

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e**  
**Ciências Cardiovasculares**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SAL NA PROFILAXIA DA SÍNCOPE**  
**VASOVAGAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Regina Kuhmmer**

**Orientador: Prof. Dr. Leandro loschpe Zimmerman**

**Porto Alegre**

**2007**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e**  
**Ciências Cardiovasculares**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SAL NA PROFILAXIA DA SÍNCOPE**  
**VASOVAGAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Regina Kuhmmer**

**Orientador: Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimmerman**

**Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde:  
Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares para  
obtenção do título de  
Mestre em Ciências  
Cardiovasculares.**

**Porto Alegre**

**2007**

***A quem acreditou nos meus sonhos***

*Guilherme*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido, Guilherme, pelo amor e apoio, principal incentivador.

À minha irmã, Rosmeri, co-autora deste trabalho, pelo carinho, incentivo e apoio científico.

Aos meus pais, Zeno e Maria Adiles, pelo apoio, carinho e exemplo de caráter.

Ao meu sobrinho, Afonso, pelo carinho e compreensão.

Ao meu cunhado, Ronaldo, pelo apoio e incentivo.

A família Notti, pelo apoio e compreensão.

Ao Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimerman, orientador deste trabalho, pelo apoio, confiança e exemplo de profissional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Nadine Clausell, pela oportunidade, pelo exemplo e ética profissional.

Aos residentes da Cardiologia, pela disponibilidade e contribuição na realização dos testes de inclinação ortostática.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, pela dedicação à pesquisa e ao desenvolvimento da ciência, pela contribuição, apoio e incentivo, fundamentais ao meu crescimento.

À Sirlei, pelo apoio e colaboração.

Aos voluntários que participaram do estudo, sem os quais este trabalho não seria realizado, pela disponibilidade e confiança.

As colegas do Hospital Moinhos de Vento e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio constante.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me apoiaram durante esta caminhada.

## SUMÁRIO

<b>Lista de Figuras</b> .....	i
<b>Lista de Tabelas</b> .....	ii
<b>Lista de Anexos</b> .....	iii
<b>Lista de Siglas</b> .....	iv
<b>Resumo</b> .....	v
<b>Abstract</b> .....	vi
<b>Capítulo I – Revisão da literatura</b> .....	2
Introdução .....	2
Síncope Vasovagal ou Neurocardiogênica .....	3
Fisiopatologia .....	3
Quadro Clínico .....	6
Manejo da Síncope Vasovagal .....	7
Referências Bibliográficas .....	11
<b>Capítulo II – Artigo em Português</b> .....	16
Introdução .....	16
Métodos .....	17
População do Estudo .....	17
Protocolo .....	17
Testes Inclinação Ortostática .....	18
Análise Estatística .....	19
Resultados .....	20
Discussão .....	26
Referências Bibliográficas .....	30
<b>Anexo I. Artigo em Inglês</b> .....	36
<b>Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	57

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Capítulo I.</b> .....	1
<b>Figura 1.</b> Respostas neurohumorais ao estresse ortostático.....	5
<b>Figura 2.</b> Mecanismo proposto para o desenvolvimento de hipotensão e bradicardia resultante da ativação ventricular aferente.....	6
<b>Capítulo II.</b> .....	15
<b>Figura 1.</b> Duração do teste de inclinação ortostática com a suplementação de sal e com o placebo .....	21
<b>Figura 2.</b> Curva Kaplan-Meyer para proporção cumulativa de tolerância ortostática com a suplementação de sal e com o placebo .....	22
<b>Figura 3.</b> Pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca no término do teste de inclinação ortostática .....	23
<b>Figura 4.</b> A pressão arterial sistólica e diastólica média durante o teste de inclinação ortostática.....	24
<b>Figura 5.</b> Frequência cardíaca média durante o teste de inclinação ortostática.....	25

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Características dos indivíduos .....	20
---	----

**LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo I.</b> Artigo em Inglês.....	36
<b>Anexo II.</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	57



**LISTA DE SIGLAS**

DP	Desvio padrão
FC	Frequência cardíaca
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
Ht	Hematócrito
IMC	Índice de massa corporal
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
TI	Teste de inclinação ortostática
TO	Tolerância ortostática
PA	Pressão arterial

## RESUMO

**Introdução:** Síncope e sintomas ortostáticos são comuns em pessoas saudáveis. A suplementação de sal é utilizada em pacientes com melhora na resposta pressora e aumento da tolerância ortostática. Nós testamos à hipótese de que uma suplementação de sal aumentaria a tolerância ortostática em voluntários saudáveis.

**Métodos e Resultados:** Vinte voluntários saudáveis (13 do sexo feminino, idade  $29 \pm 5,6$  anos), sem história de síncope, foram submetidos ao teste inclinação ortostática, em um ângulo de 70 graus, por 35 minutos ou até que sintomas de pré-síncope ou síncope fossem observados. Foram randomizados e cruzados para receber 6g de sal em um dos exames e placebo no outro, 3 horas antes, em um protocolo duplo-cego. Para avaliar para-efeitos, foram avaliados índices clínicos e laboratoriais. A ingestão de sal melhorou a tolerância ortostática em 11 de 12 voluntários (55%) que apresentaram pré-síncope ou síncope (variação de 1 a 6 minutos). O tempo com a suplementação de sal foi de  $33,35 \pm 4,1$  minutos e com placebo  $31,95 \pm 4,4$  minutos (média  $\pm$  DP;  $p = 0,009$ ), a tolerância ortostática diferiu em  $1,4 \pm 2,09$  minutos (IC 95%, 0,42 - 2,37 minutos). A pressão arterial sistólica, a diastólica e a frequência cardíaca na posição supina não alteraram de forma significativa. No entanto, a pressão arterial sistólica e a diastólica ( $120,85 \pm 30,9$  e  $78,75 \pm 20,6$  mmHg) mantiveram-se mais elevadas ao término do exame com a suplementação de sal quando comparadas com o placebo ( $99,2 \pm 29,8$  e  $64 \pm 21$  mmHg;  $p = 0,006$  e  $p = 0,007$ , respectivamente).

**Conclusão:** A suplementação de sal parece melhorar a tolerância ortostática em voluntários saudáveis, sem alterar as variáveis clínicas em repouso.

**Palavras-chave:** Síncope, tolerância ortostática, sal, teste inclinação ortostática, pressão arterial.

## ABSTRACT

**Background:** Orthostatic symptoms and syncope are common in healthy subjects. Salt supplementation can be used in patients showing improvement in the pressor response and increase in the orthostatic tolerance. We tested the hypothesis that single salt supplementation increases the orthostatic tolerance in healthy subjects.

**Methods e Results:** Twenty healthy volunteers (13 females,  $29.05 \pm 5.57$  years old), without syncope history, were submitted to head-up tilt test, at an angle of 70 degrees, for 35 minutes or until presyncope or syncope were observed. They were randomized and crossover to receive 6g of salt in one of the exams and placebo in the other, 3 hours before, in a double-blind protocol. To evaluate for side effects, there were evaluate clinical and laboratorial indexes. Ingestion of salt improved orthostatic tolerance in 11 out of 12 volunteers who presented presyncope or syncope (variation from 1 to 6 minutes). The time with salt supplementation was of  $33.35 \pm 4.1$  minutes and with placebo it was of  $31.95 \pm 4.4$  minutes (mean  $\pm$  SD;  $p = 0.009$ ), orthostatic tolerance differed in  $1.4 \pm 2.09$  minutes (95% CI, 0.42 - 2.37 minutes). Systolic and diastolic blood pressure and heart rate in the supine position did not change significantly with salt or with the placebo. However, Systolic and diastolic blood pressure with salt supplementation ( $120.85 \pm 30.9$  mmHg and  $78.75 \pm 20.6$  mmHg) were higher at the end of the exam when compared to placebo ( $99.2 \pm 29.8$  and  $64 \pm 21$  mmHg;  $p = 0.006$  and  $p = 0.007$ , respectively).

**Conclusion:** Salt supplementation seems to improve orthostatic tolerance in healthy volunteers without changing clinical variables at rest.

**Key words:** Syncope, orthostatic tolerance, salt, head-up tilt test, blood pressure.

***CAPÍTULO I***

---

## REVISÃO LITERATURA

### Introdução

Síncope é definida como a perda súbita e breve da consciência, associada à incapacidade de manutenção do tônus postural, com recuperação total e espontânea. A incidência é 6,2 por 1000 pessoas/ano,<sup>1</sup> pode ocorrer em adultos e crianças,<sup>2</sup> sendo responsável por 3 a 5% dos atendimentos em emergências e de 1 a 6% das admissões hospitalares.<sup>3,4</sup> A taxa de recorrência está relacionada ao número de eventos anteriores, pacientes com mais de seis episódios de síncope durante a vida apresentam uma taxa de recorrência de 72% e 60% em um e dois anos, respectivamente.<sup>5</sup> Isto é resultado de um grande número de alterações devido a uma redução transitória do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) suficiente para alterar as funções cerebrais normais.<sup>6</sup>

A adequação do FSC é normalmente bem protegida pelos mecanismos de autoregulação intrínseca do leito vascular cerebral e periférico e pelos mecanismos compensatórios cardíacos. Porém, eventualmente a capacidade protetora desses mecanismos falha, em decorrência de uma redução do débito cardíaco, dilatação arterial intensa e hipovolêmia severa. Nessas circunstâncias, a pressão média da artéria carótida pode reduzir abaixo do limiar necessário para a manutenção do FSC, levando a perda do tônus postural e perda da consciência.<sup>7</sup> O FSC é determinado pela pressão arterial (PA) e pela resistência cerebrovascular. A autoregulação cerebral aplica-se as trocas reflexas no tônus cerebrovascular em resposta a aumento ou queda da pressão arterial sistêmica.<sup>8,9</sup>

A síncope pode ser explicada, em parte, pela redução temporária no FSC. Classifica-se em cardíaca, devido à redução do débito cardíaco efetivo, seja por arritmia, disfunção miocárdica ou mesmo obstrução ao fluxo sanguíneo; não-cardíaca,

classificada em síncope de causa neurológica, síncope psiquiátrica, síncope por disautonomia, hipotensão ortostática e síncope vasovagal ou neurocardiogênica; e de origem indeterminada, quando, apesar de extensa investigação não invasiva, a causa não pode ser explicada.<sup>10-12</sup>

### **Síncope Vasovagal ou Neurocardiogênica**

A síncope vasovagal é uma das causas mais comuns entre todas as etiologias de síncope; a incidência varia de 21% a 35%, acomete geralmente pessoas jovens e com boas condições de saúde.<sup>1,13</sup> Pode ser classificada dentro de categorias que incluem: central (ocorre em resposta à estimulação emocional); postural (normalmente associada à permanência por tempo prolongado na posição ortostática) e situacional (após estimulação específica de aferentes sensoriais e viscerais). Podem ser divididas de acordo com a resposta vasodepressora, bradicárdica ou mista, onde são consideradas as características hemodinâmicas do paciente.<sup>12,14</sup> Outra classificação está relacionada às características da síncope e a sua resposta ao tratamento. Esta categorização inclui síncope mediada neuralmente maligna (sem a ocorrência de um período prodromal que antecede a síncope ou associada à assistolia prolongada), síncope recorrente (repetida ou freqüente) e síncope mediada neuralmente refratária (não responde ao tratamento).<sup>15,16</sup>

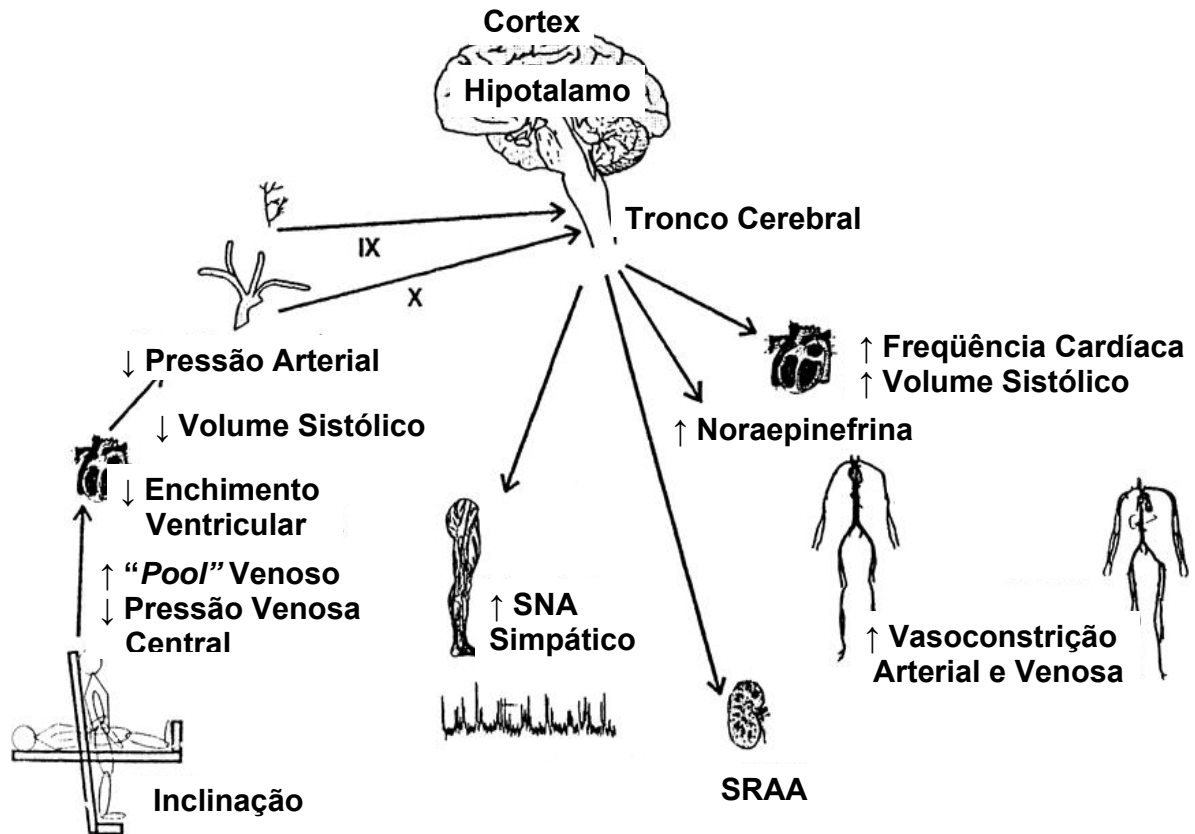
### **Fisiopatologia**

A fisiopatologia da síncope vasovagal ainda é complexa e não está completamente elucidada, mas o mecanismo principal parece ser de origem reflexa.<sup>17</sup> As condições que favorecem sua ocorrência estão relacionadas com a redução do retorno venoso, aumento do tônus simpático, aumento da contratilidade miocárdica e baixa resistência periférica. Seu mecanismo é caracterizado por um reflexo autonômico paradoxal (Bezold-Jarish), em que a via eferente é representada por ativação vagal e

inibição simpática, com conseqüente hipotensão arterial e síncope.<sup>18</sup> A resposta vasovagal é constituída pelo desenvolvimento de bradicardia e vasodilatação, na qual o principal estímulo deflagrador é a ativação de receptores sensoriais intracardíacos chamados de mecanorreceptores ou fibras C. Estes mecanorreceptores são sensíveis à pressão e distensão, sendo sobretudo encontrados na parede ínfero-lateral do ventrículo esquerdo.<sup>18</sup>

A adaptação fisiológica na posição ortostática após um período em decúbito prolongado provoca, de imediato, um aumento do "pool" venoso nos membros inferiores, por ação da gravidade. Na posição ortostática, entre 500 a 800 ml de sangue são aprisionados nas veias distensíveis abaixo do coração; dessa forma, o retorno venoso, débito cardíaco e PA são reduzidos. Estas mudanças são detectadas por barorreceptores localizados nas regiões arteriais e cardiopulmonares. Assim, as informações dos barorreceptores são conduzidas ao sistema nervoso central, onde grupos celulares neuronais regulam as atividades cardiovasculares reflexas devido às mudanças no fluxo simpático e parassimpático. Estas alterações ocorrem na tentativa de restaurar a PA e preservar a perfusão cerebral na posição ortostática (Figura 1).<sup>19</sup>

O aumento no tônus simpático intensifica a resistência periférica total e produz um efeito cardíaco inotrópico e cronotrópico positivo. A presença de estimulação cardíaca simpática aumentada em associação a uma relativa hipovolemia ventricular, semelhante a uma "câmara vazia", produziria a ativação de mecanorreceptores existentes na parede ventricular, ativando a alça aferente do reflexo de Bezold-Jarish, resultando em hipotensão e bradicardia (Figura 2).<sup>20</sup>



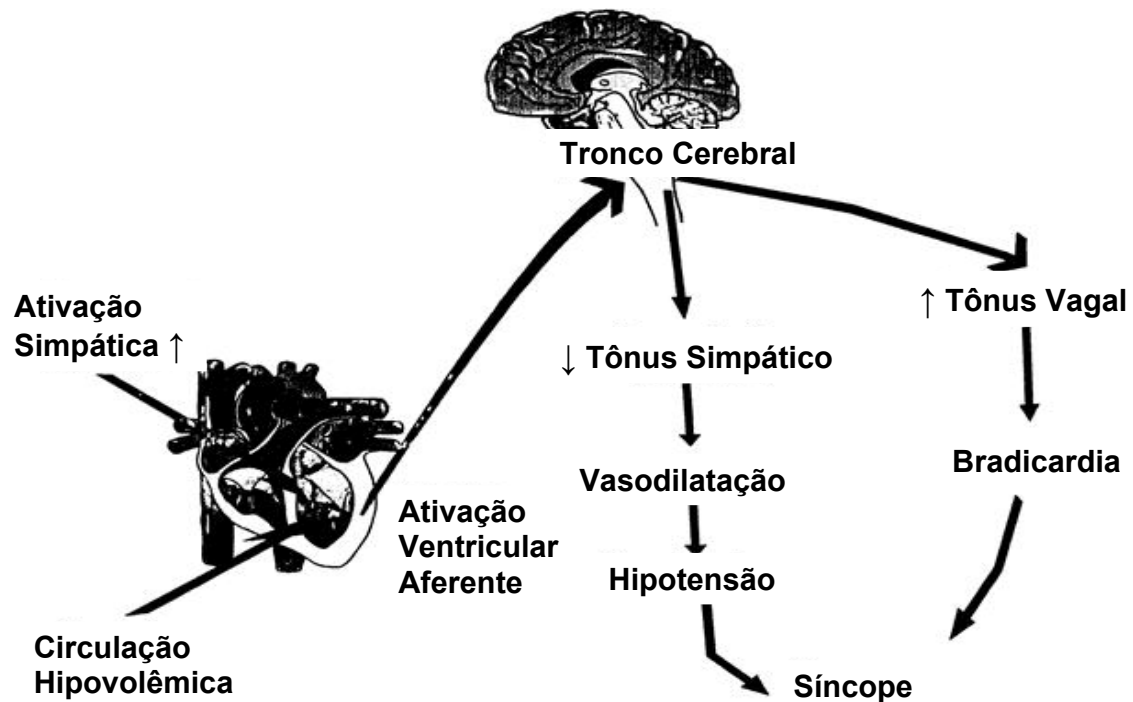
**Figura 1:** Respostas neurohumorais ao estresse ortostático. Mudanças ocorridas durante o teste inclinação ortostática. IX = nervo glossofaríngeo; X = nervo vago; SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona. (Adaptado de Mosqueda-Garcia e colaboradores. *Circulation*. 2000; 102:2898-906).

### Quadro Clínico

Os episódios sincopais tendem a ser recorrentes na maioria dos casos e, muitas vezes, relacionados à posição ortostática prolongada. Situações como calor intenso, ambientes com grandes aglomerações, dor intensa, traumatismo, visão de sangue, punção venosa, ingestão de álcool, desidratação e situações de estresse podem também precipitá-los. Podem ser precedidos por sintomas de duração variável (pródromos), como mal estar, calor, tontura, náusea, perda de força ou parestesia nos membros, palpitações, dor abdominal, fadiga, que evoluem para escurecimento visual progressivo e sensação de desfalecimento. Em algumas situações, pode ocorrer tais sintomas, sem



haver perda total da consciência, nestes casos, esta sensação pode ser denominada de pré-síncope.<sup>8,21,22</sup>



**Figure 2.** Mecanismo proposto para o desenvolvimento de hipotensão e bradicardia resultante da ativação ventricular aferente. (Adaptado de Mosqueda-Garcia e colaboradores. *Circulation*. 2000; 102:2898-906).

Durante a síncope pode ser notada hiperventilação, palidez cutânea, extremidades frias, sudorese intensa e até mesmo, em alguns casos, movimentos clônicos leves, confundidos por vezes com movimentos convulsivos, e que têm origem na queda extrema do FSC. Os sintomas tendem a regredir com a idade, persistindo, porém a susceptibilidade, a qual justificaria uma recorrência eventual na presença de um fator desencadeante.<sup>19-23</sup>

## **Manejo da Síncope Vasovagal**

Nos últimos anos, trabalhos experimentais foram realizados com o intuito de identificar outros fatores fisiopatológicos, centrais e periféricos, responsáveis pelo déficit do controle circulatório nos pacientes com síncope vasovagal.<sup>24-27</sup>

Estes estudos vêm sendo desenvolvidos na tentativa de se encontrar melhores formas de abordagens terapêuticas para essa disautonomia, muitas vezes resistente aos tratamentos propostos. A avaliação da eficácia da terapia farmacológica, até o momento, dispõe de poucos estudos randomizados e que envolvem, normalmente, pequeno número de pacientes. Muitas vezes, a terapia farmacológica para o tratamento desta disautonomia não apresenta resultados efetivos.

Uma variedade de medidas terapêuticas têm sido propostas para prevenção de recorrências, desde orientações gerais não farmacológicas, reconhecimento dos pródromos e fatores desencadeantes, programas de treinamento físico e postural,<sup>28-32</sup> aumento da ingestão hídrica<sup>33,34</sup> e de sal,<sup>35-39</sup> e fracionamento das refeições, até tratamento específico, nos casos de recorrências frequentes.

A suplementação de sal aumenta a resistência ortostática, e a razão para sua suplementação está no fato de que o conteúdo de sódio do corpo determina o volume de fluidos extracelulares, inclusive protoplasma. Aumentando o volume sangüíneo, pode-se reduzir o significado hemodinâmico da retenção de sangue pelo ortostatismo nas extremidades. Alguns achados da literatura científica sugerem que exista influência da suplementação de sal em parâmetros clínicos da síncope vasovagal.<sup>35-39</sup>

O estudo de El-Sayed e Hainsworth em 1996 foi o pioneiro em avaliar a influência da suplementação de sal na profilaxia da síncope vasovagal. Em um estudo randomizado, avaliando a eficácia da administração de 7,2g de sal na tolerância

ortostática (TO) e no volume plasmático. Trinta e um pacientes que apresentaram síncope relacionada à postura foram divididos em 2 grupos, em que 20 pacientes receberam cápsula contendo 0,6g de sal ou placebo, doze vezes ao dia e 11 receberam a mesma dosagem em tabletes. Após 8 semanas de tratamento observou-se que 15 de 21 pacientes (71%) que receberam sal e 3 do grupo placebo (30%) aumentaram significativamente o peso corpóreo, o volume plasmático e a tolerância ortostática ( $p < 0,05$ ). Os resultados foram relacionados com a excreção urinária de sódio inicial, pacientes que responderam à suplementação, apresentaram uma excreção inicial menor que 170 mmol ao dia, sugerindo menor volume de protoplasma inicial. Valores de PA na posição ortostática foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ), após a administração de sal.<sup>35</sup>

Mtinangi e Hainsworth, com o objetivo de identificar os prováveis mecanismos relacionados ao aumento do volume plasmático, TO, sensibilidade de barorreceptores e definir o curso de tempo que envolve estas mudanças, submeteram 12 pacientes com pouca TO e baixa excreção inicial de sódio urinário ao teste de inclinação ortostática (TI) e avaliação da sensibilidade de barorreceptores. Foram avaliados antes e após 3 ou 7 dias de suplementação com 7,2g de sal doze vezes ao dia (tabletes com 0,6g ingeridos junto com as refeições e com grande quantidade de água). Seis dos pacientes foram reavaliados após 3 dias e o restante com 7 dias de suplementação. Em ambos os grupos, após a suplementação o volume de protoplasma e TO aumentaram e a sensibilidade de barorreceptores diminuiu.<sup>36</sup>

Da mesma forma, Cooper e Hainsworth, por mecanismo semelhante, avaliaram a relação entre a ingestão de sal dietético, a TO, a PA e a sensibilidade de barorreceptores. Dos 178 pacientes com síncope de origem indeterminada, 98 que apresentaram excreção urinária de sódio menor que 170 mmol, receberam suplementação 0,09g/kg/dia de sal

(tabletes de absorção lenta), durante 3 meses. Houve significativo aumento na TO e sensibilidade de baroreceptores em 68 (69%) dos pacientes que receberam sal ( $p < 0,05$ ). Não houve alteração significativa na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), embora, a pressão arterial média (PAM) tenha aumentado levemente ( $1,8 \pm 0,9$  mmHg;  $p < 0,05$ ).<sup>37</sup>

Claydon e Hainsworth verificaram se em pacientes que responderam à suplementação de sal prévia também há influência sobre a melhora da autoregulação cerebral e vasoconstrição periférica durante a posição ortostática, com a suplementação de 6g de sal por 2 meses. A suplementação de sal não teve nenhum efeito sobre a PAS, PAD e frequência cardíaca (FC) em repouso. A TO e sintomas sincopais melhoraram em 10 dos 11 pacientes ( $19,9 \pm 2,9$  para  $31,8 \pm 1,3$  minutos). Isto foi associado com um aumento significativo na vasoconstrição máxima do antebraço ( $p < 0,005$ ). A relação entre a PA e a velocidade cerebral foi mais fraca (antes sal:  $r = 0,74 \pm 0,8$ ; após sal:  $r = 0,41 \pm 0,1$ ;  $p < 0,02$ ).<sup>38</sup>

A combinação de frudrocortisona e sal têm mostrado resultado positivo no tratamento da síncope vasovagal em crianças. Salin e Disessa avaliaram os efeitos da suplementação de 1g de sal na dieta, associada a 0,3 mg de frudrocortisona, após 7 dias, essa dose foi diminuída para 0,1 mg, em estudo não randomizado, onde foram incluídos 17 pacientes (11 meninas; idade  $13,1 \pm 2,6$  anos), que apresentaram um TI positivo e avaliação cardiovascular normal. A duração média do estudo foi de  $5,8 \pm 5,4$  meses (variação 0,2 a 21 meses). Os eletrólitos séricos foram medidos semanalmente no primeiro mês e mensalmente após. A concentração de sódio e potássio estava dentro da variação normal em 100 de 104 testes realizados, 96% e 98%, respectivamente. Foi observado um significativo aumento no peso corporal após a terapia, de  $47,2 \pm 17,1$  para  $48,1 \pm 17,8$  kg;  $p < 0,0003$ . A PA basal foi normal em todos os pacientes e não

mudou após terapia. Os efeitos sal e mineralocorticóide parecem estar relacionados à expansão do volume extracelular e diminuição das mudanças cardíacas posturais, sem apresentarem alterações sanguíneas significativas no período estudado.<sup>39</sup>

Mangru e colaboradores selecionaram 50 crianças (21 sexo masculino; idade 14 ± 4 anos) que tinham um TI positivo, para realizar um novo exame com infusão salina intravenosa (10 ml/kg/peso), destes 42 (84%) apresentaram TI negativo e foram tratados com 0,5 a 1g sal 3 vezes ao dia e frudrocortizona. A média de acompanhados foi 18 meses e 35 pacientes estavam assintomáticos.<sup>40</sup>

Em conclusão, a suplementação de sal parece ser relativamente segura e fácil de seguir e, na ausência de um coeficiente hipertensivo, pode ser considerada como uma alternativa para o tratamento inicial da síncope vasovagal. No entanto, ensaios clínicos randomizados devem ser conduzidos para determinar o papel das intervenções farmacológicas e não farmacológicas, assim como consensos específicos para o tratamento não estão disponíveis.

## Referências Bibliográficas

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
2. Stewart JM. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr.* 2002; 140:404–11.
3. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73:15-23.
4. Goldschlager N, Epstein AE, Grubb BP, Olshansky B, Prystowsky E, Roberts WC, et al. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Etiologic considerations in the patient with syncope and an apparently normal heart. *Arch Intern Med* 2003; 163:151-62.
5. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93:973-81.
6. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation* 2005; 111:2997-3006.
7. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14(Suppl 1):I18-24.
8. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. ESC Guidelines - Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Eur Heart J* 2004; 25:2054-72.

9. Arthur W, Kaye GC. The pathophysiology of common causes of syncope. *Postgrad Med J* 2000; 76:750-53.
10. Kapoor WN. Primary Care: Syncope. *N Engl J Med* 2000; 343:1856-62.
11. Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, 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.
12. Grubb BP. Pathophysiology and Differential Diagnosis of Neurocardiogenic Syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:3Q-9Q.
13. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 Patients. *Lancet* 2001; 357:348-53.
14. Sutton R, Petersen M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur JCPE* 1992; 3:180-83.
15. Fitzpatrick AP, 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.
16. Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, Morris HH. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. Case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleve Clin J Med* 1988; 55:542-8.
17. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *Br Med J* 1982; 285:1599-60.
18. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 2000; 133:714-25.

19. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-906.
20. Mark AL. The Bezold-Jarish reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:90-102.
21. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:572-84.
22. Grubb BP. Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med*. 2005; 352:1004-10.
23. Alboni P, Dinelli M, Gruppillo P, Bondanelli M, Bettioli K, P. Marchi P, et al. Haemodynamic changes early in prodromal symptoms of vasovagal syncope. *Europace* 2002; 4:333-8.
24. Bechir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F, et al. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nervous activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 2003; 107:1620-5.
25. Wijeyesundera DN, Butler GC, Ando S, Pollard M, Picton P, Floras JS. Attenuated cardiac baroreflex in men with presyncope evoked by lower body negative pressure. *Clin Sci* 2001; 100:303-9.
26. Thomson HL, Lele SS, Atherton JJ, Wright KN, Stafford W, Frenneaux MP. Abnormal forearm vascular responses during dynamic leg exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1995; 92:2204-9.
27. Gulli G, Cooper VL, Chaydon VE, Hainsworth R. Prolonged latency in the baroreflex mediated vascular response in subjects with postural related syncope. *Clin Auton Res* 2005; 15:207-12.



28. Gardenghi G, Rondon MU, Braga AM, Scanavacca MI, Negrão CE, Sosa E, et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J* 2007; [Epub ahead of print].
29. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:193-6.
30. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van de Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:493-8.
31. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotii A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999; 100:1798-801.
32. Manzillo FG, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004; 6:199-204.
33. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106:2806-11.
34. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, Paranjape SY, Harris PA, Byrne DW, et al. Water Ingestion as Prophylaxis Against Syncope. *Circulation* 2003; 108:2660-5.
35. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; 75:134-40.

36. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 1998; 8:231-5.
37. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 2002; 12:236-41.
38. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004; 43:809-13.
39. Salim MA, Disessa TG. Serum electrolytes in children with neurocardiogenic syncope treated with fludrocortisone and salt. *Am J Cardiol* 1996; 78:228-229
40. Mangru NN, Young ML, Mas MS, Chandar JS, Pearse LA, Woff GS. Usefulness of tilt table test with normal saline infusion in management of neurocardiac syncope in children. *Am Heart J* 1996; 131:953-5.

*CAPÍTULO II*

---

## **Efeitos da Suplementação de Sal na Profilaxia da Síncope Vasovagal:**

### **Ensaio Clínico Randomizado**

#### **Introdução**

Síncope é definida como uma perda súbita e breve da consciência e do tônus postural devido hipoperfusão cerebral. A síncope vasovagal é a causa mais comum de síncope entre todas as etiologias, a incidência pode variar de 21% a 35%, acomete geralmente pessoas jovens e com boas condições de saúde.<sup>1,2</sup> A fisiopatologia não está bem elucidada, pode ser explicada por vasodilatação e bradicardia reflexo-mediada.<sup>3</sup> Esta resposta pode ser induzida na maioria dos sujeitos saudáveis expostos ao estresse ortostático.<sup>4</sup>

Estudos vêm sendo desenvolvidos na tentativa de se encontrar melhores formas de abordagem terapêutica para essa disautonomia, muitas vezes resistente aos tratamentos propostos. Agentes farmacológicos<sup>5-7</sup> e marcapasso cardíaco<sup>8,9</sup> são utilizados, mas a terapia tem um custo elevado, a eficácia é questionável e os efeitos adversos são comuns. Até o momento, dispõe-se de poucos estudos randomizados e que envolvem, na maioria das vezes, pequeno número de pacientes.<sup>10-12</sup> Uma variedade de medidas terapêuticas tem sido proposta para prevenção de recorrências, desde orientações gerais não farmacológicas, como o reconhecimento dos pródromos e fatores desencadeantes, programas de treinamento físico e postural,<sup>13-17</sup> aumento da ingestão hídrica,<sup>18,19</sup> e de sal<sup>4,20-24</sup> e tratamento específico, nos casos de recorrências frequentes.<sup>12</sup>

Alguns achados sugerem que exista influência da suplementação de sal em parâmetros clínicos da síncope vasovagal.<sup>4,20-24</sup> O mecanismo pelo qual a administração de sal previne a síncope não é bem conhecido, embora sua eficácia seja atribuída à expansão de volume extracelular.<sup>20</sup>

No estudo de El-Sayed e Hainsworth,<sup>4</sup> a suplementação de sal aumentou significativamente o peso corpóreo, o volume plasmático, a tolerância ortostática e a pressão arterial na posição ortostática. Estas mudanças já foram observadas, pelo mesmo grupo, com três dias de suplementação.<sup>20</sup> Nós testamos à hipótese de que uma suplementação de sal poderia ser suficiente para aumentar a tolerância ortostática.

## **Métodos**

### **População do Estudo**

A amostra foi constituída por 20 voluntários saudáveis sem história de síncope e que não estivessem fazendo uso de medicamentos, com exceção de contraceptivos orais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O termo de consentimento informado foi lido e assinado por todos os voluntários.

### **Protocolo**

Os voluntários foram submetidos ao teste inclinação ortostática, por 35 minutos ou até que sintomas de pré-síncope ou síncope fossem observados. Em um protocolo duplo-cego, foram randomizados e cruzados para receber 6g de sal (cápsulas de 1g) em um dos exames e placebo no outro, 3 horas antes. O intervalo mínimo entre os exames foi de 30 dias. Os participantes foram orientados a seguir uma dieta controle, 36 horas antes do teste, com 6g de sal, calculada no Programa de Apoio a Nutrição (Nutwin<sup>®</sup>), do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina, versão 1.5-2002; não ingerir alimentos que tivessem em seu conteúdo cafeína; não fazer uso de álcool e de nicotina; a ingestão hídrica máxima permitida foi de 1 litro; e a permanecer em jejum desde meia noite do dia anterior até o horário do exame. Para aumentar a

confiabilidade das orientações foi fornecido um plano alimentar e hídrico que continha descrição detalhada dos tipos de alimentos por grupo, com substituições, horários e quantidade diária em medidas caseiras, além de uma lista de alimentos proibidos.

A estatura e o peso corporal foram aferidos com balança antropométrica mecânica da marca Filizola, São Paulo, Brasil, com capacidade máxima de 150 kg, divisão para pesagem de 100g e escala antropométrica com altura máxima de 2 m e graduação de 0,5 cm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso dividido pela estatura ao quadrado ( $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (cm)}^2$ ). Todas as medidas antropométricas foram realizadas por um único profissional.

A medida da pressão arterial foi realizada com aparelho de pulso *Omron*<sup>®</sup> - *Blood Pressure Monitor HEM-601*, a cada minuto e a monitorização eletrocardiográfica com aparelho *Nihon Kohden*<sup>®</sup> - *Cardiofax V*.

Foi realizada coleta de sangue 30 minutos antes do exame para análise das concentrações de sódio, hematócrito e hemoglobina. A volemia sangüínea e volume plasmático foram calculados através da fórmula baseada no peso (70ml/kg) e no hematócrito (Ht), [volume sangüíneo circulante = peso (kg) x 70 ml e volume plasmático = volume sangüíneo circulante x 1,0 - Ht].

### **Teste de Inclinação Ortostática**

Todos os exames foram realizados no turno da manhã entre 10h30min e 12h. O protocolo utilizado para realização do teste inclinação ortostática foi o mesmo utilizado na rotina do laboratório. Os participantes permaneciam em repouso na posição supina por 20 minutos. Após, a maca era inclinada em um ângulo de 70 graus, e os indivíduos permaneciam na posição vertical por 20 minutos ou até atingir os critérios de positividade do exame, isto é, desencadeamento de síncope ou pré-síncope. Síncope foi

definida como pressão arterial sistólica  $< 70$  mmHg e frequência cardíaca  $< 50$  bpm, e pré-síncope quando a queda da pressão arterial fosse  $\geq 30$  mmHg com queda concomitante da frequência cardíaca  $\geq 10$  bpm ou quando a queda da frequência cardíaca fosse  $\geq 30$  bpm concomitante com a pressão arterial  $\geq 10$  mmHg. Se após 20 minutos do início do exame não ocorressem sintomas sincopais, o participante era recolocado na posição supina por 5 minutos e administrado dinitrato de isossorbida sublingual (1,25mg), sendo a maca novamente inclinada, permanecendo por mais 15 minutos, para aumentar a sensibilidade diagnóstica.<sup>12</sup> O teste foi realizado por avaliador cegado em relação à intervenção.

### **Análise estatística**

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no programa Pepi versão 4.0.<sup>25</sup> Foi estimada uma amostra de 18 pacientes para se obter um poder de 80%, detectar um tamanho de efeito (diferença entre as médias divididas pelo desvio padrão comum) de 0,7 e um nível de significância de 0,05 com teste *t* pareado bilateral.<sup>22</sup>

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão. As medidas repetidas nos diferentes intervalos de tempo, intraindividual e interindividual foram comparadas pela análise de variância para o delineamento quadrado latino 2 x 2. A Curva Kaplan-Meyer foi utilizada para analisar a proporção cumulativa de tolerância ortostática (permanência sem episódios de síncope e pré-síncope) com a suplementação de sal e com o placebo. O teste log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevivência. Os testes foram realizados com os *softwares Stata* versão 7 e *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 14.0 para Windows.

## Resultados

### Suplementação de Sal e Tolerância Ortostática

A Tabela 1 apresenta as características antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas dos indivíduos. A média de idade foi de  $29 \pm 5,6$  anos (variação 22 a 40 anos) e 13 voluntários eram do sexo feminino. Não houve diferenças significativas com a suplementação de sal ou com o placebo, na pressão arterial sistólica, diastólica e na frequência cardíaca em repouso. A média de índice massa corporal e as variáveis sanguíneas também não diferiram. Não foi verificado efeito *carryover* entre as intervenções realizadas.

**Tabela 1. Características dos indivíduos**

Características	Placebo (n=20)	Sal (n=20)	p*
Peso, kg†	68,8±13,4	69,05±12,6	-
IMC, kg/m <sup>2</sup> †	23,8±2,8	23,9±2,9	0,51
PAS, mmHg†	123,7±15,7	118,4±15,7	0,169
PAD, mmHg†	79,8±7,6	77,9±8,4	0,228
FC, bpm†	69,5±11,8	68±11,9	0,46
Hematócrito, %†	41,6±3,2	41,24±3,38	0,254
Hemoglobina, g/dL†	13,4±1,18	13,4±1,3	0,796
Sódio, mEq/L†	141,15±2,1	141,5±1,6	0,498

IMC = Índice massa corporal; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca;

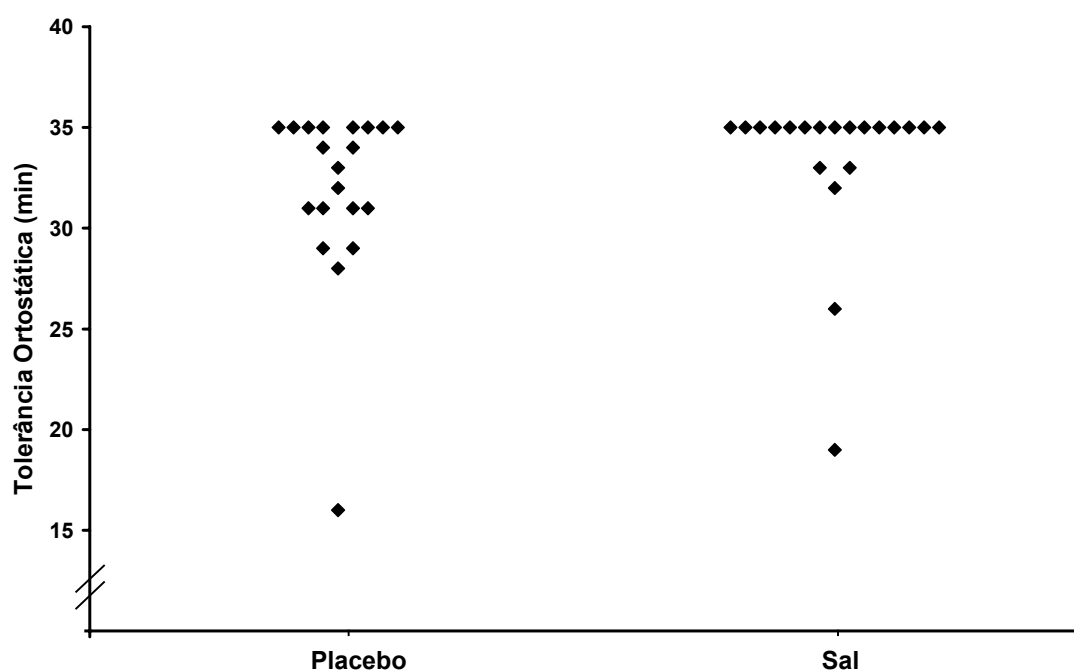
† Valores expressos como média  $\pm$  DP;

\*p - Valores obtidos pela análise de variância com quadrado latino. Efeito do tratamento ajustado pelo período e *washout*.

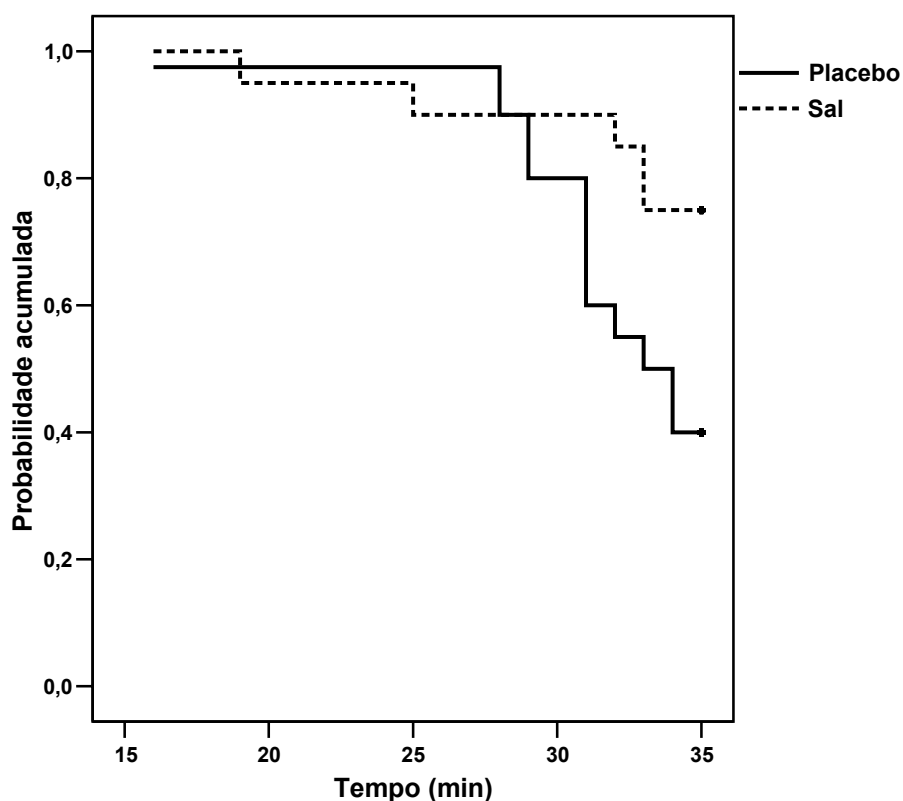
A suplementação de sal melhorou a tolerância ortostática em 11 de 12 indivíduos que apresentaram pré-síncope ou síncope. O tempo com a suplementação de



sal foi de  $33,35 \pm 4,1$  minutos e com placebo  $31,95 \pm 4,4$  minutos (média  $\pm$  DP;  $p = 0,009$ ), a tolerância ortostática diferiu em  $1,4 \pm 2,09$  minutos, variação 1 a 6 minutos (IC 95%, 0,42 - 2,37 minutos). Oito voluntários tiveram teste inclinação ortostática negativo para síncope vasovagal em ambos. Um sujeito não apresentou melhora na tolerância ortostática com a administração de sal (diminuiu de 28 para 26 minutos). Dos 12 participantes que apresentaram síncope, 7 toleraram todo teste inclinação com a suplementação de sal e nenhum com placebo (Figura 1). A suplementação de sal aumentou significativamente a proporção cumulativa de tolerância ortostática (permanência sem episódios de síncope e pré-síncope) durante o teste inclinação. No final do estudo, a probabilidade dos voluntários apresentarem episódios sincopais com a suplementação de sal foi de 75%, enquanto que com placebo foi de 40% ( $p = 0,03$ ; Figura 2). O tempo médio de *washout* entre os exames foi de 2,7 meses.



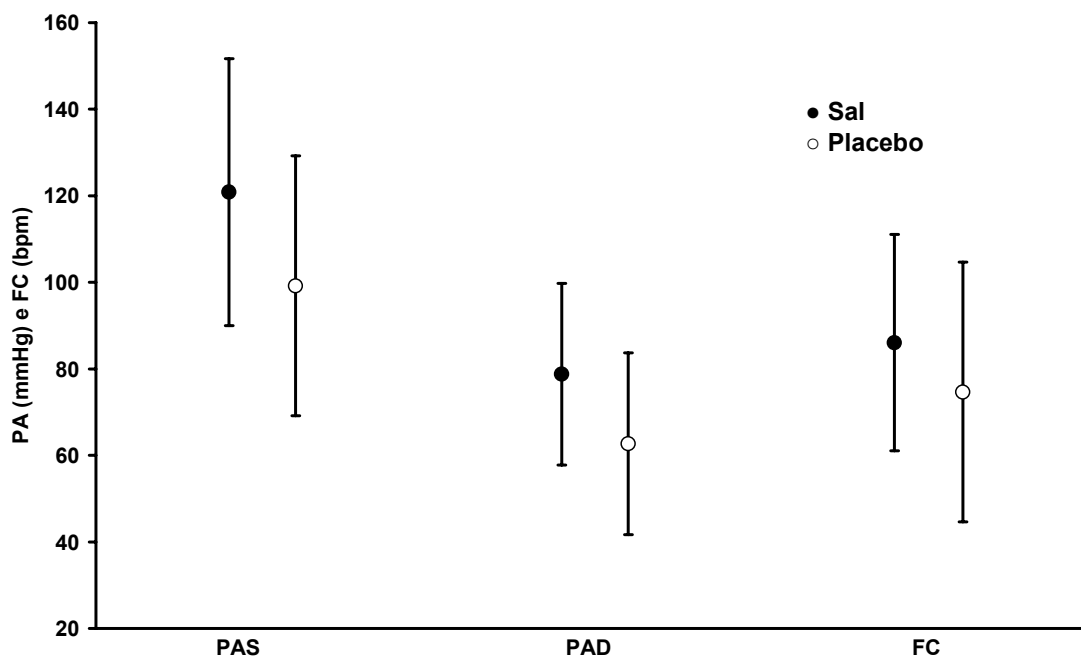
**Figura 1.** Duração do teste de inclinação ortostática com a suplementação e com o placebo. O aumento médio no tempo de duração foi  $1,4 \pm 2,09$  minutos;  $p = 0,009$  por análise de variância para quadrado latino.



**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier para proporção cumulativa de tolerância ortostática com a suplementação de sal e com o placebo;  $p = 0,03$  pelo teste long-rank.

### Efeitos da Suplementação de Sal sobre as Variáveis Hemodinâmicas

A pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca em repouso na posição supina não alteram de forma significativa com a suplementação de sal. No entanto, a pressão arterial sistólica e a diastólica ( $120,85 \pm 30,9$  mmHg e  $78,75 \pm 20,6$  mmHg) mantiveram-se mais elevadas ao término do exame com a suplementação de sal quando comparadas com o placebo ( $99,2 \pm 29,8$  mmHg e  $64 \pm 21$  mmHg);  $p = 0,006$  e  $p = 0,007$ , respectivamente. Não houve diferença significativa entre a suplementação de sal e o placebo na frequência cardíaca ( $86,05 \pm 24,63$  bpm e  $74,65 \pm 29,58$  bpm,  $p = 0,08$ ; Figura 3).

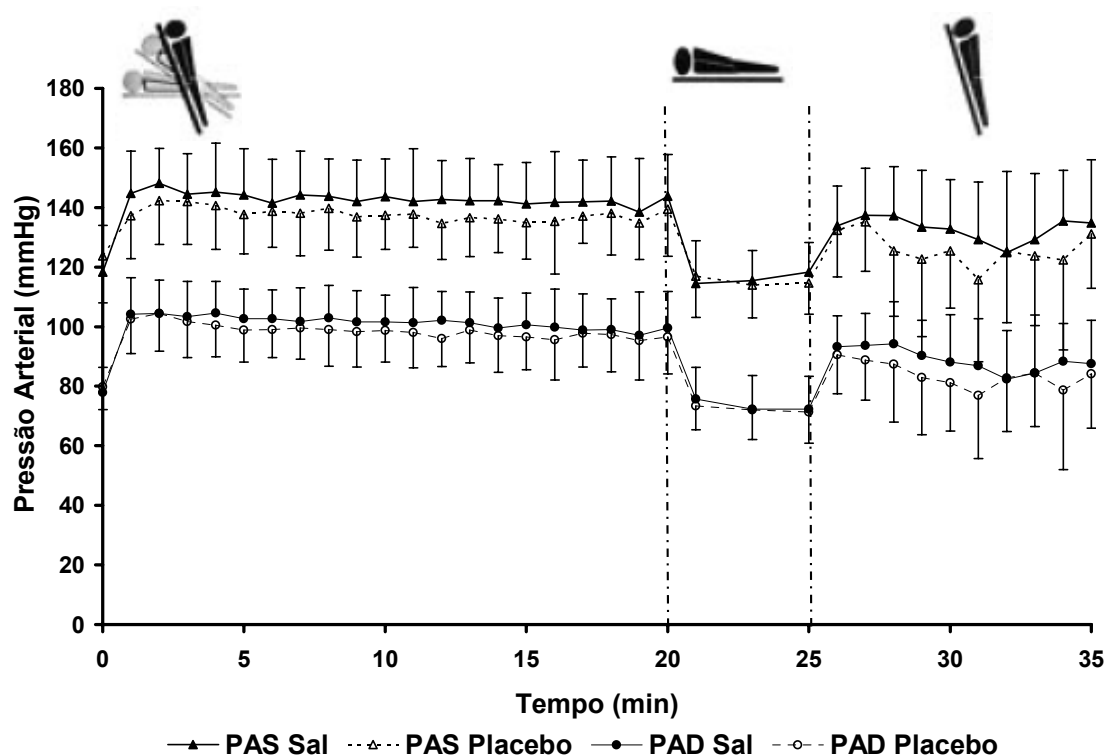


**Figura 3.** Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) no término do teste de inclinação ortostática. A suplementação de sal manteve os níveis da PAS e PAD, mais altos no término do exame;  $p = 0,006$  e  $p = 0,007$ , respectivamente. A frequência cardíaca não diferiu;  $p = 0,08$ .

Durante o teste de inclinação ortostática, as médias da pressão arterial sistólica e diastólica na posição ortostática mantiveram-se mais elevadas com a suplementação de sal;  $p = 0,011$  e  $p = 0,026$ , respectivamente. Dos 20 aos 25 minutos os indivíduos foram recolocados na posição supina para administração de dinitrato de isossorbida sublingual (Figura 4). A frequência cardíaca não diferiu quanto às intervenções realizadas;  $p = 0,275$  (Figura 5).

Foram avaliadas respostas hemodinâmicas ao término do exame, durante a recuperação na posição supina. A média da pressão arterial sistólica com o sal foi  $115,4 \pm 9$  mmHg e com o placebo  $112,6 \pm 10,5$  mmHg ( $p = 0,219$ ); e a média da pressão

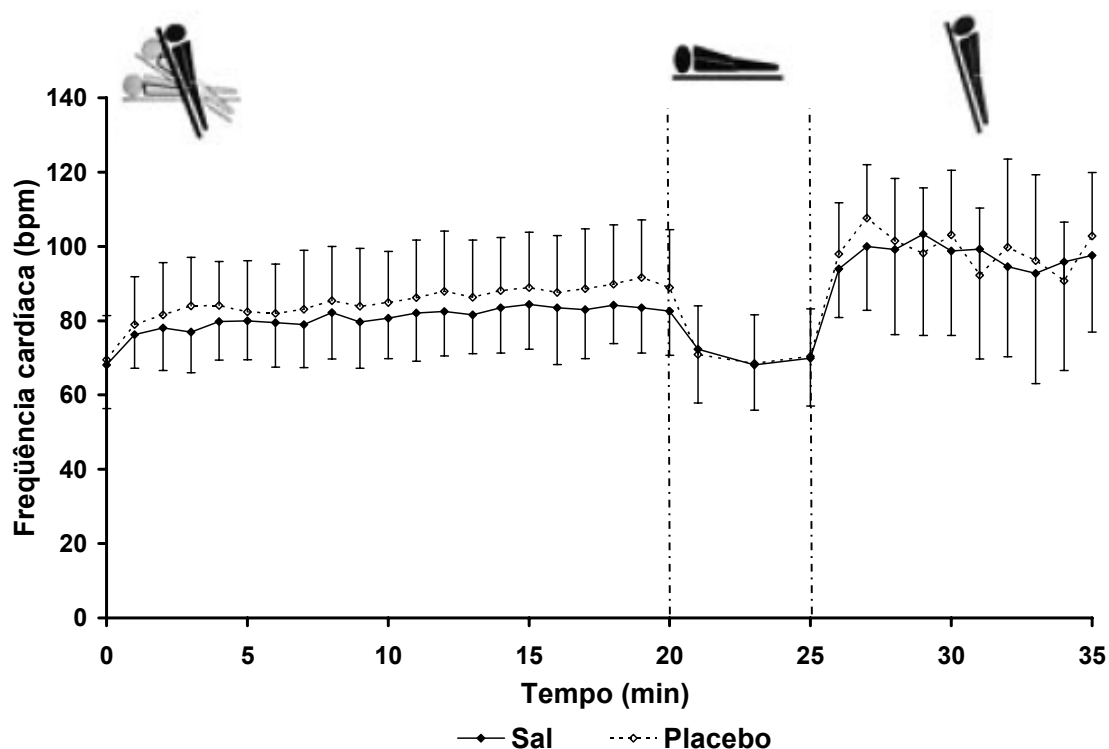
arterial diastólica com o sal foi de  $70,7 \pm 11,11$  mmHg e com o placebo foi de  $71 \pm 9,5$  mmHg ( $p = 0,755$ ). Todos os voluntários tiveram um rápido declínio nos níveis pressóricos e na frequência cardíaca, tanto com a suplementação de sal, quanto com o placebo. A média da frequência cardíaca com o sal foi de  $65,6 \pm 14,6$  bpm e com o placebo foi de  $66,9 \pm 15,4$  bpm ( $p = 0,651$ ); sem diferença estatisticamente significativa.



**Figura 4.** Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) média durante o teste de inclinação ortostática. A PAS e PAD média mantiveram-se mais altas com a suplementação de sal;  $p = 0,011$  e  $p = 0,026$ , respectivamente.

Os níveis de hematócrito, hemoglobina e sódio plasmático foram similares com a suplementação de sal e com o placebo, como demonstrado na Tabela 1. Da mesma forma, não foram observadas mudanças significativas no volume sanguíneo ( $4833,5 \pm$

880,7 ml e  $4818,5 \pm 866,1$  ml, respectivamente;  $p = 0,287$ ) e no volume plasmático ( $2823,7 \pm 431,6$  ml e  $2797 \pm 415,3$  ml, respectivamente;  $p = 0,151$ ).



**Figura 5.** Frequência cardíaca (FC) média durante o teste de inclinação ortostática. A suplementação de sal não alterou de forma significativa a FC ( $p=0,275$ ).

## Discussão

Síncope vasovagal é um acometimento funcional do sistema nervoso autônomo que, na maioria das vezes, ocorre em indivíduos aparentemente saudáveis. Em geral, obtêm-se bons resultados terapêuticos com mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais. Entretanto, um subgrupo específico de pessoas nas quais os sintomas não são devidamente controlados necessita de intervenção.<sup>26-28</sup> No presente estudo, avaliamos os efeitos de uma suplementação de 6g de sal na profilaxia da síncope vasovagal e a influência sobre a tolerância ortostática, a pressão arterial, o volume plasmático e sanguíneo. O principal resultado foi que voluntários saudáveis, sem história

de pré-síncope e síncope, quando realizaram o teste de inclinação ortostática com a suplementação de sal comparado com o placebo tiveram aumento na tolerância ortostática. O aumento observado em nosso estudo, foi de  $1,4 \pm 2,09$  minutos, variação de 1 a 6 minutos. Dos 12 voluntários que apresentaram síncope e pré-síncope, 11 tiveram maior tolerância ortostática com o sal do que com placebo e 8 toleraram o teste de inclinação ortostática completo com o sal.

Nossos resultados confirmam os achados prévios de outros pesquisadores, que a suplementação de sal leva a um aumento significativo na tolerância relacionada ao estresse ortostático.<sup>4,20-22</sup> Em estudos prévios, a suplementação de sal aumentou o tempo para pré-síncope em 9 minutos,<sup>4</sup> 5 minutos,<sup>20</sup> 4,5 minutos<sup>21</sup> e 12 minutos,<sup>22</sup> que foi maior que o observado em nosso estudo. No entanto, deve-se considerar que nós fizemos apenas uma suplementação de sal 3 horas antes do teste e nos estudos anteriores o tempo de suplementação foi maior.

Em nosso estudo, a ingestão de sal e de líquidos foi controlada 36 horas antes da realização dos exames, através de uma dieta padrão com 6g de sal, a ingestão hídrica permitida foi de um litro e as cápsulas foram ingeridas 3 horas antes com o mínimo de água possível, evitando possíveis efeitos benéficos do aumento da ingestão de sal e de líquidos nas variáveis estudadas, bem como não foi permitido o consumo de cafeína, nicotina e álcool, o que não foi feito na maioria dos estudos anteriores.

Nós não encontramos mudanças significativas no peso corpóreo em nossos participantes com a suplementação de sal ou com o placebo, ao contrário do observado no estudo de El-Sayed e Hainsworth,<sup>4</sup> no qual, com 8 semanas de suplementação de 7,2g de sal, observou-se que 15 de 21 pacientes (71%) que receberam sal e 3 do grupo placebo (30%) aumentaram significativamente o peso corpóreo ( $p < 0,05$ ).

No presente estudo, observamos que a suplementação de sal teve pequeno e variável efeito na pressão sangüínea, não alterando de forma significativa a pressão arterial sistólica e diastólica em repouso. Significância estatística foi encontrada na pressão arterial sistólica e diastólica em posição ortostática durante o teste de inclinação ortostática, com a suplementação de sal. Entretanto, é importante mencionar que todos os voluntários eram normotensos e que foi observado somente os efeitos de uma suplementação moderada de sal. A média de idade em nossos voluntários foi de  $29 \pm 5,6$  anos, não havendo influência da idade nessas variáveis, diferente do observado em pessoas idosas que mostraram maior sensibilidade com aumento de sal dietético<sup>29</sup> e em estudos epidemiológicos prévios.<sup>30,31</sup> Da mesma forma, no estudo de El-Sayed e Hainsworth, valores de pressão arterial na posição ortostática foram significativamente maiores ( $p < 0,01$ ), após a administração de sal.

A frequência cardíaca com a suplementação de sal, no término do teste de inclinação ortostática, foi menor que com o placebo, mas não foi estatisticamente significativo. Este efeito não foi causado pelo reflexo da pressão arterial que foi mais alta com o a suplementação de sal. Entretanto, estudos prévios têm demonstrado que maior tolerância ao estresse ortostático está associada com aumento da frequência cardíaca, e uma maior atividade simpática.<sup>32</sup>

A excreção urinária de sódio não foi verificada previamente em nossos participantes. Em estudo prévio foi demonstrado que tanto indivíduos com excreção urinária de sódio inferior a 170 mmol, quanto aqueles com excreção superior, responderam de maneira semelhante à suplementação de sal. El-Sayed e Hainsworth,<sup>4</sup> em um estudo duplo cego com 2 meses de suplementação de 7g de sal, mostraram aumento na tolerância ortostática em aproximadamente 71% dos pacientes. Aqueles que não responderam à suplementação tinham excreção inicial de sódio maior que 170

mmol. Com base nestes achados, Cooper e Hainsworth<sup>21</sup> suplementaram somente pacientes com excreção de sódio menor que 170 mmol. O esperado seria que todos os pacientes aumentassem o tempo de tolerância ortostática, porém apenas 70% destes responderam, não fazendo diferença a excreção inicial de sódio.

O risco de síncope mediada neuralmente pode diminuir com a exposição ao teste de inclinação ortostática.<sup>16</sup> Brignole e colaboradores<sup>33</sup> descrevem que após a realização de um exame positivo, há uma tendência para redução da taxa de recidiva, independentemente da administração de placebo ou de tratamento. Este achado pode ser explicado pelo fato do paciente aprender a evitar a síncope mediante os primeiros sintomas premonitórios e os fatores desencadeantes. Em nosso estudo, o aumento na tolerância ortostática não pode ser atribuído a este efeito, o delineamento foi cruzado e a ordem de realização dos exames foi randomizada. Quando analisada as intervenções não foi encontrado efeito *carryover*. O teste de inclinação ortostática foi realizado por vários investigadores, no entanto, eles estavam cegados em relação à intervenção. Dessa forma, as respostas hemodinâmicas no final do estudo não foram influenciadas pelo tratamento.

A relação entre ingestão de sal e volume plasmático e sangüíneo está bem estabelecida, tendo sido observada em estudos prévios controlados em animais<sup>34-36</sup> e em humanos,<sup>34-37</sup> mas esta confirmação não foi possível em nosso estudo. Nós não encontramos mudanças significativas nas variáveis sangüíneas (hematócrito, hemoglobina e sódio), bem como no volume sangüíneo e plasmático com uma suplementação de sal, como foi observado no estudo de Mitangui e Hainsworth,<sup>20</sup> com 3 e 7 dias de suplementação. O estresse ortostático pode diminuir efetivamente o volume circulatório devido em parte à distensão venosa e em parte à transudação capilar, a qual,



na posição ortostática, pode causar um perda de aproximadamente 15% do volume plasmático em 15 minutos.<sup>4,38</sup>

O presente trabalho não permite identificar o possível mecanismo pelo qual a suplementação de sal aumenta a tolerância ortostática, entretanto algumas hipóteses têm sido levantadas em relação à síncope vasovagal. O aumento da tolerância ortostática pode ter ocorrido devido a uma melhora na resposta hemodinâmica sistêmica, regulação mais eficiente da perfusão cerebral ou uma interação mais direta com os mecanismos reflexos que ativam as reações vasovagais. A tolerância ao estresse ortostático é favorecida por um maior volume plasmático e sanguíneo.<sup>37</sup>

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que a suplementação de sal pode levar a um aumento na tolerância ortostática quando comparada com placebo na ausência de um coeficiente hipertensivo. Entretanto, por termos encontrado um efeito pequeno, não ter sido eficiente em todos os participantes e a pressão arterial ter-se mantido aumentada na posição ortostática, é importante monitorar os seus efeitos tanto no que se refere à tolerância ortostática quanto à pressão arterial. Neste contexto, ensaios clínicos, com resultados sólidos, devem ser realizados para avaliar o potencial efeito protetor do sal em desfechos vasovagais.

## Referências Bibliográficas

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
2. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 Patients. *Lancet* 2001; 357:348–53.
3. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-906.
4. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; 75:134-40.
5. Calkins H. Pharmacologic approaches to therapy for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84:20Q–25Q.
6. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, Sakaguchi S, Fabian W, Samniah N. Pharmacotherapy of Neurally Mediated Syncope. *Circulation* 1999; 100:1242-48.
7. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST). A randomized, placebo-controlled study of Metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006; 113:1164-70.
8. Sheldon R. Pacing to prevent vasovagal syncope. *Cardiol Clin* 2000; 18:81-93.
9. Raj SR, Sheldon RS. Permanent cardiac pacing to prevent vasovagal syncope. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:90-5.
10. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97:78-88.

11. Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Comparison of methods for removal of ectopy measurement of heart rate variability. *Am J Physiol* 1994; 267:H411-H418.
12. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. ESC Guidelines - Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Eur Heart J* 2004; 25:2054-72.
13. Gardenghi G, Rondon MU, Braga AM, Scanavacca MI, Negrão CE, Sosa E, et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J* 2007; [Epub ahead of print].
14. Manzillo FG, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004; 6:199-204
15. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van de Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:493-8.
16. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999; 100:1798-801.
17. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:193-6.
18. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106:2806-11.

19. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, Paranjape SY, Harris PA, Byrne DW, et al. Water Ingestion as Prophylaxis Against Syncope. *Circulation* 2003; 108:2660-5.
20. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 1998; 8:231-5.
21. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 2002; 12:236-41.
22. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004; 43:809-13.
23. Salim MA, Disessa TG. Serum electrolytes in children with neurocardiogenic syncope treated with fludrocortisone and salt. *Am J Cardiol* 1996; 78:228-229.
24. Mangru NN, Young ML, Mas MS, Chandar JS, Pearse LA, Woff GS. Usefulness of tilt table test with normal saline infusion in management of neurocardiac syncope in children. *Am Heart J* 1996; 131:953-5.
25. Abramson JH, Gahlinger PM: *Computer Programs for Epidemiologists: PEPI v.4.0*. Salt Lake City, Utah: Sagebrush Press; 2001.
26. Kapoor W, Peterson J, Wieand Hs, Karps M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1997; 83:700-8.
27. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor W. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997; 29:459-66.
28. El-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction - a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res* 1994; 4:41-7.

29. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med* 1982; 72:726-36.
30. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297:319-28.
31. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I- Analysis of observational data among populations. *BMJ* 1991; 302:811-15.
32. Bush VE, Wight VL, Brown CM, Hainsworth R. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls. *Clin Auton Res* 2000; 10:279-84.
33. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi LA. Controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70:339-42.
34. O'Connor WJ. Normal sodium balance in dogs and in man. *Cardiovasc Res* 1997; 11:375-408.
35. Gupta BN, Linden R J, Mary DA, Weatherill D. The influence of high and low sodium intake on blood volume in dogs. *Q J Exp Physiol* 1981; 66:117-28.
36. Rocchini AP, Cant JR, Barger AC. Carotid sinus reflex in dogs with low-to-high-sodium intake. *Am J Physiol* 1977; 233:H196-H202.
37. El-Sayed H, Hainsworth R. Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci* 1995; 88:463-70.
38. Hagan RD, Diaz FJ, Horvath SM. Plasma volume changes with movement to supine and standing position. *J Appl Physiol* 1978; 45:414-8.

***ANEXO I***

---

## **Effects of Salt Supplementation on the Prophylaxis of Vasovagal**

### **Syncope: Randomized Clinical Trial**

*REGINA KUHMMER<sup>1</sup>, ROSMERI KUHMMER LAZZARETTI<sup>1</sup>, LEANDRO IOSCHPE ZIMERMAN<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Cardiology, *Hospital de Clinicas de Porto Alegre*.

Supported in part by grants from *Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE-HCPA)*.

Running title: Salt supplementantation in vasovagal syncope.

Word count, manuscript: 3963

Word count, abstract: 270

#### **Address for correspondence:**

Leandro Ioschpe Zimerman, MD, PhD

Associate Professor

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350/2061

90035-003 - Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 9967 2745

Fax: +55 51 2101 8344

E-mail: [lzimernan@terra.com.br](mailto:lzimernan@terra.com.br)

## Introduction

Syncope is defined as a sudden and brief loss of consciousness and postural tonus due to cerebral hypoperfusion. Vasovagal syncope is the most common cause of syncope among all etiologies. The incidence may range from 21 to 35% and this condition usually affects young, healthy people.<sup>1,2</sup> Its pathophysiology has not been elucidated yet, and it may be due to vasodilation and reflex-mediated bradycardia.<sup>3</sup> Such response can be induced in most of the healthy subjects exposed to orthostatic stress.<sup>4</sup>

Some studies have been carried out as an attempt to find better therapeutic approaches for this dysautonomia, which is often resistant to the treatments suggested. Pharmacological agents<sup>5-7</sup> and cardiac pacemakers<sup>8,9</sup> have been used, but the treatment is expensive, efficacy has not been fully proven and adverse effects are common. Currently, there are few randomized studies and most of them involve small samples.<sup>10-12</sup> Several therapeutic measures have been suggested to prevent relapses, including general non-pharmacological approaches such as recognizing the symptoms and the triggering factors, programs of physical and postural training,<sup>13-17</sup> increase in the water<sup>18,19</sup> and salt intake,<sup>4,20-24</sup> and specific treatment for frequently relapsing cases.<sup>12</sup>

Some findings suggest that there is an influence of salt supplementation in the clinical parameters of the vasovagal syncope.<sup>4,20-24</sup> The mechanism that prevents syncope using salt administration has not been completely understood, although its efficacy is attributed to the expansion of the extracellular volume.<sup>20</sup>

In the study by El-Sayed and Hainsworth,<sup>4</sup> salt supplementation significantly increased body weight, plasma volume, orthostatic tolerance and blood pressure in the upright posture. These changes have been previously observed by the same group after



three days of salt supplementation.<sup>20</sup> We tested the hypothesis that a single salt supplementation could be enough to increase the orthostatic tolerance.

## **Methods**

### **Study Population**

The sample comprised 20 healthy volunteers with no previous history of syncope and who had not been on medication, except for oral contraceptives. The study was approved by the Ethics on Research Committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Informed consent was read and signed by all volunteers.

### **Protocol**

Volunteers underwent the head-up tilt-table test, for 35 minutes or up to the observation of presyncope or syncope symptoms. In a double-blind protocol, the volunteers were randomized and crossover to receive 6g of salt (1-gram capsules) in one of the tests and placebo in the other, 3 hours before. Tests were carried out with a minimum time interval of 30 days. Participants were advised to follow a control diet for 36 hours before the test, with 6 g of salt calculated using the Nutrition Support Program (Nutwin, version 1.5–2002) of the Health Informatic Center of *Escola Paulista de Medicina*. They were also advised not to eat food containing caffeine; not to drink alcohol or smoke; maximum intake of water allowed was 1 liter; and they should fast from midnight the previous day until the time scheduled for the test. In order to increase reliability of the instructions, a diet and water intake plan was provided. It included a detailed description of the types of food per group, with possible replacements, times and daily amounts in home measures, besides a list of not allowed types of food.

Height and weight were measured using a mechanical anthropometric scale (Filizola, Sao Paulo, Brazil), with a maximum capacity of 150 kg, weighing division of 100g and anthropometric scale with maximum height of 2 m and 0.5-cm scaling. Body mass index (BMI) was measured based on the weight divided by the square height ( $BMI = \text{weight (kg)}/[\text{height(m)}]^2$ ). All anthropometric measures were taken by the same person.

Blood pressure was measured using the Omron<sup>®</sup> - Blood Pressure Monitor HEM - 601 every minute and the electrocardiographic monitoring was performed using Nihon Kohden<sup>®</sup> - Cardiofax V.

Blood collection was done 30 minutes before the test in order to analyze sodium, hematocrit and hemoglobin concentrations. Blood volume and plasma volume were calculated using the formula based on weight (70 ml/kg) and hematocrit (Ht), [circulating blood volume = weight (kg) x 70 ml and plasma volume = circulating blood volume x 1.0 – Ht].

### **Head-Up Tilt-Table Test**

All tests were performed in the morning between 10:30 am and noon. Protocol used for performing the head-up tilt-table test was the same usually used in the laboratory. Participants stayed at rest in the supine position for 20 minutes. After, table was tilted in an angle of 70 degrees and subjects stayed in upright position for 20 minutes or until they met positive criteria for the test, that is syncope or presyncope. Syncope was defined as systolic blood pressure < 70 mmHg and heart rate < 50 bpm, and presyncope was determined by blood pressure decrease  $\geq 30$  mmHg with simultaneous heart rate  $\geq 10$  bpm or decrease in the heart rate  $\geq 30$  bpm with simultaneous blood pressure  $\geq 10$  mmHg. If there were no symptoms of syncope 20

minutes after beginning the test, the participant returned to supine position for 5 minutes and received sublingual isosorbide dinitrate (1.25 mg), and table was tilted again for more 15 minutes in order to increase diagnostic sensitivity.<sup>12</sup> The researcher who performed the test was blind for the intervention.

### **Statistical Analysis**

Sample size was calculated using the Pepi program version 4.0.<sup>25</sup> We estimated a sample of 18 subjects in order to obtain power of 80%, and detected an effect size (difference between the means divided by the common standard deviation) of 7.0 and a level of significance of 0.05 using the two-tailed paired *t* test.<sup>22</sup>

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Measures repeated in different time intervals, intra- and interindividual, were compared using the analysis of variance for the 2 x 2 Latin square design. Kaplan - Meyer Curve was used to analyze cumulative proportion of orthostatic tolerance (length of time without episodes of syncope and presyncope) with salt supplementation and with placebo. Log-rank test was used to compare survival curves. Tests were carried out using softwares Stata version 7 and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 14.0 for Windows.

## **Results**

### **Salt Supplementation and Orthostatic Tolerance**

Table 1 shows anthropometric, biochemical and hemodynamic characteristics of the individuals. Mean age was  $29 \pm 5.6$  years (ranging from 22 to 40 years), and 13 volunteers were women. There were no significant differences with the salt supplementation or placebo in systolic and diastolic blood pressure and heart rate at

rest. Mean body mass index and the blood variables also did not present differences. No carryover effect was found between the interventions performed.

Salt supplementation improved orthostatic tolerance in 11 out of 12 individuals who presented presyncope or syncope. Period of time with salt supplementation was  $33.35 \pm 4.1$  minutes and  $31.95 \pm 4.4$  minutes with placebo (mean  $\pm$  SD;  $p = 0.009$ ), the orthostatic tolerance showed a difference of  $1.4 \pm 2.09$  minutes, ranging from 1 to 6 minutes (95% CI, 0.42 - 2.37 minutes). Eight volunteers had a head-up tilt-table test negative for vasovagal syncope in both. One subject showed no improvement in the orthostatic tolerance with the administration of salt (reduction of 28 to 26 minutes). Of the 12 participants who presented with syncope, 7 tolerated the whole tilt test with salt supplementation and none of them tolerated the test with placebo (Figure 1). Salt supplementation significantly increased the cumulative proportion of orthostatic tolerance (length of time without episodes of syncope and presyncope) during the tilt test. At the end of study, probability of volunteers presenting episodes of syncope with salt supplementation was 75%, while probability using placebo was 40% ( $p = 0.03$ ; Figure 2). The mean length of time for washout between the tests was 2.7 months.

### **Effects of Salt Supplementation on the Hemodynamic Variables**

Systolic and diastolic blood pressure and heart rate at rest in the supine position did not show a significant change with salt supplementation. However, systolic and diastolic blood pressure ( $120.85 \pm 30.9$  mmHg and  $78.75 \pm 20.6$  mmHg) kept higher at the end of the test with salt supplementation when compared to the test with placebo ( $99.2 \pm 29.8$  mmHg and  $64 \pm 21$  mmHg);  $p = 0.006$  and  $p = 0.007$ , respectively. There was no significant difference between salt supplementation and placebo regarding heart rate ( $86.05 \pm 24.63$  bpm and  $74.65 \pm 29.58$  bpm,  $p = 0.08$ ; Figure 3).

During the test, mean systolic and diastolic blood pressure in orthostatic position kept higher with salt supplementation;  $p = 0.011$  and  $p = 0.026$ , respectively. From 20 to 25 minutes, subjects stayed in supine position for administration of sublingual isosorbide dinitrate (Figure 4). Heart rate did not change regardless the interventions performed;  $p = 0.275$  (Figure 5).

Hemodynamic responses were assessed at the end of the test during recovery in supine position. Mean systolic blood pressure was  $115.4 \pm 9$  mmHg with salt and  $112.6 \pm 10.5$  mmHg with placebo ( $p = 0.219$ ); and mean diastolic blood pressure was  $70.7 \pm 11.11$  mmHg with salt and  $71 \pm 9.5$  mmHg with placebo ( $p = 0.755$ ). All volunteers had a fast decrease in blood pressure and heart rate, either with salt supplementation or with placebo. Mean heart rate was  $65.5 \pm 14.6$  bpm with salt and  $66.9 \pm 15.4$  bpm with placebo; ( $p = 0.651$ ), without no statistically significant difference.

The levels of hematocrit, hemoglobin and plasma sodium were similar with salt supplementation and placebo as shown in Table 1. Similarly, we did not find significant changes in blood volume ( $4833.5 \pm 880.7$  ml and  $4818.5 \pm 866.1$  ml, respectively;  $p = 0.287$ ) and plasma volume ( $2823.7 \pm 431.6$  ml and  $2797 \pm 415.3$  ml, respectively;  $p = 0.151$ ).

## **Discussion**

Vasovagal syncope is a functional impairment of the autonomous nervous system that, most of the time, affects apparently healthy individuals. In general, good therapeutic results are achieved with changes in diet and behavior. However, a specific subgroup of people who present with symptoms that are not appropriately controlled need intervention.<sup>26-28</sup> In our study, we assessed the effects of a 6-gram salt supplementation on the prophylaxis of vasovagal syncope and its influence in

orthostatic tolerance, blood pressure, plasma and blood volume. The main result was that healthy volunteers, without previous history of presyncope and syncope, showed an increase in the orthostatic tolerance when underwent head-up tilt-table test with salt supplementation when compared to placebo. The increase found in our study reached  $1.4 \pm 2.09$  minutes, ranging from 1 to 6 minutes. Of the 12 volunteers who presented syncope and presyncope, 11 had a higher orthostatic tolerance with salt than with placebo and 8 tolerated complete tilt test with salt.

Our results confirm previous findings of other researchers regarding the fact that salt supplementation leads to a significant increase in the tolerance related to orthostatic stress.<sup>4,20-22</sup> In previous studies, salt supplementation has increased the time for presyncope in 9 minutes,<sup>4</sup> 5 minutes,<sup>20</sup> 4.5 minutes<sup>21</sup> and 12 minutes,<sup>22</sup> which was longer than the period of time we observed in our study. Nevertheless, it is important to notice that we administered only one salt supplementation 3 hours before the test, while in other studies the time of supplementation was longer.

In our study, salt and liquid intake was controlled for 36 hours before the test by using a standard diet containing 6-gram of salt, 1-liter water intake, and the capsules were taken 3 hours before the test using the minimum amount of water possible, avoiding possible beneficial effects of the increase in the intake of salt and liquids on the variables studied. Use of caffeine, nicotine and alcohol also was not allowed, what was not done in most previous studies.

We did not find significant changes in weight of the individuals who received salt supplementation or placebo, as opposed to the findings by El-Sayed and Hainsworth,<sup>4</sup> who found that 15 out of 21 patients (71%) who received salt and 3 patients of the placebo group (30%) had a significant weight increase ( $p < 0.05$ ) after 8 weeks of 7.2-gram salt supplementation.

In the present study, we found that salt supplementation had a mild and variable effect on blood pressure, and did not cause a significant change in the systolic and diastolic blood pressure at rest. We found statistical significance in systolic and diastolic blood pressure at orthostatic position during tilt test with salt supplementation. However, it is important to mention that all volunteers had normal blood pressure and only the effects of a moderate salt supplementation were observed. Our volunteers' mean age was  $29 \pm 5.6$  years old. Therefore, age did not interfere with these variables, as opposed to what is seen in the elderly who have a higher sensitivity to the increase in the dietary salt<sup>29</sup> and according to previous epidemiologic studies.<sup>30,31</sup> Similarly, in the study by El-Sayed and Hainsworth, the values of blood pressure at the orthostatic position were significantly higher ( $p < 0.01$ ) after salt administration.

Heart rate with salt supplementation at the end of the tilt test was lower than with placebo, but it was not a statistically significant difference. This effect was not caused by blood pressure levels, which were higher with salt supplementation. However, previous studies have demonstrated that a higher tolerance to the orthostatic stress is associated with an increase in heart rate and more intense sympathetic activity.<sup>32</sup>

Urinary sodium excretion was not previously detected in our participants. In previous study it was demonstrated that either individuals who had urinary sodium excretion lower than 170 mmol or those who had higher levels of excretion presented a similar response to salt supplementation. El-Sayed and Hainsworth,<sup>4</sup> in a double-blind study with 2 months of 7-gram salt supplementation, showed an increase in the orthostatic tolerance in about 71% of the patients. Those who did not respond to the supplementation had an initial sodium excretion higher than 170 mmol. Based on these findings, Cooper and Hainsworth<sup>21</sup> provided salt supplementation only for patients with

sodium excretion lower than 170 mmol. It was expected that all patients would increase the time of orthostatic tolerance, however, only 70% of them responded. Therefore, initial level of sodium excretion had no influence on the patients' response.

The risk of having a neurally mediated syncope can decrease with the exposure to the head-up tilt-table test.<sup>16</sup> Brignole et al.<sup>33</sup> described that after performing a positive test, there is a trend for reduction of the relapse rate, regardless whether the patients receive placebo or treatment. This finding can be explained by the fact that the patient learns how to avoid the syncope when he feels the initial premonitory symptoms and the triggering factors. In our study, increase in the orthostatic tolerance cannot be explained as a result of this effect, since it has a crossover design and the tests were performed according to a randomized order. Interventions did not present a carryover effect. Although the tilt test was carried out by several researchers, they were blind regarding the intervention. Therefore, hemodynamic responses at the end of the study were not influenced by the treatment.

The relation between salt intake and plasma and blood volume is well established, since it has been observed in previous controlled studies involving animals<sup>34-36</sup> and human beings,<sup>34-37</sup> but it was not possible to confirm this relation in our study. We did not find significant changes in the blood variables (hematocrit, hemoglobin and sodium), as well as in the blood and plasma volumes with salt supplementation, as observed by Mitangui and Hainsworth<sup>20</sup> with 3 and 7 days of supplementation. Orthostatic stress can effectively reduce the circulatory volume partially due to venous distension and partially due to capillary transudation, which, in orthostatic position, may cause a loss of approximately 15% of the plasma volume in 15 minutes.<sup>4,38</sup>



The present study did not allow the identification of the mechanism responsible for making salt supplementation increase orthostatic tolerance, however, some hypotheses have been raised regarding the vasovagal syncope. The increase in the orthostatic tolerance may have occurred due to an improvement in the systemic hemodynamic response, a more efficient regulation of the brain perfusion or a more direct interaction with the reflex mechanisms that activated the vasovagal reactions. Tolerance to orthostatic stress is favored by increased plasma and blood volume.<sup>37</sup>

Therefore, our study demonstrated that salt supplementation can lead to an increase in the orthostatic tolerance if compared to placebo when there is no hypertensive factor. However, due to the following reasons, there was a mild effect, salt supplementation was not efficient for all participants, and blood pressure kept high in orthostatic position, it is important to monitor its effects either in terms of orthostatic tolerance or regarding blood pressure. In this context, clinical trials, with solid results, must be carried out in order to assess the potential protective effect of salt to vasovagal outcomes.

## References

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
2. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 Patients. *Lancet* 2001; 357:348–53.
3. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-906.
4. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; 75:134-40.
5. Calkins H. Pharmacologic approaches to therapy for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84:20Q–25Q.
6. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, Sakaguchi S, Fabian W, Samniah N. Pharmacotherapy of Neurally Mediated Syncope. *Circulation* 1999; 100:1242-48.
7. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST). A randomized, placebo-controlled study of Metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006; 113:1164-70.
8. Sheldon R. Pacing to prevent vasovagal syncope. *Cardiol Clin* 2000; 18:81-93.
9. Raj SR, Sheldon RS. Permanent cardiac pacing to prevent vasovagal syncope. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:90-5.
10. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97:78-88.

11. Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Comparison of methods for removal of ectopy measurement of heart rate variability. *Am J Physiol* 1994; 267:H411-H418.
12. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. ESC Guidelines - Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Eur Heart J* 2004; 25:2054-72.
13. Gardenghi G, Rondon MU, Braga AM, Scanavacca MI, Negrão CE, Sosa E, et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J* 2007; [Epub ahead of print].
14. Manzillo FG, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004; 6:199-204.
15. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van de Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:493-8.
16. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999; 100:1798-801.
17. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:193-6.
18. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106:2806-11.

19. Lu CC, Diedrich A, Tung CS, Paranjape SY, Harris PA, Byrne DW, et al. Water Ingestion as Prophylaxis Against Syncope. *Circulation* 2003; 108:2660-5.
20. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 1998; 8:231-5.
21. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 2002; 12:236-41.
22. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004; 43:809-13.
23. Salim MA, Disessa TG. Serum electrolytes in children with neurocardiogenic syncope treated with fludrocortisone and salt. *Am J Cardiol* 1996; 78:228-229.
24. Mangru NN, Young ML, Mas MS, Chandar JS, Pearse LA, Woff GS. Usefulness of tilt table test with normal saline infusion in management of neurocardiac syncope in children. *Am Heart J* 1996; 131:953-5.
25. Abramson JH, Gahlinger PM: *Computer Programs for Epidemiologists: PEPI v.4.0*. Salt Lake City, Utah: Sagebrush Press; 2001
26. Kapoor W, Peterson J, Wieand Hs, Karps M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1997; 83:700-8.
27. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor W. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997; 29:459-66.
28. El-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction - a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res* 1994; 4:41-7.

29. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med* 1982; 72:726-36.
30. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297:319-28.
31. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I- Analysis of observational data among populations. *BMJ* 1991; 302:811-15.
32. Bush VE, Wight VL, Brown CM, Hainsworth R. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls. *Clin Auton Res* 2000; 10:279-84.
33. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi LA. Controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70:339-42.
34. O'Connor WJ. Normal sodium balance in dogs and in man. *Cardiovasc Res* 1997; 11:375-408.
35. Gupta BN, Linden R J, Mary DA, Weatherill D. The influence of high and low sodium intake on blood volume in dogs. *Q J Exp Physiol* 1981; 66:117-28.
36. Rocchini AP, Cant JR, Barger AC. Carotid sinus reflex in dogs with low-to-high-sodium intake. *Am J Physiol* 1977; 233:H196-H202.
37. El-Sayed H, Hainsworth R. Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci* 1995; 88:463-70.
38. Hagan RD, Diaz FJ, Horvath SM. Plasma volume changes with movement to supine and standing position. *J Appl Physiol* 1978; 45:414-8.

**Table 1. Characteristics of the individuals**

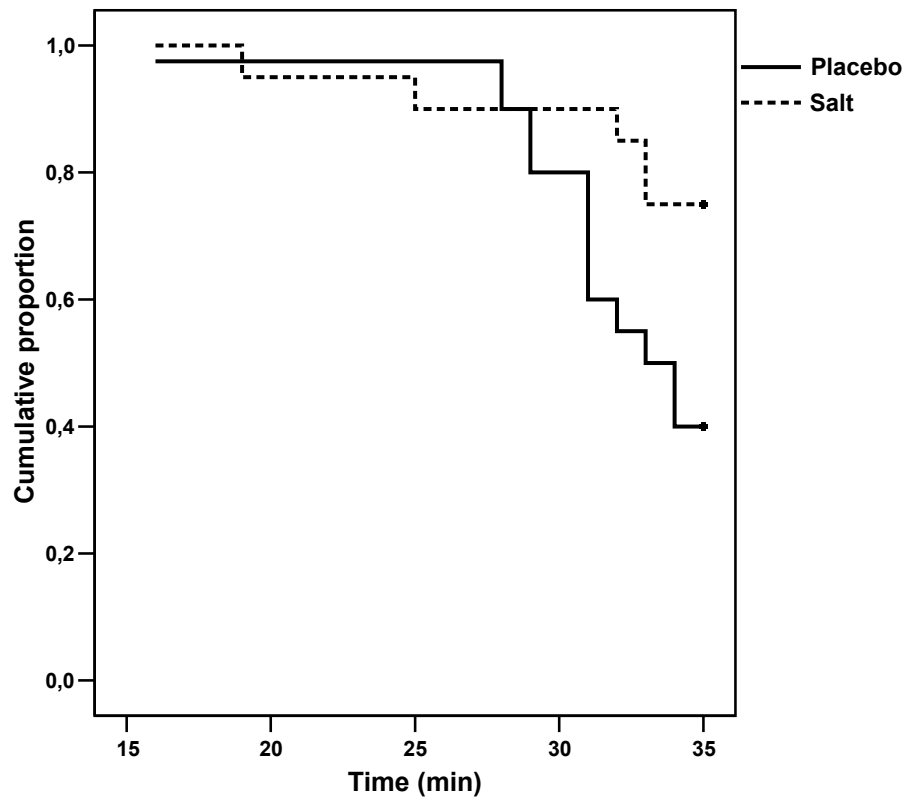
<b>Characteristics</b>	<b>Placebo (n=20)</b>	<b>Salt (n=20)</b>	<b>p*</b>
Weight, kg†	68.8±13.4	69.05±12.6	-
BMI, kg\m <sup>2</sup> †	23.8±2.8	23.9±2.9	0.51
SBP, mmHg†	123.7±15.7	118.4±15.7	0.169
DBP, mmHg†	79.8±7.6	77.9±8.4	0.228
HR, bpm†	69.5±11.8	68±11.9	0.46
Hematocrit, %†	41.6±3.2	41.24±3.38	0.254
Hemoglobin, g/dL†	13.4±1.18	13.4±1.3	0.796
Sodium, mEq/L†	141.15±2.1	141.5±1.6	0.498

BMI = Body mass index; SBP = Systolic blood pressure; DSP = Diastolic blood pressure; HR = Heart rate;

† Values expressed as mean ± SD;

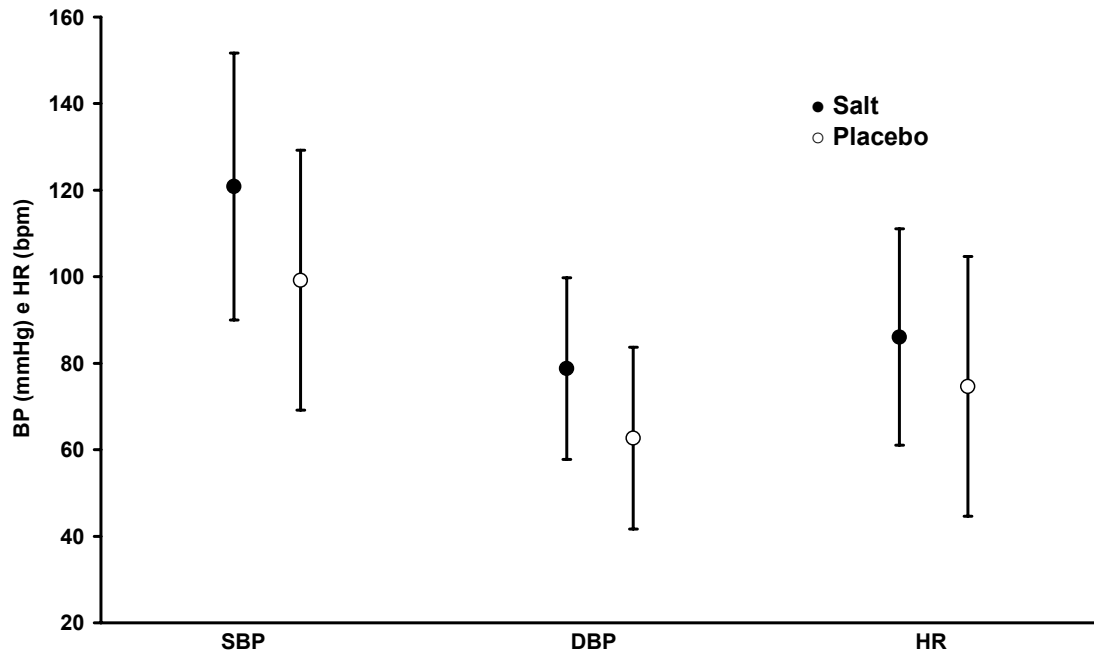
\*p – Values obtained by the analysis of variance with Latin square. Effect of the treatment adjusted by the period and washout.



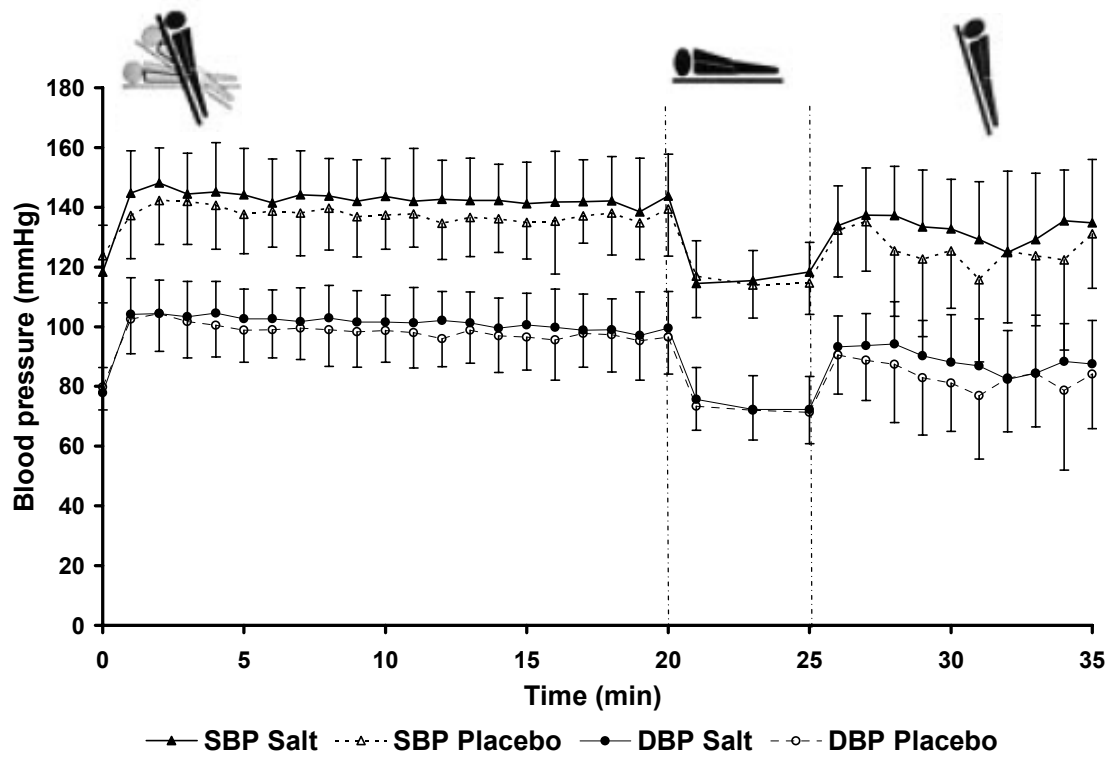


**Figure 2.** Kaplan-Meier curve for the cumulative proportion of the orthostatic tolerance with salt supplementation and with placebo;  $p = 0.03$  using log-rank test.

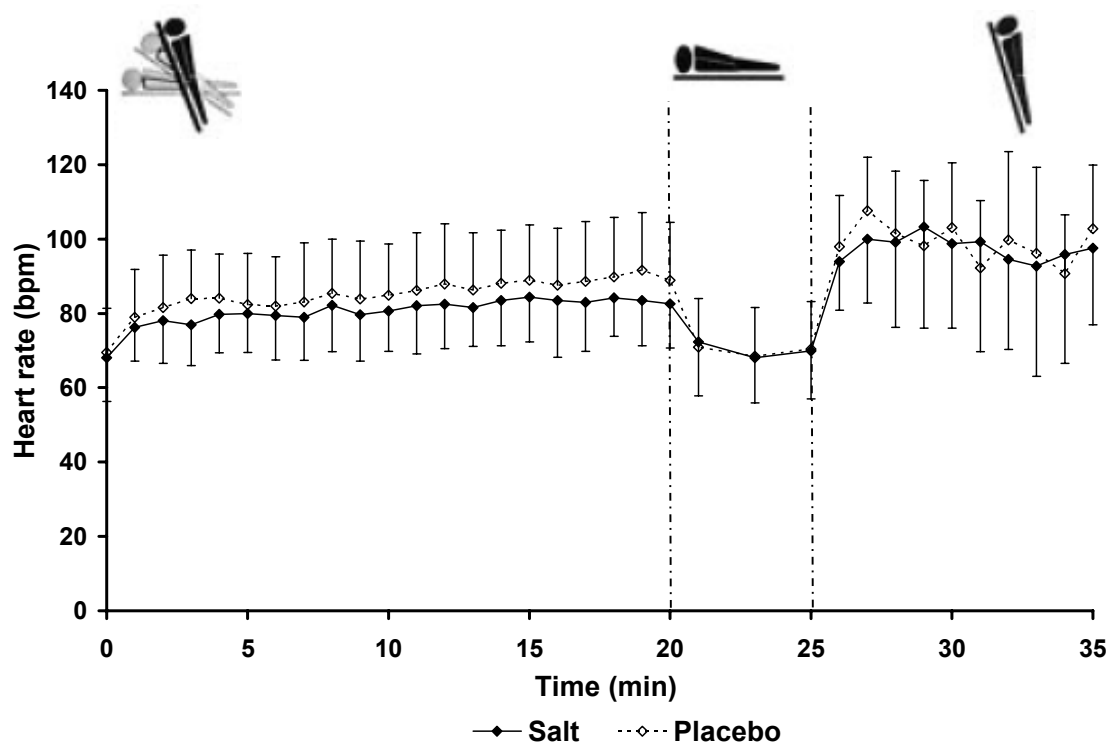




**Figure 3.** Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) at the end of the head-up tilt-table test. The supplementation of salt maintained the levels of the SBP and DBP, higher in the end of the test;  $p = 0.006$  and  $p = 0.007$ , respectively. HR there was no significant difference;  $p = 0.08$ .



**Figure 4.** Mean systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) during the head-up tilt-table test. Mean SBP and DBP in orthostatic position kept higher with salt supplementation,  $p = 0.011$  and  $p = 0.026$ , respectively.



**Figure 5.** Mean heart rate (HR) during the head-up tilt-table test. HR there was no significant difference;  $p = 0.275$ .

***ANEXO II***

---

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Síncope, também conhecida como desmaio, é definida como a perda súbita e transitória da consciência, associada à incapacidade de manutenção da postura, com recuperação total e espontânea. As pessoas com síncope vasovagal normalmente desmaiam ou quase desmaiam em situações rotineiras como ficar em pé em uma fila, ver ou tirar sangue, quando se assustam ou sentem medo de alguma coisa, como altura, água, lugares fechados.

Esta pesquisa tem por objetivo determinar se uma suplementação aguda com 6g de sal de cozinha é suficiente para prevenir desmaios na síncope vasovagal, um tipo de desmaio sem ter uma doença associada, como por exemplos doenças do coração ou cabeça.

Concordando em participar do estudo, você será submetido à realização de 2 testes de inclinação ortostática. Será colocado (a) em uma maca própria para realização deste exame, na posição inclinada, permanecendo por até 45 minutos, podendo ser usada uma medicação chamada dinitrato de isossorbida (1,25mg =  $\frac{1}{4}$  de comprimido). Esta medicação aumenta as chances da pessoa desmaiar se ela tiver esta tendência. Se sentiremos os sintomas de desmaio, que são pulso acelerado, suor, visão borrada, desconforto abdominal, o exame será interrompido no mesmo momento.

Bebidas contendo cafeína (café, chá preto, coca-cola, chocolate, chimarrão), cigarro e bebidas alcoólicas são proibidas no dia anterior ao teste e a ingestão de líquidos não deverá ultrapassar 1 litro. Permanecerá com uma dieta contendo 6g de sal, pelo menos 36h antes da realização do exame.

Em um dos exames você receberá 6g sal de cozinha 3 horas antes, através de 6 cápsulas e no outro exame também receberá 6 cápsulas mas estas contendo farinha sem

efeito nenhum (chamada de placebo). Em nenhum dos momentos você e o pesquisador responsável saberão o que estará recebendo. Será realizada uma coleta de sangue antes do exame para análise hematócrito, hemoglobina e sódio. Você também será pesado e medido para verificar se houve aumento do peso devido a uma possível retenção de líquido causada pela suplementação do sal.

O desconforto em participar deste trabalho poderá ser a sensação causada pelo desmaio ou quase desmaio na hora do exame, o uso de dinitrato de isossorbida que eventualmente pode causar dor de cabeça, a coleta do sangue lhe causará o desconforto da picada da agulha, e às vezes, poderá deixar o local um pouco roxo e o jejum antes do exame.

O risco na realização deste exame é que ele pode provocar redução abrupta da pressão arterial, acompanhada da diminuição nos batimentos cardíacos. Em alguns casos pode ocorrer convulsão, a qual desaparece imediatamente após a maca ser recolocada na posição horizontal. Cabe salientar que tais efeitos são temporários e não deixam qualquer tipo de seqüela, a pessoa se restabelece em poucos segundos. Eventualmente poderá ocorrer náusea e vômito. Se aceitar participar deste trabalho seu benefício será que, se for comprovada a eficácia da suplementação de sal de cozinha na prevenção da síncope vasovagal, teremos um tratamento alternativo, não medicamentoso.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e/ou coerção, a respeito dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos aos quais serei submetido. Também fui informado dos riscos, desconfortos e benefícios relacionados à minha participação, todos acima listados.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros detalhes relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;
- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que possa afetar a minha vontade em continuar participando;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é o Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimmerman - Fone: 51 2101-8344. Tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínica de Porto Alegre.

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Nome

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pela obtenção presente consentimento

Observação: O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do Paciente ou seu Responsável Legal e outra com o Pesquisador Responsável.