

**TAN CHEN WU**

**Hipersensibilidade do seio carotídeo:  
prevalência em pacientes com síncope e  
pré-síncope e comparação com indivíduos  
assintomáticos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tessariol Hachul

**São Paulo**

**2011**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Wu, Tan Chen

Hipersensibilidade do seio carotídeo : prevalência em pacientes com síncope e pré-síncope e comparação com indivíduos assintomáticos / Tan Chen Wu. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Denise Tessariol Hachul.

Descritores: 1.Hipersensibilidade do seio carotídeo 2.Prevalência 3.Síncope  
4.Rigidez arterial 5.Espessura íntima-média carotídea 6.Distensibilidade carotídea

USP/FM/DBD-048/11

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2º ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

*Dedico esta tese à minha família,*

*em especial aos meus pais, que de*

*pedra – amor, ensinamentos, broncas, exemplo,*



*carinho, regras, generosidade, dever - por pedra*

*paralelepípedo – compreensão, dedicação, confiança*



*incentivo, apoio incondicional - a paralelepípedo*



*me ajudaram a construir e trilhar este caminho percorrido*

*desde os primeiros passinhos no jardim de infância...*

*Agradeço, com todo o meu coração à, às, ao, aos...*

*Prof. Dra. Denise T. Hachul - mestra, médica, mãe,  
modelo, mulher, multi, - minha mentora*

*Dr. Maurício I Scanavacca, Dr. Francisco Darrieux e Dr.  
Eduardo A Sosa - oportunidade, apoio, confiança, conselhos ...*

*Dr. Luiz A Bortolotto - apoio, parceria, competência...*

*Dr. Cristiano V Machado - amizade, opiniões  
preciosas, ajuda inestimável ...*

*Amigas Ivete Ogawa e Sumei – incentivo, paciência, compreensão,  
amizade, alegria e ombro amigo...*

*“Meninas” da arritmia – Roberta Sbarro, Vanda  
Silva e Luciana Amaral – presteza, sorrisos, dedicação,  
convivência...*

*Profa. Ester Marques - amizade, generosidade,  
português impecável e aquele retoque de mestre...*

'Meninas' da pós-graduação - Neusa R Dini , Juliana Lattari Sobrinho e Eva M G de Oliveira- disposição, compaixão, orientação e ajuda nas horas críticas...

Amigos e Colegas - Célia Sampaio, Milena Macatrão-Costa, Cristiano Pisani- Coberturas, compreensão, apoio, incentivo...

Enfermagem do AB - apoio, simpatia, disponibilidade e agilidade...

Dra. Valéria A Hong - colaboração e disponibilidade...

Colegas da Cardiogeriatría - disposição e gentileza...

O meu obrigada especial

a todos os pacientes que participaram deste estudo

pela

generosidade, fraternidade, gentileza e confiança

*A experiência é uma lanterna dependurada nas  
costas que apenas ilumina o caminho já percorrido.*

*O que sabemos, saber que o sabemos.*

*Aquilo que não sabemos, saber que não o sabemos:*

*eis o verdadeiro saber.*

*Eu não procuro saber as respostas,  
procuro compreender as perguntas.*

*Confúcio, filósofo (551 a.C – 479 a.C)*

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Síncope.....	2
1.2	Hipersensibilidade do seio carotídeo.....	5
1.3	Hipersensibilidade do seio carotídeo e síncope.....	10
1.4	Hipersensibilidade do seio carotídeo e rigidez arterial.....	12
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1	Primários.....	16
2.2	Secundários.....	16
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
3.1	Procedimentos.....	20
3.1.1	Avaliação clínica inicial.....	20
3.1.2	Massagem do seio carotídeo.....	20
3.1.3	Medida da rigidez aórtica.....	24



3.1.4	Avaliação anatômica e funcional da carótida.....	26
3.2	Análise estatística.....	28
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
4.1	Características da amostra.....	31
4.2	Resposta à mudança postural – hipotensão ortostática.....	33
4.3	Resposta à massagem do seio carotídeo.....	35
4.4	Análise da medida da VOP (rigidez aórtica).....	46
4.5	Análise dos parâmetros anatômicos e funcionais da carótida.....	51
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
Anexo A	Termo de consentimento.....	71
Anexo B	Formulário do protocolo.....	74
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>78</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

CI	cardioinibitória
D	direita
DM	diabetes mellitus
DP	desvio-padrão
E	esquerda
EIMC	espessura íntima-média carotídea
FA	fibrilação atrial
FC	frequência cardíaca
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HO	hipotensão ortostática
HSC	hipersensibilidade do seio carotídeo
ICO	insuficiência coronariana crônica
MSC	massagem do seio carotídeo
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
Pcts	pacientes
SSC	síndrome do seio carotídeo
VD	vasodepressora
VOP	velocidade de onda de pulso
vs	versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

$^{\circ}$	grau
%	porcentagem
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual
$\Delta$	variação de
=	igual
<	menor
$\pm$	mais ou menos
+	mais
Hz	Hertz
cm	centímetro
$\mu\text{m}$	micrômetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
m/s	metro por segundo
n	número de pacientes
$n^{\circ}$	número de
$p$	significância estatística
$r$	coeficiente de correlação

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características clínicas do grupo I e do grupo II e valor de $p$ da comparação entre os grupos.....	<b>31</b>
<b>Tabela 2</b> – Características da síncope ou pré-síncope no grupo I (sintomáticos).....	<b>32</b>
<b>Tabela 3</b> – Características quantitativas da síncope no grupo I.....	<b>33</b>
<b>Tabela 4</b> – Distribuição da localização (direita, esquerda ou bilateral) da resposta positiva à MSC, conforme a sequência da massagem nos dois grupos e o valor de $p$ da comparação entre os resultados.....	<b>36</b>
<b>Tabela 5</b> – Presença de sintomas à massagem do seio carotídeo nos grupos I e II e o valor da $p$ da comparação entre os grupos.....	<b>38</b>
<b>Tabela 6</b> – Presença de sintomas durante a massagem do seio carotídeo conforme o tipo de resposta obtida.....	<b>39</b>
<b>Tabela 7</b> – Distribuição do tipo da resposta à massagem do seio carotídeo por faixa etária, sexo e doenças associadas – hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência coronariana crônica.....	<b>40</b>
<b>Tabela 8</b> – Correlação entre ocorrência de sintomas durante a massagem do seio carotídeo e o valor da pressão arterial sistólica mínima e o intervalo RR máximo obtido durante a massagem, com o valor de $p$ da comparação.....	<b>44</b>
<b>Tabela 9</b> – Estimativa do coeficiente de correlação intraclasse (coeficiente de reprodutibilidade) para avaliação da reprodutibilidade imediata da resposta à massagem do seio carotídeo.....	<b>45</b>
<b>Tabela 10</b> – Medidas da VOP nos grupos I (sintomáticos) e II (assintomáticos) com o valor de $p$ da comparação entre os grupos.....	<b>47</b>
<b>Tabela 11</b> – Comparação dos valores da VOP em relação à presença de doenças associadas, analisados separadamente e em conjunto.....	<b>48</b>
<b>Tabela 12</b> – Comparação entre a mediada da VOP e a resposta à massagem do seio carotídeo.....	<b>48</b>

<b>Tabela 13</b> – Medidas da VOP de acordo com presença ou ausência de doenças associadas e o tipo de resposta à massagem do seio carotídeo.....	<b>49</b>
<b>Tabela 14</b> – Correlação entre rigidez arterial (medida da VOP) e o padrão de resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à massagem do seio carotídeo.....	<b>50</b>
<b>Tabela 15</b> – Comparação dos parâmetros anatômicos e funcionais das carótidas, de acordo com o resultado da massagem do seio carotídeo e o valor de <i>p</i> da comparação.....	<b>51</b>
<b>Tabela 16</b> – Correlação entre os parâmetros anatômicos e funcionais das carótidas e magnitude da resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à massagem do seio carotídeo.....	<b>52</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral.....**25**
- Figura 2** – Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e na femoral.....**26**
- Figura 3** – Magnitude da resposta da pressão arterial sistólica e diastólica à inclinação a 70° nos grupos I e II e comparação entre os grupos.....**34**
- Figura 4** – Porcentagem dos pacientes com hipotensão ortostática à mudança postural nos grupos I e II e o valor de  $p$  da comparação entre os grupos.....**35**
- Figura 5** – Distribuição da resposta positiva de acordo com o lado, na massagem do seio carotídeo nos grupos I e II.....**36**
- Figura 6** – Resultado da massagem do seio carotídeo de acordo com tipos de respostas obtidas nos grupos I e II, com o valor de  $p$  da comparação entre os grupos.....**37**
- Figura 7** – Distribuição da resposta fisiológica ou alterada à massagem do seio carotídeo por sexo e o valor de  $p$  da comparação.....**41**
- Figura 8** – Distribuição da resposta fisiológica ou alterada à massagem do seio carotídeo por faixa etária e o valor de  $p$  da comparação.....**42**
- Figura 9** – Magnitude da resposta da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS) dos grupos I e II à massagem do seio carotídeo e o valor de  $p$  da comparação entre os grupos.....**43**
- Figura 10** - Magnitude da resposta da frequência cardíaca ( $\Delta$ RR) dos grupos I e II à massagem do seio carotídeo e o valor de  $p$  da comparação entre os grupos.....**43**

## RESUMO

Wu TC. *Hipersensibilidade do seio carotídeo: prevalência em pacientes com síncope e pré-síncope e comparação com indivíduos assintomáticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 93p

**INTRODUÇÃO:** A Hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) é a exacerbação do reflexo normal e foi definida como ocorrência de pausa ventricular  $\geq 3$  segundos ou redução da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 50$  mmHg em resposta à massagem do seio carotídeo (MSC). Fenômeno relacionado à idade, raramente diagnosticado em pacientes com menos de 50 anos, tem recebido especial atenção como causa de síncope e quedas inexplicadas nos idosos, nas últimas décadas, com relatos de taxas de prevalências superiores a 45%. Entretanto, ainda não estão claras as implicações diagnósticas da HSC na síncope, com resultados controversos na literatura. **OBJETIVOS:** Determinar a prevalência da HSC em pacientes com sintomas de síncope e pré-síncope e comparar com indivíduos assintomáticos. Correlacionar a resposta à MSC com a rigidez aórtica e os parâmetros anatômicos e funcionais carotídeos. **MÉTODOS:** Foram avaliados em estudo prospectivo 99 pts sintomáticos, com síncope ou pré-síncope a esclarecer (idade média de 69 anos, 41,4% homens), e 66 pts assintomáticos para controle (idade média de 73 anos, 34,8% homens). Excluíram-se pacientes com cardiopatia estrutural ou com contraindicações para MSC. A MSC foi realizada no ponto com maior impulsão carotídea por 5 segundos, com o registro contínuo e não invasivo da pressão arterial (PA) e eletrocardiograma, com o paciente em postura ortostática a 70°. Foram consideradas respostas anormais: cardioinibitória (CI): assistolia  $\geq 3$  segundos e vasodepressora (VD): redução da PAS  $\geq 50$  mmHg. O índice da rigidez arterial foi obtido por meio de medida da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP). As características anatômicas e funcionais da carótida foram determinadas por medidas de diâmetro, espessura íntima-média carotídea (EIMC) e índice de distensibilidade. **RESULTADOS:** Não foram constatadas diferenças nas respostas obtidas na MSC entre os grupos, com 67,7% e 60,6% de respostas fisiológicas; 24,2% e 25,8% de respostas CI; 8,1% e 13,6% de respostas VD em grupo sintomáticos e assintomáticos, respectivamente ( $p=0,466$ ). Não foram observadas correlações entre a resposta à MSC, tanto com a VOP como com a EIMC, a distensibilidade e o diâmetro carotídeo. **CONCLUSÕES:** 1- A prevalência de HSC e resposta hemodinâmica à MSC em pacientes com sintomas de síncope e pré-síncope foram semelhantes a pacientes assintomáticos provenientes da mesma instituição, com características clínicas semelhantes. 2- Não foi observada correlação significativa entre a rigidez arterial, medida por meio da VOP, EIMC, distensibilidade e diâmetro carotídeo e a resposta à MSC.

Descritores: 1. Hipersensibilidade do seio carotídeo 2. Prevalência 3. Síncope 4. Rigidez arterial 5. Espessura íntima-média carotídea 6. Distensibilidade carotídea.

## SUMMARY

Wu TC. *Carotid sinus hypersensitivity: prevalence in patients with syncope and near syncope and comparison with asymptomatic individuals* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 93p

The carotid sinus hypersensitivity (CSH) is the exaggeration of the normal reflex and was defined by occurrence of asystole  $\geq 3$  seconds or fall in systolic BP  $\geq 50$  mmHg in response to carotid sinus massage (CSM). Phenomenon related to age, rarely diagnosed in patients younger than 50 years, has gained importance as a cause of syncope and unexplained falls in the elderly in recent decades with reported prevalence rates above 45%. However, the correlation between CSH and syncope etiology is still controversial. OBJECTIVE: To determine the prevalence of CSH in patients with syncope and near syncope of unknown origin and compare with asymptomatic individuals; to evaluate the correlation between CSM responses and arterial stiffness. METHODS: We studied prospectively 99 symptomatic pts with syncope or near syncope (mean age 69 years, 41.4% men) and 66 asymptomatic controls (mean age 73 years, 34.8% men). Patients with significant structural heart disease or with contraindications to CSM were excluded. The CSM was performed at the point with maximal carotid pulsation, for 5 seconds with continuous and noninvasive blood pressure and electrocardiogram recording at 70° in upright posture. Were considered abnormal responses: cardioinhibitory (CI): asystole  $\geq 3$  seconds and vasodepressor (VD): decrease in systolic BP  $\geq 50$  mmHg. The aortic stiffness was determined by aortic pulse wave velocity (PWV). The anatomical and functional characteristics of the carotid were determined by measurements of diameter, intima-media thickness (IMT) and distensibility index. RESULTS: There were no differences in the responses obtained in the CSM between the groups, being 67.7 % and 60.6% physiological responses, 24.2% and 25.8% CI responses and 8.1% and 13.6% VD responses in symptomatic and asymptomatic groups, respectively ( $p=0.466$ ). There were no correlations between response to the CSM with VOP, IMT, carotid diameter and distensibility. CONCLUSIONS: The prevalence of CSH in patients with symptoms of syncope and near syncope was similar to asymptomatic patients from the same institution with similar clinical characteristics. There was no significant correlation between arterial stiffness, measured by PWV, IMT, carotid diameter and distensibility with the response to CSM.

Keywords: 1. Carotid sinus hypersensitivity 2. Prevalence 3. Syncope 4. Arterial stiffness 5. Carotid intima-media thickness 6. Carotid distensibility



## 1. INTRODUÇÃO



## 1.1 Síncope

Síncope é um sintoma caracterizado por perda súbita e transitória de consciência e do tônus muscular, geralmente levando a quedas. Causada por hipoperfusão cerebral, habitualmente é de curta duração, autolimitada, com recuperação espontânea e completa. Muito frequente na prática médica, é motivo de, aproximadamente, 3% dos atendimentos em serviços de emergência e 2 - 6% de admissões para internações hospitalares. Desses, 80% são pacientes com idade acima de 65 anos<sup>1</sup>. Brignole e cols. em estudo publicado em 2006 e realizado em serviços de pronto atendimento em 11 hospitais gerais na Itália, em um período de 30 dias, registraram 71 anos como a idade mediana dos pacientes atendidos por síncope, com a proporção de 47% dos pacientes acima de 70 anos<sup>2</sup>.

O estudo de Framingham relatou incidência de síncope de 3% em homens e de 3,5% em mulheres em 26 anos de seguimento, com aumento após os 70 anos (5,7 eventos/1000 indivíduos/ano em homens de 60-69 anos para 11,1 eventos/1000 indivíduos/ano em homens com 70-79 anos)<sup>3</sup>. Em outro estudo realizado por Lipsitz e cols., na década de 80, em idosos institucionalizados, observou-se incidência de síncope de 7% e prevalência de 23% com taxas de recorrência de 30%<sup>4</sup>. Os números de incidência e prevalência relatados em muitos casos podem estar subestimados devido à amnésia peri-síncopal apresentada por muitos idosos, o que determina

desconhecimento da perda de consciência por estes. Consequentemente, esses eventos são registrados erroneamente na casuística como quedas.

Os idosos são particularmente predispostos a apresentar síncope por várias razões. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento provocam modificações na frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e perfusão cerebral as quais, em combinação com doenças concomitantes e uso de medicações (“polifarmácia”), aumentam a susceptibilidade à síncope. A sensibilidade dos barorreceptores diminui com o avanço da idade, fato já demonstrado por meio de diminuição da resposta da FC, tanto ao estímulo hipotensor quanto o aumento da PA induzido por infusão de fenilefrina em comparação aos indivíduos mais jovens<sup>5</sup>. Os idosos também apresentam propensão à redução do volume sanguíneo por perda renal excessiva de sal devido à diminuição da atividade renina-angiotensina-aldosterona, ao aumento de peptídeo natriurético atrial e ao uso de diuréticos. Hipovolemia associada à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo senil pode levar à redução do débito cardíaco, aumentando a susceptibilidade à hipotensão ortostática e à síncope neuromediada<sup>6,7</sup>.

A autorregulação do fluxo cerebral, com mecanismos que mantêm constante a pressão de perfusão cerebral perante variações amplas da PA sistêmica, sofre efeitos adversos com a hipertensão arterial sistêmica e, também, possivelmente, com o envelhecimento. Como consequência, reduções súbitas da PA, mesmo que de grau discreto a moderado, que

normalmente não levariam a alterações na perfusão cerebral em indivíduos jovens, podem levar à pré-síncope ou à síncope em idosos.

A síncope no idoso tem impacto na qualidade de vida, com altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente por trauma decorrente de queda. Em muitos casos, a síncope também pode induzir a incapacidades ou a limitações funcionais, não somente por traumas decorrentes das quedas, como também por ansiedade e depressão ocasionadas pelo medo de cair, levando à falta de autoconfiança com perda de autonomia<sup>8</sup>.

A apresentação clínica da síncope nos idosos é muito variável e, na maioria das vezes, atípica. Existe uma sobreposição clínica considerável entre quedas, síncope e tonturas. No idoso, as causas mais frequentes de síncope são hipotensão ortostática, hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC), síncope neuromediada e arritmia cardíaca. Devido às características próprias da idade, anteriormente citadas, muitas vezes são multifatoriais<sup>9, 10</sup>. No estudo GIS (*Group for the Study of Syncope in the Elderly*) realizado em ambulatórios de geriatria, com 242 pacientes em investigação por perda de consciência, os autores observaram hipotensão ortostática em 60,5% dos casos, síncope neuromediada em 63%, e causas cardíacas em 16,6%<sup>11,12</sup>.

## 1.2 Hipersensibilidade do seio carotídeo

Abu Ali Husain ibn Abdullah ibn Sina, conhecido como Avicena do ocidente, foi um célebre filósofo e médico persa da Idade Média. Em sua principal obra médica, a enciclopédica *AL-Qanun* (ou "Cânone"), relatou pela primeira vez sintomas de HSC. No livro três dessa obra, descreveu pacientes que apresentavam quedas ou perda de consciência enquanto as suas artérias carótidas eram pressionadas ou massageadas por funcionários de Hammam (tradicional banho público). O Avicena repreendeu tais ações e escreveu que as quedas súbitas resultavam da interrupção da essência vital da vida ao cérebro. Ele nomeou a condição de "al-Lawa" em árabe, traduzido para "Pichesh" em persa e "Torsion" em inglês<sup>13</sup>.

Em 1866, Czermak, com uso de esfigmomanômetro de pulso de E-J Marey's, primeiro instrumento para registro de pulso de onda arterial contínuo e não invasivo, documentou bradicardia e hipotensão resultante da compressão manual da artéria carótida<sup>14</sup>. Wenckebach publicou em 1914 o primeiro relato clínico de síndrome do seio carotídeo (SSC), com descrição de síncope em um clérigo idoso, que usava colarinho alto, ao movimentar a cabeça para leitura da bíblia. O mesmo fato foi observado por outros médicos e se tornou conhecido na época como "doença dos ministros"<sup>15</sup>.

Mais recentemente, já na década de 30, Roskman introduziu o termo "hipersensibilidade" com o relato do primeiro caso de HSC na França<sup>16</sup> e

Weiss e Baker, em 1933, em uma série de 15 pacientes, relacionaram a síndrome do seio carotídeo (SSC) como causa de síncope e convulsões<sup>17</sup>.

Os barorreceptores são mecanorreceptores localizados em vasos que detectam modificações da PA e volume sanguíneo. Têm participação importante na regulação da PA. São dois os tipos de barorreceptores: os barorreceptores de alta pressão, estimulados pelas mudanças da PA, localizados no arco aórtico e no seio carotídeo e os barorreceptores de baixa pressão ou receptores cardiopulmonares, envolvidos na regulação do volume sanguíneo, situados nas veias de grande calibre, nas veias pulmonares e na parede do átrio direito<sup>18</sup>.

O seio carotídeo, com barorreceptores de alta pressão, compreende porção alargada da artéria carótida interna na transição entre a artéria carótida comum, a bifurcação da artéria carótida comum e a porção inicial da artéria carótida externa<sup>19</sup>. Em condições fisiológicas, a massagem do seio carotídeo (MSC), com estiramento da parede da artéria, resulta no aumento dos disparos dos mecanorreceptores localizados na adventícia imediatamente adjacente à camada média<sup>20</sup>, gerando impulsos aferentes transmitidos por meio de fibras mielínicas e de fibras sensoriais amielínicas do nervo do seio carotídeo. As fibras provenientes do nervo do seio carotídeo seguem junto ao nervo glossofaríngeo, embora alguns feixes também trafeguem junto ao nervo simpático cervical e aos ramos faríngeo e laríngeo superior do nervo vago. A via aferente dos barorreceptores do seio carotídeo termina no núcleo do trato solitário e, possivelmente, no núcleo

reticular paramediano no tronco cerebral. A via eferente final consiste da inervação simpática adrenérgica no coração, nos vasos de resistência e capacitância e no nervo vago cardíaco, com aumento do fluxo parassimpático e, ao mesmo tempo, diminuição da atividade simpática, gerando bradicardia e hipotensão arterial transitória<sup>21,22</sup>.

A HSC é a exacerbação do reflexo normal e foi definida, de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*) em consenso para o diagnóstico e manejo da síncope, publicado em 2001, como a ocorrência de pausa ventricular maior ou igual a 3 segundos ou a redução da PA sistólica (PAS) maior ou igual a 50 mmHg em resposta à MSC<sup>23</sup>. É classificada de acordo com a resposta da PA e FC em: Cardioinibitória (CI) - pausa ventricular  $\geq$  a 3 segundos; Vasodepressora (VD) – redução da PAS  $\geq$  a 50 mmHg; e Mista – redução da PA associada à pausa ventricular. Para definição exata da resposta mista, é necessária a realização da manobra após a estabilização ou normalização da FC com infusão intravenosa de atropina ou marcapasso cardíaco artificial temporário para minimizar a influência da pausa ventricular sobre a PA, com obtenção da resposta pressórica pura, independente da bradicardia. A prevalência de cada resposta depende da técnica da MSC utilizada. Estudos na literatura sugerem uma prevalência relativa de 18-24% da resposta cardioinibitória, 19-29% da resposta vasodepressora e 52-57% da resposta mista. A distinção entre as diferentes respostas é importante no tratamento, já que a resposta vasodepressora normalmente é pouco responsiva ao implante de

marcapasso cardíaco artificial e ao tratamento farmacológico, com altas taxas de recorrência.

A fisiopatologia da HSC ainda é desconhecida, com propostas de mecanismos localizados tanto no sítio periférico quanto no central. Há relatos de casos de tumores malignos de cabeça e de pescoço associados à síncope relacionada à síndrome do seio carotídeo (SSC)<sup>24,25</sup>, como também alterações observadas na sensibilidade dos barorreceptores<sup>26</sup>, sugerindo mecanismo periférico. Tea e cols. demonstraram que a desnervação do músculo esternocleidomastóideo está associada à SSC<sup>27</sup>. Esses achados sugerem que estruturas adjacentes aos barorreceptores carotídeos podem desempenhar participações importantes na SSC. Por outro lado, evidências de alterações na regulação dos receptores alpha-2 pós-sinápticos em núcleo motor dorsal do vago e em região dorso-medial do núcleo do trato solitário sugerem a participação de mecanismos centrais na SSC<sup>28</sup>.

Devido à falta de uniformidade dos protocolos de MSC, aliada à ausência de estudos comparativos, a duração da MSC varia de 5 a 10 segundos nos dados disponíveis na literatura. Alguns preconizam duração de 10 segundos para a reprodução dos sintomas. A MSC deve ser bilateral, já que 71% dos pacientes apresentam hipersensibilidade em apenas um dos lados<sup>26,29</sup>. A resposta cardioinibitória é 2 a 7 vezes mais prevalente no lado direito, provavelmente devido à predominância da descarga vagal do lado direito sobre o nó sinusal. Furlan e cols. observaram o aumento da variabilidade da frequência cardíaca na faixa de 0,1 Hz de frequência,



sugerindo uma modulação do barorreflexo mais intensa, durante a sucção cervical do lado direito, fato que potencialmente justifica o efeito predominante do seio carotídeo direito na resposta da FC<sup>30</sup>.

A realização da MSC em posição ortostática, com utilização da maca inclinada a 60 ou 70°, aumenta a sensibilidade diagnóstica em 31 a 52 %. Parry e cols. realizaram MSC em 1.149 pacientes com síncope ou quedas, observando 223 (19%) casos de HSC, sendo que 70 (30%) desses pacientes tiveram resposta positiva somente em posição ortostática<sup>31</sup>. A posição ortostática propicia melhor exposição do seio carotídeo, facilitando o acesso à MSC, bem como promove alterações no ganho do barorreflexo<sup>32</sup> com acentuação da resposta à MSC.

A monitorização contínua da PA, ou batimento a batimento, é essencial para avaliar a resposta vasodepressora, uma vez que a redução da PA, normalmente de duração fugaz, dificilmente é determinada com exatidão com medidas de PA intermitente.

A MSC é um método diagnóstico seguro, com riscos de complicações extremamente baixos, mesmo em pacientes com idade avançada, como foi demonstrado em dois grandes estudos retrospectivos com mais de 5.600 pacientes. Nesses trabalhos, foram relatadas incidências de complicações neurológicas, de caráter transitório, entre 0,28 a 0,45% por paciente e 0,07 a 0,17% por episódio de MSC<sup>33,34</sup>. Richardson e cols., realizando MSC em estudo prospectivo<sup>35</sup> envolvendo 1.000 pacientes consecutivos com síncope ou quedas inexplicadas, observaram complicações neurológicas

em nove pacientes (0,9% do total de pacientes ou 0,24% do total de episódios de MSC), tendo sido transitórias em oito casos, com sintomas de distúrbio visual, formigamento e alteração de sensibilidade nos membros e sensação de “estar bêbado”. A maioria dos casos teve a reversão completa em menos de 10 minutos (sete casos). Um paciente (0,1% do total de pacientes ou 0,03% do total de episódios de MSC) apresentou complicações neurológicas permanentes caracterizadas por hemiplegia e disfasia, imagem de infarto isquêmico em região parietal esquerda na tomografia computadorizada de crânio, sem evidência de estenose carotídea significativa (30 a 50%) no Doppler de carótidas. Devido à ocorrência de possíveis complicações, a manobra é contraindicada nos pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral recente (nos últimos 3 meses) e em portadores de sopro carotídeo ou estenose carotídea  $\geq 70\%$ .

### **1.3 Hipersensibilidade do seio carotídeo e síncope**

A HSC, fenômeno fortemente relacionado à idade, raramente diagnosticado em pacientes com menos de 50 anos<sup>36</sup>, nas últimas décadas, ganhou importância como suposta causa de síncope e quedas inexplicadas nos idosos, com relatos de prevalências superiores a 45%<sup>37</sup>. Entretanto, mais recentemente, as suas reais implicações diagnósticas na síncope estão

sendo questionadas e os resultados da literatura mostraram-se controversos.

Dados coletados em quatro estudos realizados com pacientes idosos, com relatos de síncope, demonstraram taxa de HSC de 35% (235 pacientes em um total de 663 pacientes)<sup>38-41</sup>. McIntosh e cols., em um estudo realizado com idosos com história de síncope, tontura ou quedas recorrentes, consideraram a HSC como provável causa dos sintomas em 45% dos pacientes<sup>42</sup>. Outro estudo realizado por Richardson e cols. demonstrou a prevalência da HSC de 36% dos pacientes atendidos por fratura do colo de fêmur, devido à queda da própria altura<sup>43</sup>. Com base nos resultados, o grupo concluiu que a HSC é uma causa importante e frequente da síncope, tontura e queda em idosos, associada à alta taxa de morbidade pelo potencial de trauma relacionado ao quadro clínico.

Embora a HSC tenha sido referida como provável causa em uma porcentagem considerável de pacientes com síncope de origem indeterminada, testes “falsos positivos” também vêm sendo reportados em mais de 10% de indivíduos saudáveis, em 17% de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou doença vascular aterosclerótica, em 20% de pacientes com doenças cardíacas e sistêmicas variadas e em até 38% de pacientes com obstrução coronariana<sup>44-46</sup>. Em um estudo recente, Kerr e cols. avaliaram a prevalência da HSC em amostra não selecionada na comunidade e observaram HSC em 39% dos indivíduos (107 pacientes em um total de 272), com idade média de 73 anos. Ao

compararem com o subgrupo de indivíduos sem antecedente de síncope, tonturas ou quedas inexplicadas não encontraram diferença na taxa de prevalência, observando 35% de indivíduos assintomáticos com diagnóstico de HSC<sup>47</sup>. Portanto, a HSC pode significar tanto o diagnóstico como o achado laboratorial na investigação da síncope, dificultando a interpretação da resposta positiva para a tomada de decisão clínica.

A incidência de HSC ainda não é totalmente conhecida, com estimativas de 35 a 40 pacientes/ano/milhão de população<sup>48,49</sup> sendo responsável pela indicação de 1-20% dos pacientes encaminhados para implante de marcapasso cardíaco artificial<sup>1,50</sup>. Está cada vez mais evidente que nem todos os pacientes que apresentam resposta exagerada à MSC ou HSC têm ou irão apresentar síncope, pré-síncope ou SSC. A HSC deve ser diferenciada da SSC. A incidência real da SSC é desconhecida. Segundo estimativas relatadas na literatura, entre 5 e 20% dos indivíduos com HSC demonstram sintomas na clínica<sup>51</sup>.

#### **1.4 Hipersensibilidade do seio carotídeo e rigidez arterial**

A HSC é frequentemente associada à idade avançada e a alguns tipos de doença orgânica, principalmente a HAS, o diabetes mellitus (DM) e a doença coronariana aterosclerótica. O mecanismo da relação entre doença

aterosclerótica e HSC permanece obscuro. A área da bifurcação carotídea pode ser dividida em caudal elástica, intermediária músculo elástico e cranial muscular. As áreas com maior densidade de terminações nervosas são as estruturas elásticas. Conseqüentemente, o seio carotídeo é mais distensível do que as outras artérias de grande calibre. As mudanças estruturais das grandes artérias, com dilatação e espessamento da parede vascular, principalmente da camada íntima-média<sup>52</sup> e a diminuição da distensibilidade, são frequentemente considerados mecanismos responsáveis pelas alterações da sensibilidade do barorreflexo<sup>53-55</sup> e pelo desarranjo dos barorreceptores na aterosclerose. Observações baseadas na análise do diâmetro da artéria carótida, medido batimento a batimento, demonstraram redução do estiramento nesses vasos, com redução concomitante do estímulo ao barorreceptor e, conseqüentemente, diminuição do impulso aferente em idosos<sup>56</sup>.

Mattace-Raso e cols., em estudo prospectivo de coorte de base populacional realizado em Rotterdam, com 2.400 indivíduos acima de 55 anos de idade, avaliaram em um dos subgrupos, a correlação entre rigidez arterial e a sensibilidade do barorreflexo. Observaram uma associação positiva entre a rigidez arterial, avaliada por meio da medida da rigidez aórtica e da distensibilidade carotídea, e alterações do barorreflexo cardio-vagal. A associação também foi independente de outros fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose, demonstrando que o aumento da rigidez arterial por si só resulta em alterações no barorreflexo<sup>57</sup>.

Há relatos de estudos com ultrassonografia que demonstraram associação entre alterações ateroscleróticas da parede do seio carotídeo e HSC. Entretanto, a correlação precisa entre doença cardiovascular aterosclerótica e HSC ainda não foi esclarecida. No estudo realizado por Kallikazaros e cols.<sup>58</sup>, com o objetivo de investigar a correlação entre a resposta à MSC, a extensão da doença coronariana obstrutiva e a severidade da doença carotídea aterosclerótica, em pacientes com  $62,8 \pm 8,11$  anos, verificou-se a presença de HSC em 25,3% dos mesmos. Apenas 6% dos pacientes apresentavam história de tontura e confusão mental que interferiam em suas atividades diárias e com reprodução dos sintomas na MSC. Os autores observaram, também, que a prevalência de HSC foi de 29,12% em pacientes com doença coronariana e 91,6% em pacientes com doença ateromatosa carotídea. Naqueles com doença aterosclerótica carotídea, quanto maior o grau de obstrução, maior a porcentagem de HSC, (9% em pacientes com obstrução leve, 17% com obstrução moderada, 85% com obstrução severa e 100% com obstrução muito severa). Nenhum dos pacientes com carótidas normais apresentou HSC. Esses dados sugerem que o grau de aterosclerose carotídea é um fator determinante para presença da HSC.

## 2. OBJETIVOS



## **2.1 Primários**

2.1.1 Determinar a prevalência da HSC em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com sintomas de síncope e pré-síncope e comparar com a prevalência desta condição clínica em indivíduos assintomáticos.

2.1.2 Demonstrar e comparar o comportamento das variáveis hemodinâmicas de cada grupo quanto à resposta à MSC.

## **2.2 Secundários**

2.2.1 Determinar a correlação da HSC com a rigidez aórtica.

2.2.2 Correlacionar a ocorrência de HSC com as características anatômicas e funcionais da artéria carótida representados pelo diâmetro, espessura íntima-média carotídea (EIMC) e índice de distensibilidade.



### 3. MÉTODOS



Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração (FMUSP), em sessão 389/01/11 de 21/06/2001, sob o número 1889/01/077 e, em seguida, pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), em sessão de 14/11/2001, sob o número 0424/01.

Todos os pacientes foram previamente informados e esclarecidos sobre os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

Foram selecionados pacientes com síncope ou pré-síncope a esclarecer com idade maior ou igual a 50 anos de idade, acompanhados nos ambulatórios do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e encaminhados à Unidade de Arritmia e Síncope para realização do Teste de Inclinação (Tilt Table Test), no período de abril de 2002 a janeiro de 2005. Somente foram incluídos os pacientes com, pelo menos, dois episódios de síncope ou pré-síncope no ano anterior à admissão no protocolo. Excluíram-se pacientes com cardiomiopatia dilatada com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 50\%$ ; valvulopatia de grau moderado ou importante; pacientes com riscos de complicações pela MSC: antecedente de acidente vascular cerebral com ocorrência há menos de 6 meses; infarto do miocárdio recente (6 meses) e/ou angina instável; portadores de sopro carotídeo ou obstrução carotídea diagnosticada; os que faziam uso crônico de beta-bloqueadores, digital, bloqueadores do canal de cálcio e alfa-metildopa cuja suspensão da

medicação para a avaliação não seja possível e portadores de marcapasso cardíaco artificial.

Este grupo, grupo I ou sintomáticos, constituiu-se de 99 indivíduos que satisfizeram os critérios de inclusão e de exclusão e que consentiram em participar do estudo.

Para o grupo II, ou definidos como assintomáticos (grupo controle), foram selecionados pacientes sem antecedente de síncope ou pré-síncope, clinicamente estáveis no momento da avaliação, em acompanhamento ambulatorial nas Unidades de Geriatria, Arritmia, Hipertensão e Coronária da mesma instituição, no período de outubro de 2009 a abril de 2010. Os critérios de exclusão para o grupo foram os mesmos aplicados ao grupo I (sintomáticos). O grupo total constituiu-se de 66 indivíduos que consentiram em participar do estudo.

### **3.1 Procedimentos**

#### **3.1.1 Avaliação clínica inicial**

A avaliação inicial constituiu-se de anamnese e pesquisa de dados clínicos no prontuário, com preenchimento de formulário (Anexo B), com ênfase no quadro sincopal nos pacientes do grupo I ou sintomáticos. Foram coletados os seguintes dados: tempo de história de síncope ou pré-síncope, número de síncopes prévias e no último ano, presença e características do pródromo, duração do episódio, ocorrência de trauma e sintomas associados. Foram também registrados os dados clínicos do paciente, como doenças concomitantes e medicações em uso.

Os exames laboratoriais, exames cardiológicos não-invasivos e invasivos e a avaliação neurológica foram realizados de maneira independente a este trabalho, conforme a rotina de investigação ambulatorial.

#### **3.1.2 Massagem do seio carotídeo**

Os pacientes eram recebidos para avaliação no período da tarde após jejum de 4 horas para líquidos e de 6 horas para alimentos sólidos. Durante o exame, o ambiente era mantido em temperatura constante, com iluminação reduzida e o mínimo de ruído. Para realização da MSC, foram

suspensas as medicações cardioativas como os beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio (diltiazem e verapamil), digitálicos e alfa-metildopa nos três dias antecedentes ao exame. Todas as massagens foram realizadas exclusivamente pela autora do trabalho.

Os pacientes foram submetidos à monitorização contínua e não invasiva da PA e da FC com eletrocardiograma. Para aquisição dos sinais da PA, batimento a batimento, em tempo real, foram utilizados, conforme a disponibilidade do laboratório na época do exame, os seguintes equipamentos: Monitor Finapres® (Ohmeda, 2300 USA), utilizando-se a metodologia do Peñáz, por meio de fotopletagem digital, com acurácia da medida por meio dessa técnica validada em 1998, por Silke B e McAuley D<sup>59</sup> e de vários outros trabalhos, mostrando acurácia na medição da PA<sup>60-62</sup> ou Task Force® (CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Áustria) com a aferição da medida da PA batimento a batimento no segundo ou terceiro quírodáctilo, também por meio da técnica do clampeamento vascular. Tal medida foi calibrada com base em valores absolutos da PA, obtidos da artéria braquial, por técnica oscilométrica. A medida da PA, por meio dessa técnica, foi clinicamente estabelecida para uso clínico em 1996, com mediadas aceitáveis, quando comparada com as medidas invasivas da PA<sup>63</sup> com validação para o uso clínico<sup>64</sup>. Tanto o Finapres® como o Task Force® apresentam metodologias semelhantes com obtenção de medidas potencialmente correlacionáveis<sup>65</sup>.

Para aquisição de eletrocardiograma, durante o procedimento, foram utilizados ou monitor multiparamétrico Hewlett-Packard com registro em 7 derivações ou o sistema Task Force® com registro em 6 derivações.

Após o repouso em decúbito dorsal horizontal por um período mínimo de 20 minutos, em mesa operada eletricamente, com prancha para suporte dos pés e faixas na altura do tórax e dos joelhos, os pacientes foram submetidos à inclinação ortostática a 70° com registro de PA no primeiro e no terceiro minutos de ortostase para avaliação de hipotensão ortostática. Os parâmetros utilizados para determinação da hipotensão arterial ortostática, de acordo com consenso formulado por *American Autonomic Society* no ano de 1996<sup>66</sup>, foram: redução da PA sistólica  $\geq 20$  mmHg ou redução da PA diastólica (PAD)  $\geq 10$  mmHg em relação à medida em decúbito dorsal horizontal, nos primeiros 3 minutos de ortostase.

A MSC foi realizada em posição ortostática a 70°, após 5 minutos de ortostase com a estabilização dos parâmetros da PA e FC, no ponto com maior impulsão carotídea, na borda anterior do músculo esternocleidomastóideo, com compressão por 5 segundos, sempre pelo mesmo executor. A sequência para a massagem, em primeiro lugar à direita, depois à esquerda, ou vice-versa, foi escolhida de forma aleatória. Foi realizada repetição da manobra ipsilateral para avaliar a reprodutibilidade imediata e, posteriormente, no lado oposto com intervalo de, no mínimo, 1 minuto ou, em caso de alterações hemodinâmicas, até o retorno dos parâmetros aos níveis basais. Foram obtidos registros contínuos do eletrocardiograma e da PA, antes e durante o procedimento da MSC, com as

variações dos intervalos RR e da PA. Logo após cada massagem, os pacientes foram questionados sobre ocorrência de sintomas relacionados à manobra para serem devidamente registrados formulário.

Foram registradas as medidas da PA imediatamente antes de cada massagem até os menores valores observados durante ou logo após a manobra. A magnitude da resposta foi medida por meio de diferença entre as pressões sistólicas obtidas ( $\Delta$  PAS). Da mesma forma, foram feitos registros da FC ou intervalo RR antes da cada massagem até, também, a menor FC ou o maior intervalo RR obtido durante a massagem, com a magnitude da resposta medida por meio da diferença obtida entre os intervalos RR.

De acordo com o padrão de resposta obtida, a HSC foi classificada em:

- Cardioinibitória (CI) – presença de pausa ventricular  $\geq 3$  segundos ou
- Vasodepressora (VD) – redução da PAS  $\geq 50$  mmHg.

Foram consideradas respostas fisiológicas quando não se observaram modificações da PA ou FC ou quando a redução da PA e FC foram menores que os critérios acima citados. Para o diagnóstico correto da forma mista, segundo os critérios atuais, a redução da PAS  $\geq 50$  mmHg deveria ser documentada após a administração de atropina ou com o uso de marcapasso cardíaco artificial para abolir a influência da assistolia sobre a vasodepressão. Uma vez que a atropina não é administrada de forma usual em nosso serviço, consideraram-se apenas as respostas CI e VD para o

estudo, havendo a possibilidade de as respostas mistas terem sido incluídas no grupo de pacientes com a forma cardioinibitória para análise dos resultados.

### 3.1.3 Medida da rigidez aórtica

A medida da rigidez arterial pode ser realizada por meio de vários índices obtidos por meio de avaliação não invasiva. Dentre estes métodos, o registro da velocidade da onda de pulso (VOP) em diferentes segmentos arteriais, tem sido considerado um dos mais reprodutíveis e recomendado como um dos mais importantes índices de rigidez arterial. Proporcionalmente à diminuição da distensibilidade das artérias, sobretudo da aorta, ocorre uma elevação da VOP e conseqüentemente um retorno mais rápido da onda de pulso retrógrada dos locais de reflexão para o coração. Assim, neste estudo, foi utilizada a medida automática e não invasiva da VOP pelo aparelho Complior® (*Colson, Gargesles Gonesses, França*), já validada e utilizada em diversos estudos<sup>67,68</sup>. A medida foi feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captosres mecanográficos (*TY 306, Fukuda, Tóquio, Japão*), nas artérias carótida e femoral, situadas a uma distância conhecida (Figura 1). Esses captosres contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e, posteriormente, transmitida a um programa de cálculo informatizado.





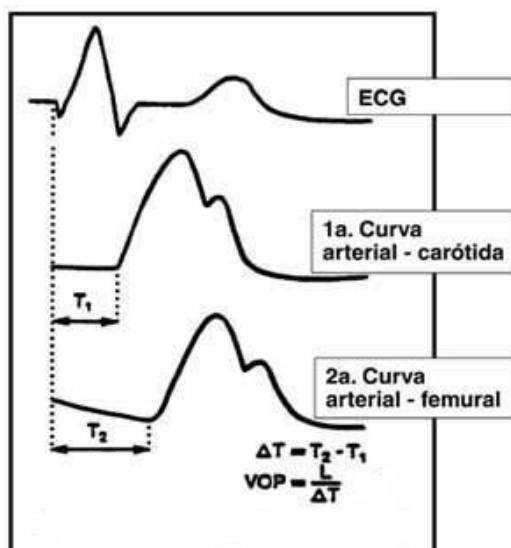
**Figura 1** – Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral.

A VOP foi avaliada no trajeto carótideo-femoral. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina, pela tangente, a fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais (Figura 2) e deduz, em função da distância entre os dois pontos medida por da fita métrica, a velocidade de onda de pulso

$$VOP=L/dT$$

(L corresponde à distância e dT ao atraso temporal entre as ondas do pulso)

Para obter o valor da velocidade de onda de pulso de cada paciente, foram selecionadas dez curvas para análise e então, calculada a média. As curvas foram adquiridas com o paciente em decúbito dorsal horizontal, e analisadas por um médico tecnicamente capacitado e experiente com o método, e que desconhecia a condição clínica do paciente.



**Figura 2** – Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral.

### 3.1.4 Avaliação anatômica e funcional da carótida

As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita e esquerda foram avaliadas por um sistema tipo "echotracking", denominado *Wall-Track System2* (PIE MEDICAL, Maastricht, Holanda) de alta resolução, o qual utiliza análise de sinais de radiofrequência, desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional. O método foi validado e utilizado para estudos clínicos na literatura<sup>69,70</sup>. A precisão desse sistema é de 30 µm para medida do diâmetro diastólico e <1 µm para variação pulsátil do diâmetro (diferença entre os diâmetros sistólico e diastólico). Foi analisada a porção distal da artéria carótida comum direita e esquerda a 2 cm da bifurcação da carótida, e medido a espessura íntima-

média carotídea (EIMC) em  $\mu\text{m}$ , o diâmetro da carótida em  $\mu\text{m}$ , a variação sistó-diastólica da carótida batimento a batimento e o percentual dessa variação sistó-diastólica. As imagens foram realizadas e analisadas pelo mesmo médico, tecnicamente capacitado e experiente para a aquisição das medidas.

### 3.2 Análise estatística

As medidas nominais são apresentadas em frequências absolutas (n) e relativas (%), e as medidas numéricas foram descritas com uso de medidas resumo<sup>71</sup>.

Foi verificada a existência de associação entre as características de cada grupo e as variáveis sexo, cor, presença de HAS, DM e insuficiência coronariana crônica (ICO) com uso de teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhanças<sup>72</sup>. Os mesmos testes foram empregados para verificar a existência de associação entre o resultado da MSC e a sequência da MSC e o desencadeamento de sintomas.

Para comparar as medidas numéricas entre os grupos, inicialmente os valores foram descritos segundo os grupos com uso de medidas resumo e, posteriormente, comparados entre os grupos com uso de teste *t*-Student, teste qui-quadrado<sup>71,72</sup> e teste de Mann-Whitney<sup>73</sup>. Os mesmos testes foram empregados para comparar as medidas de interesse segundo a sintomatologia e a sequência da MSC. A utilização dos testes não paramétricos foi escolhida devido à ausência da suposição de normalidade de distribuição dos dados (teste Kolmogorov-Smirnov)<sup>73</sup>.

Foi verificada a existência de relações entre a VOP e as variáveis de interesse com uso de correlações de Pearson ou Spearman.

Para verificar a reprodutibilidade do método, foram calculadas as correlações intraclasse entre a primeira e a segunda aferição com os respectivos intervalos com 95% de confiança<sup>74</sup>.

As comparações da VOP entre os grupos e entre os diagnósticos foram realizadas com uso de análises de covariâncias, tendo como covariável a pressão arterial média e a idade no momento de aferição do VOP.

Para comparação das medidas de diâmetro, distensibilidade e EMI carotídea, de acordo com a resposta à MSC (fisiológica ou alterada), foram utilizadas ANOVAs (análise de variância) ou teste *t*-Student. Para correlação com a resposta da FC e PA à MSC foram utilizadas correlações de Pearson.

Os programas Excel 2003 e SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 15,0, foram utilizados para a análise dos resultados.

Foi adotado o nível de significância de 5%, ou seja, os valores de  $p < 0,050$  foram considerados estatisticamente significantes.

## 4. RESULTADOS



#### 4.1 Características da amostra

As características dos 99 pacientes do grupo I ou sintomáticos e dos 66 pacientes do grupo II ou assintomáticos, estão apresentados na Tabela 1. Os pacientes do grupo II são mais idosos quando comparados com os do grupo I, com idade média de 73 anos. No grupo II os pacientes tinham, também, mais diagnóstico de DM e insuficiência coronariana crônica (ICO): 30,3% e 16,7%, respectivamente, quando comparados aos do grupo I: 13,1% e 5,1%, respectivamente. As outras características como sexo, cor, presença de HAS foram semelhantes na comparação.

**Tabela 1** - Características clínicas do grupo I e do grupo II e valor de *p* da comparação entre os grupos

Variável	Grupo I (n=99) (sintomáticos)	Grupo II (n=66) (assintomáticos)	<i>p</i>
Idade, anos, média±DP (mediana) (mínima–máxima)	69,67±10,26 (70) (50-93)	73,01±9,68 (74) (52-92)	0,037
Sexo masculino, n (%)	41 (41,4%)	24 (36,4)	0,396
Branco, n (%)	78 (78,8%)	51 (77,3%)	0,608 <sup>#</sup>
Hipertensão arterial sistêmica	73 (73,7%)	54 (81,8%)	0,227
Diabetes mellitus	13 (13,1)	20 (30,3)	<b>0,007</b>
Insuficiência coronariana crônica	5 (5,1)	11(16,7)	<b>0,014</b>

<sup>#</sup> Resultado do teste da razão de verossimilhanças ; DP=desvio-padrão

A grande maioria dos pacientes do grupo I tinha história de síncope (93 indivíduos ou 93,9%). Apenas seis pacientes (6,1%) haviam apresentado

somente pré-síncope (Tabela 2). Os pacientes com síncope relataram uma média de 10 episódios prévios, com tempo médio de história de 89,9 meses. Os 82 indivíduos que tiveram síncope no último ano relataram a média de 5,4 episódios nesse período (Tabela 3).

**Tabela 2** - Características da síncope ou pré-síncope no grupo I (sintomáticos).

	n	%
<b>Síncope/Pré-síncope</b>		
Pré-síncope	6	6,1
Síncope	93	93,9
<b>Sintomas no último ano</b>		
Pré-síncope	17	17,2
Síncope	82	82,8
<b>Pródromos</b>		
Não	50	50,0
Sim	49	50,0
<b>Sintomas associados</b>		
Não	66	66,6
Sim	33	33,3
<b>Traumas associados</b>		
Não	52	52,5
Sim	47	47,4
<b>Duração dos episódios*</b>		
< 1 min.	41	42,3
1 a 5 min.	37	38,1
5 a 10 min.	12	12,4
> 10 min.	7	7,2
<b>TOTAL</b>	<b>99</b>	<b>100%</b>

\* 2 casos sem informações

Ainda em relação aos episódios sincopais, aproximadamente a metade dos pacientes (49,4%) não apresentou pródromos antecedendo as



síncope. Apenas 1/3 dos pacientes (33,3%) relataram sintomas como palpitações, tontura, náuseas, dor precordial e cefaleia associados à síncope. Quase todos os pacientes (92,8%) relataram episódios com duração inferior a 10 minutos e 47,4% apresentaram traumas relacionados às quedas, que variaram desde simples contusões nos membros até traumatismo craniano. Os dados referentes às características dos episódios de síncope em pacientes do grupo I podem ser avaliados na Tabela 2.

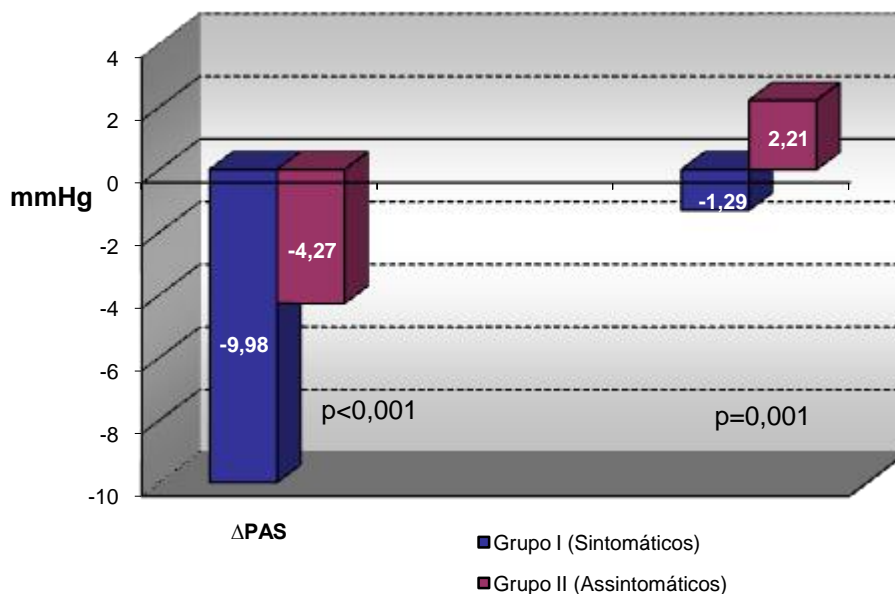
**Tabela 3** - Características quantitativas da síncope no grupo I

	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>n</b>
Tempo de história (meses)	89,9±147,2	24	1	720	99
Nº episódios de síncope no total	10,4±17,0	5	1	100	92
Nº episódios de síncope no último ano	5,40±7,8	3	1	60	82

DP=desvio-padrão

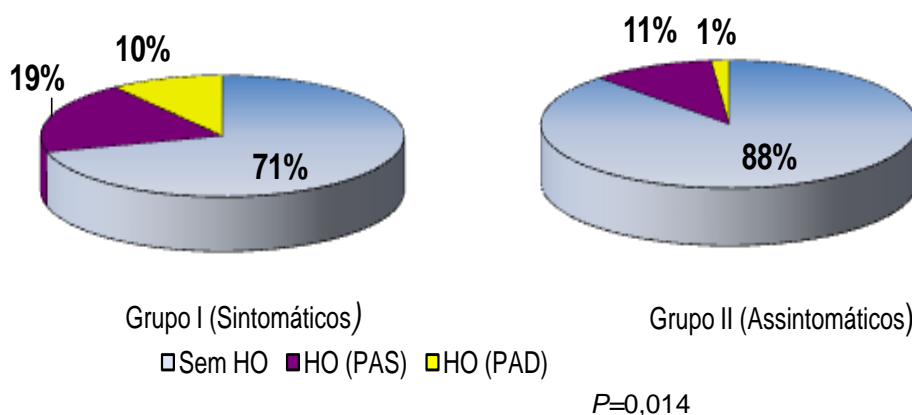
#### 4.2 Resposta à mudança postural - hipotensão ortostática

Os pacientes do grupo I tiveram reduções mais significativas da PA ao assumirem a posição ortostática a 70°, com redução média da PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de 9,98 mmHg e 1,29 mmHg, respectivamente, quando comparados aos do grupo II, que apresentaram redução de 4,27 mmHg da PAS ( $p<0,001$ ) e aumento de 2,21 mmHg da PAD ( $p=0,001$ ). Os dados podem ser observados na Figura 3.



**Figura 3** – Magnitude da resposta da pressão arterial sistólica e diastólica à inclinação a 70° nos grupos I e II e comparação entre os grupos.

Ao classificar as respostas, de acordo com o consenso formulado pela *American Autonomic Society* para determinação de hipotensão ortostática (HO) descrita anteriormente, no grupo I, 29 pacientes (29,2%) tiveram diagnóstico de HO. Destes, 19 pacientes atingiram critérios pela redução da PAS (redução  $\geq 20$  mmHg) e 10 pacientes, pela redução da PAD (redução  $\geq 10$  mmHg). Apenas oito pacientes (12,1%) do grupo II tiveram diagnóstico de HO, sete deles, pela redução da PAS ( $p=0,014$ ) (Figura 4).

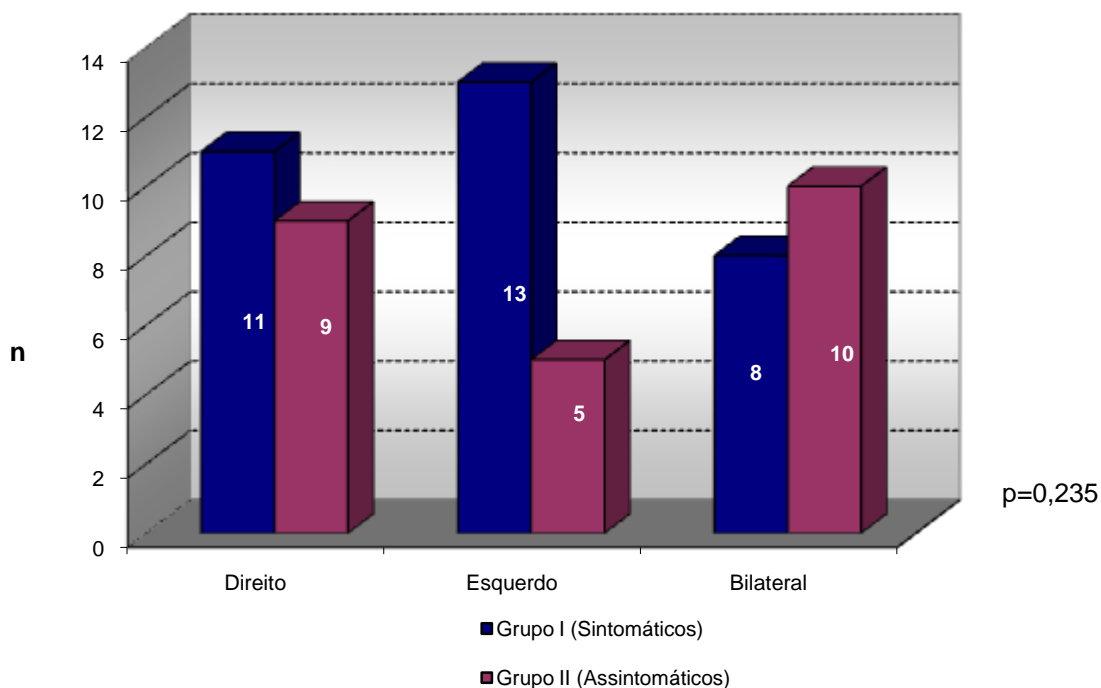


**Figura 4** - Porcentagem dos pacientes com hipotensão ortostática à mudança postural nos grupos I e II e o valor de  $p$  de comparação entre os grupos.

#### 4.3 Resposta à massagem do seio carotídeo

A sequência da MSC, com início na carótida direita e posteriormente na esquerda ou vice-versa, foi semelhante nos dois grupos ( $p=0,849$ ), com discreta predominância da sequência direita/esquerda, correspondendo a 51,5% e 53,0% no grupo I e no II, respectivamente.

Naqueles pacientes que apresentaram HSC, não foi observada predominância de resposta positiva em um dos lados, com respostas alteradas em proporções semelhantes, tanto à direita como à esquerda ou bilateral, conforme os resultados demonstrados na Figura 5. Também não foi observada influência da sequência da realização da MSC, quando iniciada à direita ou à esquerda, sobre a predominância da resposta em um dos lados, com distribuição semelhante nos dois grupos (Tabela 4).



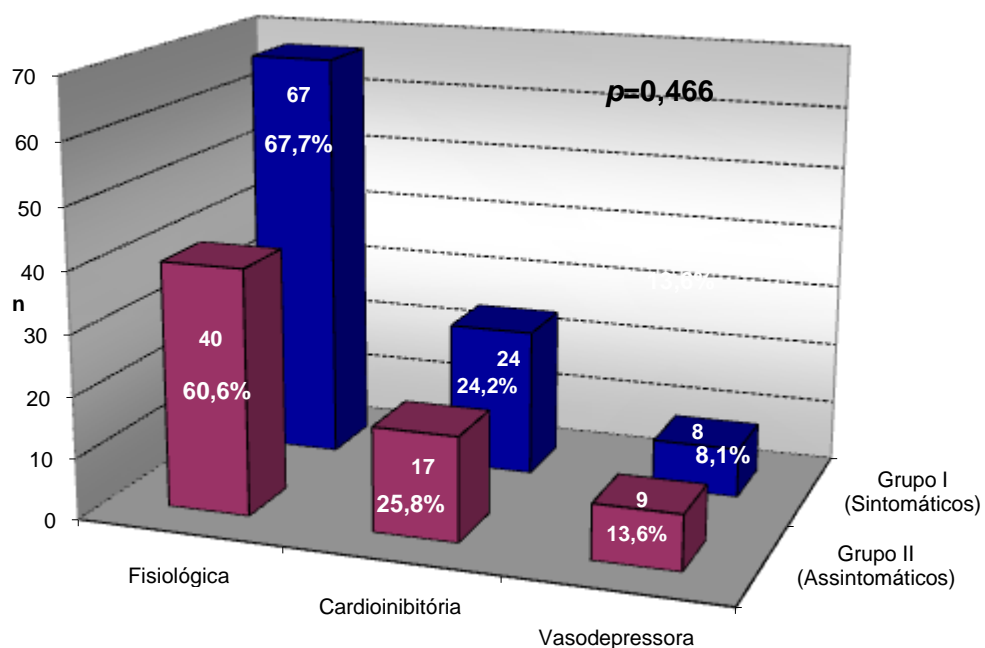
**Figura 5** – Distribuição da resposta positiva de acordo com o lado, na massagem do seio carotídeo nos grupos I e II

**Tabela 4** - Distribuição da localização (direita, esquerda ou bilateral) da resposta positiva à MSC, conforme a sequência da massagem nos dois grupos e o valor de  $p$  da comparação entre os resultados.

Grupo	Ordem da MSC	Lado positivo à MSC			TOTAL	P
		Direito n (%)	Esquerdo n (%)	Bilateral n (%)		
I (Sintomáticos)	D/E	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)	15	P=0,679
	E/D	7 (41,2)	6 (35,3)	4 (23,5)	17	
	TOTAL	11 (34,4)	13 (40,6)	8 (25,0)	32	
II (Assintomáticos)	D/E	5 (38,5)	2 (15,4)	6 (46,2)	13	P=0,760
	E/D	4 (36,4)	3 (27,3)	4 (36,4)	11	
	TOTAL	9 (37,5)	5 (20,8)	10 (41,7)	24	

MSC=massagem do seio carotídeo D/E=MSC iniciando à direita, seguido por MSC à esquerda; E/D= MSC iniciando à esquerda, seguido por MSC à direita.

Como mostra a Figura 6, não foram constatadas diferenças nas respostas obtidas entre os grupos. A resposta à MSC foi considerada fisiológica em 64,8% no total, sendo 67,7% no grupo I e 60,6% no grupo II. Mais de 32% dos pacientes, em ambos os grupos, tiveram resposta anormal à MSC, com predomínio da resposta cardioinibitória.



**Figura 6** – Resultado da massagem do seio carotídeo de acordo com tipos de respostas obtidas nos grupos I e II, com o valor de  $p$  da comparação entre os grupos

Apesar de as taxas de respostas anormais serem semelhantes entre os grupos, os pacientes do grupo I tenderam a relatar mais sintomas durante a manobra, independentemente de a resposta ser fisiológica ou anormal, ou seja, 41 indivíduos (41,4%) comparados aos 18 (27,3%) do grupo II (Tabela 5). Os sintomas relatados variaram de mal-estar inespecífico a pré-síncope.

No grupo I, 20 pacientes apresentaram pré-síncope, 16 tonturas e três, sintomas inespecíficos (mal estar). No grupo II, cinco pacientes relataram pré-síncope, 10, tonturas e dois, sintomas inespecíficos. Apenas dois pacientes do grupo I (sintomáticos) tiveram síncope de curta duração decorrente da MSC (< 10 segundos), associada à resposta cadioinibitória com pausas ventriculares de em média 8,2 segundos. As alterações hemodinâmicas e a perda da consciência foram recuperadas rapidamente com retorno ao decúbito dorsal horizontal.

**Tabela 5** – Presença de sintomas à massagem do seio carotídeo nos grupos I e II e o valor da *p* da comparação entre os grupos

Variável	Grupo				TOTAL		<i>p</i>
	I (sintomáticos)		II (assintomáticos)		n	%	
	n	%	n	%			
<b>Sintomatologia</b>							0,063
Assintomático	58	58,6	48	72,7	106	64,2	
Sintomático	41	41,4	18	27,3	59	35,8	
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	

Avaliando a presença de sintomas, de acordo com a resposta obtida durante a MSC, eles estiveram presentes tanto em pacientes com resposta fisiológica quanto naqueles com respostas CI ou VD. Houve relato de sintomas em 17,8% dos casos com resposta fisiológica, 78% nas respostas CI e 47,1% nas respostas VD. Da mesma forma, também foi observado um número considerável de pacientes com resposta positiva e sem sintomas associados, principalmente aqueles com padrão vasodepressor. (Tabela 6).

**Tabela 6** - Presença de sintomas durante a massagem do seio carotídeo conforme o tipo de resposta obtida

Variável	Resposta à MSC						TOTAL		p
	Fisiológica		Cardioinibitória		Vasodepressora		n	%	
	n	%	n	%	N	%			
<b>Sintomatologia</b>									<b>&lt;0,001</b>
Assintomático	88	82,2	9	22,0	9	52,9	106	64,2	
Sintomático	19	17,8	32	78,0	8	47,1	59	35,8	
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>165</b>	<b>100</b>	

MSC=massagem do seio carotídeo

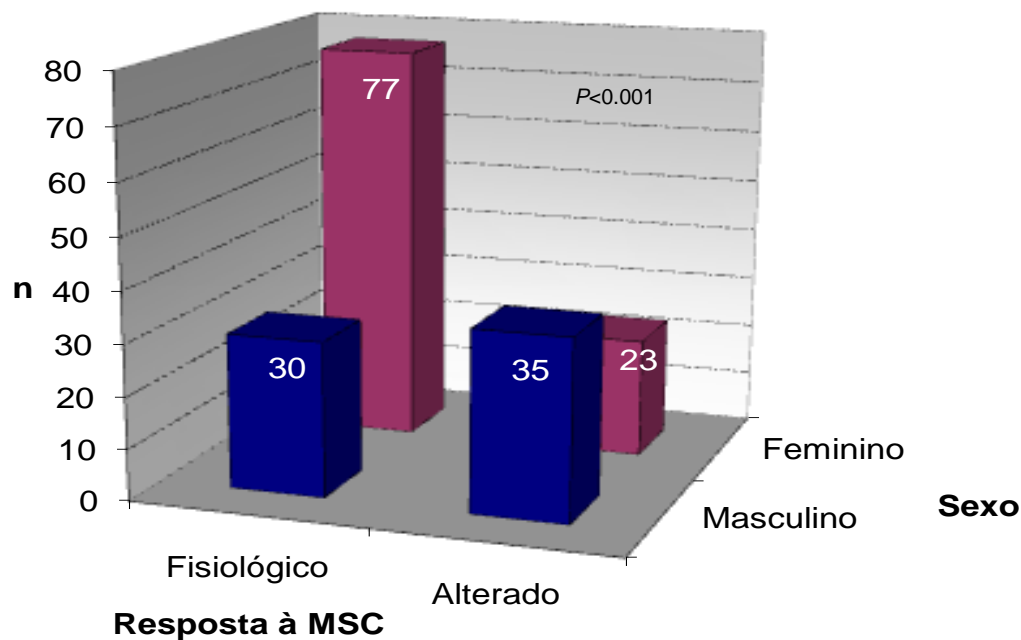
Os pacientes do sexo masculino tiveram mais respostas alteradas quando comparados aos do sexo feminino ( $p < 0,001$ ), com taxas de 53,8% (35 em 65 homens) e 23,0% (23 em 100 mulheres) respectivamente (Figura 7), com predomínio da resposta CI (43,1% nos homens e 13,0% nas mulheres) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Distribuição do tipo da resposta à massagem do seio carotídeo por faixa etária, sexo, doenças associadas - hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência coronariana crônica

Variável	Resultado à massagem do seio carotídeo						TOTAL n	p
	Fisiológica		Cardioinibitória		Vasodepressora			
	n	%	n	%	n	%		
<b>Faixa etária</b>								0,356
50 a 59	22	78,5	5	17,9	1	3,5	28	
60 a 69	30	69,7	9	20,9	4	9,3	43	
70 a 79	31	56,3	15	27,3	9	16,3	55	
80 ou +	24	61,5	12	30,8	3	7,6	39	
<b>Sexo</b>								<0,001
M	30	46,1	28	43,1	7	9,2	65	
F	77	77,0	13	13,0	10	11,0	100	
<b>HAS</b>								0,849
Não	25	65,7	10	26,3	3	7,8	38	
Sim	82	64,5	31	24,4	14	11,0	127	
<b>DM</b>								0,095
Não	90	68,1	28	21,2	14	10,6	132	
Sim	17	51,5	13	39,4	3	9,0	33	
<b>ICO</b>								0,401
Não	99	66,4	35	23,5	15	10,0	149	
Sim	8	50,0	6	37,5	2	12,5	16	
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>64,8</b>	<b>41</b>	<b>24,8</b>	<b>17</b>	<b>10,3</b>	<b>165</b>	

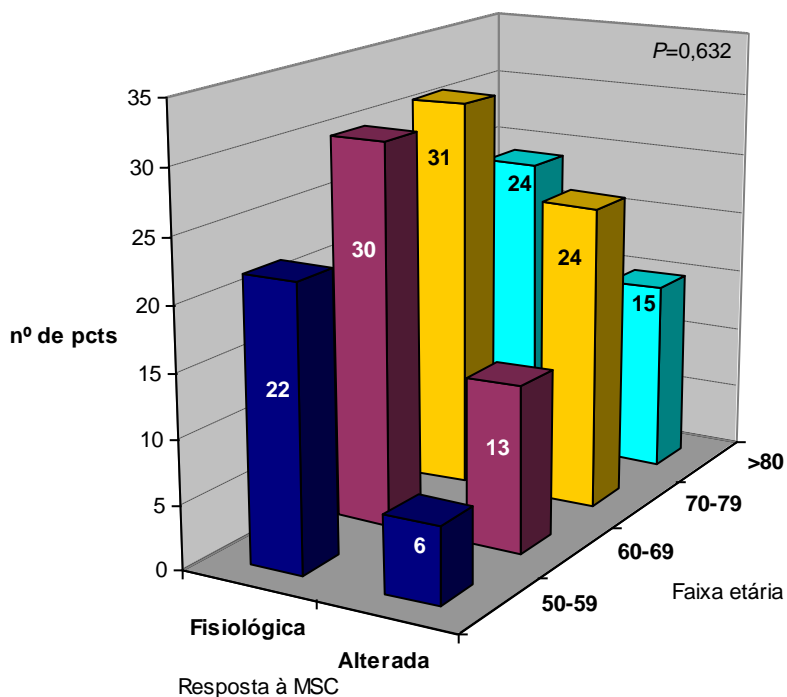
HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus; ICO=insuficiência coronariana crônica.





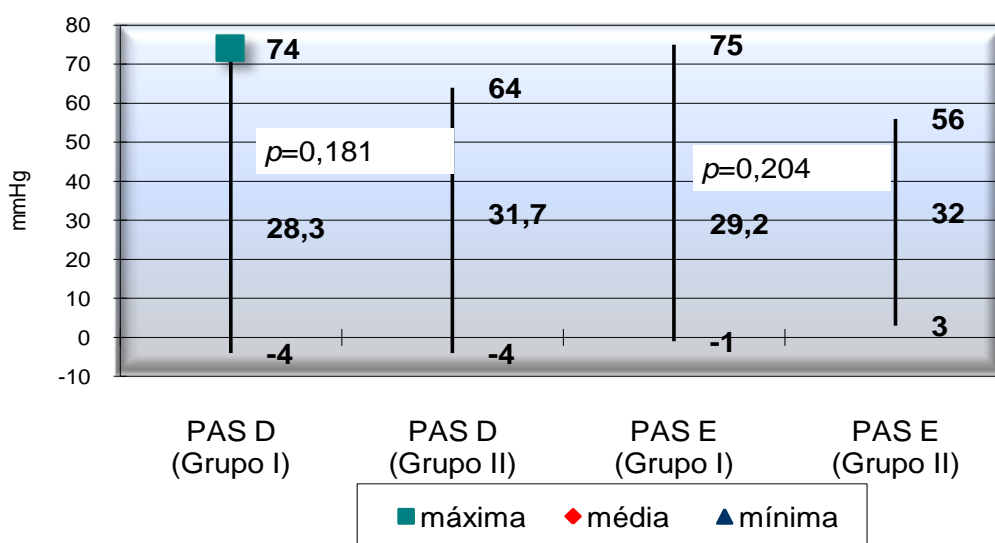
**Figura 7** – Distribuição da resposta fisiológica ou alterada à massagem do seio carotídeo por sexo e o valor de  $p$  da comparação

Não foram encontradas diferenças nas respostas à MSC, tanto de forma geral, fisiológica ou alterada (Tabela 7) como quando separadas por tipos de respostas alteradas específicas, em relação à faixa etária (Figura 8). Da mesma forma, também não foi observada associação entre a HSC e doenças pré-existentes, como HAS, DM e ICO (Tabela 7).

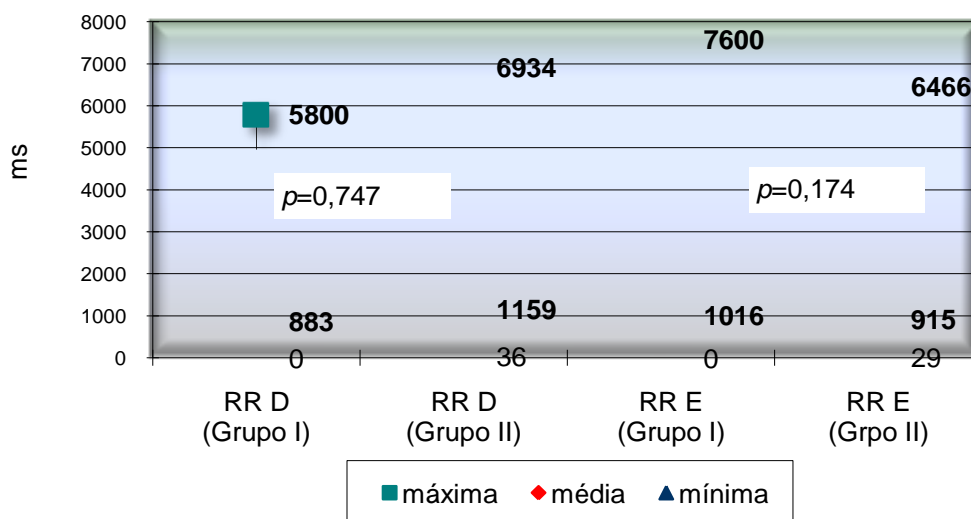


**Figura 8** - Distribuição da resposta fisiológica ou alterada à massagem do seio carotídeo por faixa etária e o valor de  $p$  da comparação

Ao se compararem os valores numéricos da magnitude das respostas da PA (diferença da PAS pré MSC e PAS mínima resultante da MSC ou  $\Delta$ PAS) e FC (diferença entre intervalo RR pré MSC e maior intervalo RR resultante da manobra ou  $\Delta$ RR), entre os grupos I e II, não foram observadas diferenças. Os valores e a comparações podem ser visualizados nas Figuras 9 e 10. Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal, exceto dois pacientes do grupo I que estavam em ritmo de fibrilação atrial (FA). Um dos pacientes tinha diagnóstico de FA persistente e o outro, de FA paroxística, mas encontrava-se em ritmo de FA no dia do exame.



**Figura 9** - Magnitude da resposta da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS) dos grupos I e II à massagem de seio carotídeo e o valor de  $p$  da comparação entre os grupos



**Figura 10** - Magnitude da resposta da frequência cardíaca ( $\Delta$ RR) dos grupos I e II à massagem de seio carotídeo e o valor de  $p$  da comparação entre os grupos

Ao se analisarem as respostas à MSC, foi observada ocorrência de sintomas quando a redução da PAS atingiu níveis abaixo de 90 mmHg, (média de 86,4 mmHg na MSC direita e de 89,0 mmHg na MSC esquerda) comparada com médias de 102,4 mmHg na MSC direita e 101,82 mmHg na MSC esquerda apresentadas por pacientes que não apresentaram sintomas. Em relação à FC, foi observada a média de intervalo RR máximo de 2.639ms no lado direito e 2.772 ms no lado esquerdo nos pacientes que apresentaram sintomas, comparados aos assintomáticos que apresentaram média de intervalo RR máximo em torno de 1.300 ms. Os dados descritos podem ser observados em conjunto com outras medidas para análise na Tabela 8.

**Tabela 8** - Correlação entre ocorrência de sintomas durante a massagem do seio carotídeo e o valor da pressão arterial sistólica mínima e o intervalo RR máximo obtido durante a massagem, com o valor de  $p$  da comparação

Variável	Sintomatologia	Média± DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	p
PAS final direita (mmHg)	Assintomático	102,5± 12,9	101	59	180	106	<0,001*
	Sintomático	86,4± 23,6	85	42	151	59	
	Total	96,7± 23,7	96	42	180	165	
PAS final esquerda (mmHg)	Assintomático	101,8± 20,7	98	64	185	106	<0,001*
	Sintomático	89,0± 20,3	87,5	51	178	58	
	Total	97,3± 21,4	95	51	185	164	
RR direito (ms)	Assintomático	1326± 768	1154	625	5455	106	<0,000#
	Sintomático	2639± 1762	1800	880	7500	59	
	Total	1795± 1369	1225	625	7500	165	
RR esquerdo (ms)	Assintomático	1238± 564	1111	6326	4520	106	<0,000#
	Sintomático	2772± 1891	1840	811	8160	59	
	Total	1786± 1419	1200	632	8160	165	

PAS= pressão arterial sistólica; RR= Intervalo RR; DP= desvio-padrão; \*Resultado do test t-Student; # Resultado do teste de Mann-Whitney

A reprodutibilidade imediata da MSC foi avaliada na repetição ipsilateral da manobra. A Tabela 9 mostra que a reprodutibilidade da FC é maior que a da PA, porém em ambas as variáveis foram observados níveis de concordância satisfatórios com coeficientes próximos ou acima de 0,75.

**Tabela 9** - Estimativa do coeficiente de correlação intraclasse (coeficiente de reprodutibilidade) para avaliação da reprodutibilidade imediata da resposta à massagem do seio carotídeo

Variável	Correlação Intraclasse	IC (95%)	
		Inferior	Superior
Δ PA direito	0,68	0,59	0,76
Δ PA esquerdo	0,71	0,62	0,78
ΔRR direito	0,83	0,77	0,87
ΔRR esquerdo	0,81	0,74	0,85

Ao analisarmos a reprodução imediata apenas da resposta anormal, utilizando os critérios preestabelecidos para o diagnóstico como ponto de corte (pausa  $\geq$  3 segundos ou redução da PAS  $\geq$  50 mmHg), observa-se concordância da resposta VD em apenas 40,8% (20/49) dos casos e da resposta CI em 48,5% (50/103) dos casos entre as massagens.

Um paciente do sexo masculino, com 65 anos de idade, apresentou complicações neurológicas decorrentes da MSC com manifestações de desvio de rima bucal e disfasia logo após o término da primeira MSC à esquerda. Apresentou reversão completa e espontânea do déficit após 2 horas. Na avaliação adicional, não foi observada estenose significativa no Doppler de carótidas e a angioressonância cerebral foi normal. O paciente havia sido selecionado para o grupo II (assintomáticos), tinha HAS, dislipidemia e doença pulmonar obstrutiva crônica, estáveis do ponto de

vista clínico no momento da avaliação. Durante a MSC, foi observada redução da PA de 110/75 mmHg para o 67/53 mmHg e diminuição da FC de 88 para 30 bpm, com pausa ventricular de 2 segundos em forma de bradicardia sinusal e bloqueio atrioventricular de 2º grau 2:1. A hipotensão arterial resultante da MSC não se prolongou por mais de 30 segundos e a resposta à MSC foi considerada fisiológica, sem sintomas de síncope ou pré-síncope associados. Devido à intercorrência, o paciente foi excluído da casuística por impossibilidade de completar o protocolo de avaliação. O paciente permaneceu sob observação clínica, em regime hospitalar, por mais 24 horas, e estava sem déficit neurológico na alta hospitalar. Permanecia assintomático no contato feito após quatro meses de evolução.

#### **4.4 Análise da medida da VOP (rigidez aórtica)**

A determinação da rigidez aórtica por meio de medida da VOP foi realizada em 69 pacientes do grupo I (sintomáticos) e em 51 pacientes do grupo II (assintomáticos). As medidas da VOP foram semelhantes ( $p=0,989$ ) nos dois grupos, de acordo com os dados demonstrados na Tabela 10, com média de 11,77 m/s no grupo total.

**Tabela 10** - Medidas da VOP nos grupos I (sintomáticos) e II (assintomáticos) com o valor da  $p$  de comparação entre os grupos

Variável	Grupo	n	Média±DP	Mínimo	Máximo	Mediana	$p$
VOP	I	69	11,82±2,44	7,61	20,03	11,29	0,989
	II	51	11,71±2,17	7,81	17,65	11,34	
	TOTAL	120	11,77±2,32	7,61	20,03	11,32	

DP=desvio-padrão

Como esperado, a medida da VOP ou rigidez arterial apresentou correlação positiva com a idade, com coeficiente de correlação ( $r$ ) obtido por meio de análise da correlação do Spearman de + 0,490 ( $p < 0,001$ ). Não foram observadas diferenças nos valores da medida de VOP entre homens e mulheres ( $p = 0,778$ ), com médias de 11,73m/s e 11,8m/s, respectivamente.

Em relação às doenças associadas, os pacientes com DM tiveram valores mais altos de VOP em relação aos não diabéticos, com diferença estatisticamente significativa após o ajuste com a medida da PAM, e se mostrou independente do fator idade (Tabela 11). Em relação à presença da HAS e ICO, não foram observadas diferenças na medida da VOP. Os pacientes que tinham doenças de base, em qualquer combinação, apresentaram medidas de VOP mais altas, portanto um maior índice de rigidez aórtica em relação aos pacientes sem doença preexistente. Porém, ao corrigir a comparação com o fator idade, observou-se uma redução significativa da diferença entre os grupos ( $p = 0,062$ ).

**Tabela 11** – Comparação dos valores da VOP em relação à presença de doenças associadas, analisados separadamente e em conjunto

Variável	Média±DP (m/s)	Mínimo (m/s)	Máximo (m/s)	n	p	p ajustado PAM	P ajustado PAM e idade
<b>HAS</b>					0,095	0,231	0,298
Não	11,06±2,42	7,61	18,59	24			
Sim	11,95±2,27	8,01	20,03	96			
<b>DM</b>					<b>0,031</b>	0,081	<b>0,011</b>
Não	11,53±2,21	7,61	20,03	93			
Sim	12,61±2,52	8,79	18,59	27			
<b>ICO</b>					0,543	0,571	0,677
Não	11,73±2,38	7,61	20,03	107			
Sim	12,14±1,81	8,79	14,14	13			
<b>Doenças associadas</b>					<b>0,004</b>	<b>0,024</b>	0,062
Não	10,47±1,71	7,61	14,61	21			
Sim	12,05±2,34	8,01	20,03	99			
Total	11,77±2,32	7,61	20,03	120			

HAS=hipertensão arterial sistêmica, DM=diabetes mellitus, ICO=insuficiência coronariana crônica, PAM=pressão arterial média

Ao se comparar a medida do VOP com o tipo de resposta obtida na MSC, também não foram observadas diferenças entre as respostas fisiológicas e as anormais, ou CI e VD, (Tabela 12).

**Tabela 12** – Comparação entre a medida da VOP e a resposta à massagem do seio carotídeo

Variável	Tipo de resposta	n	Média±DP (m/s)	Mínima (m/s)	Máxima (m/s)	Mediana (m/s)	p
VOP	Fisiológica	71	11,75±2,16	7,61	16,97	11,58	0,902
	Cardioinibitória	36	11,79±2,61	8,79	20,03	10,86	
	Vasodepressora	13	11,88±2,52	8,97	17,65	10,95	
	Total	120	11,77±2,32	7,61	20,03	11,32	

DP=desvio-padrão



A comparação da medida da VOP e a resposta à MSC foi realizada novamente, considerando-se a presença de doenças concomitantes, com a intenção de se verificar a possibilidade de interferência entre rigidez arterial e hipersensibilidade do seio carotídeo. Novamente não foi observada diferença, como mostra a Tabela 13. Os resultados da medida da VOP foram semelhantes entre os pacientes com padrões de respostas diferentes à MSC.

**Tabela 13** - Medidas da VOP de acordo com presença ou ausência de doenças associadas e o tipo de resposta à massagem do seio carotídeo

Doenças associadas	Resposta à MSC	Média±DP (m/s)	Mínima (m/s)	Máxima (m/s)	n	p	p ajustado PAM	p ajustado PAM e idade
Não	Fisiológica	10,30±1,82	7,61	13,26	12	0,605	0,742	0,567
	Alterada	10,70±1,63	8,92	14,61	9			
	TOTAL	10,47±1,71	7,61	14,61	21			
Sim	Fisiológica	12,12±2,05	8,01	16,97	56	0,717	0,697	0,292
	Alterada	11,95±2,70	8,35	20,03	43			
	TOTAL	12,05±2,34	8,01	20,03	99			

MSC=massagem do seio carotídeo; DP=desvio-padrão

Foi observada correlação entre VOP e idade com coeficiente de correlação (r) obtido por meio de análise da correlação de Spearman de +0,484 ( $p < 0,001$ ). Na análise da correlação entre a magnitude da resposta à MSC e a VOP observou-se respostas discordantes, ou seja, quando avaliados separadamente os grupos separados, não houve concordância no resultado na correlação entre a medida da VOP e as maiores respostas de PAS (diferença máxima de PA obtida em resposta MSC) e FC (intervalo RR

máximo resultante da diferença entre intervalo RR médio pré MSC e maior intervalo RR durante MSC) nas quatro séries de MSC de cada paciente e em cada grupo (Tabela 14) .

**Tabela 14** – Correlação entre rigidez arterial (VOP) e o padrão de resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à massagem do seio carotídeo

Correlação		VOP		
		Grupo I	Grupo II	TOTAL Grupo I + II
Δ PAS direita	<i>r</i>	0,235	-0,195	0,065
	<i>p</i>	0,051	0,171	0,482
	<i>n</i>	69	51	120
Δ PAS esquerda	<i>r</i>	-0,015	-0,322	-0,106
	<i>p</i>	0,901	<b>0,021</b>	0,252
	<i>n</i>	68	51	119
Δ RR direita*	<i>r</i>	-0,025	-0,365	-0,109
	<i>p</i>	0,842	<b>0,008</b>	0,237
	<i>n</i>	68	51	120
Δ RR esquerda*	<i>r</i>	0,149	-0,394	-0,195
	<i>p</i>	0,222	<b>0,004</b>	<b>0,033</b>
	<i>n</i>	69	51	120
ΔPAS máxima	<i>r</i>	0,038	-0,181	-0,042
	<i>p</i>	0,757	0,204	0,647
	<i>n</i>	69	51	120
ΔRR máxima*	<i>r</i>	-0,050	-0,274	-0,159
	<i>p</i>	0,682	0,052	0,084
	<i>n</i>	69	51	120
Idade	<i>r</i>	0,511	0,479	0,484
	<i>p</i>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>n</i>	69	51	120

\* correlação de Spearman; Δ PAS =variação de pressão arterial sistólica; Δ RR=variação do intervalo RR; *r*= coeficiente de correlação

Quando realizada a análise da correlação em conjunto, ou seja, o grupo I mais o grupo II, com número maior de pacientes, os resultados permaneceram discordantes, impossibilitando a correlações entre a magnitude da resposta à MSC e a VOP.

#### 4.5 Análise dos parâmetros anatômicos e funcionais da carótida

Os parâmetros anatômicos e funcionais da artéria carótida foram avaliados em 59 indivíduos, todos do grupo II. Não foram encontradas diferenças nas características dos parâmetros anatômicos e funcionais, tais como diâmetro, distensibilidade e EIMC nos diferentes tipos de respostas à MSC conforme os resultados apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15** – Comparação dos parâmetros anatômicos e funcionais das carótidas, de acordo com o resultado da massagem do seio carotídeo e o valor de *p* da comparação

Variável	Resposta à MSC	Média±DP	Mediana	Mínima	Máxima	n	<i>p</i>
Diâmetro carótida direita (µm)	Fisiológica	7342±1043	7147	5985	10956	34	0,304
	Cardioinibitória	7773±555	7673,5	6783	8900	16	
	Vasodepressora	7601±1036	7616,5	6230	9293	8	
						58	TOTAL
Diâmetro carótida esquerda (µm)	Fisiológica	7056±915	7074	4720	9094	35	0,618
	Cardioinibitória	7239±697	7059,5	6279	8716	16	
	Vasodepressora	6907±586	6812,5	6327	8200	8	
						59	TOTAL
% distensão carotídea direita	Fisiológica	4,7±2,0	4,25	1,8	11,4	34	0,452
	Cardioinibitória	5,0±2,1	4,4	1,7	8,5	16	
	Vasodepressora	4,0±1,3	4,1	2	5,8	8	
						58	TOTAL
% distensão carotídea esquerda	Fisiológica	5,1±2,2	4,3	1,6	9,4	35	0,433
	Cardioinibitória	5,1±1,8	4,75	2,2	9,1	16	
	Vasodepressora	6,1±2,1	6,3	3,7	8,8	8	
						59	TOTAL
EIMC direito (µm)	Fisiológica	788±165	740	460	1190	32	0,875
	Cardioinibitória	789±119	740	640	1030	15	
	Vasodepressora	759±120	762,5	600	960	8	
						55	TOTAL
EIMC esquerdo (µm)	Fisiológica	801±153	760	520	1140	32	0,705
	Cardioinibitória	833±139	845	650	1120	15	
	Vasodepressora	784±125	790	580	950	8	
						55	TOTAL

MSC=massagem do seio carotídeo; DP=desvio-padrão; EIMC=espessura íntima-média carotídea; % distensão carotídea=porcentual de distensão

Não foram observadas, também, correlações entre os parâmetros anatômicos e funcionais das artérias carótidas como diâmetro, distensibilidade e EIMC e a resposta à MSC conforme os resultados listados na Tabela 16.

**Tabela 16** - Correlação entre os parâmetros anatômicos e funcionais das carótidas e magnitude da resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à massagem do seio carotídeo

Correlação		$\Delta$ Máxima PAS direita	$\Delta$ Máxima RR direita
Diâmetro carótida direita	<i>r</i>	0,165	0,252
	<i>p</i>	0,216	0,057
	<i>n</i>	58	58
% distensão carótida direita	<i>r</i>	0,229	0,061
	<i>p</i>	0,084	0,648
	<i>n</i>	58	58
EIMC direita	<i>r</i>	0,046	-0,001
	<i>p</i>	0,740	0,997
	<i>n</i>	55	55

Correlação		$\Delta$ Máxima PAS esquerda	$\Delta$ Máxima RR esquerda
Diâmetro carótida esquerda	<i>r</i>	0,194	0,136
	<i>p</i>	0,140	0,303
	<i>n</i>	59	59
% distensão carótida esquerda	<i>r</i>	-0,070	-0,083
	<i>p</i>	0,598	0,533
	<i>n</i>	59	59
EIM esquerda	<i>r</i>	-0,027	-0,045
	<i>p</i>	0,846	0,746
	<i>n</i>	55	55

EIMC= espessura íntima-média carotídea; PAS=pressão arterial sistólica, RR=intervalo RR;  $\Delta$  Máxima = variação máxima; *r*= coeficiente de correlação

## 5. DISCUSSÃO



O diagnóstico e o manejo da síncope ainda são um grande desafio na prática médica. Em pacientes idosos, o desafio é ainda maior, devido às comorbidades associadas, à dificuldade na caracterização ou à lembrança do episódio e às apresentações clínicas atípicas, dificultando ainda mais o esclarecimento etiológico. As consequências da síncope nessa faixa etária podem ser também mais desastrosas pela tendência a traumas com maior repercussão clínica e desenvolvimento de ansiedade e depressão que, frequentemente, podem levar à perda de autonomia. A porcentagem de trauma por episódio de síncope, em idosos, pode atingir a 35%. Desse total, mais de 17% são traumas significativos, incluindo fraturas ósseas e hematoma subdural<sup>75,76</sup>. Em nossa casuística, a metade dos pacientes com síncope não apresentaram pródromos antecedendo o evento, e os traumas decorrentes das quedas foram de repercussões clínicas variáveis, o que é compatível com os dados da literatura, confirmando a potencial gravidade desse sintoma em idosos.

Nesta amostragem, os pacientes do grupo controle apresentaram mais comorbidades do que os do grupo com síncope. A maioria desses pacientes assintomáticos foi recrutada do ambulatório de cardiogeriatrics, já que a população alvo da HSC são os idosos. O Instituto do Coração é um serviço de referência para cardiologia, de caráter terciário, portanto os pacientes em acompanhamento ambulatorial habitualmente apresentam maior complexidade clínica. Provavelmente por esse motivo, apesar da aplicação dos critérios de exclusão, que selecionaram pacientes sem cardiopatia importante, observou-se maior prevalência de portadores de DM

e ICO no grupo controle. Os pacientes do grupo controle também eram mais idosos, quando comparados com os pacientes do grupo I (sintomáticos). Apesar da diferença de idade ter sido estatisticamente significativa, do ponto de vista prático, os dois grupos representam a população geriátrica, em que a HSC é considerada importante causa de síncope. A presença de comorbidades nos pacientes assintomáticos traduz a realidade da população dessa faixa etária. A idade mais avançada e a presença de doenças associadas nos pacientes sem síncope ou pré-síncope e que apresentaram MSC anormal, poderiam reforçar a hipótese de que a HSC é um provável achado laboratorial relacionado ao envelhecimento e um marcador clínico de aterosclerose. Entretanto, não foram demonstradas em nossas análises influências dessas doenças no resultado da MSC e, portanto, no diagnóstico de HSC.

A presença de hipotensão ortostática (HO) constitui um fator de risco importante para quedas e síncope, especialmente na população idosa. As adaptações fisiológicas necessárias para manter uma PA adequada em ortostase são complexas e os desajustes desses mecanismos são comuns no processo de envelhecimento. A HO pode ser consequência tanto de alterações dos mecanismos regulatórios da PA, decorrentes do envelhecimento, como de efeito colateral de medicações, doença aguda, disfunção autonômica ou da combinação desses fatores<sup>77</sup>. A prevalência na literatura da HO em idosos de comunidades inespecíficas é de 18,2%<sup>78</sup> e aumenta para 24 a 31%, quando se consideram pacientes em investigação de síncope ou quedas inexplicadas<sup>43,79-82</sup>. Neste estudo, observou-se

prevalência superior a duas vezes (29,2% vs. 12,1%) de HO em pacientes com síncope e pré-síncope, em relação aos assintomáticos, confirmando a importância da pesquisa de HO na avaliação diagnóstica de síncope em idosos. O diagnóstico de HO é feito na prática clínica por meio do ortostatismo ativo. A medida da HO, por meio da inclinação ortostática passiva, foi validada em um estudo realizado por Kenny e Ward<sup>83</sup> em que os autores não demonstraram diferença nas variações da PA entre o ortostatismo ativo e passivo. Portanto, o método utilizado neste estudo para avaliação de HO é aceito e comparável à avaliação por meio de ortostatismo ativo.

Há vários relatos na literatura que descrevem predominância da HSC no lado direito<sup>36</sup>. Neste estudo, observou-se equivalência entre as repostas no lado direito e no esquerdo. A sequência para o início da massagem praticada neste estudo foi aleatória e praticamente na mesma proporção, diferente da maioria dos estudos na literatura, que iniciam a avaliação pelo lado direito. Entretanto, esse fato não parece ter influenciado o resultado, uma vez que não foi demonstrada relação entre o lado em que se iniciou a MSC e o lado em que a resposta foi anormal.

O sexo masculino e a idade avançada são fatores que conhecidamente predisõem à HSC. A maioria dos estudos da literatura demonstrou duas vezes mais diagnóstico de HSC em homens do que em mulheres<sup>84</sup>. Estudos prévios demonstraram um aumento linear na incidência de HSC com o avançar da idade. Essa incidência é menor que 1% nas faixas etárias abaixo de 50 anos e em torno de 40% naqueles com idade



superior a 80 anos. Outros estudos demonstraram apenas aumento da incidência após os 60 anos, sem correlação linear com a faixa etária. Neste estudo, o sexo masculino foi o único fator de risco entre as variáveis clínicas analisadas. Houve uma maior prevalência de HSC após os 60 anos, porém não foi observado um aumento linear na faixa entre 80 e 90 anos de idade.

A prevalência de HSC em indivíduos assintomáticos, relatada em estudos da literatura, é muito variável devido à falta de padronização dos protocolos e diferentes características das populações estudadas<sup>85-88</sup>.

Existem poucas publicações com casuística de grande escala que avaliem o perfil demográfico dos pacientes com HSC e mesmo o valor diagnóstico da MSC. São mais escassas ainda as publicações que analisam os padrões de resposta hemodinâmica à MSC. A heterogeneidade dos protocolos aliada às variações técnicas individuais na execução da manobra dificulta ainda mais a definição da síndrome do seio carotídeo.

Faz-se cada vez mais necessária e urgente uma reavaliação sobre a real correlação entre MSC positiva e a etiologia de síncope e/ou de quedas em idosos. Há evidências cada vez maiores de que a HSC ocorre também em indivíduos sem sintomas de síncope ou de pré-síncope e pode não ser necessariamente a causa dessas condições patológicas. Embora a MSC observada em pacientes com síncope possa provocar reprodução dos sintomas, não há relatos que demonstrem o inverso, ou seja, que haja reprodução das alterações hemodinâmicas provocadas no laboratório em situações clínicas espontâneas.

Com o objetivo de avaliar a prevalência de HSC e o valor diagnóstico da MSC em 302 pacientes encaminhados para avaliação da síncope e quedas inexplicadas, Tan e cols. encontraram respostas alteradas em 25% dos pacientes<sup>89</sup>. A prevalência foi inferior a dos pacientes acima de 65 anos idade sem síncope, quedas ou tonturas, recrutados na comunidade e avaliados no mesmo serviço, que apresentaram taxas de 35%<sup>47</sup>. Os autores concluíram que existe a possibilidade de a HSC ser apenas um fenômeno ligado ao envelhecimento e não a causa de síncope ou de quedas.

No presente estudo, verificou-se a mesma prevalência de HSC e do tipo de respostas alteradas em pacientes com síncope e pré-síncope e em pacientes assintomáticos, com taxas de 32,3 % e 39,4%, respectivamente. Portanto, a HSC provocada pela manobra vagal pode ser um achado laboratorial. Assim sendo, a associação entre HSC e síncope pode ser simplesmente uma coincidência da ocorrência de duas situações comuns em um mesmo indivíduo.

O diagnóstico correto tem importantes implicações, especialmente no que diz respeito ao tratamento. A HSC cardioinibitória constitui a indicação Classe I para implante de marcapasso cardíaco artificial definitivo, quando a síncope ocorre em situações de provável estimulação carotídea espontânea, e Classe IIa quando não há evidências claras de eventos provocativos relacionados à estimulação carotídea. A recomendação, porém, foi baseada em um estudo randomizado e controlado com 60 pacientes e outros poucos estudos não controlados ou não randomizados, mais por consenso do que por prática baseada em evidências.

Em um estudo não controlado, que envolveu 89 pacientes com HSC, com seguimento por mais de 17 anos após o implante de marcapasso, nenhum paciente apresentou recorrência da síncope<sup>90</sup>. Outros dois estudos observacionais compararam pacientes tratados com ou sem implante de marcapasso em modos VVI ou DDD e demonstraram a redução da ocorrência da síncope em 80%<sup>91,92</sup>. Partindo do pressuposto de que o achado da HSC cardioinibitória corresponde à causa da síncope ou de quedas inexplicadas passíveis de tratamento com implante de marcapasso artificial, Kenny e cols. realizaram um estudo randomizado, aberto (SAFE PACE), comparando tratamento com ou sem marcapasso em modo DDD em 175 pacientes com quedas inexplicadas e HSC cardioinibitória ou mista, com seguimento por 12 meses. Observaram uma redução de tendência às quedas em pacientes com marcapasso em relação ao grupo controle, com diminuição de traumas relacionados às quedas em 70%. Os pacientes com marcapasso também apresentaram menos episódios sincopais no seguimento em relação aos controles (22 eventos vs. 47 eventos, respectivamente)<sup>93</sup>.

Ao contrário dos achados anteriores, Ryan e cols. realizaram um estudo multicêntrico, que comparou o resultado do implante de marcapasso cardíaco artificial com monitor de eventos implantável (SAFE PACE II), desta vez duplo cego, com seguimento de 24 meses. Não foi observada diferença na ocorrência de eventos sincopais ou quedas entre os pacientes randomizados para o implante de marcapasso e os pacientes randomizados para o implante de monitor de eventos sintomáticos<sup>94</sup>. Da mesma forma, em

outro estudo randomizado, duplo cego, cruzado, controlado com placebo, Parry e cols. também falharam em demonstrar a redução de recorrências de quedas após o implante de marcapasso em pacientes com diagnóstico laboratorial de HSC. A ocorrência de quedas foi semelhante nesses pacientes tanto nos períodos com marcapasso ligado quanto naqueles em que estavam desligado<sup>95</sup>. Portanto, permanece obscura a relação entre HSC provocada pela MSC e síncope ou quedas inexplicadas.

De acordo com o consenso para o diagnóstico e o tratamento de síncope publicado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, são necessárias a ocorrência e a reprodução de sintomas durante a MSC para se estabelecer o diagnóstico da SSC. Nesta amostra, foi observado que, tanto em pacientes com resposta fisiológica como naqueles com respostas anormais à MSC, houve relato de sintomas, sendo maior a proporção de sintomáticos (78%) nos pacientes com resposta cardioinibitória. Quase sempre os sintomas foram sensação de pré-síncope e tonturas. Na maioria dos casos, tiveram duração fugaz e muitas vezes os pacientes não souberam como caracterizá-los ou defini-los. Portanto, apesar da importância da presença dos sintomas no diagnóstico da SSC, esse dado é muito subjetivo e impreciso, principalmente na população idosa, o que dificulta ainda mais a decisão terapêutica.

Com a intenção de definir a diferenciação entre o diagnóstico de SSC e de simplesmente o achado laboratorial de HSC em pacientes submetidos à MSC por meio de ocorrência de sintomas e reprodução da síncope, Puggioni e cols. determinaram o diagnóstico de SSC em 26% dos pacientes com

síncope a esclarecer<sup>96</sup>. A taxa de positividade à MSC ou HSC, no total, foi de 54%. O tempo de MSC foi de 10 segundos e definiram como reprodução dos sintomas apenas a ocorrência da síncope. As alterações hemodinâmicas decorrentes da MSC nos pacientes com SSC foram pausa ventricular média de 6,5 segundos e PAS média de 78 mmHg e nos pacientes com HSC foram pausas de 2,9 segundos e PAS média de 74 mmHg. Sabe-se que em condições normais, a autorregulação do fluxo cerebral possui mecanismos que mantêm constante a pressão cerebral apesar das variações da PA sistêmica. Já níveis de PAS inferiores a 70 mmHg e pausas em torno de 10 segundos, dependendo da autorregulação cerebral individual, podem provocar hipoperfusão cerebral com desenvolvimento da síncope<sup>97</sup>. A hipoperfusão cerebral transitória que leva à síncope é o efeito final, comum a todas as etiologias da síncope.

Portanto, a ocorrência de síncope nos pacientes com resposta positiva à MSC poderia significar uma reação de hipoperfusão cerebral ocasional e fortuita e não necessariamente a etiologia da síncope clínica desses pacientes. Foi observada em nossa casuística a ocorrência de sintomas tanto em pacientes com resposta positiva como em pacientes com resposta definida como fisiológica, ou seja, naqueles em que os parâmetros hemodinâmicos não atingiram os valores definidos pelo consenso como positivos, mas nos quais a PAS atingiu níveis abaixo de 90 mmHg e a pausa ventricular foi maior que 2,5 segundos. Com o envelhecimento, existe uma natural diminuição da capacidade de autorregulação cerebral, o que pode provocar sintomas de baixo débito cerebral com níveis de pressão arterial

maiores, especialmente naqueles indivíduos com doenças sistêmicas associadas, doenças essas que determinariam menor elasticidade vascular e maior comprometimento da autorregulação cerebral.

O resultado deste estudo, que demonstrou alta prevalência de HSC em indivíduos sem síncope, aliada às informações ainda controversas da literatura, reforça, neste momento, a hipótese de que a demonstração de HSC não define o diagnóstico da causa da síncope em investigação. Estabelecer a interdependência entre a HSC e a etiologia de síncope demanda análise cuidadosa do quadro clínico com exclusão de todas as outras possíveis causas.

Outra questão importante a ser considerada quando se avalia um método diagnóstico é a sua reprodutibilidade. No caso da MSC, varia de 41 a 100% em estudos prévios. Richardson e cols. Observaram em 64 pacientes com quedas inexplicadas e recorrentes, uma reprodutibilidade da resposta cardioinibitória à MSC em 1 mês, 6 meses e 1 ano de 91%, 67% e 70%, respectivamente<sup>98</sup>. Apenas 50% dos indivíduos apresentaram resposta cardioinibitória ou reprodução dessa resposta em todas as ocasiões e em apenas 17% dele observou-se a reprodução da resposta em todas as suas características metodológicas, ou seja, no mesmo lado e na mesma posição (supina ou em ortostase). Brignole e cols. realizaram MSC em 42 pacientes repetindo-a em uma ou duas ocasiões, no período que variou de 1 hora a 3 meses, observaram reprodutibilidade de 82%<sup>99</sup>. Vinte e cinco por cento dos pacientes com resposta cardioinibitória apresentaram resposta normal em uma segunda avaliação. A MSC foi realizada em três ocasiões em 13

pacientes, sendo que cinco deles tiveram pelo menos uma resposta fisiológica. O mesmo autor, em outro estudo, com o objetivo de avaliar os resultados da terapia da SSC com marcapasso, observou reprodutibilidade da resposta cardioinibitória em 100% dos casos após média de 15 meses<sup>100</sup>. Esses pacientes tiveram como critério de inclusão a reprodutibilidade da resposta em uma reavaliação precoce (poucos dias após a primeira MSC). Em outro estudo semelhante, Morley e cols. demonstraram reprodutibilidade de 88% no resultado da MSC, após um período médio de 30 meses, em pacientes com diagnóstico de SSC<sup>101</sup>. Nesta avaliação, os coeficientes de reprodutibilidade imediata ou correlação intraclasse das respostas pressóricas foi em torno de 0,70 e das respostas cronotrópicas <0,80, índices bastante satisfatórios na avaliação da reprodutibilidade de um método em geral, analisando todos os resultados obtidos. Porém, ao se analisarem apenas as respostas anormais, classificadas de forma categórica, menos da metade das respostas positivas tiveram a concordância entre as manobras, caracterizando baixa reprodução para fins de definição diagnóstica, evidenciando ainda mais a variabilidade e a falta de exatidão do método.

Mesmo com baixas ocorrências de complicações relatadas em dois grandes estudos, há relatos de complicações neurológicas em séries menores de pacientes, como ocorreu na casuística deste estudo. Bacon e Grunstein, em um relato sobre a dinâmica da unidade de síncope, contabilizaram dois casos de complicações neurológicas em MSC realizadas em 143 pacientes (1,4%), ou 572 MSC (0,35%), taxas três vezes maiores

que as relatadas anteriormente<sup>102</sup>. Nessa série, um paciente apresentou embolia retiniana e outro apresentou acidente isquêmico transitório, com hemiparesia direita, semelhante à complicação relatada no paciente deste estudo.

Com objetivos de avaliar a segurança da MSC em pacientes portadores de sopro carotídeo, Richardson e cols. Avaliaram a prevalência do sopro carotídeo em 1.682 pacientes encaminhados para avaliação diagnóstica de síncope ou quedas inexplicadas<sup>103</sup>. Desses, 179 pacientes (11%) tinham sopro carotídeo na avaliação inicial. Com o Doppler de carótidas, foram verificadas estenoses acima de 50% em 31% dos pacientes e acima de 70% em 20% dos pacientes. Foram realizadas MSC em 121 pacientes com sopro carotídeo e estenose carotídea moderada, sem relato de complicações. Por outro lado, a ausência de sopro carotídeo ou obstrução carotídea não exclui a ocorrência de complicações embólicas decorrentes da MSC. Os casos com complicações relatados na literatura em geral não apresentavam sopro ou obstrução carotídea importante, como por exemplo, o caso relatado neste estudo. Portanto, em sendo a MSC um procedimento com potencial risco, as recomendações para minimizar a ocorrência das complicações devem ser seguidas rigorosamente.

A taxa de complicação de 0,6% (1/165 pacientes) neste estudo não corresponde à realidade do serviço. A porcentagem de complicações é, sem dúvida, muito menor se considerarmos todas as MSC realizadas até o momento na unidade de síncope desta instituição. A manobra é feita



rotineiramente há mais de 16 anos, neste serviço de referência, com alta demanda, e esse foi o único registro de caso com complicação.

O espessamento da camada íntima-média vascular associado à idade é acompanhado por dilatação luminal e redução da complacência ou distensibilidade, com aumento da rigidez arterial. A VOP, índice de rigidez arterial, aumenta com a idade tanto em homens como em mulheres. A VOP é determinada pela relação entre estresse intrínseco e tensão da parede vascular e influenciada pela PAM. O aumento da VOP tem sido correlacionado a alterações estruturais da parede arterial, principalmente na camada íntima-média, com o aumento de colágeno, redução e fratura da elastina e calcificações. O aumento da VOP associado à idade avançada tem sido demonstrado em populações com pouco ou nenhum processo significativo de aterosclerose, indicando que a rigidez arterial pode ocorrer independente do processo aterosclerótico, embora dados provenientes de estudos epidemiológicos demonstrem que o aumento da rigidez dos grandes vasos também ocorre no contexto da aterosclerose e DM<sup>104,105</sup>.

Não foi observada, neste estudo, correlação estatisticamente significativa, com resultados discordantes, entre a medida da VOP ou rigidez arterial e o resultado da MSC, mesmo considerando as doenças de base que podem afetar a medida da VOP. Parece haver apenas uma tendência de correlação entre a resposta da FC e a medida do VOP ( $p=0,084$ ). As mudanças estruturais e funcionais relacionadas à idade ocorrem de forma heterogênea. Portanto, os diferentes territórios no sistema vascular podem

apresentar alterações diversas. A perda da elasticidade da artéria, observada indiretamente pela medida da VOP, pode não refletir as propriedades viscoelásticas do território carotídeo em questão, que poderia ser diferente da aorta e de outras artérias de grande calibre, tornando a correlação imprecisa e pouco específica. Neste estudo, pôde-se observar claramente a influência das doenças sistêmicas, principalmente a DM, sobre a medida da VOP ou rigidez arterial aórtica, mas não sobre a resposta à MSC.

Existe apenas um estudo na literatura correlacionando VOP e resposta à MSC, que incluiu 40 pacientes, com idade média de 71,4 anos, portadores de HAS, DM e dislipidemia<sup>106</sup>. Na avaliação, os 10 pacientes que apresentavam HSC (resposta VD em oito e mista em dois) tiveram maiores medidas da VOP quando comparados ao restante do grupo ( $p=0,036$ ). Os pacientes com HSC também demonstraram medidas da sensibilidade barorreflexa mais baixas. A comparação entre os estudos é inadequada devido às diferenças das características da amostra e da resposta à MSC, que apresentou predomínio de resposta vasodepressora no estudo citado e cardioinibitória nesta amostra. Apesar de o resultado ser estatisticamente limítrofe, parece existir correlação entre resposta à MSC e a rigidez arterial.

A correlação entre aterosclerose no território carotídeo e HSC foi verificada por Kallikazaros e cols. no estudo citado em página 14<sup>58</sup>. Os pesquisadores observaram correlação positiva entre o grau de doença aterosclerótica e o aumento da taxa de HSC, com ausência de casos de HSC nos pacientes com carótidas normais, o que demonstra a importância

das alterações estruturais locais na gênese da resposta anormal. No presente estudo, não foram demonstradas correlações entre parâmetros anatômicos e funcionais da carótida medidos por meio de EIMC, diâmetro e distensibilidade e a resposta à MSC. A medida da EIMC é definida como a distância entre a interface lumen-íntima e a interface média-adventícia. Estudos prévios evidenciaram correlação entre a medida da EIMC e a quantificação da aterosclerose por meio de análise da medida da EIMC e cortes anatomopatológicos de aorta<sup>107</sup>. Atualmente, a análise da EIMC carotídea é um método aceito para medida da aterosclerose associada à doença cardiovascular e arterial coronariana<sup>108</sup>. Existem, também, evidências de correlação entre a distensibilidade carotídea, outra medida da rigidez arterial, e a aterosclerose<sup>109</sup>. Não há trabalhos na literatura sobre a correlação entre alterações anatômicas e funcionais da carótida, especificamente a EIMC e a distensibilidade, e a HSC. Existem apenas indícios de aumento da incidência da HSC em portadores de aterosclerose, sugerindo que as alterações vasculares participam do mecanismo fisiopatológico da HSC. Apesar das hipóteses, não se observaram, neste estudo, influências das alterações fisiopatológicas da carótida na gênese da resposta anormal à MSC.

## 6. CONCLUSÕES



6.1.1 A prevalência da hipersensibilidade do seio carotídeo, em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com sintomas de síncope ou pré-síncope, foi semelhante à sua prevalência em pacientes assintomáticos provenientes da mesma instituição e com características clínicas semelhantes.

6.1.2 As características hemodinâmicas da resposta à MSC também foram semelhantes entre os grupos.

6.2.1 Não foi observada correlação significativa entre a rigidez arterial, medida por meio da VOP, EIMC, distensibilidade e diâmetro carotídeo com a resposta à massagem do seio carotídeo, impossibilitando desta forma, estabelecer a correlação entre aterosclerose ou alterações estruturais locais da carótida e a HSC.

## 7. ANEXOS



**Anexo A****HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M  F 

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador.....)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F 

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

## II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .Hipersensibilidade do Seio Carotídeo : Prevalência em pacientes acima de 50 anos e Comparação Entre Pacientes com Síncope, Pré-Síncope e Tonturas e Indivíduos Assintomáticos....

PESQUISADORA: Dra. Denise Tessariol Hachul.....

CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .....

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Arritmia e Síncope - InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : ...4 anos.....

## III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O Sr(a). será submetido(a) a um exame que tem como objetivo investigar a causa do desmaio, quase desmaio e tonturas. Vamos fazer massagem em uma estrutura no seu pescoço para ver se com isso há alterações na sua pressão arterial e batimentos cardíacos. O exame já é utilizado como rotina para o diagnóstico há décadas. Vai apenas sentir pressão da mão na hora da massagem ou se for a causa do seu desmaio irá sentir os mesmos sintomas na hora da massagem. O risco da massagem a sua saúde é mínimo e não houve efeitos colaterais importantes nos casos estudados no nosso serviço. Com o resultado do exame, vamos ter mais dados para descobrir a causa do desmaio ou mal estar que o Sr(a). tem no seu dia a dia. Não outra forma de fazer o diagnóstico deste problema por outros exames.





## **INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO**

**(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.

2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.

3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.

4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.

5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

**Anexo B****PROTOCOLO HIPERSENSIBILIDADE DO SEIO CAROTÍDEO**

FICHA Nº: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ DN - \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Doença cardiol: \_\_\_\_\_

Doenças assoc: \_\_\_\_\_

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

Episó. sincopais-total: \_\_\_\_\_ ; último ano \_\_\_\_\_ ; prodromo: \_\_\_\_\_

Sintomas assoc.: \_\_\_\_\_  $\Delta T$  \_\_\_\_\_

Trauma assoc.: \_\_\_\_\_ ; Duração do quadro: \_\_\_\_\_

ECG: \_\_\_\_\_

ECO: FE: \_\_\_\_\_ DDVE: \_\_\_\_\_ AO: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

S: \_\_\_\_\_ PP: \_\_\_\_\_

Outras informações: \_\_\_\_\_

Holter: Ritmo \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

ESV: \_\_\_\_\_

---

EESV: \_\_\_\_\_

Condução: \_\_\_\_\_

Outras informações: \_\_\_\_\_

Variabilidade RR: \_\_\_\_\_

Doppler de carótidas: \_\_\_\_\_

MAPA: \_\_\_\_\_

Complacência: \_\_\_\_\_

Outros exames: \_\_\_\_\_

Aval. Neuro: \_\_\_\_\_

Hipotensão postural – pré-PA \_\_\_\_\_ FC\_\_\_\_; pós-PA \_\_\_\_\_ FC\_\_\_\_

2' \_\_\_\_\_ : 3' \_\_\_\_\_

Sintomas: \_\_\_\_\_

TILT TEST - DATA: \_\_/\_\_/\_\_ N° \_\_\_\_\_

Resultado - Tipo: \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_

PA basal: \_\_\_\_\_ FC basa: \_\_\_\_\_

PA 70°: \_\_\_\_\_ FC 70°: \_\_\_\_\_

PA +: \_\_\_\_\_ FC +: \_\_\_\_\_

Sintomas: \_\_\_\_\_

## MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO

Nº: \_\_\_\_\_ RESULTADO: \_\_\_\_\_

D: PA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

E: PA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SINTOMAS: \_\_\_\_\_

## 8. REFERÊNCIAS



1. Kapoor WN. Syncope in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:426-36.
2. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J.* 2006;27:76-82.
3. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002;347:878-85.
4. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med.* 1985;216:45-54.
5. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol.* 2003; 95:2591-7.
6. Kenny RA. Syncope in the Elderly: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:S74-7.
7. Lipsitz LA. Altered blood pressure homeostasis in advanced age: Clinical and research implications. *J Gerontol.* 1989;44:M179-83.
8. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol.* 1994;49:M140-7.

- 
9. Brignole M. Distinguishing syncopal from non-syncopal causes of fall in older people. *Age Ageing*. 2006;35-S2:ii46-ii50.
  10. Ungar A, Morrione A, Rafanelli M, Ruffolo E, Brunetti MA, Chisciotti VW. et al. The management of syncope in older adults. *Minerva Med*. 2009;100:247-58.
  11. Ungar A, Mussi C, del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, et al. Diagnosis and characteristic of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1531-6.
  12. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Glada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to general hospital: EGSYS score. *Heart*. 2008;94:1620-6.
  13. Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M, Khalili M, Alakbarli F, Cohen-Gadol AA. Vasovagal syncope in the *Canon of Avicenna*: The first mention of carotid artery hypersensitivity. *Int J Cardiol*. 2009;134:297-301.
  14. Czermak J. Ueber mechanische Vagus-Reizung beim Menschen. *Jenaische Zeitschrift fuer Medizin und Naturwissenschaft*. 1866; 2:384-6.
  15. Krediet CTP, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace*. 2011; 13(1):14-22..



- 
16. Roskman J. Un syndrome nouveau: Syncopes cardiaques graves et syncopes repetés par hyperreflectivité sinocarotidienne. *Press Med.* 1930;38:590-1.
  17. Weiss H, Baker JP. The carotid sinus reflex in health and disease. Its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine (Baltimore).* 1933;12:297-354.
  18. Joyner MJ, Shepherd JT. Autonomic regulation of circulation. In Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorders.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: p.61-71.
  19. Binswanger O. Anatomische untersuchungen uber die ursprungsstelle und den anfangstheil der carotis interna. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1879; 9:351-368.
  20. Abraham A. Blood pressure and peripheral nervous system. *Acta Biol Hung.* 1953;4:307-61.
  21. Strasberg B, Sagie A, Erdman S, Kusniec J, Sclarovsky S, Agmon J. Carotid sinus hypersensitivity and the carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 31:379-91.
  22. Hering HE. Die sinus reflexe von sinus caroticus werden durch einen nerven (sinusvert) vermittelt, der ein ast des nervus glossopharyngeus ist. *Munch Med Wschr.* 1924;71:1265-9.
  23. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PEB, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment ) of syncope. *Eur Heart J.* 2001;22:1256-1306.

- 
24. Hawkins J, Lewis HD, Emmot W, Vacek JL. Vasodepressive carotid sinus hypersensitivity with head and neck malignancy: Treatment with propranolol. *Am Heart J.* 1991;122:234-5.
  25. Lin HW, Rho MB, Amin-Hanjani S, Baker II FG, Deschler DG. Glossopharyngeal and limited vagal neurectomy for cancer-related carotid sinus syncope. *Skull Base.* 2009;19:369-73.
  26. Morillo CA, Camacho ME, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Diagnostic utility of mechanical pharmacological and orthostatic stimulation of the carotid sinus in patient with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1587-1594.
  27. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity. *Circulation.* 1996;93:1411-6.
  28. O'Mahoney D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet.* 1995; 346:950-2.
  29. Brignole M, Sartore B, Prado R. Role of body position during carotid sinus stimulation test in the diagnosis of cardioinhibitory carotid sinus syndrome. *G Ital Cardiol.* 1983;114:69-72.
  30. Furlan R, Diedrich A, Rimoldi A, Palazzolo L, Porta C, Diedrich L, et al. Effects of unilateral and bilateral carotid baroreflex stimulation on cardiac and neural sympathetic discharges oscillatory patterns. *Circulation.* 2003; 108:717-23.

- 
31. Parry SW, Richardson DA, O'Shea D, Sen B, Kenny RA. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart*. 2000;83:22-3.
  32. Victoria LC, Hainsworth R. Carotid Baroreceptor reflexes in humans during orthostatic stress. *Exp Physiol*. 2001;86.5:677-81.
  33. Davies AG, Kenny Ra. Neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol*. 1998;81:1256-7.
  34. Munro N, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:1248-51.
  35. Richardson DA, Bexton R, FE Shaw, Steen N, Bond J, Kenny RA. Complications of carotid sinus massage – a prospective series of older patients. *Age Ageing*. 2000; 29(5):413-7.
  36. Humm AM, Mathias CJ. Unexplained syncope –is screening for sinus hypersensitivity indicated in all patients aged over 40 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1267-70.
  37. McIntosh SJ, da Costa D, Kenny A. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. *Age Ageing*. 1993;22:53-8.
  38. McIntosh SJ, Lawson JL, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med*. 1993;95:203-8.
  39. Graux P, Mekerke W, Lemaire N, Beugeard D, Cornaert P, Dubeaux PA. et al. Le syndrome du sinus carotidien. Apport de la monitorisation

- de la pression arterielle a l'exploration electrophysiologique endocavitaire. *Arch Mal Coeur*. 1989;82:193-9.
40. Huang SK, Ezri MD, Hauser RG, Denes P. Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: clinical, electrophysiologic, and long-term follow-up observation. *Am Heart J*. 1988;116:989-96.
  41. Volkmann H, Schnerch B, Kuhnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:2065-70.
  42. McIntosh S, da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a "syncope" clinic. *Age and Ageing*. 1993; 22:53-8.
  43. Richardson DA, Bexton RS, Shaw FE, Kenny RA. Prevalence of cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in patients 50 years or over presenting to the accident and emergency department with "unexplained" or "recurrent" falls. *PACE*. 1997; 20(pt.II):820-3.
  44. Brignole M, Menozzi C. Methods other than tilt testing for diagnosing neurocardiogenic (neurally mediated) syncope. *PACE*. 1997; 20(pt. II):795-800.
  45. Brignole M, Gigli G, Altomonte F, Barra M, Sartore B, Prato R, et al. The cardioinhibitory reflex evoked by carotid sinus stimulation in normal and in patients with cardiovascular disorders. *G Ital Cardiol*. 1985;15:514-9.
  46. Brown KA, Maloney JA, Smith HC, Haritzier GO, Ilstrup DM. Carotid sinus reflex in patients undergoing coronary angiography: relationship

- of degree and location of coronary artery disease to response to carotid sinus massage. *Circulation*. 1980;62:697-703.
47. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis R, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:515-20.
48. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Oddone D, Gianfranchi L, Bertulla A. Pacing for carotid sinus syndrome and sick sinus syndrome. *PACE* 1990;13:2071-5.
49. Morley CA, Perrins EJ, Grant P, Chan SL, McBrien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J*. 1982;41:411-8.
50. Kenny RA, Traynor G. Carotid sinus syndrome – clinical characteristic in elderly patients. *Age Ageing*. 1991;20:449-54.
51. Hachul DT. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 1a ed. Barueri, SP. Manole, 2005. Cap. 13, p-1299-1306: Síncope.
52. Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11(1):30-3.
53. Griccin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*. 1971;29:424-31.
54. Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, De Souza CA, Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated

- declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in health man. *J Physiol.* 2000;529:263-71.
55. Komet L, Hoeks AP, Janssen BJ, Houben AJ, De Leeuw PW, Reneman RS. Neural activity of the cardiac baroreflex decreases with age in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens.* 2005;23:815-23.
56. Hunt BE, Farquar WB, Taylor JÁ. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active man? *Circulation.* 2001;103:2424-7.
57. Mattace-Raso FUS, Van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJM, Westerhof BE, Elias-Smale S, Reneman RS, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2007;25:1421-6.
58. Kallikazaros I, Stratos C, Tsioufis C, Stefanadis C, Sideris A, Sideris S, Toutouzas P. Carotid sinus hypersensitivity in patients undergoing coronary arteriography: relation with the severity of carotid atherosclerosis and the extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997; 8:1218-28.
59. Silke B, McAuley D. Accuracy and precision of blood pressure determinations with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J of Human Hypertension.* 1998; 12:403-9.
60. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol.* 1996;85 (Suppl 3):38-44.

- 
61. Imholz BP, Settels JJ, van der Meiracker AH, Wesseling KH, Wieling W. Non-invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure. *Cardiovasc Res.* 1990; 24(3):214-21.
  62. Rongen GA, Bos WJ, Lenders JW, van Montfrans GA, van Lier HJ, van Goudoever J et al. Comparison of intrabrachial and finger blood pressure in healthy elderly volunteers. *Am J. Hypertens.* 1995; 8(3):237-48.
  63. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension.* 1989;13:647-55.
  64. Fortin J, Jaïtchi G, Bojic A, Habenbacher W, Grüllenberger R, Heller A, et al. Studies for FDA 510 (k) No.:K014063, August 2001.
  65. Parati G, Ongaro G, Bilo G, Glavina F, Castiglioni P, Di Rienzo M, et al. Non- invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit.* 2003;8:31-6.
  66. Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, Goetz CG, Jankovic J, Kaufmann HC, et al. (The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology.* 1996;46:1470.
  67. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave

- velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-90.
68. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical Applications of arterial stiffness, Task Force III: Recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15:445-54.
69. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994; 23(6Pt2):878-83.
70. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999; 34(4Pt2): 889-92.
71. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 4<sup>a</sup>. ed. São Paulo, Atual. 1987. p.321.
72. Agresti A, *Categorical data analysis*. New York: John Wiley & Sons; 1990.
73. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 2<sup>a</sup>. ed. New York: Wiley. 1980. p. 493.
74. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York : Wiley. 1986. p.432.
75. 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.



- 
76. Kapoor WN. Evaluation an outcome of patients with syncope. *Medicine*.1990;69:160-75.
  77. Wu TC, Machado CV, Abreu FB, Aji JM, Brito FS. *Medicina Diagnóstica: algoritmos diagnósticos em medicina interna*.1ª. ed. Barueri, SP. Manole, 2011. Cap. 52, p.467-82: síncope.
  78. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic Hypotension in Older Adults: the cardiovascular health study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992;19(6pt1):508-19.
  79. Allcock LM, O'Shea D. Diagnostic Yield and development of a neurocardiovascular investigation unit for older adults in a district hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55A(8):M548-62.
  80. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Junod AF, Unger PF. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J. Emerg Med* 2002;20:497-501.
  81. Atkins D, Hanusa B, Sefcik T, Kapoor W. Syncope and Orthostatic hypotension. *Am J Med*. 1991;91(2):179-85.
  82. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiology in Review*. 2008;16:4-20.
  83. Ward C, Kenny RA. Reproducibility of orthostatic hypotension in symptomatic elderly. *Am J Med*. 1996;100:418-22.

- 
84. Milton JC, Lee Tc, Jackson SHD. Determinants of a positive response to a carotid sinus massage and head-up tilt testing. *Eur J Int Med.* 2009;20:709-11.
  85. Volkmann H, Schnerch B, Kühnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *PACE.* 1990; 13:2065-70.
  86. Mankikar GD, Clark AN. Cardiac effects of carotid sinus massage in old age. *Age Ageing.* 1975;4:86-94.
  87. Smiddy J, Lewis HD Jr, Dunn M. The effect of carotid sinus massage in older man. *J Gerontol.* 1972;27:209-11.
  88. Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T. The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age Ageing.* 2003;32:666-669.
  89. Tan MP, Newton JL, Reeve P, Murray A, Chadwick TJ, Parry SW. Results of carotid sinus massage in a tertiary referral unit—is carotid sinus syndrome still relevant? *Age Ageing.* 2009; 38: 680–6.
  90. Peretz DI, Abdulla A. Management of cardioinhibitory hypersensitive carotid sinus syncope with permanent cardiac pacing: a seventeen year prospective study. *Can J Cardiol.* 1985;1:86-91.
  91. Huang SK, Ezri M, Hauser RG, Denes P. Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: Clinical, electrophysiologic, and long-term follow-up observations. *Am Heart J.* 1988;116:989-96.
  92. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, Wood DL, Osborn MJ, Hammil SC. Symptomatic “isolated” carotid sinus hypersensitivity: Natural

- 
- history and results of treatment with anti-cholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:158-62.
93. Kenny RAM, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: A modifiable risk factor for nonaccidental fall in older adults (SAFE PACE) *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1491-6.
94. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Kenny R. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomized control trial (SAFE PACE 2). *Heart.* 2010;96:347-51.
95. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan W, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart.* 2009;95:405-9.
96. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, OddoneD, Donateo P, et al. Result and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method or symptoms” *Am J Cardiol.* 2002; 89:599-601.
97. Keith GL, Benditt D. Syncope and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:760-76.
98. Richardson DA, Bexton R, Shaw FE, Steen N, Bond J, Kenny RA. How reproducible is the cardioinhibitory response to carotid sinus massage in fallers? *Europace.* 2002;4:361-4
99. Brignole M, Gagli G, Altomonte F, Barra M, Sartore B, Prato R, et al. Il riflesso cardioinibitore provocato della stimolazione Del seno carotídeo Nei soggetti normali e com malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol.* 1985;15:514-9.

- 
100. 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; 69:1039-43.
  101. Morley CA, Perrins EJ, Sutton R. It's there a difference between carotid sinus syndrome and sick sinus syndrome? *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1991; 1:62-70.
  102. Bacon M, Grunstein JAH. A diagnostic service for eliciting carotid sinus hypersensitivity and vasovagal symptoms in a district general hospital. *Age Ageing.* 2000;29:501-4.
  103. Richardson DA, Shaw FE, Bexton R, Steen N, Kenny RA. Presence of a carotid bruit in adults with unexplained or recurrent falls: implications for carotid sinus massage. *Age Ageing.* 2002;31:379-84.
  104. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139-146.
  105. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, et AL. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. *J Hypertens.* 2008;26:1411-9.
  106. Madden KM, Lockhart C, Khan K. Arterial stiffness and the response to carotid sinus massage in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(1);36-41.

- 
107. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74(6):1399-406.
  108. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hipertens*. 2002;20:2317-25.
  109. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et AL. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32:454-60.