à persistência da vasodepressão. A síncope ocorre após estimulação em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes, devido à coexistência de fenótipos bradicárdicos e hipotensivos^{81,83,84}.

São necessárias intervenções de tratamento específicas contra a suscetibilidade hipotensiva, além da estimulação, para minimizar o risco de recorrência. O TT tem um papel fundamental na seleção dos pacientes para estimulação cardíaca. A assistolia na TT é altamente específica para síncope reflexa e preditiva de assistolia em síncope espontânea documentada por ILR^{85,86}. Quando ocorre assistolia induzida por TT em um paciente com síncope recorrente com menos de 40 anos de idade, a estimulação é indicada. O TT também é útil para identificar a suscetibilidade hipotensiva, que acarreta maiores riscos de recorrências de síncope após estimulação. Em uma meta-análise envolvendo 201 pacientes com síncope assistólica documentada por ILR, os benefícios da estimulação cardíaca foram maiores em pacientes com TT negativo, enquanto um TT positivo previu independentemente a recorrência da síncope após a estimulação³².

Resultados semelhantes foram relatados na síndrome do seio carotídeo cardioinibitório⁸⁷. A gravação de vídeo durante o TT esclareceu ainda mais as recorrências em pacientes com fenótipo bradicárdico. Saal et al⁸⁸ observaram que aproximadamente 33% dos pacientes com síncope induzida por TT assistólica apresentam cardioinibição tardia, ocorrendo

menos de 3 segundos antes da perda de consciência, o que pode limitar ou impedir a eficácia do marcapasso contra a recorrência da síncope.

8.2.1 Teofilina

Estudos defendem a teofilina como um tratamento promissor em pacientes com síncope de adenosina baixa, considerada uma alternativa potencial à estimulação cardíaca. A teofilina é um antagonista não seletivo do receptor de adenosina, que compete com a adenosina pela ligação ao receptor. Em pacientes com síncope de adenosina baixa, a teofilina pode prevenir a ativação do receptor A1 com subsequente bradicardia quando a adenosina plasmática aumenta. Além disso, a teofilina antagoniza os receptores A2 da adenosina, mediando a vasodilatação, oferecendo oposição à vasodepressão reflexa. Efeitos colaterais menores, incluindo palpitações, dor de cabeça, insônia e queixas gastrointestinais podem limitar a tolerabilidade⁸⁹.

Dados preliminares de um pequeno grupo de pacientes com níveis baixos de adenosina e síncope assistólica mostraram boas respostas à teofilina (400-600 mg duas vezes ao dia), visando uma faixa plasmática terapêutica de 12-18 µg/ml⁶¹. Além disso, em pequeno estudo de pacientes com síncope com baixo teor de adenosina, foi observada uma redução significativa da carga de síncope e assistolia durante a terapia com teofilina em comparação com nenhum tratamento. O papel terapêutico da teofilina ainda não foi definido⁸⁹.

8.2.2 Cardioneuroablação

A cardioneuroablação (CNA) é um procedimento eletrofisiológico endocárdico para ablação de fibras parassimpáticas eferentes pós-ganglionares epicárdicas, que induz denervação parassimpática parcial dos seios da face e dos nódulos AV⁹⁰⁻⁹². Ela reduz o impulso vagal para o coração, que medeia a cardioinibição reflexa. Foi introduzido em 2005 por JC Pachon⁹². Dados preliminares de séries de casos e estudos observacionais indicam denervação vagal bem-sucedida e benefício na carga de síncope⁹²⁻⁹⁵. As evidências disponíveis sobre a CNA, no entanto, são muito limitadas e persistem incertezas sobre a metodologia e as consequências a longo prazo da desnervação. Não existem ensaios clínicos randomizados. Por isso, o uso do CNA atualmente é experimental e requer mais evidências^{33,96}.

9. FUTURO DA AVALIAÇÃO DA SÍNCOPE E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

9.1 BIOMARCADORES

O papel dos biomarcadores cardíacos na triagem da síncope cardíaca ainda está sob investigação. Biomarcadores que refletem lesão miocárdica, como troponina cardíaca, insuficiência cardíaca, como peptídeos natriuréticos tipo B, e outras diferentes vias neuroendócrinas possivelmente envolvidas na fisiopatologia da síncope cardíaca, como peptídeo natriurético

tipo pró-A midregional (MRproANP), proendotelina 1 C-terminal, copeptina e proadrenomedulina midregional, foram propostas para a compreensão dos mecanismos subjacentes, diagnóstico e adaptação da terapia da síncope cardíaca, mas com resultados controversos⁹⁷⁻¹⁰⁰.

No estudo multicêntrico BASEL IX⁹⁷, a precisão diagnóstica do MRproANP para síncope cardíaca foi alta e forneceu valor diagnóstico significativo em relação ao julgamento clínico e à pontuação EGSYS entre pacientes não selecionados com síncope atendidos na emergência. Um algoritmo baseado na combinação de MRproANP e julgamento clínico produziu uma sensibilidade de 99% e um valor preditivo negativo de 99% para exclusão precoce de síncope cardíaca.

Dados adicionais do estudo BASEL IX¹⁰¹ verificaram que as concentrações séricas de BNP, NT-proBNP, hs-cTnT e hs-cTnI foram maiores na síncope cardíaca e produziram precisão moderada a alta para o diagnóstico de síncope cardíaca. A acurácia prognóstica de BNP, NT-proBNP, hs-cTnI e hs-cTnT para MACE foi moderada a boa, superior aos escores ROSE, OESIL e SFSR, mas significativamente menor que CSRS. Esses últimos superaram os biomarcadores cardíacos sozinhos e combinados com outras ferramentas de previsão de resultados.

Em outra coorte multicêntrica baseada em eletrocardiograma, os níveis séricos de NT-proBNP – embora geralmente muito mais altos entre pacientes de eletrocardiograma com síncope que tiveram um evento adverso grave em 30 dias – não melhoraram a precisão prognóstica da Canadian Syncope Risk Score (CSRS)¹⁰². Consequentemente, são necessárias mais pesquisas para determinar como os biomarcadores cardíacos e outros devem ser incorporados em um algoritmo de estratificação de risco e para entender se isso levará a uma prestação de cuidados de saúde de síncope mais eficiente e econômica¹⁰³.

9.2 TESTE GENÉTICO

Estudos de histórico familiar, estudos de gêmeos, estudos de associação genômica ampla e estudos de duplicação de genes indicam loci no genoma que se associam à síncope reflexa, embora genes e proteínas precisos permaneçam indeterminados^{104,105}. A compreensão genética que sustenta a suscetibilidade hipotensiva, a síncope reflexa e as síndromes de intolerância ortostática está em uma fase inicial, com muito ainda a ser explorado e, portanto, não pode ser aplicada em estratificação de risco^{103,106}.

Em relação às doenças arritmogênicas hereditárias, a disponibilidade de informações genéticas pode ser usada para fins diagnósticos e para orientar a estratificação de risco em algumas doenças, como a síndrome do QT longo, cardiomiopatia lamina A/C, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, doença progressiva do sistema de condução cardíaca e cardiomiopatia arritmogênica¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

9.3 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA O GERENCIAMENTO DA SÍNCOPE

A pesquisa em inteligência artificial (IA) está aumentando rapidamente na medicina clínica. As intervenções baseadas em IA podem igualar ou até mesmo superar as habilidades dos médicos em modelagem preditiva, devido à capacidade de processar múltiplas variáveis simultaneamente em grandes conjuntos de dados por algoritmos de aprendizado de máquina adequadamente treinados e validados¹¹¹. As soluções de IA demonstraram potencial para melhorar o atendimento ao paciente, reduzir a frequência de eventos adversos, diminuir a taxa de internação hospitalar e os custos de tratamentos inadequados e hospitalização, garantindo em geral um uso mais eficaz dos recursos^{111,112}.

Existem oportunidades para implementar com sucesso ferramentas de previsão alternativas, baseadas em redes neurais artificiais, que podem ser aproveitadas para melhorar a estratificação de risco de pacientes com síncope no pronto-socorro. As redes neurais podem superar os modelos clássicos, pois se adaptam à amostra de dados inicial, apresentando maior generalização. Atualmente, poucos estudos analisaram a aplicação de ferramentas de IA para a detecção de síncope e previsão de risco, apesar dos resultados preliminares encorajadores. Falavigna et al¹¹⁴ desenvolveram um modelo inovador de RNA prevendo hospitalização com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 79% e superando as pontuações OESIL e SFSR em uma coorte de 1.844 indivíduos apresentando síncope no pronto-socorro, dando início a uma nova era para soluções que buscam personalizar e melhorar a estratificação de risco de pacientes com síncope.

Com base nos mesmos dados utilizados para derivar e validar o CSRS, Grant et al¹¹⁵ produziram quatro modelos de ML concorrentes para prever eventos adversos graves em 30 dias após a disposição do pronto-socorro e observaram que a modelagem de algoritmos de aprendizado de máquina correspondia ao desempenho preditivo do CSRS, embora usasse menos preditores.

Técnicas de processamento de linguagem natural (PNL) também foram usadas para identificar episódios de síncope em registros médicos de pronto-socorro com alta sensibilidade e valor preditivo positivo aceitável, resultando em uma redução de 96% do tempo de trabalho necessário para identificação manual. As técnicas de PNL podem ser aproveitadas no futuro para coletar dados adequados para análises em larga escala e para construir modelos preditivos robustos e precisos baseados em IA para apoiar a tomada de decisões clínicas¹¹⁶.

Foi demonstrado que o ECG habilitado para IA adquirido durante o ritmo sinusal normal identifica indivíduos com alta probabilidade de fibrilação atrial usando uma rede neural convolucional e assinaturas ocultas de estado de doença por algoritmos de redes neurais profundas não supervisionadas^{117,118}. Da mesma forma, as características da forma do complexo QRS previram a ocorrência de fibrilação ventricular com alta precisão usando uma rede neural artificial¹¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948.
2. van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(8):438–448.
3. Yasa E, Ricci F, Magnusson M, Sutton R, Gallina S, Caterina R, et al. Cardiovascular risk after hospitalisation for unexplained syncope and orthostatic hypotension. *Heart*. 2018;104(6):487–493.
4. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136(5):e60–e122.
5. Sutton R, Brignole M, Benditt DG. Key challenges in the current management of syncope. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):590–598.
6. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The initial evaluation of patients with syncope. *Europace* 2001;3:253–60.
7. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 2. Diagnostic tests and treatment: summary of recommendations. *Europace* 2001;3:261–8.
8. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848–60.
9. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification: analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000;2:66–76.
10. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Rusconi AM, Cernuschi G, Barbic F et al. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace* 2014;17:300–8.
11. Jorge JG, Pournazari P, Raj SR, Maxey C, Sheldon RS. Frequency of injuries associated with syncope in the prevention of syncope trials. *Europace* 2020;22:1896–903.
12. Jorge JG, Raj SR, Teixeira PS, Teixeira JA, Sheldon RS. Likelihood of injury due to vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2021;23:1092–9.

13. Ng J, Sheldon RS, Ritchie D, Raj V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:180–8.
14. van Dijk N, Sprangers MA, Colman N, Boer KR, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:998–1003.
15. Numé A-K, Carlson N, Gerds TA, et al. Risk of post-discharge fall-related injuries among adult patients with syncope: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0206936.
16. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. Association of injurious falls with disability outcomes and nursing home admissions in community-living older persons. *Am J Epidemiol* 2013;178:418–25.
17. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. The course of disability before and after a serious fall injury. *JAMA Intern Med* 2013;173:1780–6.
18. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: syncope and dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1567–73.
19. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1037–43.
20. Numé A-K, Kragholm K, Carlson N, et al. Syncope and its impact on occupational accidents and employment: a Danish nationwide retrospective cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003202.
21. Arfken CL, Lach HW, Birge SJ, et al. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *Am J Public Health* 1994;84:565–70.
22. Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, et al. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age Ageing* 2008;37:19–24.
23. Yoshida S. A global report on falls prevention, epidemiology of falls. Ageing and Life Course, Family and Community Health, World Health Organization (WHO), 2007.
24. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2211–2.
25. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol*. 2003;94:833–48.

26. Van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain*. 2014;137:576–585.
27. Panhuyzen-Goedkoop NM, Wellens HJ, Piek JJ. Early recognition of sudden cardiac arrest in athletes during sports activity. *Neth Heart J*. 2018;26:21–5.
28. Steinskog DM, Solberg EE. Sudden cardiac arrest in sports: a video analysis. *Br J Sports Med*. 2018;53:1293–8.
29. Zorzi A, Cipriani A, Corrado D. Circumstances of cardiac arrest during sports activity recorded on video. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1452–4.
30. Brignole M, Deharo J-C, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167–73.
31. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J* 2014;35:2211–2.
32. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, et al. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace* 2018;20:1362–6.
33. Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart*. 2021; 107(11): 864–873.
34. WHO Expert Committee on Arterial Hypertension & World Health Organization. Arterial hypertension: report of a WHO expert committee. 1978:7–56.
35. Owens PE, Lyons SP, O'Brien ET. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2000; 14(4): 243–247.
36. Jacob G, Barbic F, Glago M, et al. Cardiovascular autonomic profile in women with constitutional hypotension. *J Hypertens*. 2018; 36(10): 2068–2076.
37. De Buyzere M, Clement DL, Duprez D. Chronic low blood pressure: a review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998; 12(1): 29–35.
38. Sim JJ, Zhou H, Bhandari S, et al. Low systolic blood pressure from treatment and association with serious falls/syncope. *Am J Prev Med*. 2018; 55(4): 488–496.

39. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66(4): 679–686.
40. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, et al. Drug-Related orthostatic hypotension: beyond anti-hypertensive medications. *Drugs Aging.* 2020; 37(10): 725–738.
41. Rivasi G, Brignole M, Rafanelli M, et al. Blood pressure management in hypertensive patients with syncope: how to balance hypotensive and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2020; 38(12): 2356–2362.
42. Scuteri A, Modestino A, Frattari A, et al. Occurrence of hypotension in older participants. Which 24-hour ABPM parameter better correlate with? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67(7): 804–810.
43. Ceccofiglio A, Mussi C, Rafanelli M, et al. Increasing prevalence of orthostatic hypotension as a cause of syncope with advancing age and multimorbidity. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20(5): 586–588.
44. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: Syncope and Dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(8): 1567–1573.
45. Liang Y, Fratiglioni L, Wang R, et al. Effects of biological age on the associations of blood pressure with cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: A population-based study. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 508–513.
46. Rivasi G, Tortù V, D'Andria MF, et al. Hypertension management in frail older adults: a gap in evidence. *J Hypertens.* 2021; 39(3): 400–407.
47. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021; 39(7): 1293–1302.
48. Ishikawa J, Ishikawa Y, Edmondson D, et al. Age and the difference between awake ambulatory blood pressure and office blood pressure: a meta-analysis. *Blood Press Monit.* 2011; 16(4): 159–167.
49. Vallelonga F, Romagnolo A, Merola A, et al. Detection of orthostatic hypotension with ambulatory blood pressure monitoring in parkinson's disease. *Hypertens Res.* 2019; 42(10): 1552–1560.
50. Stuebner E, Vichayanrat E, Low DA, et al. Twenty-four-hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013; 4: 49.
51. Alquadan KF, Singhanía G, Koratala A, et al. Office orthostatic blood pressure measurements and ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of autonomic dysfunction. *Clin Hypertens.* 2017; 23: 3.

52. Giulia Rivasi, Antonella Gropelli, Michele Brignole, Davide Soranna, Antonella Zambon, Grzegorz Bilo, Martino Pengo, Bashaer Sharad, Viktor Hamrefors, Martina Rafanelli, Giuseppe Dario Testa, Richard Sutton, Andrea Ungar, Artur Fedorowski GP Ambulatory blood pressure monitoring: a new diagnostic approach for detection of hypotension in reflex syncope. 2021.
53. Conroy SP, Harrison JK, Van Der Wardt V, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in older people with dementia: a systematic review of tolerability. *Age Ageing*. 2016; 45(4): 456–462.
54. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J*. 2021; 42(17): 1654–1660.
55. Torabi P, Ricci F, Hamrefors V, et al. Classical and delayed orthostatic hypotension in patients with unexplained syncope and severe orthostatic intolerance. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 21.
56. Brignole M, Kessissoglu F, Croci F, et al. Complementary effectiveness of carotid sinus massage and tilt testing for the diagnosis of reflex syncope in patients older than 40 years: a cohort study. *Europace*. 2020; 22(11): 1737–1741.
57. Sutton R. Reflex Atrioventricular Block. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 48.
58. Brignole M, Deharo JC, Menozzi C, et al. The benefit of pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: a meta-analysis of implantable loop recorder studies. *Europace*. 2018; 20(8): 1362–1366.
59. 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(11): 1261–1267.
60. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, et al. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12): 1075–1080.
61. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2017; 14(2): 234–239.
62. Joulia F, Coulange M, Lemaitre F, et al. Plasma adenosine release is associated with bradycardia and transient loss of consciousness during experimental breath-hold diving. *Int J Cardiol*. 2013; 168(5): e138–e141.
63. Solari D, Tesi F, Unterhuber M, et al. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. *Heart*. 2017; 103(6): 449–455.
64. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential Deaths Averted and Serious Adverse Events Incurred From Adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Intensive Blood Pressure Regimen in the United

States: Projections From NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). *Circulation*. 2017; 135(17): 1617–1628.

65. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, et al. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens*. 2017; 35(9): 1742–1749.

66. Verhaeverbeke I, Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. *Drug Saf*. 1997; 17(2): 105–118.

67. Duschek S, Heiss H, Buechner B, et al. Hemodynamic determinants of chronic hypotension and their modification through vasopressor application. *J Physiol Sci*. 2009; 59(2): 105–112.

68. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014; 83(13): 1170–1177.

69. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(12): 1567–1605.

70. Sheldon R, Faris P, Tang A, et al. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2021.

71. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. POST 2 Investigators. Fludrocortisone for the prevention of Vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(1): 1–9.

72. Hakamäki T, Rajala T, Lehtonen A. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998; 36(7): 367–369.

73. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2000; 10(1): 35–42.

74. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014; 83(4): 328–335.

75. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015; 30(5): 646–654.

76. Keating GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs*. 2015; 75(2): 197–206.

77. Sheldon RS, Lei L, Guzman JC, et al. A proof of principle study of atomoxetine for the prevention of vasovagal syncope: the Prevention of Syncope Trial VI. *Europace*. 2019; 21(11): 1733–1741.

78. Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, et al. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24(7): 799–803.
79. Tajdini M, Aminorroaya A, Tavolinejad H, et al. Atomoxetine as an adjunct to nonpharmacological treatments for preventing vasovagal attacks in patients with recurrent vasovagal syncope: A pilot randomized-controlled trial. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021; 34: 100789.
80. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-Chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(14): 1720–1728.
81. Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 508–516.
82. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520.
83. Rivasi G, Solari D, Rafanelli M, et al. Incidence and predictors of syncope recurrence after cardiac pacing in patients with carotid sinus syndrome. *Int J Cardiol*. 2018; 266: 119–123.
84. Yasa E, Ricci F, Holm H, et al. Pacing therapy in the management of unexplained syncope: a tertiary care centre prospective study. *Open Heart*. 2019; 6(1): e001015.
85. Brignole M, Tomaino M, Gargaro A. Vasovagal syncope with asystole: the role of cardiac pacing. *Clin Auton Res*. 2017; 27(4): 245–251.
86. Brignole M, Donateo P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014; 7(1): 10–16.
87. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. *Europace*. 2014; 16(6): 928–934.
88. Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, et al. Temporal relationship of asystole to onset of transient loss of consciousness in tilt-induced reflex syncope. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3(13): 1592–1598.
89. Brignole M, Iori M, Solari D, et al. Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG. *Int J Cardiol*. 2019; 289: 70–73.
90. Hu F, Zheng L, Liang E, et al. Right anterior ganglionated plexus: The primary target of cardioneuroablation? *Heart Rhythm*. 2019; 16(10): 1545–1551.

91. Sun W, Zheng L, Qiao Yu, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7).
92. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace.* 2011; 13(9): 1231–1242.
93. Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14(6): e009747.
94. Calo L, Rebecchi M, Sette A, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021; 61(3): 499–510.
95. Aksu T, Güler TE, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017; 45(1): 33–41.
96. Thiruganasambandamoorthy. Wieling W, Jardine DL. Cardioneuroablation for recurrent vasovagal syncope: Important questions need to be answered. *Heart Rhythm.* 2021.
97. Badertscher P, Nestelberger T, de Lavallaz JDF, Than M, Morawiec B, Kawecki D, et al. Prohormones in the early diagnosis of cardiac syncope. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
98. Pfister R, Diedrichs H, Larbig R, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP for differential diagnosis in patients with syncope. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):51–4.
99. Thiruganasambandamoorthy V, Ramaekers R, Rahman MO, Stiell IG, Sikora L, Kelly SL, et al. Prognostic value of cardiac biomarkers in the risk stratification of syncope: a systematic review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(8):1003–14.
100. Fedorowski A, Burri P, Struck J, Juul-Moller S, Melander O. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med.* 2013;273(4):359–67.
101. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Nestelberger T, Zimmermann T, Miro O, Salgado E, et al. B-Type natriuretic peptides and cardiac troponins for diagnosis and risk-stratification of syncope. *Circulation.* 2019;139:2403–18.
102. Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Le Sage N, Yan JW, Huang P, Hegdekar M, et al. Multicenter emergency department validation of the Canadian syncope risk score. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):737–44.

103. Sandhu RK, Sheldon RS. Are cardiac biomarkers the key to solving the syncope mystery? *Circulation*. 2019;139(21):2419–21.
104. Sheldon RS, Sandhu RK. The search for the genes of vasovagal syncope. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:175.
105. Fedorowski A, Pirouzifard M, Sundquist J, Sundquist K, Sutton R, Zoller B. Risk factors for syncope associated with multigenerational relatives with a history of syncope. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e212521.
106. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu C, Verwoert GC, Boerwinkle E, et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: genetics of postural hemodynamics (GPH) consortium. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2331–41.
107. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):58.
108. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the Management of Patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
109. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APhRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–63.
110. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106–14.
111. D'Ascenzo F, De Filippo O, Gallone G, Mittone G, Deriu MA, Iannaccone M, et al. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. *Lancet*. 2021;397(10270):199–207.
112. Romero-Brufau S, Wyatt KD, Boyum P, Mickelson M, Moore M, Cognetta-Rieke C. Implementation of artificial intelligence-based clinical decision support to reduce hospital readmissions at a regional hospital. *Appl Clin Inform*. 2020;11(4):570–7.
113. Falavigna G, Costantino G, Furlan R, Quinn JV, Ungar A, Ippoliti R. Artificial neural networks and risk stratification in emergency departments. *Intern Emerg Med*. 2019;14(2):291–9.

114. Grant L, Joo P, Nemnom MJ, Thiruganasambandamoorthy V. Machine learning versus traditional methods for the development of risk stratification scores: a case study using original Canadian syncope risk score data. *Intern Emerg Med*.

115. Dipaola F, Gatti M, Pacetti V, Bottaccioli AG, Shiffer D, Minonzio M, et al. Artificial intelligence algorithms and natural language processing for the recognition of syncope patients on emergency department medical records. *J Clin Med*. 2019;8(10).

116. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394(10201):861–7.

117. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):465–78.

118. Taye GT, Shim EB, Hwang HJ, Lim KM. Machine learning approach to predict ventricular fibrillation based on QRS complex shape. *Front Physiol*. 2019;10:1193.