

## Teste de Inclinação: fundamentos e aplicação clínica

Alfredo de Souza Bomfim, Paulo Roberto Benchimol Barbosa, Eduardo Corrêa Barbosa,  
Silvia Helena Cardoso Boghossian, Ricardo Luiz Ribeiro, Paulo Ginefra

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Palavras-chave:** Síncope Vasovagal, Teste de inclinação, Coração estruturalmente normal

### Resumo

Muitas dúvidas persistem acerca dos mecanismos das síncope que ocorrem em indivíduos com coração estruturalmente normal. Atualmente, o teste de inclinação é o mais próximo de um padrão-ouro para estes casos. No entanto, a falta de estudos com níveis elevados de evidência e em número suficiente torna o teste ainda sujeito a muitas discussões quanto à melhor metodologia e à correta interpretação de seus resultados. Por outro lado, as informações disponíveis até então permitiram o estabelecimento de algumas indicações precisas para o exame e, possivelmente, uma base para a formulação futura de estratégias eficazes de tratamento. Os autores descrevem um sumário do estado da arte deste promissor método diagnóstico.

### Introdução

Síncope, definida como a perda súbita e transitória da consciência e do tônus postural com recuperação espontânea, é um problema clínico comum e, por vezes, um duro desafio para o cardiologista. Estima-se que cerca de 3% da população experimente ao menos um episódio de síncope durante a vida<sup>1</sup>. Mais importante ainda é que, após o episódio inicial, a chance de recorrência é alta, estimada em 30%<sup>2</sup>. Em indivíduos com coração estruturalmente normal, a síncope reveste-se de prognóstico favorável na maioria dos casos<sup>3</sup>, entretanto, a determinação da sua causa nestes indivíduos nem sempre é fácil. O

teste de inclinação (*head-up tilt table test* ou apenas *tilt test*) vem sendo empregado nos últimos anos como uma ferramenta valiosa para a identificação de indivíduos predispostos à síncope mediada por mecanismos neurais (ou neurocardiogênica), a causa mais comum<sup>4</sup>. Esta revisão foi concebida com o intuito de descrever o teste de inclinação, alguns dos protocolos empregados, os possíveis padrões de resposta ao teste, suas indicações e seu papel na avaliação de pacientes com síncope. Uma descrição detalhada das diversas modalidades terapêuticas disponíveis está além do escopo deste texto e, portanto, não será incluída.

### Histórico

O primeiro relato de um experimento empregando testes de inclinação para estudar as adaptações do homem a mudanças de posição data de 1943<sup>5</sup>. Poucos anos depois, a síncope foi reconhecida como uma possível consequência da alteração do tônus vagal em diferentes situações<sup>6</sup>. Entretanto, quatro décadas se passaram até que o teste de inclinação fosse formalmente descrito como um meio de investigação de síncope sem causa definida<sup>7</sup>. Posteriormente, protocolos empregando agentes farmacológicos foram descritos com o intuito de aumentar o desempenho diagnóstico do teste<sup>8-10</sup>. Desde então, importantes avanços vêm sendo obtidos no entendimento da fisiologia da síncope e no desenvolvimento de modalidades terapêuticas eficazes. No entanto, ainda não há estudos multicêntricos, randomizados e placebo-controlados em número suficiente para obter informações baseadas em níveis de evidência que

permitam a formulação de diretrizes formais para a realização do teste de inclinação.

## Nomenclatura

Há muita confusão acerca dos termos empregados para descrever diversos aspectos relacionados às apresentações clínicas da síncope e ao teste de inclinação. Assim, julga-se oportuno analisar alguns deles: Síncope ou síndromes sincopais neuralmente mediadas são termos derivados da língua inglesa (*neurally mediated syncope* ou *neurally mediated syncopal syndromes*)<sup>3</sup> para descrever uma variedade de apresentações clínicas em que bradicardia e hipotensão resultam da interação inadequada entre o coração e o sistema nervoso autônomo. Na Seção de Arritmias e Eletrocardiologia (HUPE-UERJ) emprega-se o termo *neurocardiogênico* para descrever essas condições, como a síncope vasovagal (a apresentação mais comum), as síncopes situacionais, a síncope pós-miccional e a síndrome do seio carotídeo. Embora o consenso vigente do *American College of Cardiology* considere a síncope vasovagal um subtipo das síndromes neurocardiogênicas, como descrito acima, muitos autores usam os termos como sinônimos.

Em condições controladas no laboratório da Seção de Arritmias e Eletrocardiologia (HUPE-UERJ), o teste é interrompido antes da síncope se consumir, quando existe hipotensão acompanhada de sintomas. Assim, emprega-se o termo intolerância ortostática vago-mediada para descrever o exame positivo, acrescido do padrão de resposta observado. O termo intolerância ortostática tem sido empregado em alguns relatos na literatura para descrever a queda progressiva da pressão arterial, semelhante à observada em pacientes com disautonomia, porém não seguida de uma reação claramente vasovagal<sup>11</sup>. Entretanto, não há base na literatura médica para sustentar essa resposta como um padrão específico. Assim, concorda-se com a maioria dos autores, que empregam este termo com o mesmo sentido que buscamos expressar: o teste, ao estudar a susceptibilidade a reações vasovagais, identifica indivíduos que não toleram o ortostatismo prolongado<sup>12</sup>.

## Considerações Técnicas

O laboratório deve ser situado em ambiente calmo e temperatura confortável. O paciente deve ser advertido a permanecer em jejum nas 8 horas anteriores ao exame. Todas as medicações não essenciais devem ser interrompidas previamente. A mesa de inclinação deve ter suporte para os pés e

permitir mudanças rápidas e suaves da angulação. Equipamento para a monitorização eletrocardiográfica contínua e aferição não-invasiva da pressão arterial deve estar disponível. Embora algumas instituições no exterior realizem o teste sob supervisão direta de enfermeiros ou técnicos, em nosso meio em geral opta-se pela presença obrigatória do médico durante todo exame. A instrumentação vascular deve ser evitada, pois pode alterar a especificidade do exame, especialmente em pacientes idosos<sup>13</sup>. Entretanto, material para obtenção rápida de acesso venoso, fluidos para reposição e drogas, como atropina, devem estar disponíveis para a utilização imediata, se necessário.

## Protocolos de manuseio

Não há na atualidade um único protocolo universalmente aceito para a realização do teste de inclinação. As principais controvérsias estão relacionadas à duração da inclinação, ao ângulo de inclinação da mesa e ao uso de drogas para aumentar a sensibilidade do exame. Os protocolos classicamente descritos referem-se ao teste sem intervenção farmacológica ou protocolo de Westminster<sup>7</sup>, e aos testes com emprego de isoproterenol<sup>8</sup> (protocolo de Minneapolis) e com nitroglicerina oral (protocolo Italiano)<sup>14</sup>. A descrição detalhada de cada um destes métodos encontra-se publicada (vide referências acima) e não será reproduzida nesta revisão.

A duração da fase de inclinação parece ser um determinante crítico do desempenho diagnóstico do teste. A maioria dos laboratórios emprega uma duração entre 30 e 45 minutos<sup>9</sup>, em exames sem provocação farmacológica. O tempo de 45 minutos foi proposto com base no estudo clássico de Fitzpatrick et al.<sup>15</sup>, onde o tempo médio de positividade do exame foi 24 min e o tempo sugerido foi calculado com base nesta média acrescida de dois desvios-padrão, para uma distribuição assumida normal.

Outra questão que tem sido alvo de estudo é o ângulo de inclinação da mesa de exame. Em geral, ângulos pouco acentuados, como 30° a 45°, não causam estresse postural suficiente e resultam em testes de baixa sensibilidade<sup>15</sup>. Há evidências de que ângulos mais acentuados aumentam a sensibilidade do teste. Por outro lado, angulações extremas são desconfortáveis, porquanto tornam difícil prender o paciente seguramente à mesa de inclinação. Um estudo desenhado para avaliar os efeitos hemodinâmicos de aumentos progressivos do

ângulo de inclinação não demonstrou aumento do estresse além de 60°<sup>16</sup>. Este parece ser, portanto, o ângulo ótimo de inclinação.

Possivelmente, a maior controvérsia é a que diz respeito ao emprego de agentes farmacológicos para aumentar a sensibilidade do teste. O isoproterenol foi a primeira droga empregada com este objetivo, com base na premissa de que a síncope vasovagal pode ser deflagrada por uma estimulação excessiva dos mecanorreceptores cardíacos em situações de estresse ortostático intenso<sup>17</sup>. Entretanto, altas taxas de testes falso-positivos têm sido relatadas em controles normais<sup>18</sup>. A dose empregada parece ser um fator determinante: um estudo empregando isoproterenol em baixa dose resultou em testes mais curtos e com boa especificidade<sup>19</sup>. Os nitratos constituem outro grupo de agentes farmacológicos empregados no teste de inclinação, havendo a mesma preocupação em relação à possibilidade de indução de resultado falso-positivo. Também, como no caso do isoproterenol, os estudos iniciais com nitroglicerina apresentavam a desvantagem de requerer canulação venosa, entretanto, protocolos empregando doses por via sublingual têm se mostrado eficazes<sup>9,20</sup>. De fato, evidências recentes sugerem que o emprego de nitroglicerina sublingual aumenta a sensibilidade do teste de inclinação com taxas falso-positivas semelhantes aos testes induzidos por períodos prolongados de inclinação<sup>14</sup>. Neste contexto, o protocolo empregado parece ser de importância crítica, uma vez que testes realizados em uma fase inicial sem drogas e acrescidos de um período de potencialização com nitratos podem determinar um aumento da taxa de positividade pelo efeito da droga ou simplesmente pela duração maior do teste.

Em crianças, existem algumas dúvidas adicionais. Alguns autores afirmam que o teste de inclinação pode ser realizado com sucesso a partir de seis anos de idade<sup>21</sup>. Destacam-se como fatores limitantes: a capacidade de cooperação dos pacientes pediátricos e a altura, porque crianças muito jovens têm o centro de gravidade mais baixo e o volume intravascular circula em uma coluna de líquido menor, sendo portanto menos intenso o estresse postural determinado pelo ortostatismo<sup>22</sup>. A escassez de dados sobre pacientes pediátricos torna incerta a aplicação dos mesmos critérios e métodos empregados em adultos. Em particular, existem dúvidas quanto à duração da fase de inclinação e ao uso de pletismografia para aferir a pressão arterial. Na Seção de Arritmias e Eletrocardiologia (HUPE-UERJ), a paciente mais jovem avaliada foi uma menina de oito anos de idade com sintomas

compatíveis com síncope vasovagal e um teste que resultou positivo.

## Indicações

Embora ainda não sejam relatadas experiências com o método ou evidências na literatura robustas o suficiente para permitir a formulação de diretrizes (*guidelines*) formais e indicações precisas referentes ao emprego do teste de inclinação na avaliação da síncope, a maioria dos laboratórios baseia a sua prática no documento de consenso do *American College of Cardiology*<sup>23</sup>, cuja síntese é reproduzida no Quadro 1. O teste deve ser evitado em pacientes com obstrução grave do trato de saída do ventrículo esquerdo, na presença de estenose mitral crítica e quando há demonstração de estenose crítica proximal de artérias coronárias ou de doença cerebrovascular grave<sup>23</sup>. Por outro lado, algumas novas aplicações para o exame estão sendo observadas na literatura, como a vertigem idiopática recorrente<sup>24</sup>, a síndrome da fadiga crônica<sup>25</sup>, a síndrome da morte súbita infantil (SIDS)<sup>26</sup> e na avaliação de ataques isquêmicos transitórios recorrentes<sup>27</sup>.

## Classificação dos padrões de resposta

O teste de inclinação resulta em diferentes padrões de resposta, cuja correta identificação pode ser útil para determinar a abordagem terapêutica mais adequada<sup>12</sup>. Os parâmetros classicamente empregados para classificar a resposta à inclinação foram inicialmente propostos a partir do estudo VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*)<sup>28</sup>. Posteriormente, mais duas possíveis respostas, a síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) e a resposta disautônômica foram acrescentadas<sup>12</sup>. O Quadro 2 sumariza os possíveis padrões de colapso hemodinâmico. Pacientes com incompetência cronotrópica (aumento da frequência cardíaca menor do que 10% do valor basal) e pacientes com aumentos excessivos mantidos de frequência cardíaca (maior que 130bpm) são considerados exceções e não se enquadram nos padrões usuais de resposta.

Uma recente revisão da classificação VASIS foi proposta com o intuito de destacar a ocorrência de assistolia em pacientes com padrão cardioinibitório. Os autores apóiam esta idéia com base na necessidade de prover indicações terapêuticas mais precisas a partir do resultado do exame, em especial no que se refere à indicação de marca-passo em pacientes com assistolia<sup>11</sup>. Em pacientes com hipersensibilidade do seio carotídeo associada, os

**Quadro 1****Sumário das Indicações do Teste de Inclinação na Avaliação da Síncope****O teste de inclinação está justificado**

- Síncope recorrente ou episódio único em paciente de alto risco, independentemente da história indicar causa neurocardiogênica e sem evidência de doença cardíaca estrutural; ou na presença de doença cardíaca estrutural, mas com a exclusão das outras causas de síncope, por testes apropriados;
- Investigação de pacientes em que uma causa aparente de síncope foi identificada (exemplo, bloqueio atrioventricular total), e nos quais a demonstração de um componente neurocardiogênico pode interferir no tratamento;
- Investigação de síncope induzida ou associada ao exercício.

**A utilidade do exame é discutível**

- Diagnóstico diferencial de síncope convulsiva e convulsão determinada por epilepsia;
- Quedas recorrentes inexplicadas, especialmente nos idosos;
- Investigação de tonteira recorrente ou pré-síncope;
- Investigação de síncope de causa indeterminada em pacientes com neuropatia periférica e disautonomia;
- Avaliação de terapia.

**O teste de inclinação não está justificado**

- Episódio sincopal único, sem lesão corporal e fora do contexto de alto risco, com aspectos clínicos claramente indicativos de etiologia vasovagal;
- Síncope em que uma outra causa específica foi estabelecida e a demonstração da susceptibilidade ao mecanismo neurocardiogênico não altera o plano de tratamento.

**Quadro 2****Padrões de Resposta ao Teste de Inclinação****Resposta Vasovagal Tipo 1 (Mista)**

- A frequência cardíaca eleva-se inicialmente e depois cai, mas não abaixo de 40bpm ou 40bpm por menos de 10 segundos com ou sem assistolia por menos de 3 segundos. A pressão arterial eleva-se inicialmente e depois cai, antes da queda da frequência cardíaca.

**Resposta Vasovagal Tipo 2A (Cardioinibitória)**

- A frequência cardíaca eleva-se inicialmente e depois cai para menos de 40bpm por mais de 10 segundos ou assistolia por mais de 3 segundos. A pressão arterial eleva-se e depois cai, antes da queda da frequência cardíaca.

**Resposta Vasovagal Tipo 2B (Cardioinibitória)**

- A frequência cardíaca eleva-se inicialmente e depois cai para menos de 40bpm por mais de 10 segundos, ou assistolia por mais de 3 segundos. A pressão arterial eleva-se inicialmente e depois cai em níveis de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica menor que 80mmHg), concomitantemente ou após a queda da frequência cardíaca.

**Resposta Vasovagal Tipo 3 (Vasodepressora)**

- A frequência cardíaca aumenta progressivamente não cai, no momento da síncope, mais de 10% do pico. A pressão arterial cai, determinando a síncope.

**Resposta Disautônômica**

- Observa-se um declínio paralelo e gradual das pressões sistólica e diastólica em níveis de hipotensão arterial, sem alteração significativa na frequência cardíaca.

**Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS)**

- Há três critérios que devem ser preenchidos: o paciente ter 18 anos ou mais; apresentar intolerância postural caracterizada por sintomas como fraqueza, náusea, visão borrada, palpitação, comprometimento do pensamento cognitivo; e apresentar incremento de 30bpm da frequência cardíaca com a mudança da posição supina para a ortostática.

marca-passos têm se mostrado eficazes<sup>29</sup>. Futuros *trials* de terapias deverão incluir pacientes de acordo com o padrão de resposta à inclinação. Até lá, permanece a impressão, baseada na experiência clínica, de que pacientes com padrões de resposta dos tipos predominantemente vasodepressor ou disautônômico podem se beneficiar de estratégias que visam manter ou aumentar o volume intravascular ou facilitar o retorno venoso.

Alguns estudos sugerem que o momento da interrupção do teste pode influenciar o padrão de resposta observado<sup>30</sup>. Nesta perspectiva, o teste deve ser interrompido apenas quando ocorrer perda completa da consciência e do tônus postural (síncope consumada)<sup>11</sup>. A interrupção “prematura” do teste poderia subestimar a resposta cardioinibitória. Esta observação parece coerente, porquanto pacientes severamente hipotensos e sintomáticos freqüentemente apresentaram uma queda progressiva da freqüência cardíaca, que foi revertida quando se retornou a mesa à posição horizontal. Porém, não há demonstrações convincentes de que levar o paciente à síncope possa ter alguma influência na decisão terapêutica e, além disso, a presença de uma reação cardioinibitória pode ser evidenciada claramente antes da síncope consumada.

Por fim, como a fisiopatologia da síncope é ainda obscura em diversos aspectos, não se pode descartar a possibilidade de a bradicardia em determinados indivíduos ser consequência da hipoperfusão cerebral. Assim, com base nas evidências disponíveis, julga-se desnecessário expor os pacientes à perda da consciência durante o exame.

## Significado clínico

O grande problema relativo à avaliação de pacientes com síncope é a ausência de um padrão-ouro em relação ao qual os resultados de um determinado teste podem ser confrontados. Isto freqüentemente inviabiliza a determinação de valores de sensibilidade e especificidade<sup>4</sup>. Entretanto, este raciocínio refere-se à determinação da etiologia da síncope, que, vale lembrar, não é uma doença, mas um sintoma. O teste de inclinação identifica indivíduos susceptíveis a reações neurocardiogênicas; antes de sua introdução na prática cardiológica, síncope neurocardiogênica podiam ser inferidas apenas com base na história clínica e na exclusão de outras etiologias. Assim, analisando sob o ângulo da susceptibilidade, é possível estimar a especificidade, com base na presença de sintomas compatíveis. A compreensão

destes conceitos é fundamental para a tomada correta de decisões.

O teste de inclinação, em especial quando realizado sem drogas, é capaz de discriminar indivíduos sintomáticos e assintomáticos com bom nível de precisão. Estudos prévios com indivíduos assintomáticos submetidos à inclinação a 60° por 45 minutos resultaram em síncope com taxas variando de zero<sup>9</sup> a 7%<sup>15</sup> dos casos. Além disso, os relatos na literatura concordam ao demonstrar uma taxa de positividade alta em indivíduos com síncope inexplicada, comparada com resultados positivos do teste de inclinação muito pouco freqüentes ou inexistentes em indivíduos com distúrbios de condução atrioventricular, doença do nodo sinusal ou arritmias indutíveis por estimulação elétrica programada<sup>31</sup>. Indivíduos jovens e idosos parecem exibir a mesma tendência a uma taxa baixa de resultados falso-positivos<sup>32,33</sup>. Em síntese, a maioria dos estudos aponta para uma especificidade em torno de 90%, na ausência de provocação farmacológica<sup>34,35</sup>.

Ao contrário da especificidade, a sensibilidade parece ser uma questão mais complexa. Não há um exame capaz de estabelecer com certeza o diagnóstico de síncope neurocardiogênica. A sensibilidade de abordagens como compressão do seio carotídeo e história clínica tem sido questionada. Assim, o teste de inclinação é tido como o mais próximo que podemos chegar de um padrão-ouro até o presente. A sensibilidade, quando medida contra uma história “clássica”, varia entre 32% e 85%<sup>22</sup>. Em geral, tentativas de aumentar a sensibilidade por meios de sensibilização farmacológica resultam em diminuição da especificidade<sup>18</sup> e são questionáveis do ponto de vista do desempenho diagnóstico. Entretanto, há autores que defendem esta abordagem, alegando ser possível diminuir o tempo de inclinação e aumentar a sensibilidade do teste com níveis aceitáveis de especificidade, especialmente quando baixas doses dos agentes provocativos são empregadas<sup>9,19,20</sup>.

Finalmente, a análise crítica da capacidade diagnóstica do teste de inclinação envolve uma avaliação da reprodutibilidade do exame. Um importante estudo avaliou a reprodutibilidade de curto prazo (aproximadamente 1 hora) do teste de inclinação<sup>36</sup>. Dos pacientes com o primeiro teste positivo, 65% desenvolveram a mesma resposta na segunda inclinação. Mais importante, os resultados dos exames, quer positivos ou negativos, foram concordantes em 87% dos casos. Nenhum dos pacientes com resultado negativo no primeiro exame desenvolveu reação positiva no segundo

teste. Um outro estudo relata uma reprodutibilidade de curto prazo de 67%, mas com uma variação no padrão de resposta, o que lançou dúvidas quanto à utilidade do teste de inclinação para avaliar a terapêutica<sup>37</sup>. A avaliação da reprodutibilidade de longo prazo apresentou resultados semelhantes, em vários períodos de tempo entre os testes<sup>38-41</sup>. Portanto, o teste de inclinação exibe boa reprodutibilidade e um exame inicial negativo tem pouca probabilidade de se tornar positivo em uma segunda avaliação.

As considerações acima fornecem a base para o emprego racional do teste de inclinação. Compreender o método em suas possibilidades e limitações é fundamental para obter a melhor orientação dos casos investigados. Nem todos os indivíduos com sintomas compatíveis com síncope neurocardiogênica necessitam de um teste de inclinação. Em pacientes jovens, com coração estruturalmente normal em especial, o diagnóstico pode ser inferido com base numa história cuidadosa e no exame físico<sup>12</sup>. Em idosos, no entanto, a história nem sempre pode ser obtida de modo absolutamente confiável e a apresentação clínica pode ser atípica. O teste de inclinação também pode ser útil em pacientes que precisam documentar a causa da síncope por motivos ocupacionais. Além disso, há o benefício de se estabelecer um diagnóstico definitivo em pacientes que, de outro modo, estariam sujeitos a eventuais admissões desnecessárias em serviços de emergência ou mesmo a exames invasivos. Por fim, existe a possibilidade (ainda em estudo) do padrão de resposta sugerir a melhor estratégia terapêutica.

## Direções futuras

Pela discussão apresentada, parece claro que ainda há muito que se avançar até que possa ser estabelecida uma metodologia universalmente aceita para aplicar e interpretar o teste de inclinação. As evidências disponíveis na literatura ainda não são suficientes para permitir a formulação de diretrizes formais para o emprego do método. A maioria dos estudos clínicos de terapia para síncope apresenta níveis baixos de evidência<sup>42</sup>. Estudos mais consistentes, como o *Second Vasovagal Pacemaker Study* (VPS II)<sup>43</sup>, que avalia a eficácia de marca-passos bicamerais em pacientes com síncope associadas à bradicardia e o *Prevention of Syncope Trial* (POST)<sup>44</sup> que estuda o emprego do metoprolol na prevenção da recorrência dos sintomas (em andamento) são bem-vindos para preencher estas lacunas. Os protocolos de provocação farmacológica, embora ainda criticados, mostram aceitação crescente, pois estabelecem a dosagem e a metodologia ótimas para a aplicação. Ainda há muitas dúvidas em relação à fisiopatologia da

síncope. A deflagração da síncope reflexa por um estímulo adrenérgico inadequado (ou uma resposta inadequada ao estímulo), por exemplo, não explica síncope observadas em pacientes com corações transplantados<sup>45</sup>. Estudos empregando Doppler transcraniano surgem como uma alternativa promissora para ajudar a elucidar diversos mecanismos possivelmente envolvidos<sup>46,47</sup>. As respostas a todas essas perguntas certamente fornecerão a base para opções mais eficazes de tratamento do que as que estão atualmente disponíveis.

## Conclusão

O teste de inclinação é o melhor recurso disponível para a avaliação de pacientes com síncope inexplicada. Ao contrário de alguns outros exames de uso corrente em cardiologia, a especificidade é melhor do que a sensibilidade, por isso seu melhor emprego é na confirmação da suspeita diagnóstica. Ainda existe muita controvérsia quanto à melhor metodologia a ser empregada. Estudos com níveis altos e evidências são aguardados para fornecer base para uma abordagem universalmente aceita. Até lá, o uso criterioso do exame, a interpretação cuidadosa dos resultados e a associação com dados de história e exame físico são os melhores caminhos a seguir.

## Referências bibliográficas

1. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626-29.
2. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983;309:197-204.
3. Benditt DG, Remole S, Milstein S, Bailin S. Syncope: causes, clinical evaluation, and current therapy. *Annu Rev Med* 1992;43:283-300.
4. Linzer M, Yang EH, Estes III NA, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:989-96.
5. Hellebrandt FA, Franseen EB. Physiologic study of vertical stance in man. *Physiol Rev* 1943;23:220-25.
6. Brigden W, Howarth S, Sharpey-Shaefar EP. Postural changes in the peripheral blood-flow of normal subjects with observations on vasovagal fainting reactions as a result of tilting, the lordotic posture, pregnancy and spinal anesthesia. *Clin Sci Lond* 1950;9:79-90.
7. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-355.

8. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-51.
9. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-72.
10. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989;63:58-65.
11. 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. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000;2:66-76.
12. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;84:10Q-19Q.
13. Stevens PM. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentation. *Am J Cardiol* 1966;17:211-18.
14. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, et al. The Italian Protocol: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-42.
15. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-30.
16. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki PA, Vohra A, Fitzpatrick AP. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart* 2000;83:181-84.
17. Wallin BG, Sundlof G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst* 1982;6:287-91.
18. Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992;116:358-63.
19. Morillo CA, Camacho ME, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Diagnostic utility of mechanical, pharmacological and orthostatic stimulation of the carotid sinus in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1587-594.
20. Natale A, Sra J, Akhtar M, Kusmirek L, Tomassoni G, Leonelli F, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82:1210-213.
21. McLeod KA. Dysautonomia and neurocardiogenic syncope. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:92-96.
22. Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1528-537.
23. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-75.
24. Grubb BP, Rubin AM, Wolfe D, Temesy-Armos P, Hahn H, et al. Head-upright tilt-table testing: a useful tool in the evaluation and management of recurrent vertigo of unknown origin associated with near-syncope or syncope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:570-76.
25. Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995;345:623-24.
26. Grubb BP, Hunt C, Samoilo D, al. Provocation of bradycardia and hypotension by head upright tilt table testing in survivors of the sudden infant death syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:109-12.
27. Grubb BP, Samoilo D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Episodic periods of neurally-mediated hypotension and bradycardia mimicking transient ischemic attacks in the elderly. *Cardiol Elderly* 1993;1:221-25.
28. Sutton R, Peterson M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;3:180-83.
29. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-1043.
30. Wieling W, Van Lieshout JJJ, Ten Harkel AD. Dynamics of circulatory adjustments to head-up tilt and tilt-back in healthy and sympathetically denervated subjects. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:347-52.
31. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Kenny RA, Travill CM, Ingram A, et al. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991;12:389-94.
32. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991;90:6-10.
33. Grubb BP, Wolfe D, Samoilo D, Madu E, Temesy-Armos P, Hahn H, et al. Recurrent unexplained syncope in the elderly: the use of head-upright tilt table testing in evaluation and management. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1123-128.
34. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.

35. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995;92:54-58.
36. Chen XC, Chen MY, Remole S, Kobayashi Y, Dunnigan A, Milstein S, et al. Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992;69:755-60.
37. Fish FA, Strasburger JF, Benson Jr DW. Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:605-609.
38. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990;65:322-327.
39. Sheldon R, Splawinski J, Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992;69:1300-305.
40. Grubb BP, Wolfe D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1477-481.
41. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, Boughaleb D, Genet L. Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993;72:469-71.
42. Sheldon R, Rose S. Components of clinical trials for vasovagal syncope. *Europace* 2001;3:233-40.
43. Sheldon R, Connolly S. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): rationale, design, results, and implications for practice and future clinical trials. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:411-15.
44. Sheldon R, Rose S, Connolly S. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized clinical trial of beta blockers in the prevention of vasovagal syncope; rationale and study design. *Europace* 2003;5:71-75.
45. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1132-137.
46. Carey BJ, Manktelow BN, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation* 2001;104:898-902.
47. Albina G, Fernandez Cisneros L, Laino R, Nobo UL, Ortega D, Schwarz E, et al. Transcranial Doppler monitoring during head upright tilt table testing in patients with suspected neurocardiogenic syncope. *Europace* 2004;6:63-69.