

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

Gustavo de Castro Lacerda

**MORTALIDADE DE UMA COORTE DE PORTADORES DA RESPOSTA
CARDIOINIBITÓRIA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO – ESTUDO
LONGITUDINAL COM 11 ANOS DE SEGUIMENTO**

Orientadores:

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dra. Andrea Lorenzo

Rio de Janeiro, Novembro de 2020

**MORTALIDADE DE UMA COORTE DE PORTADORES DA RESPOSTA
CARDIOINIBITÓRIA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO – ESTUDO
LONGITUDINAL COM 11 ANOS DE SEGUIMENTO**

Gustavo de Castro Lacerda

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Orientadores:

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dra. Andrea de Lorenzo

Rio de Janeiro, Novembro de 2020

**MORTALIDADE DE UMA COORTE DE PORTADORES DA RESPOSTA
CARDIOINIBITÓRIA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO – ESTUDO
LONGITUDINAL COM 11 ANOS DE SEGUIMENTO**

Gustavo de Castro Lacerda

Orientadores: Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dra. Andrea de Lorenzo

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em _____ de 2020

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Rio de Janeiro, Novembro de 2020

LACERDA, Gustavo de Castro

Mortalidade de uma coorte de portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo – Estudo longitudinal com 11 anos de seguimento / Lacerda, Gustavo de Castro, Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina

xiv, 81 p., il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Cardiologia, Novembro de 2020

1. Seio carotídeo. 2. Barorreceptores. 3. Síncope. 4. Arritmia. 5. Cardiologia. – Tese. I. Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Medicina. II. Mortalidade de uma coorte de portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo – Estudo longitudinal com 11 anos de seguimento

DEDICATÓRIA

As minhas avós, Nícia e Carmen,
que me ensinaram a importância da família

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Roberto Coury Pedrosa pela orientação prestada desde a época da dissertação de mestrado e pela inestimável ajuda e aconselhamento prestados durante todo o doutorado.

Externo a minha gratidão à professora Andrea de Lorenzo, cuja ajuda, orientação e incentivo foram fundamentais para a conclusão desta tese de doutorado.

Agradeço a colaboração do professor Bernardo Rangel Tura, que gentilmente ajudou na análise estatística dos dados.

Estendo este agradecimento aos membros da presente banca, que disponibilizaram tempo e dedicação para leitura e análise crítica deste trabalho.

Agradeço também o apoio dos colegas e funcionários do Serviço de Arritmia do Instituto Nacional de Cardiologia e o constante incentivo dos residentes e ex-residentes deste Serviço.

Meu reconhecimento estende-se a todos os profissionais do Serviço do Coração do Hospital Federal de Bonsucesso por todo o auxílio prestado desde a primeira fase do presente estudo.

Não poderia deixar de externar a minha gratidão aos professores e colegas com os quais tive a oportunidade de conviver e aprender durante o período de graduação na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de residência médica na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, e mais tarde nos cursos de Mestrado e Doutorado em Cardiologia.

Finalmente, gostaria de registrar um agradecimento especial à minha mãe, Tania, sempre presente com gestos de ternura e afeto, e ao meu pai, Renato, exemplo de médico e ser humano, cujo apoio, colaboração e orientação foram fundamentais em todas as etapas da minha formação.

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------|
| LISTA DE FIGURAS..... | IX |
| LISTA DE TABELAS..... | X |
| LISTA DE QUADROS..... | X |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | XI |
| RESUMO..... | XII |
| ABSTRACT | XIII |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. FUNDAMENTOS..... | 5 |
| 2.1 Gênese da HSC e da resposta cardioinibitória..... | 5 |
| 2.2 Significado clínico da resposta cardioinibitória à MSC | 7 |
| 2.3 Técnica de realização da MSC e complicações do procedimento..... | 15 |
| 2.4 História natural dos pacientes com resposta cardioinibitória à MSC..... | 20 |
| 3. OBJETIVOS | 26 |
| 3.1 Objetivo primário | 26 |
| 3.2 Objetivos secundários..... | 26 |
| 4. METODOLOGIA..... | 27 |
| 4.1 Desenho e casuística..... | 27 |
| 4.2 Técnica de realização da massagem do seio carotídeo..... | 27 |
| 4.3 Definição de portadores da resposta cardioinibitória | 28 |
| 4.4 Outras definições empregadas na primeira fase do estudo..... | 28 |
| 4.5 Segunda fase do estudo | 31 |
| 4.6 Análise estatística | 32 |
| 4.7 Aspectos bioéticos | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 4.8 Conflito de interesse | 33 |
| 5. RESULTADOS | 34 |
| 5.1 Características da população e resultados da MSC | 34 |
| 5.2 Seguimento dos 52 portadores da resposta cardioinibitória à MSC | 38 |
| 5.3 Seguimento dos pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC | 40 |
| 5.4 Comparação de desfechos nos grupos de pacientes com e sem resposta cardioinibitória à MSC | 40 |
| 5.5 Avaliação dos óbitos - Causas básicas e causas múltiplas..... | 43 |
| 5.6 Prevalência da assistolia ≥ 6 segundos e mortalidade deste grupo de pacientes..... | 49 |
| 6. DISCUSSÃO | 50 |
| 7. LIMITAÇÕES | 62 |
| 8. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS..... | 63 |
| 9. CONCLUSÃO..... | 64 |
| 10. PERSPECTIVAS FUTURAS..... | 65 |
| 11. REFERÊNCIAS | 66 |
| 12. ANEXOS | 72 |
| Anexo 1 - Tabela suplementar S1: Características dos 52 portadores da resposta cardioinibitória à MSC | 73 |
| Anexo 2 - Aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa..... | 75 |
| Anexo 3 – Artigos publicados e citações | 80 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Exemplo de caso de paciente com hipersensibilidade do seio carotídeo e resposta cardioinibitória | 4 |
| Figura 2: Resultados de estudos sobre a prevalência da resposta cardioinibitória..... | 8 |
| Figura 3: Maior intervalo RR provocado pela MSC na população geral, nos homens, e nas mulheres | 36 |
| Figura 4: Desenho e resultados..... | 39 |
| Figura 5: Curvas de sobrevida dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo..... | 41 |
| Figura 6: Duração do maior intervalo RR observado durante a massagem do seio carotídeo direito e esquerdo | 43 |
| Figura 7a e 7b: Causas básicas dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta..... | 46 |
| Figura 8a e 8b: Causas imediatas e antecedentes (linhas A, B, C e D da declaração de óbito) dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta..... | 47 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características da população e técnica de realização da massagem do seio carotídeo utilizada nos estudos de pacientes sem história de síncope, queda ou tonteira | 9 |
| Tabela 2: Características da população e técnica de realização da massagem do seio carotídeo utilizada nos estudos de pacientes com história de síncope, queda ou tonteira... | 10 |
| Tabela 3: Resultados de estudos que compararam a presença da resposta cardioinibitória em pacientes com síncope ou queda inexplicada e em voluntários assintomáticos | 14 |
| Tabela 4: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da resposta cardioinibitória à MSC no diagnóstico etiológico dos episódios de síncope ou queda..... | 14 |
| Tabela 5: Estudos realizados com o objetivo de avaliar a segurança da MSC..... | 18 |
| Tabela 6: Maior intervalo RR provocado pela MSC na população geral, nos homens e nas mulheres | 35 |
| Tabela 7: Características dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória à MSC | 37 |
| Tabela 8: Mortalidade no final do seguimento dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória à MSC | 40 |
| Tabela 9: Relação entre a presença de resposta cardioinibitória à MSC e a mortalidade | 42 |
| Tabela 10: Causa básica, e causas múltiplas dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta..... | 45 |
| Tabela 11: Descrição dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória - Causa básica e causas múltiplas..... | 48 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1: Seleção dos 502 pacientes submetidos à MSC..... | 34 |
| Quadro 2: Prevalência da resposta cardioinibitória..... | 35 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH - Autorizações de internação hospitalar

AIT – Ataque isquêmico transitório

AVC – Acidente vascular cerebral

CID-10 - Capítulo IX da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças

DM – Diabete melito

ECG - Eletrocardiograma

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HSC – Hipersensibilidade do seio carotídeo

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC95% - Intervalo de confiança 95%

MSC – Massagem do seio carotídeo

MSCD – Massagem do seio carotídeo direito

MSCE – Massagem do seio carotídeo esquerdo

PA – Pressão arterial

RCI – Resposta Cardioinibitória

SIM SES-RJ - Sistema de Informações de Mortalidade da Secretaria de Saúde do
Estado do Rio de Janeiro

SSC – Síncope do seio carotídeo

SUS - Sistema Único de Saúde

RESUMO

Fundamento: A resposta cardioinibitória (RCI) à massagem do seio carotídeo (MSC) caracteriza-se pela presença de assistolia ≥ 3 segundos provocada por 5-10 segundos de MSC. Existe uma preocupação de que pacientes com RCI e episódios prolongados de assistolia possam falecer em consequência direta da bradiarritmia, ou em decorrência de lesão cerebral, trauma grave ou arritmia ventricular pausa dependente.

Objetivos: Determinar a mortalidade total, cardiovascular e a mortalidade relacionada ao trauma de uma coorte de pacientes com RCI à MSC e comparar essas mortalidades com as de uma coorte de pacientes sem a RCI à MSC.

Métodos: Em 2006, 502 pacientes ≥ 50 anos foram submetidos à MSC. 52 pacientes (10,4%) foram identificados com RCI. A sobrevida desta coorte foi comparada àquela observada em uma coorte de 408 pacientes sem RCI por meio de curvas de Kaplan-Meier. A regressão de Cox foi utilizada para avaliação da relação entre a presença de RCI à MSC e a mortalidade. Variáveis com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Resultados: Após um seguimento máximo de 11,6 anos, 29 dos 52 portadores da RCI (55,8%) faleceram. A mortalidade total, cardiovascular, e a mortalidade relacionada ao trauma desta coorte de pacientes não foi significativamente diferente daquela encontrada nos 408 pacientes sem RCI (Mortalidade total com RCI: 55,8% x 49,3% sem RCI; $p: 0,38$).

Conclusões:

No fim do seguimento, a mortalidade dos 52 portadores da RCI foi semelhante àquela encontrada em uma coorte de pacientes sem RCI. A mortalidade cardiovascular e a relacionada ao trauma também foi semelhante nas duas coortes.

ABSTRACT**Long term mortality in a cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity patient cohort****Keywords:**

Carotid sinus massage, Carotid sinus hypersensitivity, All-cause mortality, Pacing, Syncope

Introduction: Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity (CICSH) is defined as ventricular asystole ≥ 3 seconds in response to 5-10 seconds of carotid sinus massage (CSM). There is some concern that a prolonged asystolic episode could lead to death directly from the bradycardia or as a consequence of serious trauma, brain injury, or pause dependent ventricular arrhythmias.

Aims: To describe the total mortality, cardiovascular mortality and trauma related mortality of a cohort of CICSH patients, and to compare these mortalities to those found in a non-CICSH patient cohort.

Methods: In 2006, 502 patients ≥ 50 years were submitted to CSM. 52 patients (10,4%) were identified with CICSH. Survival of this cohort has been compared with that of another cohort of 408 non-CICSH patients using Kaplan-Meier curves. Cox regression was used to examine the relation between CICSH and mortality. The level of statistical significance was set at 0.05.

Results: After a maximum follow up of 11.6 years, 29 of the 52 CICSH patients (55.8%) were dead. The cardiovascular mortality, trauma related mortality and the total mortality rate of this population were not statistically different from that found in 408 patients without CICSH. (Total mortality CICSH: 55.8% x 49,3% non-CICSH patients; P: 0.38)

Conclusion: At the end of follow-up, the 52 CICSH patient cohort had a total mortality, a cardiovascular mortality and a trauma related mortality similar to that found in 408 patients without CICSH.

1. INTRODUÇÃO

A massagem do seio carotídeo (MSC) é uma técnica simples, de baixo custo e que pode ser realizada à beira do leito.^{1,2} Suas aplicações diagnósticas e terapêuticas são diversas, com destaque para a pesquisa da hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) e para a tentativa de reversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares.^{1,2}

Apesar do desenvolvimento de métodos sofisticados de diagnóstico, a anamnese continua sendo o elemento fundamental no diagnóstico diferencial das síncope.^{3,4} Síncopes recorrentes em pacientes jovens, sem cardiopatia estrutural, são na maioria das vezes reflexas, relacionadas a mecanismos de estimulação vagal, atualmente denominadas síncope neurocardiogênicas.³ Nos pacientes acima de 50 anos, e sobretudo entre os idosos, a síncope de etiologia cardiogênica é comparativamente mais comum.³ Antecedentes de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, miocardiopatia hipertrófica e episódios de taquiarritmias, quase sempre indicam síncope cardiogênica, geralmente relacionada a arritmias ventriculares malignas.³

Quando a avaliação clínica afasta a presença de cardiopatia estrutural e de arritmias, a síncope tem provavelmente origem reflexa.³ Nos idosos acredita-se que a maior parte das síncope reflexas esteja relacionada à presença da HSC.⁵ A Sociedade Européia de Cardiologia definiu esta condição como uma assistolia de pelo menos 3 segundos, a chamada resposta cardioinibitória (figura 1), ou uma queda da pressão arterial (PA) sistólica de pelo menos 50 mmHg, a resposta vasodepressora, provocadas por 5 a 10 segundos de MSC.³ Tanto a assistolia quanto a queda da pressão arterial podem ocorrer de forma isolada (respostas cardioinibitória ou vasodepressora puras), ou combinadas (resposta mista).^{3,4}

A associação entre a HSC e a síncope é possivelmente conhecida desde a antiguidade.¹ Teriam sido os gregos os primeiros a perceber que a compressão do seio

carotídeo pode provocar perda da consciência.¹ O termo carótida é derivado do grego *Karos*, que significa sono profundo. Os primeiros trabalhos médicos a respeito dessa associação foram publicados por Roskam em 1930,⁶ e 3 anos após, por Weiss e Baker.⁷ Os dois últimos documentaram a presença de HSC em 15 pacientes com história de perda da consciência.⁷

A HSC não está necessariamente relacionada a manifestações clínicas.^{2,3} Este fato a diferencia da síncope do seio carotídeo (SSC), que se caracteriza pela presença de síncope associada à resposta cardioinibitória ou vasodepressora.^{3,5,8} Síncope e síndrome do seio carotídeo são termos semelhantes, o primeiro aplica-se exclusivamente aos indivíduos que apresentaram síncope, e o segundo é geralmente utilizado quando além da síncope existem sintomas como lipotímias, tonteiras ou quedas relacionadas à manipulação do seio carotídeo.⁵

Perda da consciência provocada pelo uso de colarinho apertado, ou ao fazer a barba, é compatível com a chamada forma espontânea da SSC.^{9,10} Embora a literatura médica esteja repleta de descrições desses casos, estudos epidemiológicos demonstram que esse tipo de evento é raro, ocorrendo em apenas 1 a 2% dos pacientes com síncope.^{3,5,11}

Indivíduos idosos frequentemente têm dificuldade de recordar os eventos que precederam episódios de perda da consciência, que muitas vezes são interpretados como quedas.^{8,12} Este fato justifica a opinião de alguns autores, que discordam da obrigatoriedade de uma história de estimulação inadvertida do seio carotídeo para que se diagnostique a SSC.^{3,5,8} De acordo com essa visão, a chamada forma induzida da SSC estaria presente nos pacientes em que a MSC é capaz de reproduzir os sintomas espontâneos, não sendo necessária a história pregressa de manipulação do seio carotídeo.^{3,5,8} Empregando essa definição, a SSC torna-se responsável por até 53% dos casos de síncope cuja etiologia não foi esclarecida pela anamnese e pelos exames complementares habitualmente preconizados.¹³ A SSC é considerada a forma mais comum de síncope reflexa nos idosos.⁵

É praticamente restrita a indivíduos dessa faixa etária, sendo raramente encontrada em pacientes com menos de 50 anos.⁵

O tratamento de indivíduos com síncope e resposta cardioinibitória à MSC tem como objetivo diminuir a recorrência de episódios sincopais,^{3,8} mas também é justificado pelo temor de que um episódio prolongado de assistolia possa provocar a morte, diretamente ou como consequência de lesão cerebral, trauma grave ou arritmia ventricular pausa dependente.^{14,15,16} A história natural dos portadores da resposta cardioinibitória foi pouco estudada. Não existem estudos de fora do continente europeu que tenham relatado a mortalidade desses indivíduos.

Esses fatos justificam a realização do presente estudo que tem como principal objetivo determinar a mortalidade a longo prazo de uma coorte de portadores da resposta cardioinibitória à MSC. Além disso, pretende-se comparar as mortalidades por todas as causas, por doenças do aparelho circulatório, por doença isquêmica do coração e a mortalidade relacionada ao trauma desta coorte com a de uma coorte de pacientes sem a resposta cardioinibitória à MSC.

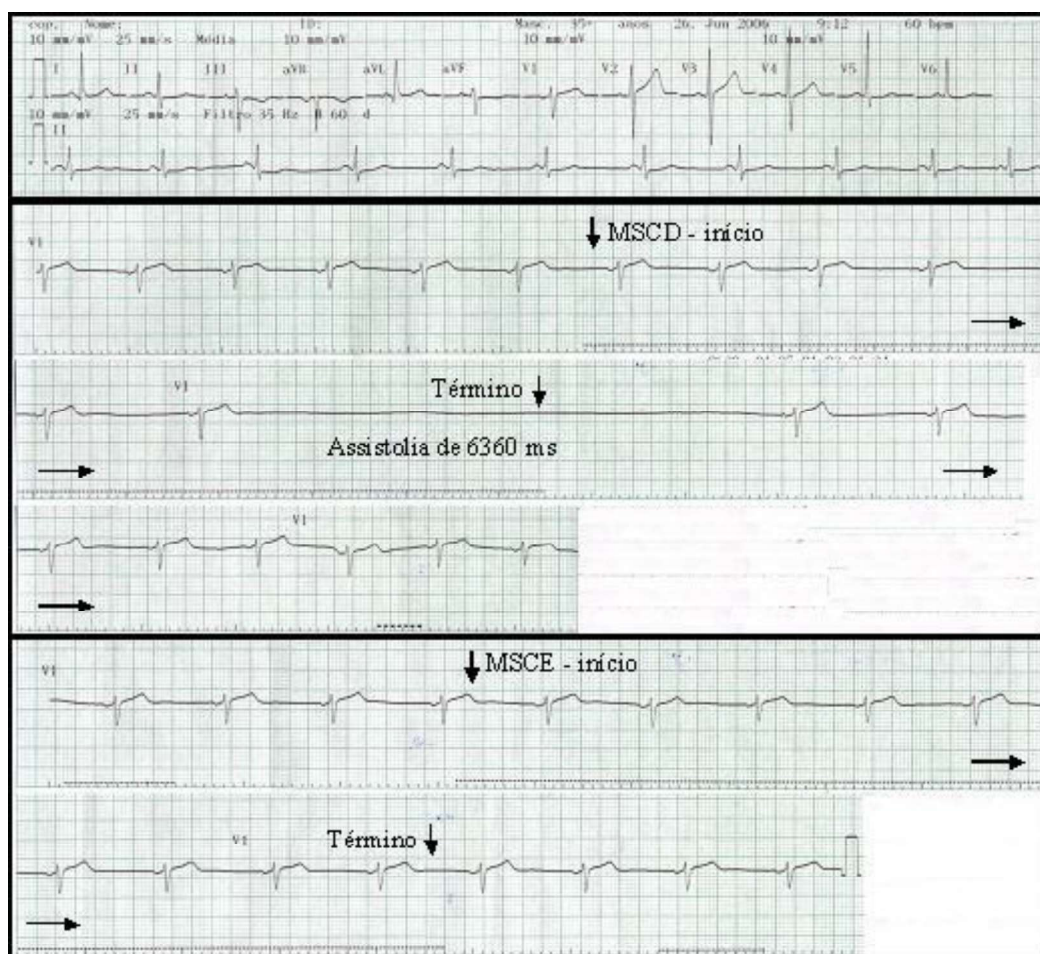


Figura 1: Exemplo de caso de paciente com hipersensibilidade do seio carotídeo e resposta cardioinibitória.

Homem, 58 anos, dislipidêmico e tabagista com história de revascularização miocárdica percutânea. Negava passado de síncope e encontrava-se em uso de β -bloqueador, aspirina e estatina.

O ECG demonstrava ritmo sinusal, FC 60 bpm, com inversão da onda T em D3 e aVF.

A MSCD precipitou o aparecimento de 6360 ms de assistolia, associada a pré-síncope. Alguns minutos após foi submetido à MSCE que não provocou o aparecimento de assistolia. Fonte: Casuística do autor.

MSCD: massagem do seio carotídeo direito; MSCE: massagem do seio carotídeo esquerdo

2. FUNDAMENTOS

2.1 Gênese da HSC e da resposta cardioinibitória:

A primeira descrição científica do efeito da MSC sobre o sistema cardiovascular foi publicada por Parry em 1799.¹⁷ Esse autor notou que a estimulação do seio carotídeo promovia resposta cronotrópica negativa e diminuição da pressão arterial.¹⁷ No século seguinte, Czermack, um fisiologista alemão, observou alentecimento da frequência cardíaca durante compressão do próprio pescoço.¹⁸ Esse comportamento foi atribuído à estimulação mecânica do tronco vagal adjacente, e por esse motivo, durante muitas décadas, a MSC foi conhecida como “Vagusdruckversuch”, ou teste de pressão do vago.¹⁸

Os conhecimentos atuais sobre o reflexo provocado pela MSC devem-se aos trabalhos de Heinrich Ewald Hering que, em 1905, isolou o nervo vago de um cachorro dos vasos adjacentes e demonstrou que a compressão do bulbo carotídeo continuava provocando resposta cronotrópica negativa.¹⁹ Hering descreveu uma rede de fibras nervosas situadas na bifurcação da carótida comum. A estimulação elétrica dessas fibras produzia bradicardia e hipotensão arterial semelhante a verificada durante compressão manual do seio carotídeo.¹⁹ Esse comportamento não podia ser observado após secção cirúrgica ou bloqueio anestésico das mesmas. Os trabalhos de Hering, publicados em 1923 e 1924, são a base dos conhecimentos atuais sobre a fisiologia do reflexo do seio carotídeo, que também é conhecido como reflexo de Hering.¹⁹ Este reflexo é provocado pela estimulação de barorreceptores localizados na bifurcação carotídea. A ativação desses barorreceptores é então transmitida para fibras nervosas situadas na adventícia da carótida. Essas fibras fundem-se formando o nervo de Hering que carrega os impulsos provenientes do seio carotídeo e os conduz rumo ao núcleo do trato solitário e ao centro vasomotor bulbar.^{8,19} Ao perceberem os estímulos aferentes provenientes do nervo de Hering esses centros respondem através de duas vias eferentes. A primeira é responsável pelo alentecimento da frequência

cardíaca. Essa redução da frequência cardíaca ocorre em virtude de um aumento do tônus vagal, levando a liberação de acetilcolina que atua sobre os nódulos sinusal e atrioventricular, promovendo bradicardia e diminuição da condução através do nódulo atrioventricular.^{8,19} A segunda via eferente é responsável pelo chamado reflexo vasodepressor. Acredita-se que o centro vasomotor bulbar responda à estimulação do seio carotídeo com uma diminuição da ativação simpática, levando a redução da resistência vascular periférica e a hipotensão arterial.^{8,19} Assim, alentecimento da frequência cardíaca e redução da resistência vascular periférica são respostas fisiológicas a estimulação do seio carotídeo.^{8,19} A HSC, com seus componentes cardioinibitório e vasodepressor, é uma exacerbação do reflexo de Hering.⁸ Essa exacerbação é caracterizada pela presença de assistolia ≥ 3 segundos (resposta cardioinibitória), ou por uma queda da pressão arterial ≥ 50 mmHg (resposta vasodepressora).^{3,8} A gênese dessa exacerbação do barorreflexo ainda não encontra-se totalmente elucidada.^{20,21} A teoria mais aceita propõe que a idade, a presença de hipertensão arterial, e de doença aterosclerótica levem a uma diminuição na complacência das carótidas, que provocaria uma redução na ativação dos barorreceptores do seio carotídeo e uma diminuição no tráfego de estímulos através do nervo de Hering.^{20,21} Em decorrência dessa redução no tráfego de estímulos aferentes os neurônios do núcleo do trato solitário e do centro vasomotor bulbar desenvolveriam uma maior concentração de receptores alfa-2 adrenérgicos.^{20,21} Ao perceberem a estimulação mais vigorosa dos barorreceptores esses neurônios responderiam de maneira exagerada com intensa ativação vagal e importante inibição simpática.^{20,21} Esse mecanismo fisiopatológico explica um aumento na incidência de HSC em pacientes idosos e portadores de doença aterosclerótica, e também esclarece o motivo pelo qual portadores de HSC apresentam maior incidência de outras formas de síncope reflexa.^{20,21}

2.2 Significado clínico da resposta cardioinibitória à MSC:

Existem dúvidas a respeito do significado clínico da resposta cardioinibitória.^{22,23,24}

De acordo com alguns pesquisadores, indivíduos saudáveis podem apresentar assistolia ≥ 3 segundos em resposta à MSC.^{24,25,26} Este comportamento ocorre mais frequentemente nos pacientes com história de síncope, particularmente nos idosos e nos portadores de cardiopatia estrutural.^{1,5,8,27}

A prevalência da resposta cardioinibitória à MSC foi estudada por diversos autores, sendo em média de 11% em indivíduos sem antecedentes de síncope ou queda e de 19% naqueles que apresentavam esses sintomas (figura 2). Nas tabelas 1 e 2 encontram-se os métodos utilizados por esses pesquisadores e as características das populações avaliadas.

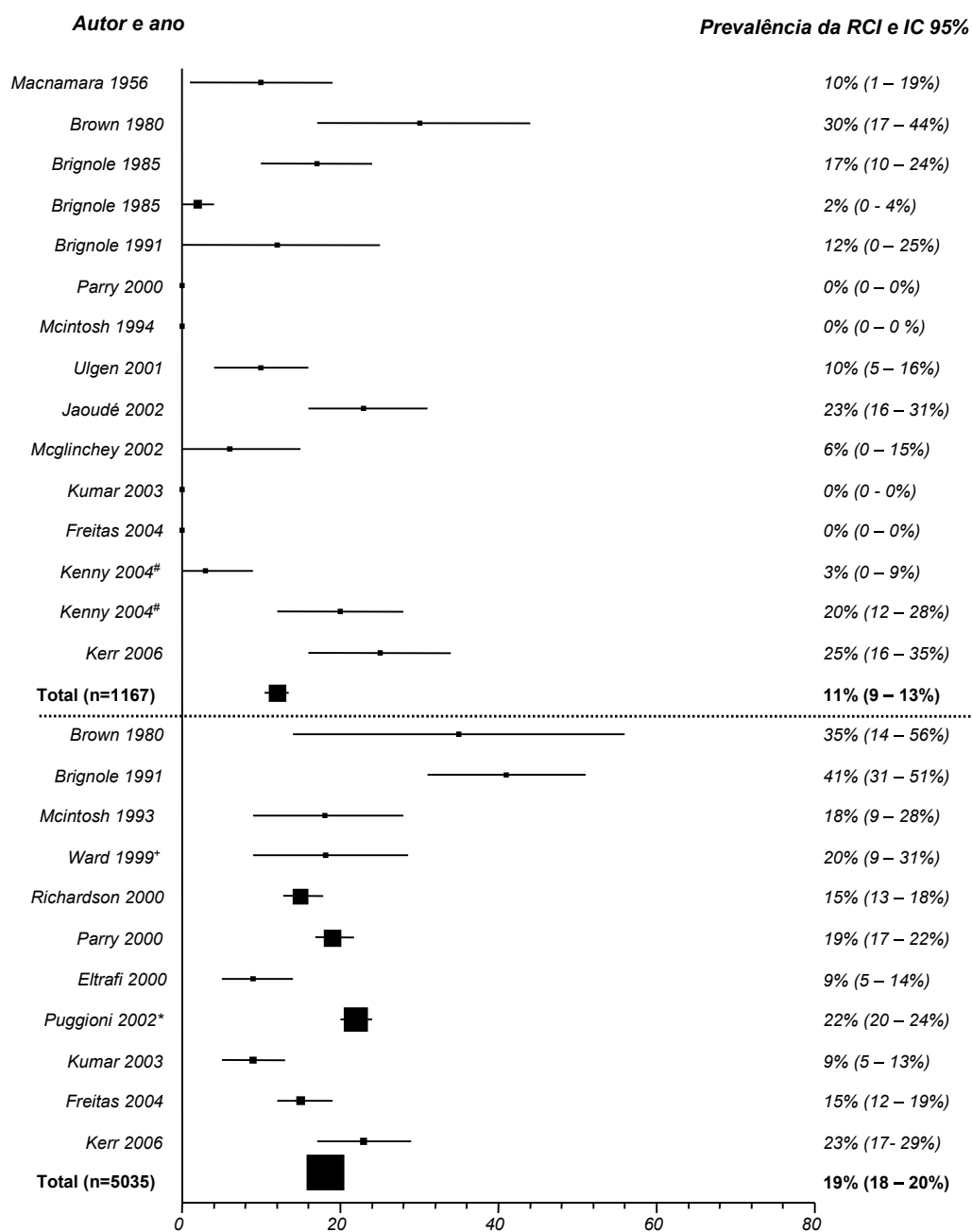


Figura 2: Resultados de estudos sobre a prevalência da resposta cardioinibitória.

Na parte inferior do gráfico 5035 pacientes com história de síncope, queda ou tonteira, na superior 1167 indivíduos sem esses sintomas.

RCI - Resposta cardioinibitória

Os pacientes só foram submetidos à MSC direito.

+ A MSC foi repetida em um segundo dia.

* A prevalência da resposta cardioinibitória no estudo de Puggioni está claramente subestimada. Esse autor só relatou o número de pacientes com resposta cardioinibitória e sintomatologia associada.

Tabela 1: Características da população e técnica de realização da massagem do seio carotídeo utilizada nos estudos de pacientes sem história de síncope, queda ou tonteira

| Autor e ano | Características da população | Técnica empregada para MSC [#] |
|-------------------------------|---|---|
| Macnamara 1956 ²⁸ | 40 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade média de 39 anos | MSC na posição sentada Duração de 30 s |
| Brown 1980 ²⁹ | 46 pacientes com indicação de coronariografia Idade média de 54 anos | MSC na posição supina Duração de 8 s |
| Brignole 1985 ²⁷ | 105 indivíduos assintomáticos Todos com cardiopatia conhecida Idade média de 57 anos | MSC na posição supina Duração de até 15 s |
| Brignole 1985 ²⁷ | 288 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade média de 52 anos | MSC na posição supina Duração de até 15 s |
| Brignole 1991 ³⁰ | 25 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade média de 60 anos | MSC nas posições supina e ortostática. Duração de 10 s |
| Parry 2000 ³¹ | 25 voluntários assintomáticos Idade > 55 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Mcintosh 1994 ³² | 25 idosos saudáveis e assintomáticos Idade média de 69 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Ulgen 2001 ³³ | 108 pacientes com indicação de coronariografia Idade média de 54 anos | MSC na posição supina Duração de 8 s |
| Jaoudé 2002 ²⁵ | 120 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade média de 59 anos | MSC na posição supina Duração de 5 a 10 s |
| Mcglinchey 2002 ³⁴ | 32 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade média de 70 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Kumar 2003 ³⁵ | 44 voluntários assintomáticos Idade média de 71 anos | MSC na posições supina e ortostática. Duração de 5 s |
| Freitas 2004 ³⁶ | 108 voluntários assintomáticos e saudáveis. Idade > 40 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 10 s |
| Kenny 2004 ⁺³⁷ | 31 voluntários assintomáticos Idade média de 73 anos | MSC na posição supina Duração de 5 s |
| Kenny 2004 ⁺³⁷ | 90 pacientes com demência (Alzheimer ou Corpúsculos de Lewy). Idade média de 78 anos | MSC na posição supina Duração de 5 s |
| Kerr 2006 ²⁶ | 80 voluntários assintomáticos. Idade média de 70 anos | MSC nas posições supina e ortostática. Duração de 5 s |

As MSC na posição ortostática foram realizadas na mesa do teste de inclinação com angulação de 60 a 70 graus.

+ Os pacientes só foram submetidos à MSC direito.

Tabela 2: Características da população e técnica de realização da massagem do seio carotídeo utilizada nos estudos de pacientes com história de síncope, queda ou tonteira

| Autor e ano | Características da população | Técnica empregada para MSC [#] |
|-------------------------------|--|--|
| Brown 1980 ²⁹ | 20 pacientes com indicação de coronariografia Idade média de 54 anos | MSC na posição supina Duração de 8 s |
| Brignole 1991 ³⁰ | 100 indivíduos com síncope de origem desconhecida Idade média de 60 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 10 s |
| Mcintosh 1993 ³² | 65 pacientes com síncope, queda ou tonteira Idade > 65 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Ward 1999 ^{+ 38} | 50 idosos internados com fratura do fêmur Idade média de 81 anos | MSC na posição supina Duração de 5 s |
| Richardson 2000 ³⁹ | 1000 indivíduos com queda recorrente ou inexplicada Idade média de 69 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Parry 2000 ³¹ | 1149 pacientes com história de síncope ou de <i>drop attack</i> Idade > 55 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Eltrafi 2000 ⁴⁰ | 139 pacientes com síncope ou queda de causa inexplicada Idade média de 74 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Puggioni 2002 ¹³ | 1719 pacientes com síncope Idade média de 63 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 10 s |
| Kumar 2003 ³⁵ | 221 pacientes com síncope, queda ou tonteira Idade média de 79 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |
| Freitas 2004 ³⁶ | 380 pacientes com síncope, queda ou lipotímia Idade > 40 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 10 s |
| Kerr 2006 ²⁶ | 192 pacientes com síncope, queda ou tonteira Idade média de 71 anos | MSC nas posições supina e ortostática Duração de 5 s |

As MSC na posição ortostática foram realizadas na mesa do teste de inclinação com angulação de 60 a 70 graus.

+ A MSC foi repetida em um segundo dia

Os resultados desses autores que descrevem a presença de resposta cardioinibitória à MSC em indivíduos assintomáticos motivaram a realização da primeira fase desta tese,^{41,42} um estudo transversal para determinar a prevalência e os preditores da resposta cardioinibitória à MSC em 502 pacientes encaminhados ao ambulatório de cardiologia de um hospital público de nível terciário.

Essa primeira fase, iniciada no ano de 2006, foi tema de uma dissertação de mestrado⁴¹ e de 2 artigos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.^{42,43} Destaca-se que este trabalho foi o primeiro a descrever a prevalência da resposta cardioinibitória em uma população não europeia. Cinquenta e dois dos 502 pacientes submetidos à MSC apresentaram uma assistolia ≥ 3 segundos, uma prevalência de 10,4% (IC95%: 7,7% - 13%).^{41,42}

Esta prevalência de 10,4% não foi muito distinta daquela descrita por outros autores que questionam o significado clínico da resposta cardioinibitória à MSC.^{25,26,27} Macnamara e Heidorn estão entre os primeiros a descrever a prevalência da resposta cardioinibitória em um grupo de voluntários assintomáticos.²⁸ No clássico trabalho publicado em 1956, 40 voluntários assintomáticos e saudáveis foram submetidos à MSC. Dez por cento dos 40 indivíduos avaliados apresentaram resposta cardioinibitória. Um deles, com pausa sinusal de 5,7 segundos, apresentou síncope e convulsão durante a MSC.²⁸ Em um estudo semelhante, Jaoudé e cols também encontraram um percentual significativo de indivíduos com resposta cardioinibitória.²⁵ Estes autores realizaram a MSC em 120 pacientes assintomáticos, com mais de 50 anos de idade.²⁵ Nenhum dos pacientes apresentava cardiopatia conhecida, e nenhum era usuário de medicação cardiovascular.²⁵ A MSC provocou assistolia ≥ 3 segundos em 28 pacientes (23,3%).²⁵ Resultados diferentes foram obtidos por Kumar e cols. ao submeterem 44 voluntários assintomáticos e 221 pacientes com história de síncope, queda ou tonteira de causa inexplicada a 5 segundos de MSC na posição supina e na mesa do teste de inclinação com uma angulação de 70 graus.³⁵ A resposta cardioinibitória estava presente em 20 dos 221 pacientes sintomáticos (9%) e em nenhum dos 44 voluntários assintomáticos.³⁵

O primeiro trabalho a descrever a prevalência da resposta cardioinibitória em língua portuguesa foi publicado em 2004.³⁶ Neste estudo Freitas e cols. submeteram 108

voluntários assintomáticos, todos com mais de 40 anos e sem doença cardiovascular, a MSC na posição supina e na mesa do teste de inclinação com uma angulação de 70 graus.³⁶ A resposta cardioinibitória não foi observada em nenhum destes indivíduos.³⁶ No mesmo trabalho 380 pacientes com história de síncope, queda ou lipotímia de origem inexplicada foram submetidos a MSC. A resposta cardioinibitória estava presente em 56 (15%).³⁶

Mais recentemente, no ano de 2011, Chen Wu defendeu tese de Doutorado na Universidade de São Paulo, na qual 165 indivíduos foram submetidos a 5 segundos de MSC direito e esquerdo na mesa do teste de inclinação com uma angulação de 70 graus.⁴⁴ Noventa e nove dos 165 pacientes tinham passado de síncope ou pré-síncope no ano anterior ao recrutamento e 66 indivíduos eram assintomáticos.⁴⁴ A resposta cardioinibitória foi observada em 41 dos 165 pacientes (24,8%), e em 32 destes os episódios de assistolia associaram-se a síncope ou pré-síncope.⁴⁴ A mediana dos maiores intervalos RR provocados pela MSC nesses 165 indivíduos foi de 1,2 segundos e o maior intervalo RR observado foi de 8,16 segundos.⁴⁴ A prevalência da resposta cardioinibitória nos 99 pacientes com passado de síncope ou pré-síncope foi semelhante àquela encontrada nos 66 pacientes sem estes sintomas (24,2 x 25,8%).⁴⁴ De acordo com Chen Wu este resultado reforça a hipótese de que a resposta cardioinibitória deve ser interpretada como um achado relacionado ao envelhecimento.⁴⁴

Em um dos estudos mais citados sobre o tema, Kerr e cols. avaliaram a prevalência da HSC em uma população de idosos.²⁶ Recrutaram de maneira aleatória 272 voluntários com mais de 65 anos.²⁶ Após a realização de anamnese, exame físico e eletrocardiograma, os indivíduos foram subdivididos em 2 grupos. O primeiro grupo, composto por 192 pacientes, se caracterizava pela história de síncope, queda ou tonteira durante o último ano.²⁶ Nenhum dos 80 pacientes do segundo grupo apresentava esses sintomas. Todos foram submetidos a 5 segundos de MSC nas posições supina e ortostática. Quarenta e um por cento

dos 192 indivíduos do grupo sintomático apresentaram HSC. A resposta cardioinibitória estava presente em 44 pacientes (prevalência de 23%).²⁶ No grupo de 80 pacientes sem história de síncope, queda, ou tonteira, a HSC foi detectada em 28 pacientes, em 20 (25%) documentou-se a presença de resposta cardioinibitória.²⁶ Com base nesses resultados, Kerr e colaboradores descreveram a sensibilidade (41%), a especificidade (64%), o valor preditivo positivo (73%) e o valor preditivo negativo (32%) da HSC com reprodução dos sintomas para o diagnóstico da causa dos episódios de síncope, queda ou tonteira.²⁶ Os resultados do estudo de Kerr e cols,²⁶ e aqueles descritos por pesquisadores, que avaliaram pacientes com síncope inexplicada e voluntários sem esses sintomas, se encontram resumidos na tabela 3. Esses resultados foram utilizados para o cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da resposta cardioinibitória à MSC no diagnóstico etiológico dos episódios de síncope ou queda (tabela 4).

Tabela 3: Resultados de estudos que compararam a presença da resposta cardioinibitória em pacientes com síncope ou queda inexplicada e em voluntários assintomáticos

| Autor e ano | Nº de pacientes com síncope ou queda inexplicada | Nº de pacientes com síncope ou queda e RCI | Nº de voluntários assintomáticos com RCI | Total de pacientes |
|-----------------------------|--|--|--|--------------------|
| Brignole 1991 ³⁰ | 100 | 41 | 3 | 125 |
| Parry 2000 ^{#31} | 1149 | 223 | Zero | 1174 |
| Kumar 2003 ⁺³⁵ | 221 | 20 | Zero | 265 |
| Freitas 2004 ^{*36} | 380 | 58 | Zero | 488 |
| Kerr 2006 ^{\$26} | 192 | 45 | 20 | 272 |
| Lacerda 2008 ⁴² | 71 | 7 | 45 | 502 |
| Chen Wu 2011 ⁴⁴ | 99 | 24 | 17 | 165 |
| Total | 2212 | 418 | 85 | 2991 |

RCI = resposta cardioinibitória

Parry estudou pacientes com síncope ou *drop attack* + Kumar estudou pacientes com síncope, queda ou tonteira * Freitas estudou pacientes com síncope queda ou lipotimia \$ Kerr estudou pacientes com síncope, queda ou tonteira

Tabela 4: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da resposta cardioinibitória à MSC no diagnóstico etiológico dos episódios de síncope ou queda

| Autor e ano | Sensibilidade | Especificidade | VP. Positivo | VP. Negativo |
|-----------------------------|---------------|----------------|--------------|--------------|
| Brignole 1991 ³⁰ | 41% | 88% | 93% | 27% |
| Parry 2000 ³¹ | 19% | 100% | 100% | 2,6% |
| Kumar 2003 ³⁵ | 9,0% | 100% | 100% | 17% |
| Freitas 2004 ³⁶ | 15% | 100% | 100% | 25% |
| Kerr 2006 ²⁶ | 23% | 75% | 69% | 29% |
| Lacerda 2008 ⁴² | 9,8% | 89,5% | 13,4% | 85,7% |
| Chen Wu 2011 ⁴⁴ | 24,2% | 74,2% | 58,5% | 27,9% |
| Agrupados | 18,8% | 89,0% | 83,% | 14% |

VP: Valor preditivo

Assim, essa revisão da literatura revela uma discrepância entre as prevalências da resposta cardioinibitória encontradas por diferentes autores, o que justifica a existência de diferentes interpretações a respeito do significado clínico da resposta cardioinibitória.

2.3 Técnica de realização da MSC e complicações do procedimento:

As discrepâncias entre as prevalências da resposta cardioinibitória podem ser explicadas pelas características das populações estudadas e também pelas diferentes técnicas empregadas para a realização da MSC (tabela 1 e 2). Alguns autores submeteram os pacientes a 5 segundos de MSC,^{12,26,32,34,37} outros empregaram uma duração de 10 segundos,^{13,30,36,42} e nos estudos mais antigos há relatos de até 30 segundos de MSC.²⁸ Além disso em muitos trabalhos a massagem foi realizada apenas na posição supina,^{27,29,38,42} enquanto em outros o procedimento foi realizado nas posições supina e ortostática (na mesa do teste de inclinação com angulações variando entre 60 e 90 graus).^{26,30,31,32,34,35,36,44} Alguns autores realizaram uma única massagem em cada uma das posições,^{26,31,36,42} e outros repetiram o procedimento mais de uma vez.^{28,29,30}

As dificuldades de localizar o seio carotídeo também contribuem para a difícil padronização do modo de realização da MSC.⁴⁵ Esse tema foi estudado por Finucane e cols. que descrevem que os pontos de referência anatômicos utilizados para a determinação do sítio em que se encontra o seio carotídeo são incapazes de localizar esta estrutura com precisão.⁴⁵ Com o objetivo de avaliar a acurácia da localização do seio carotídeo através da análise de pontos de referência anatômicos, estes autores solicitaram que 2 examinadores experientes localizassem os seios carotídeos de 17 pacientes, utilizando 2 métodos distintos.⁴⁵ O primeiro, preconizado em todas as diretrizes de síncope da Sociedade Européia de Cardiologia, que localiza o seio carotídeo no ponto entre o ângulo da mandíbula e a cartilagem cricóide na margem anterior do músculo esternocleidomastoide, e o segundo preconizado pelo grupo de Newcastle, que localiza esta estrutura no ponto de maior

amplitude do pulso carotídeo, entre a borda superior da cartilagem tireoide e o ângulo da mandíbula, medial ao músculo esternocleidomastoide.⁴⁵ Todos os 17 pacientes foram submetidos ao Doppler de carótidas que foi considerado o padrão ouro. A localização real do seio carotídeo foi definida pelo Doppler como o ponto de maior diâmetro da artéria carótida interna.⁴⁵ As distâncias entre este ponto e a fúrcula esternal foram medidas. Este processo foi repetido na posição supina do lado direito e esquerdo em cada um dos 17 pacientes.⁴⁵ A localização do seio carotídeo pelo método preconizado pelo grupo de Newcastle foi em média 0,7 cm mais baixa do que a localização ultrassonográfica, a localização pelo método proposto na diretriz de síncope da Sociedade Europeia de Cardiologia foi em média 1,3 cm mais baixa do que a localização ultrassonográfica.⁴⁵ A correlação entre as localizações do seio carotídeo pelo padrão ouro e pelos métodos da Sociedade Europeia de Cardiologia e de Newcastle foi na melhor das hipóteses moderada, sendo o método de Newcastle considerado o mais preciso com um coeficiente de correlação intra-classe de 0,30 contra um coeficiente de 0,15 para o método da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁴⁵

Em uma publicação subsequente, autores suíços preconizam localizar o seio carotídeo utilizando o método proposto pelo grupo de Newcastle, aconselhando que a massagem seja realizada com uma pressão utilizando o 2º e 3º dedos, por um período de 5 a 10 segundos, nas posições supina e com o paciente sentado ou de pé.² Estes autores enfatizam o risco de complicações relacionadas ao procedimento, e sugerem precauções para a realização do mesmo, como a necessidade de material de ressuscitação cardiopulmonar incluindo um desfibrilador. Aconselham também que o procedimento seja realizado com um acesso venoso.²

A MSC pode levar essencialmente a 2 tipos de complicações: as arrítmicas e as cerebrovasculares.^{1,2} Complicações arrítmicas graves e ameaçadoras da vida são

consideradas extremamente raras.^{2,43} São, em sua maioria, secundárias aos efeitos da MSC sobre os nódulos sinusal e atrioventricular. A manobra pode provocar períodos prolongados de assistolia, interrompidos por batimentos de escape, que raramente degeneram para arritmias mais graves.⁴⁶

Complicações cerebrovasculares da MSC são muito temidas. O primeiro caso foi relatado por Weiss e Baker na década de 30.⁷ Nesse trabalho 15 pacientes foram submetidos à MSC e um tornou-se afásico.⁷ A segurança da MSC foi estabelecida em cinco grandes séries de casos, nas quais nenhuma complicação cardiológica relacionada ao procedimento foi observada.^{13,47,48,49,50} Nessas séries a incidência de complicações cerebrovasculares também foi pequena, variando de 0,17% a 0,9%.^{13,47,48,49,50}

A tabela 5 apresenta os resultados dos 5 principais trabalhos que descrevem as complicações da MSC e compara estes resultados àqueles verificados na primeira fase do presente estudo. Nesses estudos 11.213 pacientes foram submetidos a aproximadamente 43 mil MSC e somente 37 apresentaram complicações (3,3 complicações por 1000 pacientes). A incidência de complicações com sequelas foi ainda menor (0,74 complicações com sequelas por 1000 pacientes).

Tabela 5: Estudos realizados com o objetivo de avaliar a segurança da MSC

| Autor, ano, desenho do estudo | Técnica de realização da MSC e características da população estudada | Contra-indicações | Nº de pacientes | Incidência de complicações | Incidência de complicações com seqüelas |
|--|---|--|-----------------|----------------------------|---|
| Munro 1994 ⁴⁷ Retrospectivo | 5 s de MSC supina e ortostática, pacientes com síncope ou queda | Sopro carotídeo IAM recente arritmia ventr. maligna | 1600 pacientes | 4,4 / 1000 pacientes | 1,25 / 1000 pacientes |
| Davies 1998 ⁴⁸ Retrospectivo | 5 s de MSC supina e ortostática, pacientes com síncope queda ou tonteira | Sopro carotídeo IAM, AVC ou AIT nos últimos 6 meses | 4000 pacientes | 2,8 / 1000 pacientes | 0,5 / 1000 pacientes |
| Bexton 2000 ⁴⁹ Prospectivo | 5 s de MSC supina e ortostática, pacientes com síncope queda ou tonteira. Idade média 69 anos ^{\$} | Sopro carotídeo IAM, AVC ou AIT nos últimos 3 meses | 1000 pacientes | 9 / 1000 pacientes | 1 / 1000 pacientes |
| Puggioni 2000 ¹³ Retrospectivo | 10 s de MSC supina e ortostática, pacientes com síncope, idade média 63 anos | AVC prévio * | 1719 pacientes | 1,7 / 1000 pacientes | Zero |
| Walsh 2006 ⁵⁰ Retrospectivo | 5 s de MSC supina e ortostática pacientes com síncope ou queda, idade média 75 anos ^{\$} | Sopro carotídeo ou estenose >50% pelo Doppler IAM, AVC ou AIT nos últimos 3 meses | 2392 pacientes | 2,1 / 1000 pacientes | 1,3 / 1000 pacientes |
| Lacerda 2008 ⁴³ Prospectivo | 10 s de MSC supina, pacientes com síncope e voluntários assintomáticos. Idade média 65 anos | Sopro carotídeo ou estenose ≥50% pelo Doppler. IAM, AVC ou AIT nos últimos 3 meses | 502 pacientes | 4 / 1000 pacientes | 2 / 1000 pacientes |

As técnicas de realização da MSC preconizadas na diretriz de síncope da Sociedade Européia de Cardiologia³ são um pouco distintas daquelas propostas pelos autores suíços.² A mais recente diretriz de síncope da Sociedade Européia de Cardiologia veio acompanhada por um suplemento com instruções práticas para o manuseio desta condição.⁴ Este suplemento contém um tópico dedicado à técnica de realização da MSC.⁴ Neste documento a Sociedade Européia de Cardiologia aconselha que o procedimento seja realizado sob monitorização eletrocardiográfica, e com avaliação não invasiva da pressão arterial batimento a batimento.⁴ A Sociedade Européia de Cardiologia recomenda que o paciente seja posicionado com a face voltada para o lado contralateral àquele em que é realizada a massagem, que consiste na compressão manual do seio carotídeo com a polpa do 2º, 3º e 4º dedos sobre o ponto de maior amplitude do pulso carotídeo.⁴ De acordo com a Sociedade Européia de Cardiologia a massagem deve ser exercida com movimentos longitudinais para cima e para baixo da carótida, primeiramente do lado direito, e posteriormente do lado esquerdo por um período de 10 segundos.⁴ O tempo entre as massagens deve ser longo o suficiente para que a FC e a PA retornem ao nível basal.⁴ Após a realização das massagens na posição supina o procedimento deve ser repetido na posição ortostática, de modo que cada paciente deva ser submetido a até 4 massagens do seio carotídeo.⁴ Ressalta-se que o suplemento da Sociedade Européia de Cardiologia não especifica a necessidade de uma mesa de teste de inclinação para a realização da MSC na posição ortostática, não faz nenhum tipo de recomendação quanto a necessidade de desfibrilador no local onde é realizada a MSC, e também não adverte quanto a não oclusão mecânica do pulso carotídeo durante o procedimento.

Finalmente, não existem meios amplamente disponíveis para aferir a intensidade da pressão exercida pelo examinador sob o seio carotídeo. Muito provavelmente, a magnitude da resposta à MSC depende desta intensidade. Assim, ainda que a duração do procedimento

tenha sido padronizada, e ainda que o mesmo seja realizado na posição supina, e repetido na mesa do teste de inclinação com uma angulação igualmente padronizada, sempre haverá alguma variação na técnica de realização do mesmo. Em última análise, a magnitude da resposta à MSC é uma variável examinador dependente.

2.4 História natural dos pacientes com resposta cardioinibitória à MSC:

A história natural dos pacientes com resposta cardioinibitória à MSC ainda não está bem definida. A maioria dos estudos restringiu a análise a pacientes sintomáticos com episódios recorrentes de síncope ou queda inexplicada, e utilizou como desfecho a recorrência desses sintomas.^{51,52,53,54,55} Alguns dos estudos também relatam a mortalidade dos pacientes ao longo do seguimento, mas na maioria deles a história natural pode ter sido modificada pelo tratamento.^{51,52,53,54,55} Informações prognósticas de portadores assintomáticos da resposta cardioinibitória são mais escassas. A ocorrência de novos casos de síncope e a mortalidade desses indivíduos não é bem conhecida.

Um dos primeiros estudos a relatar a mortalidade de portadores da resposta cardioinibitória foi publicado em 1988 por Huang e cols.⁵⁶ Estes autores submeteram 76 pacientes com síncope inexplicada a 5 segundos de MSC na posição supina, imediatamente após a realização de um estudo eletrofisiológico. A idade média dos pacientes era de 59 anos e 73% da população era coronariopata.⁵⁶ A resposta cardioinibitória foi encontrada em 21 dos 76 pacientes (28%).⁵⁶ Nessa população o maior intervalo RR provocado pela MSC foi de 7,2 segundos.⁵⁶ Destaca-se que 17 dos 21 portadores da resposta cardioinibitória eram homens e que 11 destes 21 pacientes apresentavam estudo eletrofisiológico inteiramente normal.⁵⁶ Dez pacientes tinham algum grau de disfunção do nódulo sinusal ou algum grau de atraso na condução átrio-ventricular, mas em nenhum deles documentou-se doença do sistema de condução infra-His. Os 21 pacientes com a resposta cardioinibitória foram acompanhados ambulatorialmente, sendo que 13 deles foram submetidos a implante de

marca-passo antes da alta hospitalar.⁵⁶ Ao fim de 42 meses de seguimento nenhum dos 13 portadores de marca-passo teve recorrência de síncope.⁵⁶ Por outro lado, um dos 8 pacientes não submetidos a implante de marca-passo apresentou uma síncope 5 meses após a alta hospitalar.⁵⁶ Dois dos 21 pacientes faleceram durante o seguimento em virtude de causas não cardíacas.⁵⁶ Esta mortalidade, de aproximadamente 10% após 42 meses de seguimento, foi inferior a encontrada por Brignole e cols. que publicaram, em 1992, dois dos principais trabalhos a respeito da história natural dos portadores da SSC.^{53,54} O primeiro deles foi um estudo randomizado que avaliou a recorrência de sintomas em pacientes com episódios considerados graves de SSC.⁵³ O segundo é uma série de casos retrospectiva que descreve a mortalidade, a morbidade e a recorrência de sintomas em pacientes com SSC.⁵⁴ Ressalta-se que uma revisão destes dois trabalhos revela que parte dos resultados descritos nestes estudos é derivada de dados dos mesmos pacientes. No estudo randomizado foram recrutados pacientes com diagnóstico de SSC identificados em um hospital italiano no período de novembro de 1986 a maio de 1989.⁵³ Na série de casos, foram acompanhados portadores da SSC identificados no mesmo serviço no período compreendido entre os anos de 1982 e 1989.⁵⁴

O estudo randomizado recrutou 60 pacientes com SSC caracterizada pela presença de assistolia ≥ 3 segundos em resposta a 10 segundos de MSC nas posições supina e ortostática.⁵³ Para serem incluídos no estudo era necessário que os pacientes não estivessem em uso de drogas cronotrópicas negativas, que a resposta cardioinibitória dos mesmos fosse reproduzida em uma segunda ocasião, e que os sintomas espontâneos fossem mimetizados.⁵³ Além desses critérios de inclusão, era necessário que os pacientes fossem caracterizados como portadores de síncope com trauma, ou caracterizados como portadores de episódios recorrentes de síncope/pré-síncope que interferissem na vida cotidiana, ou que, de acordo com o julgamento dos investigadores os colocasse sob risco futuro de trauma ou morte

súbita.⁵³ O uso subsequente de drogas cronotrópicas negativas foi desaconselhado em todos os 60 pacientes. Trinta e dois indivíduos foram randomizados para implante de marca-passo (18 VVI e 14 DDD), e 28 não foram tratados.⁵³ No momento da randomização todos receberam um caderno no qual deveriam sinalizar diariamente a presença de síncope e de outros sintomas como pré-síncope, tonteira, turvação visual, fraqueza ou confusão súbitas. Estes diários foram entregues para os investigadores do estudo 1 mês, 2 meses, 4 meses e de 6 em 6 meses a partir da data da randomização. Nestas datas todos os pacientes foram submetidos a novo exame clínico. Após 34 ± 10 meses de seguimento, 16 dos 28 pacientes (57%) não tratados tiveram recorrência de síncope, sendo este número significativamente superior ao observado nos pacientes submetidos a implante de marca-passo.⁵³ Três dos 32 pacientes (9%) submetidos a implante de marca-passo apresentaram recorrência de síncope ao longo do seguimento.⁵³ Destaca-se que 9 dos 60 pacientes (15%) faleceram durante o seguimento.⁵³ Quatro destas mortes ocorreram entre os 32 pacientes randomizados para implante de marca-passo e 5 delas ocorreram entre os 28 pacientes não tratados (12,5% x 17,8%; p valor não significativo). Duas das 5 mortes ocorridas nos pacientes não tratados foram atribuídas a causas não cardiovasculares, duas a causas cardiovasculares não súbitas e uma a morte súbita.⁵³ Os autores também relataram a ocorrência de eventos cardiovasculares relevantes nos 2 grupos. Durante o seguimento novos acidentes vasculares cerebrais foram observados em 5 pacientes randomizados para implante de marca-passo e em 5 dos indivíduos não tratados. Infarto agudo do miocárdio foi observado em 1 paciente randomizado para marca-passo e em 4 dos não tratados. Finalmente, episódios de taquicardia ventricular sustentada foram observados em um dos pacientes não tratados.⁵³

Este estudo é considerado um marco no entendimento da SSC. Antes da sua publicação, estudos de pacientes não tratados demonstravam uma evolução mais benigna, com recorrência de síncope em menos de 25% dos pacientes.^{51,52,56} No entanto, é preciso

considerar que os pacientes randomizados por Brignole e cols. foram altamente selecionados.⁵³ Possivelmente, a população deste estudo tinha uma forma mais grave de SSC com sintomas muito frequentes o que justifica a evolução menos “benigna”. Destaca-se ainda que um percentual significativo dos pacientes idosos com síncope apresenta amnésia para o evento sincopal,¹² e que por este motivo o método utilizado pelos examinadores com anotações dos sintomas em um caderno possa não ser o ideal para caracterizar a recorrência de síncope.

O segundo estudo, publicado em 1992 pelo mesmo grupo de autores italianos, é uma série de casos retrospectiva na qual foram identificados 312 pacientes com SSC.⁵⁴ Duzentos e sessenta e dois foram acompanhados por no mínimo 2 e no máximo 8 anos.⁵⁴ Cinquenta e três pacientes (20%) eram portadores da resposta cardioinibitória pura, 123 (47%) apresentavam uma resposta mista à MSC, e 86 pacientes (33%) apresentavam resposta vasodepressora isolada.⁵⁴ Esses 262 pacientes portadores da SSC foram pareados por sexo e faixa etária com 55 pacientes com síncope inexplicada e sem resposta anormal a MSC. O número de episódios prévios de síncope era maior nos pacientes sem SSC do que naqueles com SSC, sendo que estes últimos tinham maior prevalência de cardiomegalia que os demais.⁵⁴ Aproximadamente 1/3 dos 262 pacientes portadores da SSC (85 indivíduos) foi submetido a implante de marca-passo, enquanto 112 receberam orientações quanto a medidas como o uso de meias elásticas, o estímulo a ingestão hídrica e salina e a suspensão ou redução nas doses de drogas vasodilatadoras e cronotrópicas negativas.⁵⁴ Os 65 pacientes restantes não foram tratados e não receberam nenhum tipo de orientação visando prevenir recorrência de síncope. O seguimento médio dos 262 portadores da SSC foi de 44 ± 24 meses. Trinta por cento deles (78 indivíduos) faleceram durante o seguimento – mortalidade de 7,3/100 pacientes.ano.⁵⁴ Os 55 pacientes com síncope inexplicada e sem SSC foram seguidos por 55 ± 25 meses, 27% deles (15 indivíduos) faleceram durante o seguimento

(mortalidade de 5,8/100 pacientes.ano).⁵⁴ A sobrevida dos pacientes com SSC no 1º, 3º, 5º, e 7º ano de seguimento foi de respectivamente 92, 80, 66 e 53%.⁵⁴ Nos mesmos intervalos de seguimento os pacientes sem SSC tiveram uma sobrevida de 85, 80, 73 e 69%.⁵⁴ Esta diferença numérica entre a sobrevida dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória não foi estatisticamente significativa (p valor: 0,62 – teste log-rank).⁵⁴

Em um estudo mais atual, Lagi e cols. recrutaram 55 portadores de marca-passo recentemente implantados em virtude do diagnóstico de SSC.⁵⁷ A idade média da população era de 73 anos e variava de 65 a 88 anos. Cinquenta e três dos 55 foram acompanhados por 5 a 7 anos. No fim deste período foram constatadas 7 mortes (18%).⁵⁷

Destaca-se que, com exceção do estudo de Huang e cols.,⁵⁶ todos os demais estudos de sobrevida na HSC foram realizados no continente Europeu e que, em um percentual significativo dos pacientes avaliados, a história natural da HSC pode ter sido modificada pelo implante de marca-passo.^{51,52,53,54,55,57}

Assim, 86 anos após a descrição inicial de Roskam,⁶ e mais de 10 anos após a publicação do primeiro estudo que avaliou a prevalência da resposta cardionibitória à MSC no Brasil,⁴² ainda existe controvérsia sobre o significado clínico desse achado. Essa controvérsia motivou a publicação de um artigo intitulado *The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive?*²⁴ Nesse artigo, publicado em 2010, alguns dos maiores especialistas europeus propõem uma nova definição para a HSC. Fundamentando-se em conhecimentos fisiopatológicos e epidemiológicos sugerem que a resposta cardioinibitória passe a ser considerada patológica quando a MSC provoca assistolia maior ou igual a 6 segundos.²⁴ Apesar da opinião desses autores, a mais recente diretriz de síncope da Sociedade Européia de Cardiologia, publicada em 2018, reafirma a definição de uma resposta anormal a MSC caracterizada pela presença de uma assistolia ≥ 3 segundos e ou uma queda da PA sistólica ≥ 50 mmHg e enfatiza que a SSC deve ser

diagnosticada pelo chamado "método de sintomas" que requer a reprodução dos sintomas espontâneos (síncope ou pré-síncope) associados a presença da resposta cardioinibitória ou vasodepressora.³ Destaca-se que apesar de não ter modificado sua definição, a Sociedade Européia de Cardiologia reconhece que a maioria dos pacientes com SSC diagnosticados pelo método de sintomas apresentam períodos de assistolia superiores a 6 segundos.³

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário:

- Avaliar a mortalidade por todas as causas de um grupo de pacientes portadores da resposta cardioinibitória à MSC.

3.2 Objetivos secundários:

- Comparar a mortalidade por todas as causas, a mortalidade por doenças do aparelho circulatório, a mortalidade por doença isquêmica do coração e a mortalidade relacionada ao trauma do grupo de pacientes portadores da resposta cardioinibitória à MSC com a de um grupo de pacientes sem resposta cardioinibitória.
- Descrever a prevalência da resposta cardioinibitória à MSC utilizando uma definição alternativa que considera como anormal a presença de períodos de assistolia ≥ 6 segundos.
- Descrever a mortalidade por todas as causas dos pacientes portadores da resposta cardioinibitória utilizando uma definição alternativa que considera como anormal a presença de períodos de assistolia ≥ 6 segundos.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho e casuística:

Estudo observacional longitudinal com seguimento máximo de 11,6 anos. Participaram da primeira fase desse estudo, realizada no ano de 2006, homens e mulheres com idade ≥ 50 anos, encaminhados ao setor de cardiologia do ambulatório de um hospital público de nível terciário para registro de ECG precedendo consulta cardiológica de rotina, e pacientes que, por solicitação de médicos de outras especialidades (clínicas ou cirúrgicas) foram encaminhados para realização de ECG.

Antes da realização do ECG, os indivíduos eram atendidos em um posto de enfermagem onde eram confeccionadas guias de atendimento. As guias dos pacientes com idade ≥ 50 anos foram separadas e ordenadas por ordem de chegada. Os pacientes com guias de atendimento de número múltiplo de 3 foram incluídos no estudo.

Nessa primeira fase do estudo foram excluídos os pacientes que se negaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Também foram excluídos indivíduos nos quais não era possível realizar a MSC devido a grande obesidade, a feridas no pescoço, e a presença de traqueostomia. Pacientes com demência, portadores de sopro carotídeo ou de Eco-Doppler de carótidas com obstrução de pelo menos 50% da luz do vaso, bem como indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos últimos 3 meses, portadores de marca-passo definitivo e pacientes com histórico de arritmia ventricular complexa foram igualmente excluídos.

Dessa forma, 502 pacientes com idade ≥ 50 anos foram selecionados de uma amostra inicial de 1686 indivíduos. Destaca-se que nessa fase inicial do estudo não houve nenhuma indicação de implante de dispositivos de estimulação cardíaca artificial.

4.2 Técnica de realização da massagem do seio carotídeo:

A MSC foi realizada no ambulatório de cardiologia, em ambiente com acesso imediato

a desfibrilador cardíaco, marca-passo transcutâneo e todo o material necessário para a realização de ressuscitação cardiopulmonar. Em todos os casos o autor do trabalho foi o responsável por esclarecer os pacientes sobre a metodologia e os riscos do procedimento e foi o responsável pela realização da MSC.

A MSC foi realizada apenas na posição supina, primeiramente do lado direito. Exerceu-se uma pressão com movimentos longitudinais no ponto onde é palpada a máxima impulsão do pulso carotídeo, imediatamente acima da cartilagem tireoide e abaixo do ângulo da mandíbula, por um período de 10 segundos. Nos casos sem complicação imediata, o procedimento foi repetido após 1 minuto do lado esquerdo. As alterações da frequência e do ritmo cardíaco provocadas pela MSC foram registradas em um eletrocardiógrafo Cardiofax modelo 9010B, a uma velocidade de 25 mm/s.

Após o término da MSC todos os indivíduos foram questionados sobre a presença de sintomas durante a mesma.

O maior intervalo RR provocado pela MSC foi medido com auxílio de régua, lupa e compasso com uma precisão de 20 ms. Os pacientes com resposta cardioinibitória receberam informações a respeito do significado potencial deste achado.

4.3 Definição de portadores da resposta cardioinibitória:

Foram considerados portadores de resposta cardioinibitória todos os pacientes nos quais a MSC provocou o aparecimento de assistolia ≥ 3 segundos, independentemente do comportamento da pressão arterial e da presença de sintomas.

4.4 Outras definições empregadas na primeira fase do estudo:

* Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Foram considerados hipertensos todos os pacientes com diagnóstico de HAS (comprovado por laudo médico), e aqueles com história de HAS (sem comprovação mediante laudo) que se encontravam em uso de medicação anti-hipertensiva. O valor da PA aferido antes da realização da MSC não foi utilizado com o

objetivo de se estabelecer o diagnóstico de HAS.

* **Diabete Melito (DM):** Consideraram-se diabéticos todos os pacientes com diagnóstico de DM (comprovado por laudo médico ou por resultado de exame laboratorial com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl), e aqueles com história de DM (sem comprovação mediante laudo) que encontravam-se em uso de medicação hipoglicemiante.

* **Dislipidemia:** Foram considerados dislipidêmicos os pacientes com história de dislipidemia (documentada por laudo médico ou por exames laboratoriais com dosagem de colesterol ou triglicerídeos acima dos valores preconizados pela diretriz de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia) e aqueles que, independentemente dessa história, estivessem em uso de medicação hipolipemiante.

* **Tabagismo:** Foi considerado tabagista todo paciente que tenha fumado cigarro, cachimbo ou charuto nos últimos 6 meses anteriores a data de realização da MSC.

* **História de infarto do miocárdio:** Foram considerados portadores de infarto prévio todos os pacientes com história clínica compatível com esse diagnóstico. Quando disponíveis, os resultados dos exames complementares também foram utilizados no diagnóstico de infarto prévio (ECG com zona inativa, ecocardiograma com área acinética, cintilografia com defeito de captação fixo ou cateterismo cardíaco com área acinética ou oclusão vascular).

* **Aterosclerose:** Foi considerado portador de aterosclerose todo o paciente com diagnóstico de coronariopatia, doença cerebrovascular ou vascular periférica. O diagnóstico de coronariopatia foi realizado pelo autor do estudo com base nas informações coletadas durante a anamnese (história clínica compatível com o diagnóstico de infarto prévio, história de angina de peito típica, história de revascularização miocárdica). Quando disponíveis, os resultados dos exames complementares também foram utilizados para o diagnóstico de doença coronariana (ECG com zona inativa ou com alteração definitivamente isquêmica, teste ergométrico com alterações compatíveis com a presença de isquemia miocárdica, cintilografia

miocárdica com achados indicativos da presença de isquemia ou fibrose miocárdica, ecocardiograma com disfunção contrátil segmentar ou coronariografia com estenose $\geq 50\%$). O diagnóstico de doença cerebrovascular foi realizado com base na história de AVC ou AIT. O diagnóstico de doença vascular periférica foi realizado com base na história de claudicação intermitente de membros inferiores ou de dor isquêmica de repouso, quando associados à presença de sinais clínicos de insuficiência arterial periférica.

* Cardiopatia estrutural: Considerou-se como portador de cardiopatia estrutural todo paciente com diagnóstico de coronariopatia, ou de outras cardiopatias, ou aquele em que o ECG de base demonstrasse hipertrofia ventricular esquerda, ou bloqueio de ramo esquerdo, ou bloqueio atrioventricular, ou presença de zona inativa ou alterações isquêmicas.

* Síncope ou queda de origem inexplicada: A história de síncope ou queda e a determinação da data em que ocorreram foram caracterizadas pela anamnese. Nos casos em que o investigador julgou necessário, familiares dos voluntários foram questionados sobre a data dos sintomas e as circunstâncias em que eles ocorreram. A síncope foi definida como uma perda abrupta e autolimitada da consciência, associada a perda do tônus postural e causada por uma hipoperfusão cerebral transitória. Esse sintoma ocorre de maneira repentina e tem uma duração de poucos segundos a minutos. A recuperação dos sentidos ocorre de forma espontânea e completa. Indivíduos com história sugestiva de síncope de origem reflexa (situacional, vasovagal ou relacionada à hipotensão postural) foram considerados portadores de síncope inexplicada. Pacientes com história de perda da consciência claramente relacionada à presença de bradiarritmias, taquiarritmias, IAM, estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica não foram considerados portadores de síncope de origem inexplicada. Utilizou-se a definição de queda não acidental adotada pelo estudo *Safe-Pace*.⁵⁸ Esse trabalho considerou queda toda situação na qual o indivíduo é levado a um nível inferior ou ao chão sem que uma situação acidental (tropeço, empurrão) ou condição clínica (crise convulsiva,

AVC, abuso de álcool, hipotensão ortostática, arritmia) pudesse ser responsabilizada. Pacientes com mais de 3 quedas no último ano também foram tidos como portadores de queda inexplicada, ainda que apresentassem história de uma causa acidental para esses episódios.

* Uso de medicamentos de ação cronotrópica negativa: Foi considerado usuário de medicação cronotrópica negativa todo paciente que fez uso de verapamil, diltiazem, digoxina, amiodarona, β -bloqueadores e ivabradina no dia da MSC, ou que tenha feito uso de um destes medicamentos há menos de 5 meias-vidas.

4.5 Segunda fase do estudo:

Na segunda fase do presente estudo, os 502 pacientes submetidos à MSC em 2006 foram divididos em grupos. O primeiro composto pelos 52 portadores da resposta cardioinibitória e o segundo composto pelos 450 pacientes sem resposta cardioinibitória. A sobrevida de ambos os grupos foi avaliada através de seguimento ativo (avaliações rotineiras pelos médicos do ambulatório de cardiologia e contato telefônico com o investigador principal após o fim do seguimento). Nos pacientes sem seguimento ativo a sobrevida foi estabelecida através de pesquisa no banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SIM SES-RJ). Para estabelecer se pacientes sem seguimento ativo foram submetidos a implante de marca-passo durante o seguimento obteve-se acesso a base de dados de autorizações de internação hospitalar (AIH) pagas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesta base de dados foram identificados os pacientes submetidos a implante de marca-passos, cardiodesfibriladores e ressinchronizadores pagos pelo SUS no Estado do Rio de Janeiro.

O pareamento entre os pacientes do estudo e os pacientes presentes no banco de dados do SIM SES-RJ e nas base de dados de AIH foi realizado manualmente. O autor desta tese pesquisou por pares com coincidência de nome e sobrenome. Nesta pesquisa foram utilizadas variações fonéticas/gramaticais dos nomes (exemplo: Filipe e Felipe; Lourdes e Lurdes; Sousa

e Souza; Wilson, Hilson, Uilson e Ilson) com o objetivo de aumentar a sensibilidade para detecção dos pares. A presença de pares verdadeiros foi confirmada utilizando-se as datas de nascimento, os nomes do meio, os nomes da mãe e do pai e o endereço dos pacientes.

Em todos os casos foi considerado como causa básica dos óbitos aquela descrita no banco de dados do SIM SES-RJ. Foram consideradas mortes por doenças do aparelho circulatório aquelas registradas no capítulo IX da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), por doença isquêmica do coração os códigos I20–I25 da CID-10 e a mortalidade relacionada ao trauma os códigos S00–T14, T66–T98, V01–V29, V80–V94, V98–W19, W65–W74, Y85–Y89 da CID-10.

4.6 Análise estatística:

Os dados foram analisados com o auxílio do *software* R Core Team (2018). O teste de Shapiro-Wilk foi empregado para verificar a normalidade dos dados. Variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas sob a forma de média e desvio padrão, sendo as diferenças entre os grupos comparadas pelo teste-t de *Student* não pareado. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se os testes do χ^2 ou o teste exato de Fisher bicaudal. As variáveis com P menor que 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas.

Foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Na construção destas curvas considerou-se como data de início do seguimento o dia em que os pacientes foram submetidos à MSC e como data da última censura o dia 31 de dezembro de 2017. Na comparação entre as curvas de sobrevida utilizou-se o teste log-rank.

A regressão de Cox foi utilizada para a análise de uma eventual relação entre a presença de resposta cardioinibitória à MSC e a mortalidade total. Dois modelos foram criados. O primeiro ajustado por sexo, idade e presença de aterosclerose. O segundo com ajustes adicionais para história de tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia.

4.7 Aspectos bioéticos:

A primeira fase do estudo e o termo de consentimento informado, livre e esclarecido foram aprovados no dia 7 de abril de 2006 pelo Comitê de Ética em Pesquisa local. A segunda fase foi aprovada pelo mesmo comitê de ética em pesquisa (protocolo número: 2.383.341 de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Resolução 466/2012.

4.8 Conflito de interesse:

O pesquisador responsável pela coleta dos dados, coordenador e autor desta tese não foi subvencionado. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte do autor ou dos seus orientadores no implante de marca-passo definitivo nos pacientes portadores de resposta cardioinibitória à MSC.

5. RESULTADOS

5.1 Características da população e resultados da MSC:

Durante o período de recrutamento 1686 indivíduos com idade ≥ 50 anos realizaram ECG no ambulatório. Aqueles com fichas com número múltiplo de 3 foram selecionados aleatoriamente. Dessa forma, 562 pessoas foram entrevistadas. Sessenta pacientes foram excluídos do estudo. Vinte e seis por não consentirem com a participação e 34 porque apresentavam critérios de exclusão, sendo que em 27 indivíduos o critério de exclusão estava relacionado à segurança da MSC (quadro 1).

Quadro 1: Seleção dos 502 pacientes submetidos à MSC

1686 indivíduos com idade ≥ 50 anos realizaram ECG no ambulatório

562 Pacientes selecionados aleatoriamente:

60 pacientes (10,6%) foram excluídos do estudo:

→ 26 pacientes (4,6%) não deram consentimento.

→ 34 pacientes (6%) apresentavam outros critérios de exclusão:

Em 27 o critério de exclusão estava relacionado aos riscos da MSC:

9 pacientes com história de AVC ou AIT há menos de 3 meses.

8 pacientes com sopro carotídeo.

3 pacientes com obstrução carotídea $\geq 50\%$ detectada em Doppler de carótidas prévio.

4 pacientes com história de IAM há menos de 3 meses.

1 paciente com dissecção crônica da aorta ascendente.

1 paciente apresentava IVE e estava ortopneico.

1 paciente não se submeteu a massagem a pedido de seu médico que considerou o procedimento de risco

Em 7 o critério de exclusão não estava relacionado aos riscos da MSC:

3 pacientes portadores de marca-passo.

2 pacientes com demência.

1 paciente com ferida no pescoço.

1 paciente com traqueostomia.

MSC: Massagem do seio carotídeo; AVC: Acidente vascular cerebral; AIT: Ataque isquêmico transitório; IAM: Infarto agudo do miocárdio; IVE: Insuficiência ventricular esquerda

Na primeira fase do estudo 52 portadores da resposta cardioinibitória foram identificados em meio aos 502 pacientes submetidos à MSC (quadro 2).

Quadro 2: Prevalência da resposta cardioinibitória

| |
|---|
| 52 indivíduos com resposta cardioinibitória (prevalência: 10,4%; IC95%: 7,7% - 13%) |
| 34 pacientes (65,4%) com resposta cardioinibitória somente durante a MSCD |
| 9 pacientes (17,3%) com resposta cardioinibitória somente durante a MSCE |
| 9 pacientes (17,3%) com resposta cardioinibitória durante a MSCD e a MSCE |

MSCD: Massagem do seio carotídeo direito; MSCE: Massagem do seio carotídeo esquerdo

Trinta e quatro indivíduos (6,8%) apresentaram sintomas durante a MSC. Em 29 os sintomas se associaram à presença de resposta cardioinibitória. Em 4 dos 5 pacientes sem resposta cardioinibitória documentou-se a presença de pausas sinusais prolongadas (≥ 3 segundos) ou bloqueios atrioventriculares avançados sem assistolia concomitante, e em um desses 5 conseguiu-se detectar uma queda expressiva da pressão arterial que não foi acompanhada por alteração do ritmo cardíaco. Os sintomas mais frequentes foram turvação ou escurecimento visual, tonteira e sensação de desfalecimento, presentes em 70% dos indivíduos sintomáticos.

A MSCD provocou um maior prolongamento dos intervalos RR do que a MSCE. Esse comportamento foi observado nos homens e nas mulheres. (tabela 6, figura 3)

Tabela 6: Maior intervalo RR provocado pela MSC na população geral, nos homens e nas mulheres

| | População geral | | Sexo masculino | | Sexo feminino | |
|---------------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|---------------|------|
| | MSCD | MSCE | MSCD | MSCE | MSCD | MSCE |
| Nº de pacientes | 502 | 501 ⁺ | 259 | 258 ⁺ | 243 | 243 |
| Valor médio [#] | 1550 | 1264 | 1787 | 1397 | 1298 | 1122 |
| Desv. Padrão [#] | 1254 | 796 | 1503 | 1130 | 851 | 529 |
| Valor min. [#] | 500 | 500 | 560 | 600 | 500 | 500 |
| Valor max. [#] | 10280 | 8700 | 10280 | 8700 | 6480 | 5500 |
| Percentil 25 [#] | 995 | 900 | 1060 | 860 | 900 | 880 |
| Mediana [#] | 1200 | 1080 | 1300 | 1130 | 1100 | 1000 |
| Percentil 75 [#] | 1500 | 1300 | 1680 | 1400 | 1360 | 1220 |
| Percentil 95 [#] | 4482 | 2418 | 5400 | 3325 | 2672 | 1836 |

MSCD: Massagem do seio carotídeo direito. MSCE: Massagem do seio carotídeo esquerdo.

[#] Valores em milissegundos. + A MSCE não foi realizada em 1 paciente do sexo masculino.

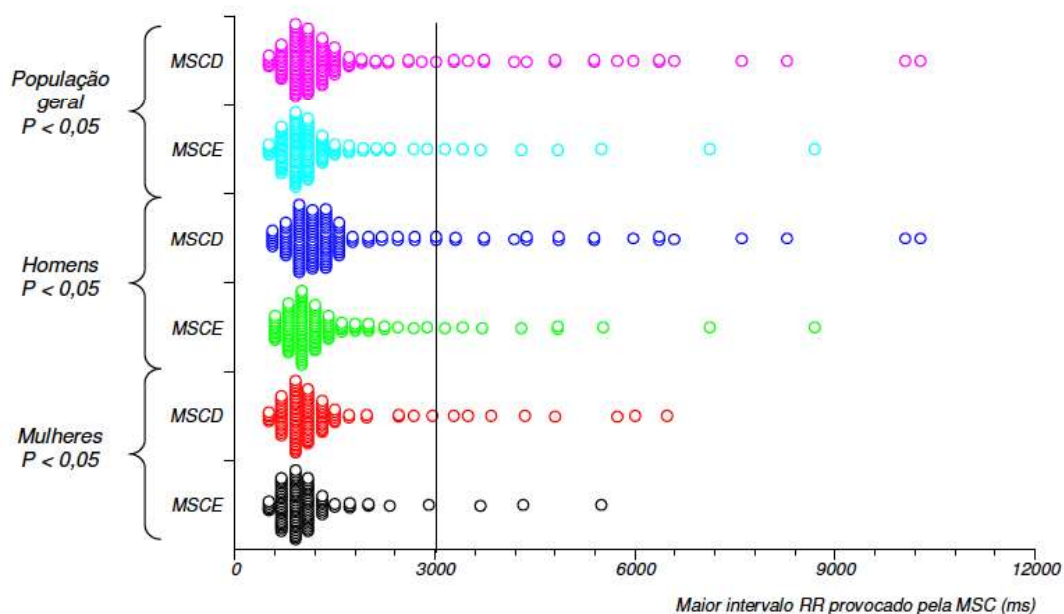


Figura 3: Maior intervalo RR provocado pela MSC na população geral, nos homens, e nas mulheres. MSCD: Massagem do seio carotídeo direito. MSCE: Massagem do seio carotídeo esquerdo. Cada círculo representa 1 paciente.

Sete dos 52 pacientes apresentavam história de síncope e 40 eram usuários de medicação cronotrópica negativa. Estes 52 pacientes foram aconselhados a evitar a estimulação inadvertida do seio carotídeo, e em 12 deles a dose da medicação cronotrópica negativa foi reduzida. Nesta primeira fase do estudo nenhum indivíduo foi submetido à implante de marca-passo definitivo.

As características dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória à MSC encontram-se descritas na tabela 7. Houve um claro predomínio do sexo masculino entre os portadores da resposta cardioinibitória. Neste grupo de pacientes a prevalência de cardiopatia estrutural e de doença aterosclerótica também foi significativamente maior do que nos pacientes sem resposta cardioinibitória.

Tabela 7: Características dos portadores e dos não portadores da RCI à MSC

| | 42 pacientes sem seguimento (RCI ausente) | 408 pacientes RCI ausente | 52 pacientes com RCI | 52 com RCI x 408 RCI ausente Valor P, OR (IC 95%) |
|--|---|------------------------------|-------------------------|---|
| Sexo - masculino | 14/42 (33,3%) | 206/408 (50,5%) | 39/52 (75,0%) | 0,001 OR: 2,94 (1,52-5,67) |
| Idade (média ± DP) | 65,4 ± 10,4 | 64,93 ± 9,74 | 66,31 ± 8,15 | 0,33 |
| Idade ≥ 65 anos | 20/42 (47,6%) | 203/408 (49,8%) | 31/52 (59,6%) | 0,18 |
| FC antes MSC (média ± DP) | 68,6 ± 13,6 | 68,7 ± 14,19 | 62,4 ± 15,6 | 0,003 |
| Síncope ou queda inexplicada no ano que precedeu a MSC | 8/42 (19,0%) | 56/408 (13,7%) | 7/52 (13,5%) | 0,95 |
| Cardiopatía estrutural | 19/42 (45,2%) | 277/408 (67,9%) | 46/52 (88,5,0%) | 0,002 OR: 3,62 (1,51-8,70) |
| Aterosclerose | 18/42 (42,8%) | 198/408 (48,5%) | 37/52 (71,2%) | 0,002 OR: 2,61 (1,39-4,91) |
| História de IAM | 10/42 (23,8%) | 128/408 (31,4%) | 28/52 (53,8%) | 0,001 OR: 2,55 (1,42-4,58) |
| Revascularização miocárdica prévia | 5/42 (11,9%) | 88/408 (21,6%) | 20/52 (38,5%) | 0,007 OR: 2,27 (1,23-4,17) |
| Passado de cirurgia de revascularização miocárdica | 2/42 (4,8%) | 58/408 (14,2%) | 16/52 (30,8%) | 0,002 OR: 2,68 (1,40-5,14) |
| Passado de ICP | 3/42 (7,1%) | 30/408 (7,4%) | 4/52 (7,7%) | 0,93 |
| Fibrilação atrial | 2/42 (4,8%) | 20/408 (4,9%) | 2/52 (3,8%) | 0,73 |
| ECG normal | 13/42 (31%) | 112/408 (27,5%) | 8/52 (15,4%) | 0,06 |
| Uso de drogas cronotrópicas negativas | 28/42 (66,6%) | 235/408 (57,6%) | 40/52 (76,9%) | 0,007 OR: 2,45 (1,25-4,18) |
| Hipertensão | 29/42 (23,8%) | 311/408 (76,2%) | 40/52 (76,9%) | 0,91 |
| Diabetes | 10/42 (26,2%) | 93/408 (22,8%) | 14/52 (26,9%) | 0,51 |
| Dislipidemia | 20/42 (47,6%) | 215/408 (52,7%) | 35/52 (67,3%) | 0,046 OR: 1,84 (1,00-3,40) |
| Tabagismo | 7/42 (16,7%) | 41/408 (10%) | 10/52 (19,2%) | 0,047 OR: 2,13 (0,99-4,56) |

RCI = Resposta cardioinibitória; MSC = Massagem do seio carotídeo; OR = *Odds ratio*; FC = Frequência cardíaca; IAM = Infarto agudo do miocárdio; ICP = Intervenção coronária percutânea

5.2 Seguimento dos 52 portadores da resposta cardioinibitória à MSC:

Vinte sete pacientes com resposta cardioinibitória foram acompanhados ativamente. No final do seguimento nenhum deles havia sido submetido a implante de marca-passo, 19 encontravam-se vivos e 8 tinham falecido. As informações de seguimento dos 25 pacientes sem acompanhamento ativo foram recuperadas nos bancos de dados do SIM SES-RJ e na base de dados de AIH, sendo que 21 pacientes encontravam-se mortos e 4 vivos. Até o dia 31 de dezembro de 2017, nenhum destes 25 pacientes foi submetido à implante de marca-passo definitivo. Assim, no total, 29 dos 52 (55,8%) portadores da resposta cardioinibitória à MSC faleceram ao longo do seguimento (seguimento máximo: 11,6 anos). Figura 4.

No final do seguimento, a taxa de mortalidade dos 7 pacientes com resposta cardioinibitória à MSC e passado de síncope foi de 57,1%. Essa mortalidade foi muito semelhante àquela observada nos 45 pacientes com resposta cardioinibitória que não apresentavam antecedentes desse sintoma (55,5%).

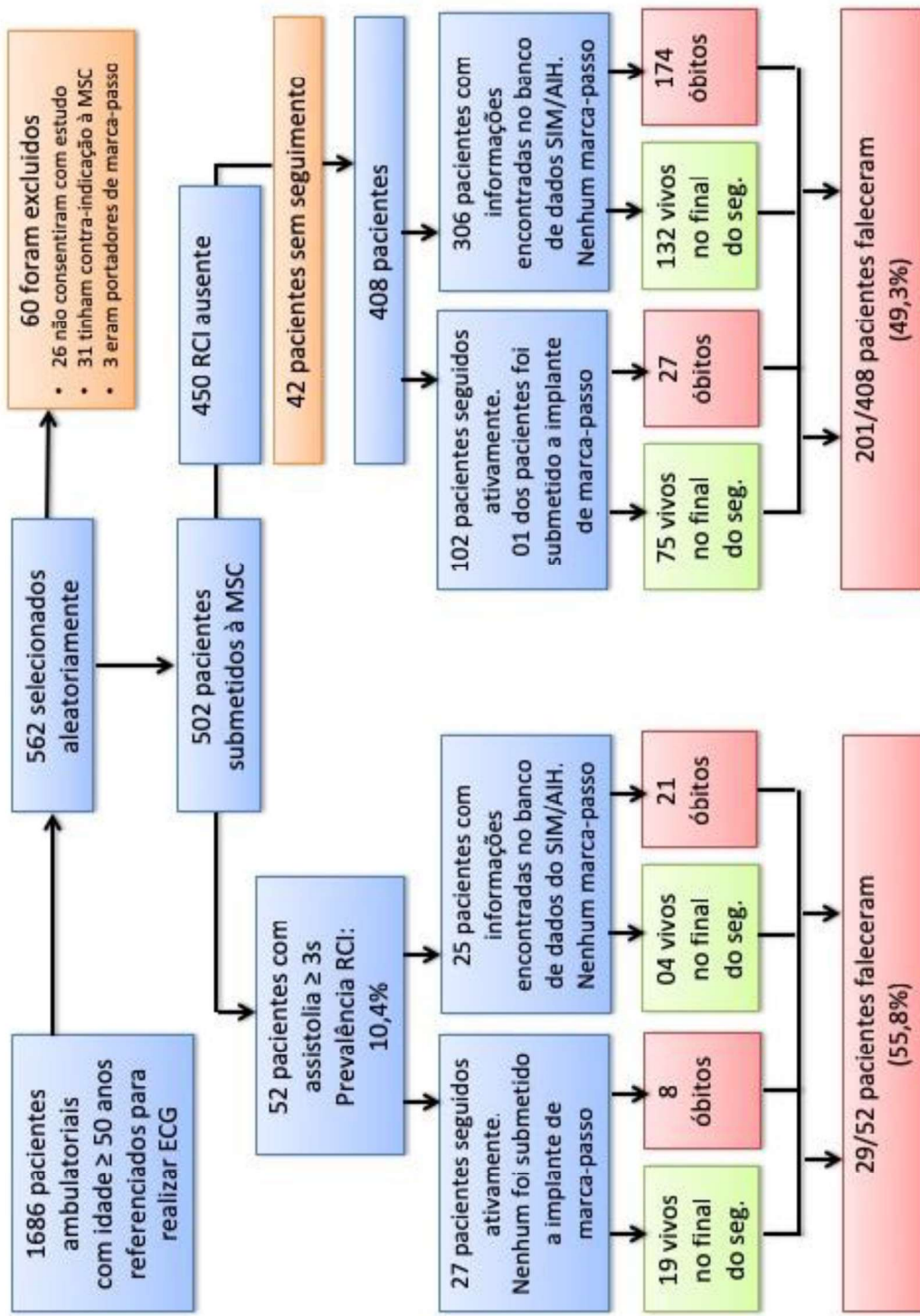


Figura 4: Desenho e resultados

MSC: Massagem do seio carotídeo; RCI: Resposta cardioinibitória; seg.: Seguimento

5.3 Seguimento dos pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC:

Nenhuma informação de seguimento foi encontrada a respeito de 42 dos 450 pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC. Cento e dois dos 450 pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC foram acompanhados ativamente e informações sobre os 306 indivíduos restantes foram recuperadas nas bases de dados do SIM SES-RJ e de AIH. No total, 201 dos 408 (49,3%) pacientes sem resposta cardioinibitória encontravam-se mortos no último dia de seguimento, sendo que nenhum destes 201 indivíduos tinha sido submetido a implante de marca-passo. Um dos 207 que se encontravam vivos no final do seguimento havia sido submetido a implante de marca-passo indicado em razão de bloqueio atrioventricular total de etiologia degenerativa.

5.4 Comparação de desfechos nos grupos de pacientes com e sem resposta cardioinibitória à MSC:

A figura 4 sintetiza o desenho e os resultados do estudo. A tabela 8 compara a taxa de mortalidade por todas as causas, as taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e por doença isquêmica do coração, e a taxa de mortalidade relacionada ao trauma das coortes com e sem resposta cardioinibitória. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre essas taxas de mortalidade nas duas coortes de pacientes.

Tabela 8: Mortalidade no final do seguimento dos portadores e dos não portadores da resposta cardioinibitória à MSC

| | RCI presente N= 52 | RCI ausente N=408 | Valor p |
|---|-----------------------|----------------------|---------|
| Número de óbitos e taxa de mortalidade por todas as causas | 29/52 (55,8%) | 201/408 (49,3%) | 0,38 |
| Número de óbitos e taxa de mortalidade por doenças do aparelho circulatório | 11/52 (21,2%) | 76/408 (18,6%) | 0,66 |
| Número de óbitos e taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração | 7/52 (13,5%) | 32/408 (7,8%) | 0,17 |
| Número de óbitos e taxa de mortalidade relacionada ao trauma | 0/52 (0,0%) | 3/408 (0,7%) | 1,00 |

RCI = Resposta cardioinibitória; MSC = Massagem do seio carotídeo;

As curvas de sobrevida encontram-se apresentadas na figura 5. A mortalidade total ao fim de 5 anos e ao fim de 10 anos de seguimento da coorte de portadores da resposta cardioinibitória à MSC foi de 21,1% e de 51,9%. A sobrevida mediana desta coorte foi de 10,0 anos (IC95%: 7,4 – 12,6 anos). Não foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida das coortes de pacientes com e sem resposta cardioinibitória.

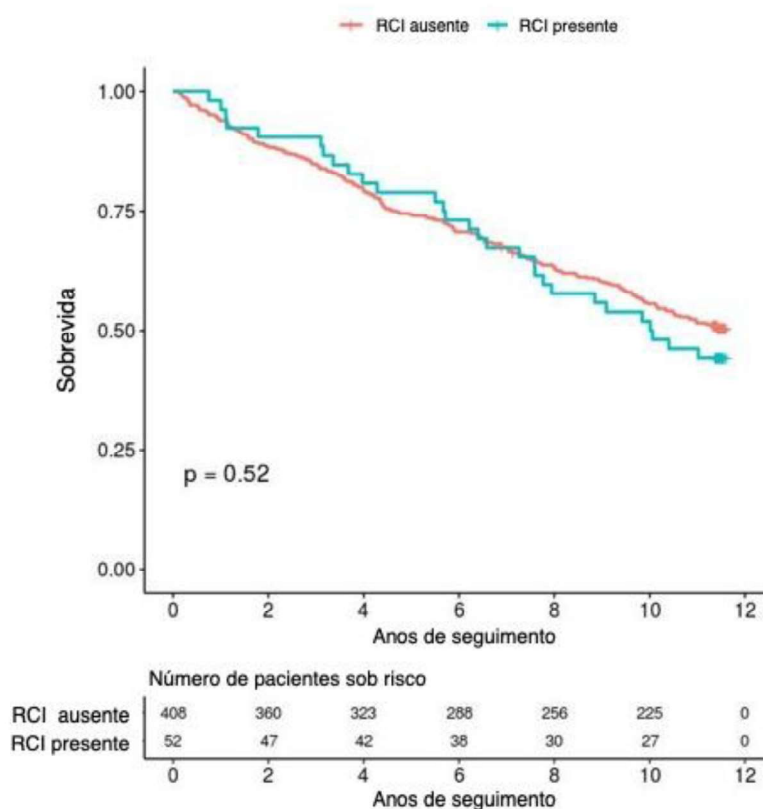


Figura 5: Curvas de sobrevida dos portadores (em azul) e dos não portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo (em vermelho).

RCI: Resposta cardioinibitória

Nos modelos de regressão de Cox nenhuma relação entre a presença de resposta cardioinibitória à MSC e a mortalidade foi detectada. Nessa análise a idade no momento da MSC, as histórias de diabetes, de dislipidemia, de tabagismo e a presença de doença aterosclerótica associaram-se a uma maior mortalidade por todas as causas. (Tabela 9)

Tabela 9: Relação entre a presença de RCI à MSC e a mortalidade por todas as causas - resultados da regressão de Cox

| | <i>Odds Ratio</i> | Intervalo de confiança 95% | Valor de P |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Modelo 1 | | | |
| RCI presente | 0.921 | 0.618 - 1.372 | 0.686 |
| Idade | 1.037 | 1.022 - 1.051 | <0.001 |
| Sexo masculino | 1.144 | 0.874 - 1.498 | 0.328 |
| Aterosclerose | 1.733 | 1.321 - 2.276 | <0.001 |
| Modelo 2 | | | |
| RCI presente | 0.946 | 0.633 - 1.412 | 0.785 |
| Idade | 1.043 | 1.028 - 1.058 | <0.001 |
| Sexo masculino | 1.078 | 0.820 - 1.418 | 0.588 |
| Hipertensão | 1.032 | 0.745 - 1.431 | 0.847 |
| Dislipidemia | 0.645 | 0.486 - 0.855 | 0.002 |
| Diabetes | 1.529 | 1.135 - 2.062 | 0.005 |
| Tabagismo | 1.617 | 1.090 - 2.400 | 0.0170 |
| Aterosclerose | 1.884 | 1.408 - 2.522 | <0.001 |

RCI = Resposta cardioinibitória; MSC = Massagem do seio carotídeo;

Na figura 6 verifica-se a distribuição de respostas as massagens dos seios carotídeos direito e esquerdo dos indivíduos que faleceram ao longo do seguimento e daqueles que estavam vivos no final do estudo. As medianas de duração dos intervalos RR observadas durante as massagens dos seios carotídeos foram semelhantes nos pacientes que faleceram durante o acompanhamento e naqueles que se encontravam vivos no fim do seguimento.

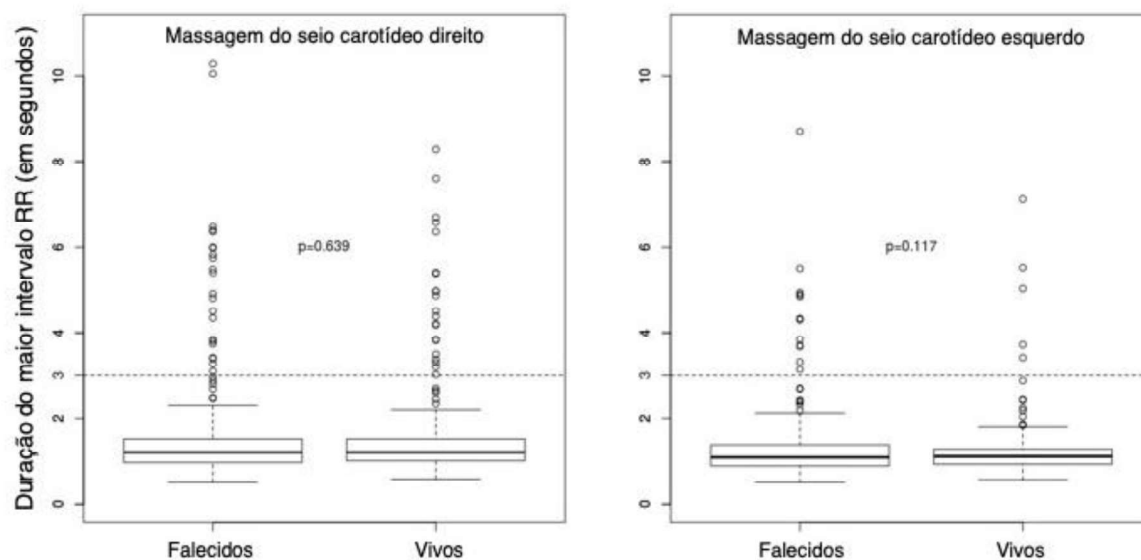


Figura 6: Duração do maior intervalo RR observado durante a massagem do seio carotídeo direito e esquerdo.

Em cada gráfico o boxplot a esquerda representa os pacientes que faleceram durante o seguimento, o boxplot a direita representa os pacientes que estavam vivos no fim do seguimento.

5.5 Avaliação dos óbitos - Causas básicas e causas múltiplas:

A causa básica de 11 dos 29 óbitos ocorridos no grupo de pacientes com resposta cardioinibitória à MSC relacionou-se a doenças do aparelho circulatório (capítulo IX do CID-10) (Tabela 10). Destaca-se que 7 desses 11 óbitos cardiovasculares foram devidos a doença isquêmica do coração (códigos do CID-10: I20 a I25), um deles foi provocado por aneurisma da aorta (CID-10: I71.6), dois ocorreram em virtude de doença cerebrovascular (CID-10: I64 e I67) e um relacionou-se à presença de hipertensão arterial sistêmica (CID-10: I10) (Tabela 11). Verificaram-se ainda 3 óbitos relacionados ao capítulo X do CID-10 (Doenças do aparelho respiratório), 2 relacionados ao capítulo II do CID-10 (Neoplasias e tumores) e 4 óbitos ao capítulo XVIII (Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte). (Tabelas 10 e 11, figura 7a). Os 9 óbitos restantes relacionaram-se aos capítulos I (Algumas doenças infecciosas e parasitárias), IV (Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas), V (Transtornos mentais e comportamentais), VI (Doenças do sistema

nervoso), XI (Doenças do aparelho digestivo) e XIV (Doenças do aparelho genitourinário do CID-10). (Tabela 11).

Quando consideram-se as causas imediatas e antecedentes de óbito (Linhas A, B, C, e D da declaração de óbito), verificam-se 68 códigos de CID-10 distribuídos em 13 capítulos distintos, sendo mais frequente o capítulo IX (Doenças do aparelho circulatório) com 19 aparições, seguido pelos capítulos X e XVIII, ambos com 11 aparições, e pelo capítulo II com 4 aparições. (Tabelas 10 e 11, figura 8a).

Na parte II da declaração de óbito, na qual são descritas outras condições que contribuíram para a morte mas que não participaram da cadeia de eventos que constituíram a causa básica, foram listados 17 códigos de CID-10, distribuídos por 7 capítulos, sendo os capítulos IV (Doenças endócrino e metabólicas) e IX do CID-10 (Doenças do aparelho circulatório), ambos com 5 aparições, os dois mais frequentes. (tabela 10 e 11).

Por outro lado, as causas básicas de 79 dos 201 óbitos ocorridos no grupo de pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC relacionaram-se as doenças do aparelho circulatório (capítulo IX do CID-10). (Tabela 10, figura 7b). Observaram-se também 27 óbitos relacionados ao capítulo II do CID-10 (Neoplasias e tumores), 21 óbitos relacionados ao capítulo X (Doenças do aparelho respiratório) e 20 ao capítulo XVIII (Sintomas sinais e achados anormais de exames clínicos e laboratoriais). (Tabela 10, figura 7b). Os 54 óbitos restantes relacionaram-se a 11 capítulos distintos. Quando se consideram as causas descritas nas linhas A, B, C, e D da declaração de óbito observaram-se 448 códigos de CID-10 distribuídos em 17 capítulos distintos, sendo o mais comum o capítulo IX (Doenças do aparelho circulatório) com 124 aparições seguido pelos capítulos X com 99 aparições, e pelos capítulo XVIII com 72 e II com 32 aparições. (figura 8b).

Tabela 10: Causa básica, e causas múltiplas dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta.

| | 29 óbitos em portadores da RCI | 201 óbitos em indivíduos sem RCI | |
|---|--|----------------------------------|-------------------|
| | Causa Básica do óbito: Número e (%) | | Valor de P |
| Capítulo IX da CID-10 Doenças do aparelho circulatório | 11/29 (37,9%) | 79/201 (39,3%) | 1 |
| Capítulo XVIII da CID-10 Causas mal definidas | 4/29 (13,7%) | 20/201 (9,9%) | 0,517 |
| Capítulo X da CID-10 Doenças do aparelho respiratório | 3/29 (10,3%) | 21/201 (10,4%) | 1 |
| Capítulo II da CID-10 Neoplasias e tumores | 2/29 (6,8%) | 27/201 (13,4%) | 0,54 |
| | Causas imediatas e antecedentes Linhas A, B, C e D da declaração de óbito: Número e (%) | | Valor de P |
| Capítulo IX da CID-10 Doenças do aparelho circulatório | 19/68 (27,9%) | 124/448 (27,6%) | 1 |
| Capítulo XVIII da CID-10 Causas mal definidas | 11/68 (16,2%) | 72/448 (16,1%) | 1 |
| Capítulo X da CID-10 Doenças do aparelho respiratório | 11/68 (16,2%) | 99/448 (22,1%) | 0,27 |
| Capítulo II da CID-10 Neoplasias e tumores | 4/68 (5,8%) | 32/448 (7,1%) | 0,8 |
| | Outras condições que contribuíram para a morte – parte II da declaração de óbito Número e (%) | | |
| Capítulo IX da CID-10 Doenças do aparelho circulatório | 05/17 (29,4%) | 41/98 (41,8%) | 0,42 |
| Capítulo IV da CID-10 Doenças endócrinas e metabólicas | 05/17 (29,4%) | 11/98 (11,2%) | 0,06 |
| Capítulo II da CID-10 Neoplasias e tumores | 01/17 (5,8%) | 05/98 (5,1%) | 1 |

CID-10: 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças.

RCI: Resposta cardioinibitória.

Quando analisadas somente as causas básicas de óbito a proporção de mortes ocorridas em virtude de doenças do aparelho circulatório foi muito semelhante nos grupos de portadores e de não portadores da resposta cardioinibitória à MSC. (tabela 10, figuras 7a, 7b) Quando avaliadas as chamadas causas imediatas e antecedentes (linhas A, B, C e D) da declaração de óbito, também é possível observar que a proporção de óbitos por doenças do aparelho circulatório é semelhante nos dois grupos de pacientes (tabela 10, figuras 8a, 8b).

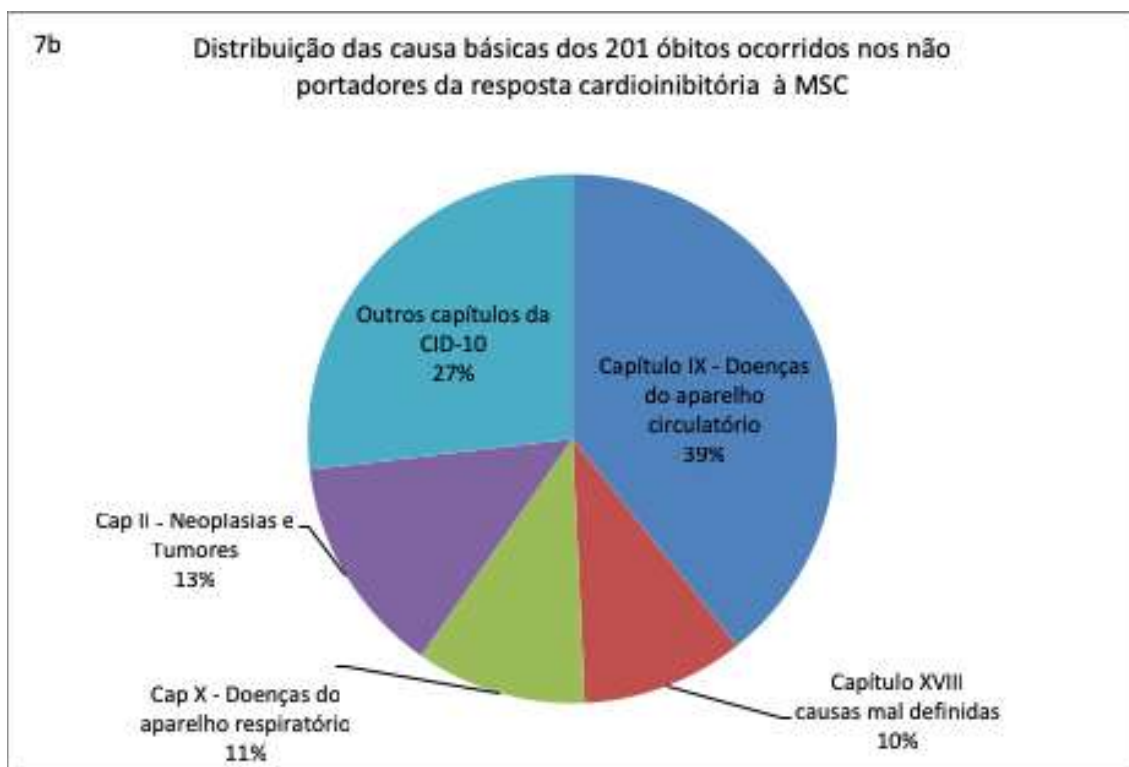
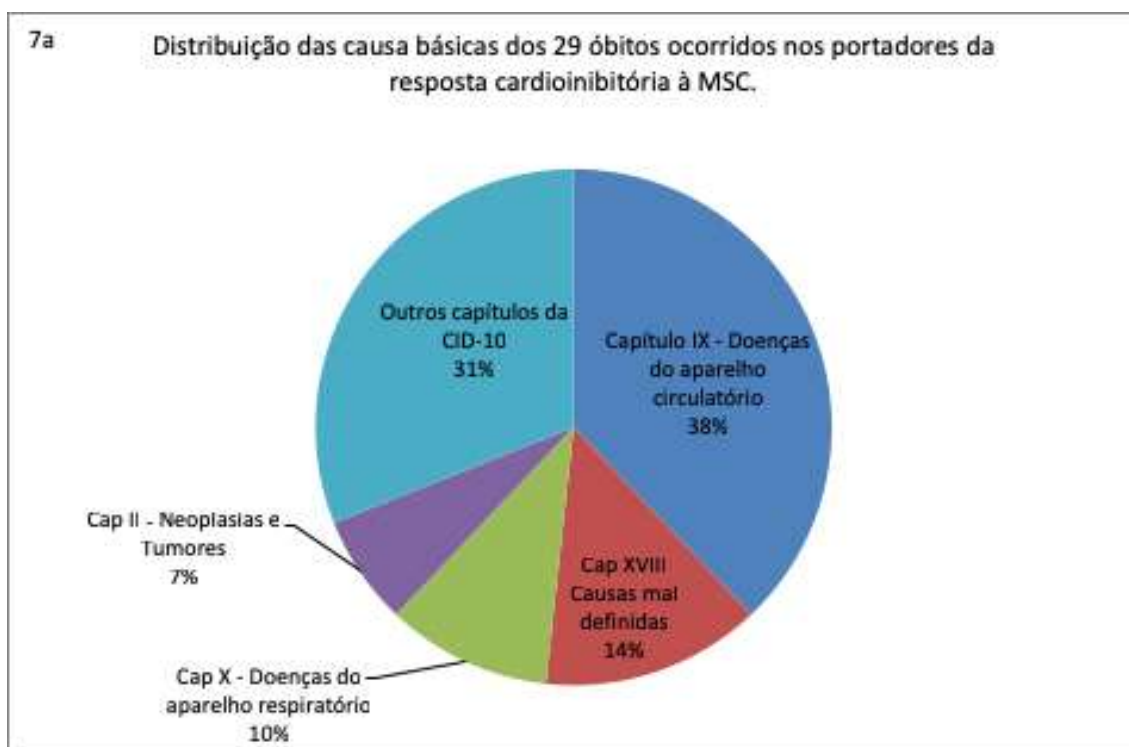


Figura 7: Causas básicas dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória (7a) e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta (7b).

MSC: Massagem do seio carotídeo, Cap: Capítulo do CID-10.

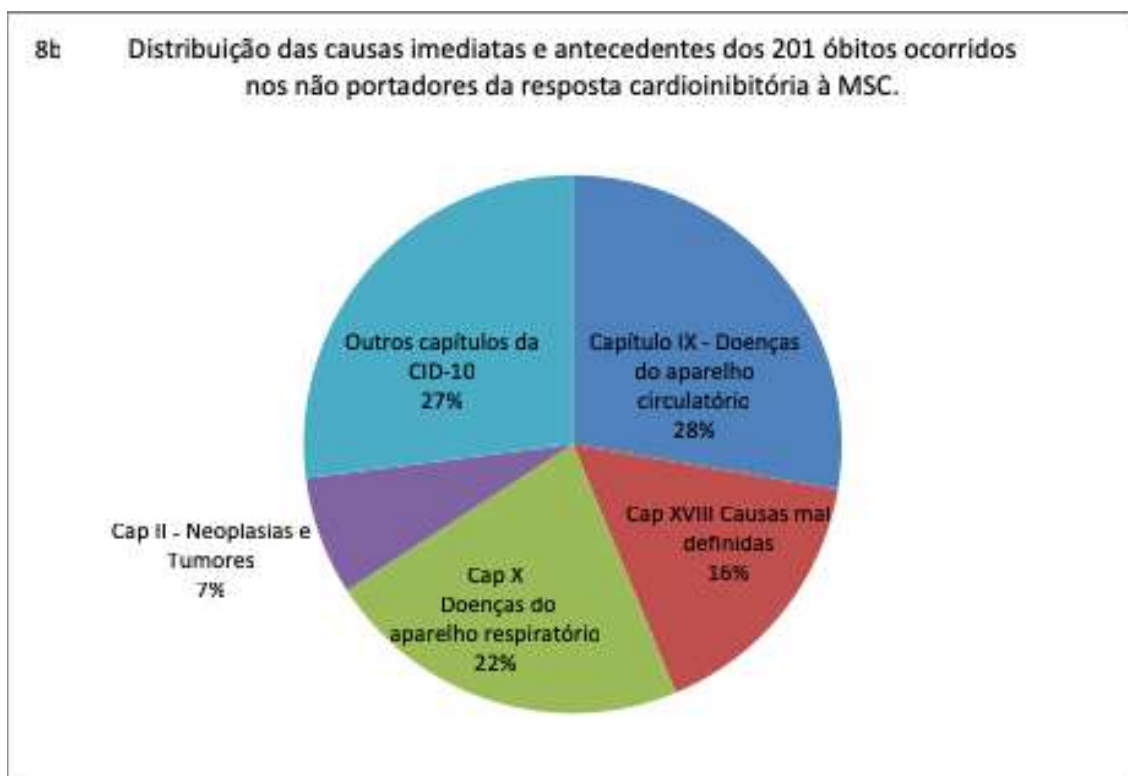
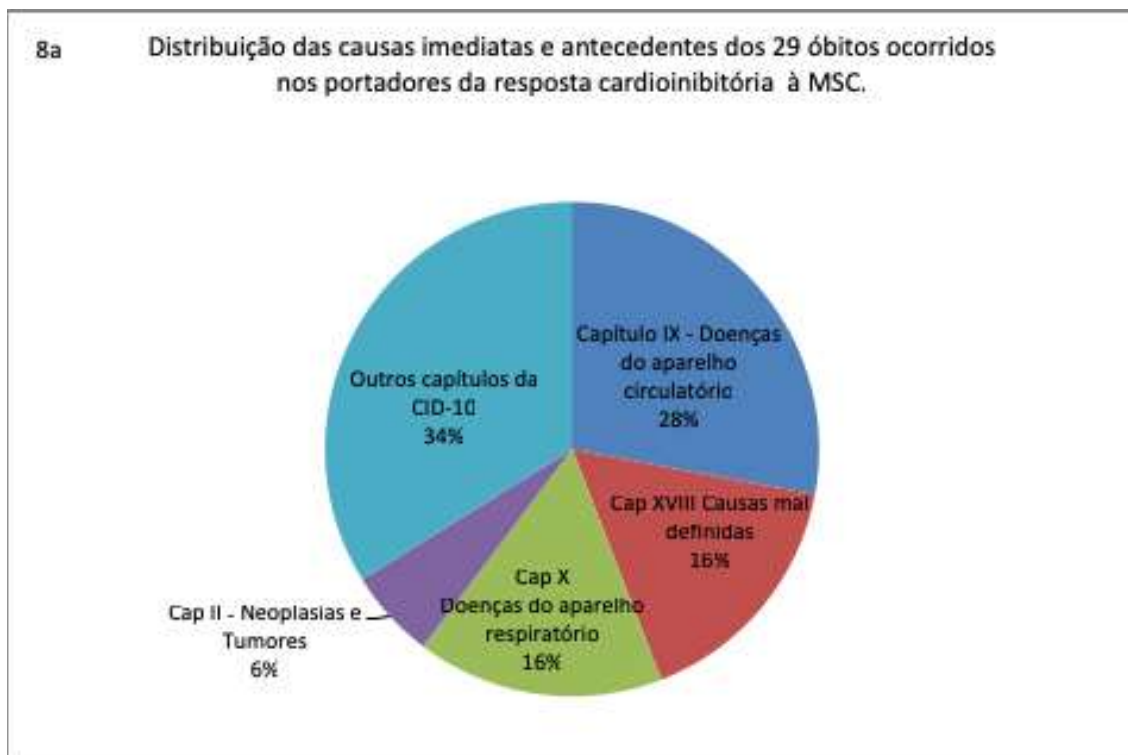


Figura 8: Causas imediatas e antecedentes (linhas A, B, C e D da declaração de óbito) dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória (8a) e dos 201 óbitos ocorridos nos indivíduos sem essa resposta (8b).
MSC: Massagem do seio carotídeo, Cap: Capítulo do CID-10.

Tabela 11: Descrição dos 29 óbitos ocorridos nos portadores da resposta cardioinibitória - Causa básica e causas múltiplas

| Iniciais | Sexo | Data de nascimento | Idade na MSC | Maior intervalo RR durante MSC | | Linha A | Linha B | Linha C | Linha D | Parte II | Causa Básica | Anos de seguimento |
|----------|------|--------------------|--------------|--------------------------------|------|---------|-----------|-----------|----------------|-----------|--------------|--------------------|
| | | | | Linha A | MSC | | | | | | | |
| ASG | M | 11/06/38 | 68 | 3320 | I219 | C61X | | | | | C61 | 0,8 |
| CFS | F | 01/09/26 | 79 | 6480 | I64X | | | | | I10X*E149 | I64 | 3,4 |
| EVS | F | 01/12/34 | 71 | 4800 | I219 | C61X | I219 | | | | I251 | 6,4 |
| GMR | M | 03/03/38 | 67 | 4920 | I219 | | | | | | I219 | 6,2 |
| GUO | F | 25/10/27 | 78 | 5500 | R99X | | | | | | R99 | 6,6 |
| HC | M | 09/03/30 | 76 | 8700 | N390 | | | | A165*I48 | | N390 | 9,8 |
| HFS | M | 21/11/25 | 80 | 3140 | R570 | J189 | I500 | I259 | R570 | | I259 | 4,3 |
| IOR | M | 28/09/38 | 71 | 4500 | R99X | | | | R570 | | R99 | 1,1 |
| JSA | F | 03/05/48 | 58 | 4900 | A419 | | | | N189*I802 | | A419 | 4,0 |
| JA | M | 24/06/49 | 57 | 10280 | I219 | I251 | | | C349*E149 | | I219 | 3,2 |
| JLVO | M | 12/07/52 | 54 | 3420 | J960 | N390 | | | | | N390 | 7,8 |
| JLM | M | 19/03/33 | 73 | 5980 | I219 | K920 | I10X | | | | I219 | 3,7 |
| JPS | M | 07/06/32 | 75 | 6400 | I10X | | | | I10X | | I10 | 3,1 |
| JC | M | 15/09/33 | 72 | 3840 | J960 | E86X | K566 | | | | K566 | 5,7 |
| MAM | F | 10/07/45 | 61 | 3280 | J960 | C169 | | | | | C169 | 1,0 |
| MLV | F | 16/05/25 | 80 | 6000 | I219 | G309 | I10X | | | | G309 | 7,6 |
| MDR | F | 30/01/36 | 70 | 3840 | A419 | J189 | | | | | J189 | 10,0 |
| MIPP | F | 05/06/35 | 71 | 4340 | R570 | I500 | N179 | J189 | | | J189 | 10,4 |
| MMB | F | 24/09/42 | 63 | 5820 | R99X | | | | E149 | | E149 | 10,1 |
| MRM | F | 30/10/19 | 87 | 3680 | J960 | I619 | E149 | I10X | | | E149 | 8,8 |
| MLS | M | 03/05/41 | 65 | 3740 | I509 | I219 | R570 | | | | I219 | 5,7 |
| OM | M | 10/12/44 | 61 | 10050 | J960 | B171 | | | E46X | | B171 | 1,8 |
| RVA | M | 24/01/34 | 72 | 4300 | R092 | J969 | J189*K920 | F172 | | | F172 | 7,9 |
| SMC | M | 08/02/32 | 74 | 3800 | R99X | | | | | | R99 | 11,0 |
| SSB | F | 02/08/49 | 57 | 5740 | A419 | J690 | | | B182*K746*E149 | | B182 | 9,1 |
| TB | M | 31/01/42 | 64 | 3400 | R578 | D689 | I716 | | I251 | | I716 | 5,5 |
| USG | M | 14/10/43 | 62 | 3100 | N390 | I678 | L89X | | | | I678 | 7,6 |
| WA | M | 03/03/41 | 65 | 5480 | R092 | N990 | D759 | Y832*I251 | | | I251 | 7,3 |
| WLM | M | 10/03/56 | 50 | 6360 | R99X | | | | | | R99 | 1,1 |

MSC: Massagem do seio carotídeo. Códigos de CID-10 relacionados a doenças do aparelho circulatório encontram-se destacados em azul.

5.6 Prevalência da assistolia ≥ 6 segundos e mortalidade deste grupo de pacientes:

Treze dos 502 pacientes recrutados apresentaram uma assistolia ≥ 6 segundos. No fim do seguimento a mortalidade destes 13 pacientes foi de 53,8%, um valor muito próximo ao encontrado nos 447 pacientes sem assistolia ≥ 6 segundos (53,8% x 49,9%; valor de P: 0,77).

6. DISCUSSÃO

No presente estudo demonstra-se pela primeira vez fora do continente europeu que portadores da resposta cardioinibitória à MSC apresentam uma taxa de mortalidade semelhante a encontrada em pacientes sem esta resposta. A sobrevida mediana dos 52 portadores da resposta cardioinibitória à MSC foi de 10,0 anos (IC95%: 7,4 – 12,6 anos). A mortalidade cardiovascular e a mortalidade relacionada ao trauma, desfechos importantes em indivíduos com períodos prolongados de assistolia, também foram semelhantes nas duas coortes. Esses achados indicam que a alta mortalidade encontrada nos 52 portadores da resposta cardioinibitória não esteja relacionada à recorrência de assistolia, sendo melhor explicada pelas características da população, com idade avançada e com alta prevalência de doença aterosclerótica e cardiopatia estrutural. Esta hipótese é corroborada pelos resultados da regressão de Cox, que expôs uma associação entre a mortalidade e a idade no momento da MSC, e entre a mortalidade e a presença de doença aterosclerótica, e que não demonstrou nenhuma relação entre este desfecho e a presença de resposta cardioinibitória.

Destaca-se que a idade média dos 502 pacientes submetidos à MSC era de 65 anos e que pacientes nonagenários se submeteram ao procedimento. Trezentos e quarenta e nove indivíduos (69%) encontravam-se sob acompanhamento cardiológico, a maioria deles em virtude de doença coronariana. Duzentos e trinta e oito pacientes (47%) eram coronariopatas, sendo que 166 (33%) tinham história de IAM e 113 (22,5%) haviam sido submetidos a revascularização miocárdica. Destaca-se ainda que entre os 52 portadores da resposta cardioinibitória o percentual de coronariopatas (69%), o percentual de pacientes com passado de IAM (54%) e com passado de revascularização miocárdica (38,5%) era ainda mais elevado. Portanto, esperava-se que a mortalidade da população como um todo e que a mortalidade dos 52 portadores da resposta cardioinibitória fossem elevadas.

Como comparação realizou-se uma revisão de alguns estudos que descrevem a

mortalidade de indivíduos com passado de revascularização miocárdica. Em um estudo brasileiro, publicado por Oliveira e cols., a taxa de mortalidade em 5 anos de uma coorte de 71 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica foi de 37%,⁵⁹ um valor muito superior ao encontrado no presente estudo. Cinco anos após a realização da MSC, 21% dos 52 portadores da resposta cardioinibitória do presente estudo haviam falecido. Como visto, a prevalência de cardiopatia estrutural e de coronariopatia nestes 52 pacientes era elevada. Infelizmente não se obteve nenhuma informação a respeito da função ventricular desses indivíduos. Além disso, a definição de cardiopatia estrutural adotada em 2006, na primeira fase do presente estudo não empregou exames de imagem. Nessa época, dificuldades inerentes aos serviços públicos de saúde do estado do Rio de Janeiro inviabilizaram a realização do ecocardiograma antes do recrutamento dos pacientes, o que privou o presente estudo de informações a respeito da função ventricular dos pacientes, e levou o autor a adotar uma definição de cardiopatia estrutural sujeita a críticas.

No estudo citado anteriormente, todos os 71 pacientes avaliados por Oliveira e cols. apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30%.⁵⁹ Este comprometimento grave da função ventricular pode explicar a pior sobrevida desses 71 indivíduos quando comparada a sobrevida dos pacientes do presente estudo. Em uma população de menor gravidade, Abdouni e cols. encontraram uma mortalidade mais baixa.⁶⁰ Estes autores descreveram uma mortalidade de 9% após 6 anos de seguimento em um estudo de 136 pacientes submetidos a revascularização miocárdica com enxertos arteriais.⁶⁰ Mortalidades intermediárias entre as descritas por Oliveira e cols. e Abdouni e cols. foram descritas por Sedlis e cols.⁶¹ e por Silva e cols.⁶² em 2 estudos de pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea.

No estudo de Sedlis e cols. a mortalidade ao fim de 6 anos de acompanhamento de uma coorte de 598 coronariopatas com idade média de 63 anos e função ventricular esquerda

normal, sob tratamento clínico, foi de aproximadamente 16%.⁶¹ No mesmo estudo a mortalidade ao fim de 6 anos de 613 pacientes de características similares submetidos a intervenção percutânea foi de cerca de 14%.⁶¹ O estudo de Silva e cols. é uma análise retrospectiva dos resultados de intervenção coronária percutânea realizadas no estado do Rio de Janeiro.⁶² Estes autores encontraram uma taxa de mortalidade em 5 anos de 15% em mais de 12 mil pacientes que foram revascularizados com idade entre 50 e 69 anos e de 30% em mais de 2000 homens que foram revascularizados com idade ≥ 70 anos.⁶²

A análise de outras características da população submetida à MSC também pode contribuir para melhor compreensão dos resultados obtidos. Como visto, 349 dos 502 pacientes do presente estudo encontravam-se sob tratamento em ambulatório de cardiologia, ressalta-se que os 153 pacientes restantes haviam sido encaminhados para realização de eletrocardiograma por médicos de outras especialidades, sobretudo das clínicas de hepatologia, urologia e oftalmologia. Em virtude das características desses ambulatórios acredita-se que boa parte dos pacientes estivesse realizando o ECG como exame pré-operatório para cirurgias oftalmológicas ou prostáticas. Muitos realizaram ECG como parte de protocolo para avaliar a possibilidade de tratamento de hepatite C com interferon. Isto pode ter colaborado para a alta mortalidade da população e explica o fato de hepatite pelo vírus C ter sido relacionada como causa básica de 2 das 29 mortes registradas nos 52 portadores da resposta cardioinibitória.

Uma outra forma de avaliar a relação entre a presença da resposta cardioinibitória e a mortalidade é o estudo das causas básicas e múltiplas de óbitos desses pacientes. Na tabela 10, verifica-se que a proporção de óbitos por doenças do aparelho circulatório foi semelhante entre os portadores e os não portadores da resposta cardioinibitória à MSC. No entanto, destaca-se que um percentual significativo de óbitos tinha como causa básica o código de CID-10 R99 (causas mal definidas e as não especificadas de mortalidade). Estas causas são

registradas quando não há informações suficientes no momento do óbito por falta de assistência médica em tempo hábil, ou mesmo pelo falecido já se encontrar em estado cadavérico no momento da constatação do óbito. Existe a possibilidade de que algumas mortes súbitas de origem cardíaca tenham sido erroneamente classificadas como causas mal definidas, o que seria um potencial viés. Destaca-se contudo que a proporção de óbitos por causas mal definidas nos portadores e nos não portadores da resposta cardioinibitória foi similar. Portanto, além de comprovar que a mortalidade é semelhante nas duas coortes, o presente estudo também demonstra que as causas básicas e múltiplas de óbito são similares, o que sugere que a simples presença de uma resposta cardioinibitória à MSC não possui significado prognóstico.

Como visto, o estudo das causas básicas e múltiplas de óbito e a comparação entre as taxas de mortalidade encontradas no presente estudo e aquelas descritas em diversas populações de pacientes coronariopatas podem ajudar a compreender os resultados encontrados. Entretanto, uma comparação entre a mortalidade dos 52 portadores da resposta cardioinibitória e a descrita em outras populações de portadores de HSC e de SSC pode ser ainda mais importante. No estudo de Brignole e cols., citado anteriormente, a sobrevida em 5 anos de 262 pacientes com SSC foi de 66%.⁵⁴ Em contrapartida, a sobrevida em 5 anos dos 52 pacientes portadores da resposta cardioinibitória do presente estudo foi de 79%.

A alta mortalidade encontrada na série de casos de Brignole e cols. foi atribuída à idade avançada da população (idade média $70,9 \pm 10,8$ anos) e ao grande número de comorbidades, 43% dos indivíduos apresentavam algum grau de cardiomegalia.⁵⁴ Achados semelhantes foram descritos por Sutton e cols., que descreveram mortalidade de 36% ao longo de 5 anos.⁵⁵

Os estudos de Sutton⁵⁵ e Brignole⁵⁴ são das décadas de 80 e 90. Desde então, as novas publicações a respeito do tema voltaram-se para o tratamento de pacientes com SSC.

Pacientes com SSC e resposta vasodepressora são usualmente tratados com medidas que incluem o uso de meia elástica, manobras de contrapressão, redução ou suspensão de drogas hipotensoras e o uso de fludrocortisona e de alfa-agonistas.^{3,8} Por outro lado, pacientes com episódios recorrentes de síncope e resposta cardioinibitória pura ou predominante são frequentemente tratados com estimulação cardíaca artificial.^{3,8} Na sua mais recente diretriz nacional a respeito do assunto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) continua recomendando implante de marca-passo para os indivíduos com episódios recorrentes de síncope associados à presença de resposta cardioinibitória à MSC.⁶³ A SBC ressalta que é fundamental a confirmação da relação entre a bradicardia e os sintomas, pois pausas ou bradicardia sem significado clínico podem ser facilmente induzidas pela MSC de pacientes idosos, sobretudo quando esses estão em uso de drogas cronotrópicas negativas.⁶³ A diretriz de síncope do *American College of Cardiology*, *American Heart Association* e da *Heart Rhythm Society* também recomenda o implante de marca-passo nos pacientes com esse perfil.⁶⁴ Essa opinião é compartilhada pela Sociedade Europeia de Cardiologia na sua diretriz para avaliação e tratamento da síncope (recomendação Classe IIa com nível evidencia C).³

No entanto, muitos dos estudos que justificam a indicação de implante de marca-passo em pacientes com síncope e resposta cardioinibitória foram observacionais, ou foram ensaios clínicos de desenho aberto, nos quais os pacientes do grupo controle não foram tratados.

Entre os estudos observacionais destaca-se o de Lopes e cols., um estudo retrospectivo com revisão de dados de prontuário de 138 pacientes com diagnóstico de SSC.⁶⁵ A idade média da população era de 69 anos e 75,4% eram homens. Cento e dezessete indivíduos eram portadores da resposta cardioinibitória pura (84,8%) e 21 apresentavam resposta mista (15,2%).⁶⁵ Todos os 138 indivíduos foram submetidos a implante de marca-passo e mantiveram acompanhamento clínico após o procedimento (seguimento médio: 4,8

± 4,4 anos; seguimento mínimo: 5 meses; seguimento máximo: 18 anos). Oitenta e três por cento (115 indivíduos) não apresentaram recorrência de sintomas ao longo do acompanhamento.⁶⁵ Oito (5,8%) voltaram a apresentar sensação de pré-síncope e 15 (10,9%) tiveram recorrência de síncope.⁶⁵ A recorrência de sintomas observada nesta população⁶⁵ foi inferior a descrita por outros autores.^{51,52,53} Esse achado provavelmente se deve a baixa prevalência da resposta mista à MSC encontrada nesta população. Destaca-se que esse foi um estudo retrospectivo e de desenho observacional, que as comorbidades e as medicações utilizadas pelos pacientes não foram avaliadas e que outras potenciais causas de síncope não foram devidamente afastadas. Desse modo, o estudo de Lopes e cols. não pode ser descrito como um bom estudo de prognóstico e menos ainda como um estudo capaz de oferecer respostas conclusivas a respeito da eficácia do implante de marca-passo nos pacientes com síncope e resposta cardioinibitória.

Em um estudo prévio, Kenny e cols. recrutaram pacientes com características um pouco distintas.⁵⁸ Esses autores avaliaram 24.251 pessoas com mais de 50 anos admitidas em unidades de emergência com queda ou síncope de várias causas.⁵⁸ Uma pequena parcela desses indivíduos apresentava história de síncope ou queda de origem inexplicada. Essa história os tornava candidatos à realização da MSC. Assim, 1624 indivíduos foram submetidos à MSC nas posições supina e ortostática durante 5 segundos. A MSC provocou o aparecimento de assistolia ≥ 3 segundos em 257 indivíduos (6,3%).⁵⁸ Estes 257 portadores de resposta cardioinibitória foram convidados a participar do estudo *Safe-Pace*, 175 aceitaram o convite (idade média de 73 anos, 60% do sexo feminino), sendo 87 randomizados para o implante de marca-passo DDD, e 88 para ausência de tratamento.⁵⁸ Ao fim de 1 ano de seguimento, a redução no número de síncope do grupo tratado com marca-passo (razão de produtos cruzados: 0,53) não foi estatisticamente significativa.⁵⁸ Contudo, este estudo demonstrou pela 1ª vez que a estimulação cardíaca artificial pode ser capaz de

diminuir o número de quedas inexplicadas em idosos portadores da resposta cardioinibitória à MSC (razão de produtos cruzados: 0,42; IC95%: 0,23% - 0,75%).⁵⁸

Mais recentemente, Claesson e cols. voltaram a conduzir um estudo randomizado com o objetivo de avaliar a eficácia do implante de marca-passo no tratamento de pacientes com SSC.⁶⁶ Esses autores selecionaram 60 pacientes com síncope, nos quais a MSC (5 segundos, na posição supina) provocou o aparecimento de assistolia ≥ 3 segundos independentemente da reprodução de sintomas.⁶⁶ Todos os 60 indivíduos foram submetidos ao teste de inclinação e, de acordo com os autores, outras possíveis causas de síncope foram afastadas.⁶⁶ Trinta pacientes foram randomizados para implante de marca-passo (idade média de 75,8 anos) e 30 foram randomizados para ausência de tratamento (idade média de 74,5 anos).⁶⁶ Embora as características clínicas dos 2 grupos tenham sido semelhantes, em uma revisão do artigo é possível notar que o uso subsequente de drogas cronotrópicas negativas foi significativamente menos frequente no grupo de pacientes randomizado para implante de marca-passo (13,3% x 26,6%, $p < 0,05$). Após 1 ano de seguimento verificou-se recorrência de síncope em 3 pacientes (10%) randomizados para implante de marca-passo e em 12 pacientes (40%) do grupo que não foi tratado ($p: 0,008$).⁶⁶ Em um destes 12 pacientes não tratados o novo episódio de síncope associou-se a uma fratura. Este paciente faleceu em seu domicílio enquanto aguardava o implante de um marca-passo.⁶⁶ Um outro paciente não tratado que teve recorrência de síncope foi submetido a implante de marca-passo. Este indivíduo voltou a apresentar episódios de síncope após o implante tendo sido documentados episódios sustentados de taquicardia por reentrada nodal durante as novas síncopes.⁶⁶ Destaca-se ainda que 1 dos 30 pacientes submetidos a implante de marca-passo apresentou uma ruptura de aneurisma da aorta e faleceu durante o seguimento, e que 2 dos 30 pacientes não tratados faleceram durante o seguimento, um deles em virtude de morte súbita. Assim, 4 dos 60 pacientes (6,6%) estudados faleceram ao longo de um ano de

seguimento.⁶⁶

Os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela. A possível remissão espontânea da sintomatologia, as dificuldades na documentação dos sintomas utilizados como desfecho e o desenho aberto destes ensaios clínicos continuam levantando dúvidas a respeito do significado dos seus achados. Em trabalhos similares, a indicação de marca-passo na síncope vasovagal foi avaliada. No estudo inicial, com desenho aberto, o marca-passo mostrou-se eficaz na redução de recorrências de síncope.⁶⁷ No entanto em uma publicação subsequente, com desenho cego, o implante de marca-passo não foi benéfico.⁶⁸

Questionamentos a respeito da capacidade da estimulação cardíaca artificial reduzir a recorrência de sintomas em pacientes portadores de outras formas de síncope reflexa são ainda maiores, sendo objetos de discussão de duas revisões sistemáticas recentemente publicadas.^{69,70} Em uma delas uma análise de mortalidade foi realizada.⁷⁰ Nesta análise, que incluiu 3 estudos de pacientes com SSC e um estudo de pacientes com síncope vasovagal o implante de marca-passo não foi capaz de reduzir a mortalidade.⁷⁰

Como visto, os resultados dos estudos a respeito do prognóstico da SSC não são uniformes. Isto se deve as diferenças nas características das populações estudadas e as variações na definição de SSC e nas técnicas utilizadas para realização da MSC. Em um estudo recente, Solari e cols. utilizaram a definição contemporânea de SSC e adotaram as mesmas técnicas de MSC preconizadas na última diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁷¹ Nesse estudo, 1855 pacientes com mais de 40 anos e com síncope inexplicada após uma avaliação inicial (anamnese, exame clínico, eletrocardiograma, e quando indicados, o ecocardiograma e o Holter) foram submetidos a 10 segundos de MSC nas posições supina e na mesa do teste de inclinação com uma angulação de 70 graus.⁷¹ A HSC foi encontrada em 453 pacientes (24%), sendo 258 com resposta cardioinibitória e 195 com resposta vasodepressora.⁷¹ A SSC, caracterizada pela presença da HSC com reprodução dos

sintomas espontâneos foi verificada em menos da metade dos indivíduos.⁷¹ Somente 164 pacientes (8,8%) apresentavam SSC, sendo 132 com assistolia ≥ 3 segundos e 32 com queda da PA sistólica ≥ 50 mmHg.⁷¹ Destaca-se que a idade média dos 164 pacientes era de 77 anos, 73% eram homens, e que segundo os autores outras causas potenciais de síncope estavam presentes em 74%. Quarenta e seis pacientes apresentavam hipotensão postural significativa, e 23 apresentavam bloqueio de ramo. Bloqueio atrioventricular do 1º grau ou bradicardia sinusal com FC entre 40 e 50 BPM estavam presentes em 36 pacientes. Taquiarritmias paroxísticas foram encontradas em 36 indivíduos. Dois pacientes eram portadores de estenose aórtica grave, e outros 2 apresentavam anemia grave. O teste de inclinação havia sido realizado em 112 pacientes, sendo positivo em 71 indivíduos (63%).⁷¹

Neste mesmo estudo 141 dos 164 portadores de SSC foram acompanhados em média por 39 ± 25 meses. Todos haviam sido aconselhados quanto a medidas preventivas que visavam reduzir os episódios de hipotensão e de síncope.⁷¹ Drogas hipotensoras foram suspensas em 40 indivíduos e 17 tiveram suas doses reduzidas.⁷¹ Cinquenta e sete pacientes foram submetidos a implante de marca-passo, sendo que 18 deles também apresentavam bloqueio de ramo concomitante e 22 apresentavam bradicardia sinusal com FC entre 40 e 50 bpm.⁷¹ Ao longo do seguimento um diagnóstico alternativo à SSC foi estabelecido em 11 pacientes (8%), sendo que 5 desenvolveram síndrome de Stokes Adams, 1 apresentou parada sinusal não relacionada a reflexo vagal, 4 apresentaram crises de taquiarritmias paroxísticas e 1 foi diagnosticado com epilepsia.⁷¹ Dezenove pacientes faleceram durante o seguimento. A taxa de mortalidade da população foi de 2% no primeiro ano, 8% após 3 anos e 18% ao fim de 5 anos.⁷¹ Outras complicações potencialmente graves foram observadas em um número expressivo de pacientes. Cinco apresentaram acidente vascular cerebral, 3 apresentaram infarto do miocárdico, e insuficiência cardíaca descompensada foi verificada em 11.⁷¹ O número de episódios de síncope na população foi reduzido de 91/ano nos 2 anos

anteriores ao diagnóstico da SSC para 21 no ano subsequente ($p=0,001$).⁷¹ Cinco destes 21 casos de síncope associaram-se a trauma. Nos pacientes submetidos a implante de marca-passo o número de episódios de síncope foi reduzido de 36/ano nos 2 anos anteriores ao implante para 14 no ano subsequente ($p=0,001$).⁷¹

De acordo com os autores, a redução significativa no número de episódios de perda da consciência verificada após o diagnóstico e o tratamento da SSC confirma uma relação causal entre a presença de HSC e as síncopes.⁷¹ Contudo, outras causas potenciais de síncope estavam presentes em um número significativo de pacientes. Além disso, os tratamentos propostos para os pacientes com SSC também são capazes de diminuir as recorrências de síncopes por outras causas. Ressalta-se ainda que a magnitude da redução no número de episódios de síncope dos pacientes submetidos a implante de marca-passo foi inferior a magnitude da redução no número de episódios de síncope dos pacientes que foram orientados a suspender o uso de medicações hipotensoras e cronotrópicas negativas. Nesses indivíduos a carga sincopal anterior ao diagnóstico era de 74/ano nos 2 anos anteriores ao diagnóstico e foi reduzida para 13/ano no ano subsequente a suspensão das medicações.⁷¹

Existem apenas 2 ensaios clínicos randomizados de pacientes com síncope e resposta cardioinibitória de desenho cego.^{72,73} O primeiro deles,⁷² um ensaio clínico controlado e cruzado randomizou 32 pacientes idosos com passado de pelo menos 3 episódios de queda atribuída a presença da resposta cardioinibitória à MSC para implante de marca-passo dupla câmara ou para implante de marca-passo dupla câmara que manteve-se programado desligado, ou seja sem estimulação ventricular.⁷² Estes pacientes tinham idade média de 77 anos e foram acompanhados por 1 ano (6 meses em DDD e 6 meses sem estimulação ventricular).⁷² No final do seguimento verificou-se uma redução semelhante do número de quedas nos 2 grupos de pacientes.⁷² Os resultados deste estudo foram comprometidos por uma alta taxa de atrito. Sete dos 32 pacientes randomizados não completaram o estudo, sendo

que 4 deles haviam falecido durante o seguimento (12,5% de mortalidade).⁷² Três dessas 4 mortes ocorreram subitamente no domicílio, sendo duas em pacientes randomizados para marca-passo “desligado”.⁷² A necropsia destes pacientes revelou uma morte por acidente vascular cerebral isquêmico e duas por cardiopatia isquêmica.⁷² O quarto paciente faleceu após uma colectomia realizada em virtude de infarto mesentérico.⁷²

No segundo estudo,⁷³ foram identificados 141 pacientes idosos com história de síncope ou queda atribuídas a presença da resposta cardioinibitória à MSC.⁷³ Estes pacientes foram randomizados para implante de marca-passo DDD ou para implante de gravador de eventos. Após 2 anos de seguimento o número de episódios de síncope ou queda mostrou-se semelhante nos 2 grupos.⁷³ Críticos deste ensaio clínico argumentam que o maior intervalo RR provocado pela MSC nesses 141 pacientes foi de apenas 3,1 segundos. Por este motivo, consideram que a magnitude da resposta cardioinibitória encontrada nestes pacientes era muito pequena. De acordo com estudos fisiopatológicos realizados em militares saudáveis o tempo de isquemia cerebral anóxica necessário para provocar uma perda de consciência é de aproximadamente 7 segundos.⁷⁴ Assim, dificilmente uma pausa ventricular de 3 segundos seria responsável por um episódio de síncope.⁷⁴ Com base nestes achados e fundamentando-se em um estudo epidemiológico no qual o percentil 95 de intervalos RR provocados pela MSC foi de 7,3 segundos,²⁶ Krediet e cols. propuseram a adoção de uma nova definição de HSC.²⁴ De acordo com estes autores somente períodos de assistolia ≥ 6 segundos deveriam ser considerados como uma resposta cardioinibitória patológica.²⁴ No presente estudo o maior intervalo RR encontrado nos 502 pacientes submetidos a MSC foi de 10,3 segundos, e o percentil 95 de intervalos RR provocados pela MSC foi de 4,5 segundos. Treze dos 502 pacientes recrutados apresentaram uma assistolia ≥ 6 segundos. No fim do seguimento a mortalidade destes 13 pacientes foi de 53,8%, um valor semelhante àquele encontrado nos 447 pacientes sem assistolia ≥ 6 segundos (53,8% x 49,9%; p: 0.77).

Assim, boa parte do conhecimento sobre a mortalidade dos pacientes com resposta cardioinibitória à MSC é derivada de estudos que tinham como principal objetivo avaliar a recorrência de síncope em pacientes submetidos a implante de marca-passo. Até hoje, somente 2 estudos foram desenhados com o objetivo específico de avaliar a mortalidade de pacientes com SSC.^{75,76} Estes dois estudos foram realizados no Reino Unido. O primeiro deles, um estudo retrospectivo, publicado em 2011 por Hampton e cols. reforçou a ideia de que a SSC não está associada a uma pior sobrevida.⁷⁵ No período compreendido entre 1990 e dezembro de 2001 esses autores identificaram 1504 pacientes portadores de SSC. A idade mediana da população era de 77 anos e 59% dos pacientes eram do sexo feminino.⁷⁵ Quarenta e cinco por cento dos pacientes eram portadores de resposta vasodepressora pura, 28% eram portadores de resposta cardioinibitória pura e 26% portadores de uma resposta mista.⁷⁵ A sobrevida mediana dos pacientes desta coorte que apresentavam resposta cardioinibitória pura foi de 8 anos (IC95%: 7,3 – 8,7 anos).⁷⁵ Esta sobrevida foi inferior a observada nos 52 portadores de resposta cardioinibitória do presente estudo, mas não foi significativamente diferente daquela encontrada nos idosos ingleses com resposta vasodepressora pura (7 anos; IC95%: 6,4 – 7,4 anos).⁷⁵ nem diferente daquela encontrada nos portadores de resposta mista (mediana sobrevida: 8 anos; IC95%: 7,4 – 8,6 anos).⁷⁵ Neste mesmo estudo os autores verificaram que as taxas de mortalidade total, cardíaca e cerebrovascular dos pacientes com SSC não eram diferentes daquelas de um grupo controle formado por pacientes com o mesmo perfil de sexo e faixa etária que havia sido extraído do banco de dados do instituto nacional de estatísticas da Grã-Bretanha.⁷⁵

Recentemente, McDonald, e cols. publicaram o segundo estudo de sobrevida em pacientes com SSC.⁷⁶ Esses autores pesquisaram a mortalidade dos 272 pacientes que haviam sido submetidos à MSC por Kerr.²⁶ A prevalência da HSC nessa população era de 39%, e uma resposta cardioinibitória estava presente em 64 pacientes (prevalência de

23,9%).²⁶ Após o seguimento médio de $8,6 \pm 2,1$ anos, 71 pacientes faleceram (26% dos 272 pacientes submetidos à MSC).⁷⁶ A taxa de mortalidade nos 106 pacientes portadores de HSC (resposta cardioinibitória e vasodepressora avaliadas em conjunto) foi numericamente superior àquela encontrada nos 166 pacientes sem HSC (32% x 22%; p: 0,073).⁷⁶ Salienta-se que nesses estudos de sobrevida a SSC pode ter sido modificada pelo implante de marca-passo.

7. LIMITAÇÕES

Nem todos os pacientes do presente estudo foram seguidos ativamente. Este fato inviabilizou o estudo da incidência de novos episódios de síncope e de queda na população. No entanto, a metodologia empregada, com pesquisa no banco de dados do SIM SES-RJ possibilitou estabelecer a mortalidade de todos os 52 pacientes portadores da resposta cardioinibitória.

Como visto, a presença da resposta cardioinibitória à MSC não parece ser um fator determinante da mortalidade. Em contrapartida, como esperado, a idade e a presença de doença aterosclerótica associaram-se de modo significativo com uma redução da sobrevida. Destaca-se que outros fatores podem ter exercido influência sobre a sobrevida da população. Na tabela 7 é possível notar que o percentual de usuários de drogas cronotrópicas negativas foi significativamente maior entre os portadores da resposta cardioinibitória (76,9%) do que entre os não portadores dessa resposta (57,6%). De forma semelhante, a proporção de usuários de beta-bloqueador também foi superior entre os portadores da resposta cardioinibitória (69,2% x 46,8%; $P < 0,05$). É sabido que os beta-bloqueadores reduzem a mortalidade de pacientes portadores de cardiopatia isquêmica com disfunção ventricular esquerda. Do mesmo modo, o uso de estatinas foi significativamente superior entre os portadores da resposta cardioinibitória (54%) quando comparado ao uso de estatinas entre os não portadores da resposta cardioinibitória (29%). Essas diferenças entre as características

das duas populações devem ser consideradas em um estudo de mortalidade. No entanto, as informações disponíveis quanto ao uso desses medicamentos dizem respeito apenas ao momento no qual os pacientes foram submetidos à MSC. Possivelmente a terapêutica dos mesmos foi alterada ao longo dos anos, e o desenho do presente estudo não permitiu que essas alterações fossem levadas em conta. Por esse motivo essas variáveis não foram incluídas durante a análise da relação entre a presença de resposta cardioinibitória à MSC e a mortalidade total.

Reitera-se que a MSC pode provocar não somente uma redução da frequência cardíaca com alentecimento ou bloqueio da condução atrioventricular, mas também uma queda da pressão arterial.^{3,4,8} Esta queda é um fenômeno rápido e transitório, que só é bem documentado quando registrado batimento a batimento por métodos invasivos ou através do uso da pletismografia digital.^{3,4,8} A queda da pressão arterial é mais frequentemente observada quando a MSC é realizada com os pacientes na posição ortostática durante o teste de inclinação.^{3,4,8} Em 2006, na primeira fase do presente estudo, dispositivos utilizados para aferição não invasiva da pressão arterial batimento a batimento não estavam disponíveis em nenhum dos hospitais públicos da cidade do Rio de Janeiro, e a utilização do teste de inclinação ainda encontrava-se restrita a poucos centros. Assim, a resposta vasodepressora foi avaliada na posição supina através do esfigmomanômetro. Este método tem baixa acurácia na aferição da resposta vasodepressora³¹ e por este motivo decidiu-se apresentar apenas o componente cardioinibitório do reflexo.

8. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Um passado de síncope estava presente em apenas 7 dos 52 portadores da resposta cardioinibitória e em nenhum deles a síncope era recorrente. Assim, a população do presente estudo envolveu predominantemente pacientes com HSC e não com SSC. A determinação da história natural da SSC é uma tarefa difícil porque atualmente a maioria dos pacientes

com síncope e resposta cardioinibitória é submetida a implante de marca-passo. Nestes indivíduos o implante de marca-passo objetiva reduzir a recorrência dos episódios sincopais.^{3,8,63,64} De acordo com alguns autores este tratamento também poderia modificar a história natural e a mortalidade de pacientes com SSC.^{14,15,16} Como visto, o implante de marca-passo também se justifica com base no temor de que um episódio prolongado de assistolia possa provocar a morte.^{14,15,16} Os resultados do presente estudo sugerem que este temor pode ser excessivo. Portanto, o marca-passo não deve ser indicado com a finalidade de diminuir a mortalidade de pacientes com SSC, podendo ser recomendado com o objetivo de reduzir o número e a frequência dos episódios sincopais. Essa redução no número e na recorrência de episódios sincopais pode ser acompanhada por uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é mister ressaltar que a erradicação de todos os novos episódios de síncope é muitas vezes um objetivo irreal. Como visto pacientes com síncope e resposta cardioinibitória à MSC podem ter recorrência de sintomas em virtude da resposta vasodepressora. Finalmente, destaca-se que outras causas potenciais de síncope são frequentes nessa população formada majoritariamente por indivíduos idosos e portadores de aterosclerose.

9. CONCLUSÃO

No presente estudo demonstra-se que após um seguimento máximo de 11,6 anos, 55,8% dos pacientes de uma coorte de portadores da resposta cardioinibitória à MSC faleceram. Esta alta taxa de mortalidade foi semelhante à encontrada em uma coorte sem a resposta cardioinibitória. A mortalidade por doenças do aparelho circulatório, a mortalidade por doença isquêmica do coração e a mortalidade atribuída a causas traumáticas também foi semelhante nas duas coortes.

A prevalência de assistolia ≥ 6 segundos foi de 2,5%. Somente 13 dos 502 pacientes submetidos à MSC apresentaram pausas desta magnitude. No fim do seguimento a

mortalidade destes 13 pacientes foi de 53,8%, um valor semelhante àquele encontrado nos 447 pacientes sem assistolia ≥ 6 segundos.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo da HSC e da SSC continua despertando o interesse e a curiosidade de investigadores em todo mundo. Muito se sabe a respeito dessas condições, mas algumas questões sobre o tema permanecem pouco conhecidos e deverão ser abordadas em novas pesquisas. Muitas teorias a respeito da fisiopatologia da HSC foram propostas. No entanto, nenhuma delas é plenamente aceita, e a gênese da HSC ainda não está totalmente esclarecida. Destaca-se ainda que a padronização da técnica de realização da massagem do seio carotídeo é limitada pela dificuldade de medir a intensidade da pressão exercida sobre o seio carotídeo. Esse problema precisa ser quantificado. Ele dificulta a comparação dos resultados publicados por diferentes pesquisadores. Enquanto um método simples, capaz de uniformizar a magnitude da pressão exercida durante a MSC não é desenvolvido, novos estudos devem ser realizados quantificando a concordância inter-observador dos resultados da MSC.

Outros aspectos merecem ser revisitados. Estudos fisiopatológicos demonstram que o tempo de isquemia cerebral anóxica necessário para provocar perda da consciência é de aproximadamente 7 segundos.⁷⁴ No entanto, esses estudos fisiopatológicos foram realizados em militares saudáveis e precisam ser validados em populações mais idosas e com alta prevalência de doenças aterosclerótica e de hipertensão arterial, antes que um novo ponto de corte seja adotado para definição da resposta cardioinibitória à MSC. Finalmente, seria interessante avaliar a incidência de novos episódios de síncope em pacientes portadores da resposta cardioinibitória que nunca tiveram esses sintomas anteriormente.

11. REFERÊNCIAS

1. Lown B, Levine SA. The carotid sinus: clinical value of its stimulation. *Circulation*. 1961; 23: 766-89.
2. Pasquier M, Mathieu C, Etienne P, Olivier H, Carron P. Carotid Sinus Massage. *N Engl J Med*. 2017; 377: e21.
3. Brignole M, Moya A, de Lange F, Deharo J, Elliott P, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1883–1948.
4. Brignole M, Moya A, de Lange F, Deharo J, Elliott P, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39: e43-e80.
5. Menozzi C, Brignole M, Tomasi C, Lolli G, Gianfranchi L. Carotid sinus syncope: the most frequent form of neurally mediated syncope in the elderly. *Arch Geront Geriatr*. 1995; 20: 7-14.
6. Roskam J. Un syndrome nouveau: syncopes cardiaques graves et syncopes répétées parhypereflexivité sinocarotidienne. *Presse Méd*. 1930; 38: 590-91. Citado por: Lown B, Levine SA. The carotid sinus: clinical value of its stimulation. *Circulation*. 1961; 23: 766-89.
7. Weiss S, Baker J. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine*. 1933; 12: 297. Citado por: Lown B, Levine SA. The carotid sinus: clinical value of its stimulation. *Circulation*. 1961; 23: 766-89.
8. Healey J, Connolly SJ, Morillo CA. The management of patients with carotid sinus syndrome: is pacing the answer. *Clin Auton Res*. 2004; 14: 80-6.
9. Singh SM, Zia MI, Fowler RA. Cat naps: an elderly woman with recurrent syncope. *CMAJ*. 2003; 169: 940.
10. Ziegelstein RC. Near-syncope after exercise. *JAMA*. 2004; 292: 1221-1226.
11. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med*. 1983; 309: 197-204.
12. Parry SW1, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1840-3.
13. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 599-601.

14. ENGEL GL. Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope, and sudden death. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 403-12.
15. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J. Cardiac Asystole: A Manifestation of Neurally Mediated Hypotension-Bradycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 1626-32.
16. Fernandes P, Costa R, Amato M, Mazar W, Dallan LA, Moreirn P, Stolf G. A erradicação da síncope vasovagal maligna pela estimulação cardíaca artificial. *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia.* 1994; 7: 58-61.
17. Parry CH. An inquiry into symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris. Bath, England, Cruttwell, 1799. Citado por: Lown B, Levine SA. The carotid sinus: clinical value of its stimulation. *Circulation.* 1961; 23: 766-89.
18. Czermack J. Ueber mechanische Reizung des Nervus vagus beim Menschen. *Jena. Ztsch. f. Med. u. Naturwiss.* 1866; 2:384. Citado por: Lown B, Levine SA. The carotid sinus: clinical value of its stimulation. *Circulation.* 1961; 23: 766-89.
19. Gerdzimer H. Heinrich Ewald Hering and the Carotid Sinus Reflex. *Clin. Cardiol.* 2004; 27: 485–86.
20. Parry SW, Baptist M, Gilroy JJ, Steen N, Kenny RA. Central alpha 2 adrenoceptors and the pathogenesis of carotid sinus hypersensitivity. *Heart.* 2004; 90: 935–936.
21. O'Mahony D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet.* 1995; 346: 950-52.
22. Goldlist B, Naglie G. Carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med.* 1995; 98: 100-1.
23. Coplan NL. Carotid sinus hypersensitivity and syncope cause/effect or true/true/unrelated. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 491-2.
24. Krediet P, Parry S, Jardine D, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace.* 2011; 13: 14-22.
25. Jaoude S, Salloum V. Value and limitations of carotid sinus massage in healthy elderly individuals: evaluation of diagnostic criteria for hypersensitive carotid sinus syndrome. *Ann Cardiol Angeiol.* 2003; 52: 358-62.
26. Kerr S, Pearce M, Brayne C, Davies R, Kenny R. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls, *Arch Intern Med.* 2006; 166: 515-520.
27. Brignole M, Gigli G, Altomonte F, Barra M, Sartore B, Prato R, et al. Il riflesso cardioinibitore provocato dalla stimolazione del seno carotídeo nei soggetti normali e com malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol.* 1985; 15: 514-9.

28. Macnamara AP, Heidorn GH. Effect of carotid sinus stimulation on the electrocardiograms of clinically normal individuals. *Circulation*. 1956; 14: 1104-1113.
29. Brown KA, Maloney JD, Smith H, Hartzler G, Ilstrup D. 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.
30. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J*. 1991; 122: 1644-51.
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: 22-23.
32. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Heart rate and blood pressure responses to carotid sinus massage in healthy elderly subjects. *Age Ageing*. 1994; 23: 57-61.
33. Ulgen MS, Karadede A, Alan S, Toprak N. The value of hemodynamic changes induced by carotid sinus massage on the diagnosis of coronary artery disease. *Angiology*. 2001; 52: 703-9.
34. McGlinchey PG, Armstrong L, Spence MS, Roberts MJ, McKeown PP. Effect of carotid sinus massage and tilt-table testing in a normal, healthy older population (the healthy ageing study). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1015-7.
35. Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T. The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age Ageing*. 2003; 32: 666-9.
36. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Carvalho M. Prevalência e perfil clínico da hipersensibilidade do seio carotídeo numa população com síncope inexplicada. *Rev Port Cardiol*. 2004; 23: 835-40.
37. Kenny RA, Shaw FE, O'Brien JT, Scheltens PH, Kalaria R, Ballard C. Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 966-71.
38. Ward CR; Mcintosh S; Kenny R.A. Carotid sinus hypersensitivity a modifiable risk factor for fractured neck of femur. *Age Ageing*. 1999; 28: 127-133.
39. Richardson D, Bexton R, Shaw F, Steen N, Bond J, Kenny R. Complications of carotid sinus massage – a prospective series of older patients. *Age Ageing*. 2000; 29: 413-17.

40. Eltrafi A, King D, Silas JH, Currie P, Lye M. Role of carotid sinus syndrome and neurocardiogenic syncope in recurrent syncope and falls in patients referred to an outpatient clinic in a district general hospital. *Postgrad Med J.* 2000; 76: 405-408.
41. Lacerda G. Prevalência e preditores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. Rio de Janeiro, 2007; 1-139. Dissertação de Mestrado em Cardiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
42. Lacerda G, Pedrosa R, Lacerda R, Santos M, Perez M, Teixeira A, et al. Prevalência e preditores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90: 163-71.
43. Lacerda G, Pedrosa R, Lacerda R, Santos M, Teixeira A, et al.. Incidência de complicações relacionadas à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92: 82-87.
44. Wu T. Hipersensibilidade do seio carotídeo: prevalência em pacientes com síncope e pré-síncope comparação com indivíduos assintomáticos. São Paulo, 2011; 1-109. Tese de Doutorado em Cardiologia, Universidade de São Paulo.
45. Finucane C, Colgan MP, O'Dwyer C, Fahy C, Collins O, Boyle G, Kenny RA. The accuracy of anatomical landmarks for locating the carotid sinus. *Age and Ageing.* 2016; 45: 904-907.
46. Tontsch D.; Alter P.; Grimm W. Cardiac Arrest Following Carotid Sinus Massage. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12:1331.
47. Munro N, McIntosh S, Lawson J, Morley C, Sutton R, Kenny R. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42: 1248-51.
48. Davies G, Kenny R. Frequency of neurological complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1256-7.
49. Bexton R, Shaw F, Steen N, Bond J, Kenny R, Richardson D. Complications of carotid sinus massage – a prospective series of older patients. *Age and Ageing.* 2000; 29: 413-17.
50. Walsh T, Clinch D, Costelloe A, Moore A, Sheehy T, Watts M, et al. Carotid sinus massage – how safe is it? *Age and Ageing.* 2006; 35: 518-20.
51. Blanc JJ, Boshat J, Penther PH. Hypersensibilite sino-carotidienne. Evolution a moyen terme en fonction du traitement et des symptomes. *Arch Mal Coeur Vass.* 1984; 77: 330-336.
52. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., et al. Symptomatic “isolated” carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 158-162.

53. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1039-1043.
54. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J.* 1992; 123: 687-692.
55. Sutton R. Fourth European Symposium on Cardiac Pacing. *Acta Stockholm.* 1989: 133: e6.
56. Huang SK, Ezri MD, Hauser RG, et al. Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: clinical, electrophysiologic, and long-term follow-up observations. *Am Heart J.* 1988; 116: 989-996.
57. Lagi A, Cerisano S, Cencetti S. Recurrent Syncope in Patients with carotid Sinus Hypersensitivity. *International Scholarly Research Network.* 2012; doi:105402/2012/216/206.
58. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults – Safe-Pace. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1491-1496.
59. Oliveira SF, Jatene AD, Solimene MC, Oliveira SA, Meneghetti C, Jatene FB et al. Cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular acentuada: resultados imediatos e de longo prazo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997; 12: 1-9.
60. Abdouni A, Lisboa LA, Puig L, Tossuniam CE, Dallan LA, Jatene FB et al. Seguimento a longo prazo de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com uso exclusivo de enxertos arteriais. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997; 23: 494-500.
61. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Kostuk W, et al. COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1937-46.
62. Silva CG, Klein CH, Godoy PH, Salis LH, Silva NA. Sobrevida em até 15 Anos de Homens e Mulheres após Intervenção Coronariana Percutânea Paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111: 553-561
63. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89: e210-e238.

64. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *Circulation*. 2017; 136: e25-e59.
65. Lopes R, Gonçalves A, Campos J, Frutuoso C, Silva A, Touguinha C, Freitas J, Maciel MJ. The role of pacemaker in hypersensitive carotid sinus syndrome. *Europace*. 2018; 13: 572–575.
66. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007; 9: 932-6
67. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:16-20.
68. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2224–9.
69. Romme J, Reitsma J, Black C, Colman N, Scholten R, Wieling W, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 10: CD004194.
70. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, Noseworthy PA, Slotwiner DJ, Thiruganasambandamoorthy V. Pacing as a Treatment for Reflex-Mediated (Vasovagal, Situational, or Carotid Sinus Hypersensitivity) Syncope: A Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 664-79.
71. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donateo P, Brignole M. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the ‘method of symptoms’. *Europace*. 2014; 16: 928–934.
72. Parry S, Nick S, Bexton R, Tynan M, Kenny R. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*. 2009; 95: 405-409.
73. Ryan D, Nick S, Colette S, Kenny R. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safespace 2). *Heart*. 2010; 96: 347-351.
74. Wieling W, Krediet P, Solari D, de Lange F, van Dijk N, Thijs R, et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *Journal of Internal Medicine*. 2013; 273: 345–358.
75. Hampton J, Brayne C, Bradley M, Kenny R. Mortality in carotid sinus hypersensitivity: a cohort study. *BMJ Open*. 2011; 1: e000020.
76. McDonald C, Pearce M, Newton J, Kerr S. Modified criteria for carotid sinus hypersensitivity are associated with increased mortality in a population-based study. *Europace*. 2016; 18: 1101-1107.

12. ANEXOS

Anexo 1: Tabela suplementar S1: Características dos 52 portadores da resposta cardioinibitória à MSC

Anexo 2 - Aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética

Anexo 3 – Artigos publicados e citações

Tabela suplementar S1: Características dos 52 portadores da resposta cardiomiopatia à MSC

| Iniciais | Sexo | Data de nascimento | Idade quando da MSC | Passado sincopo ou queda no ano que precede a MSC | FC antes da MSC | Maior intervalo RR durante MSCD | Maior intervalo RR durante MSCCE | Sintomas durante a MSC | Presença de cardiop. estrutural | História de aterosclerose | Uso de drogas cronotróp. negativas no momento da MSC | Falecido no final do seguimento | Causa Básica (CID-10) | Anos de seguimento |
|----------|------|--------------------|---------------------|---|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|--------------------|
| APSF | M | 30/03/53 | 53 | Não | 63 | 4500 | 1180 | Não | Não | Não | Sim | Não | | 11,4 |
| AF | M | 12/03/46 | 60 | Não | 55 | 4960 | 1400 | Sim | Sim | Sim | Não | Não | | 11,5 |
| ARF | M | 29/05/43 | 63 | Não | 57 | 2700 | 7120 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,6 |
| AMRM | F | 18/02/45 | 61 | Não | 58 | 3500 | 1600 | Sim | Não | Não | Sim | Não | | 11,5 |
| ASG | M | 11/06/38 | 68 | Não | 73 | 1240 | 3320 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | C61 | 0,8 |
| AAO | M | 26/05/41 | 65 | Não | 54 | 4180 | 1200 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,6 |
| CAM | M | 30/07/47 | 58 | Não | 60 | 6360 | 1180 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| CFS | F | 01/09/26 | 79 | Sim | 67 | 6480 | 1180 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | I64 | 3,4 |
| CFMSP | F | 28/07/51 | 55 | Não | 75 | 2640 | 3720 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| CA | M | 11/11/39 | 66 | Sim | 51 | 3840 | 1240 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| CJFS | M | 17/09/49 | 56 | Não | 51 | 7600 | 3420 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| EB | M | 15/08/38 | 67 | Não | 50 | 8280 | 1800 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| EVS | F | 01/12/34 | 71 | Sim | 75 | 4800 | 880 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | I251 | 6,4 |
| FSS | M | 20/01/39 | 67 | Não | 61 | 6580 | 1520 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| GMR | M | 03/03/38 | 67 | Não | 53 | 1880 | 4920 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | I219 | 6,2 |
| GUO | F | 25/10/27 | 78 | Não | 51 | 1300 | 5500 | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | R99 | 6,6 |
| HC | M | 09/03/30 | 76 | Não | 52 | 5400 | 8700 | Não | Sim | Não | Não | Sim | N390 | 9,8 |
| HFS | M | 21/11/25 | 80 | Não | 57 | 1760 | 3140 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | I259 | 4,3 |
| IOR | M | 28/09/38 | 71 | Não | 103 | 4500 | 820 | Sim | Não | Não | Sim | Sim | R99 | 1,1 |
| JSA | F | 03/05/48 | 58 | Sim | 51 | 4900 | 1260 | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | A419 | 4,0 |
| JA | M | 24/06/49 | 57 | Não | 53 | 10280 | 3700 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | I219 | 3,2 |
| JLVO | M | 12/07/52 | 54 | Não | 67 | 3420 | 1500 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | N390 | 7,8 |
| JLM | M | 05/07/36 | 70 | Não | 75 | 4960 | 1460 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| JBM | M | 09/04/35 | 71 | Não | 75 | 4380 | -- | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| JLM | M | 19/03/33 | 73 | Não | 73 | 5980 | 980 | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | I219 | 3,7 |
| JLP | M | 21/03/35 | 71 | Não | 56 | 3820 | 1300 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| JPS | M | 07/06/32 | 75 | Não | 57 | 6400 | 1780 | Sim | Não | Sim | Não | Sim | I10 | 3,1 |
| JTC | M | 19/03/51 | 55 | Não | 79 | 4860 | 1080 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| JC | M | 15/09/33 | 72 | Não | 64 | 1220 | 3840 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | K566 | 5,7 |
| MJF | M | 10/06/35 | 71 | Não | 55 | 3380 | 1680 | Não | Sim | Sim | Não | Não | | 11,5 |

| Iniciais | Sexo | Data de nascimento | Idade quando da MSC | Passado sincope ou queda no ano precede a MSC | FC antes da MSC | Maior intervalo RR durante MSCD | Maior intervalo RR durante MSCE | Sintomas durante a MSC | Presença de cardiop. estrutural | História de aterosclerose | Uso de drogas cronotróp. negativas no momento da MSC | Falecido no final do seguimento | Causa mortis (CID 10) | Anos de seguimento |
|----------|------|--------------------|---------------------|--|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|--------------------|
| MGF | M | 02/06/40 | 66 | Não | 54 | 6700 | 1280 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| MAMG | F | 10/07/45 | 61 | Não | 60 | 3280 | 1240 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | C169 | 1,0 |
| MLV | F | 16/05/25 | 80 | Não | 47 | 6000 | 1400 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | G309 | 7,6 |
| MDR | F | 30/01/36 | 70 | Sim | 48 | 3840 | 1760 | Não | Não | Não | Sim | Sim | J189 | 10,0 |
| MIPP | F | 05/06/35 | 71 | Não | 136 | 4340 | 700 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | J189 | 10,4 |
| MMBC | F | 24/09/42 | 63 | Não | 77 | 5820 | 1160 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | E149 | 10,1 |
| MRM | F | 30/10/19 | 87 | Não | 71 | 2960 | 3680 | Sim | Sim | Não | Não | Sim | E149 | 8,8 |
| MLS | M | 03/05/41 | 65 | Não | 73 | 3740 | 4840 | Não | Sim | Sim | Não | Sim | I219 | 5,7 |
| NMI | M | 26/08/25 | 80 | Sim | 65 | 5400 | 5520 | Sim | Sim | Não | Não | Não | | 11,5 |
| OM | M | 10/12/44 | 61 | Não | 71 | 10050 | 4880 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | B171 | 1,8 |
| RVA | M | 24/01/34 | 72 | Não | 55 | 2080 | 4300 | Sim | Não | Não | Não | Sim | F172 | 7,9 |
| RVM | M | 19/07/50 | 56 | Não | 70 | 3020 | 2880 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,4 |
| SMC | M | 08/02/32 | 74 | Não | 58 | 3800 | 1320 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | R99 | 11,0 |
| SVR | M | 03/05/39 | 67 | Sim | 48 | 4200 | 5020 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| SAM | M | 23/09/45 | 60 | Não | 70 | 3300 | 2440 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | | 11,5 |
| SFS | M | 02/08/42 | 63 | Não | 65 | 3200 | 2040 | Não | Sim | Não | Sim | Sim | | 11,4 |
| SSB | F | 02/08/49 | 57 | Não | 51 | 5740 | 4320 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | B182 | 9,1 |
| TB | M | 31/01/42 | 64 | Não | 46 | 3400 | 2700 | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | I716 | 5,5 |
| USG | M | 14/10/43 | 62 | Não | 59 | 3100 | 2400 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | I678 | 7,6 |
| WA | M | 03/03/41 | 65 | Não | 61 | 5480 | 4320 | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | I251 | 7,3 |
| WLM | M | 10/03/56 | 50 | Não | 65 | 6360 | 1180 | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | R99 | 1,1 |
| WSM | M | 03/12/39 | 66 | Não | 59 | 5380 | 1000 | Sim | Sim | Sim | Não | Não | | 11,5 |

MSC = Massagem do seio carotídeo; FC = Frequência cardíaca; MSCD = Massagem do seio carotídeo direito; MSCE = Massagem do seio carotídeo esquerdo;

CID-10 - Capítulo IX da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças

Nota: Patient JBM has not been submitted to left carotid sinus massage

Anexo 2 - Aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOBREVIDA DE UMA COORTE DE PACIENTES PORTADORES DA RESPOSTA CARDIOINIBITÓRIA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO.

Pesquisador: RENATO CORTES DE LACERDA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79684717.8.0000.5253

Instituição Proponente: Hospital Federal de Bonsucesso - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.383.341

Apresentação do Projeto:

A resposta cardioinibitória é tradicionalmente caracterizada por assistolia 3 segundos em resposta a 5 a 10 segundos de massagem do seio carotídeo (MSC).

O implante de marca-passo é geralmente indicado nos pacientes com síncope ou queda inexplicadas e resposta cardioinibitória à MSC.

Estudo observacional longitudinal com mais de 10 anos de seguimento. Na fase inicial deste estudo, realizada no ano de 2006, 502 pacientes com idade 50 anos foram submetidos à massagem do seio carotídeo (MSC) sendo identificados 52 (10,4%) com assistolia 3 segundos e 450 sem resposta cardioinibitória.

Reitera-se que nesta fase inicial, realizada em 2006, todos os 502 pacientes concordaram com a realização da MSC e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Esta fase inicial da pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso em 07 de abril de 2006 (Parecer CEP/HGB 02/06).

A etapa atual deste estudo será observacional e retrospectiva. Será analisada a mortalidade total e serão construídas curvas de sobrevida e de sobrevida livre de implante de marca-passo de todos os 52 pacientes portadores da resposta cardioinibitória.

Esses 52 pacientes serão pareados com os 450 indivíduos sem resposta cardioinibitória, por

Endereço: Av. Londrina, 616, Prédio 5 - 5º andar

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2977-9833

E-mail: cephgbrj@gmail.com



HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 2.203.341

idade, sexo, fatores de risco cardiovasculares, história de doença arterial coronariana, história de revascularização do miocárdio, história de síncope, presença de cardiopatia estrutural, alterações eletrocardiográficas e pelo uso de medicações cardiovasculares.

O pesquisador principal do estudo determinará se os pacientes faleceram ao longo do seguimento e determinará se implantaram dispositivos de estimulação cardíaca artificial, através de revisão dos prontuários do Hospital Federal de Bonsucesso, através de contato telefônico e em pesquisa no site oficial do Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro.

Essa recomendação baseia-se em estudos observacionais e em poucos ensaios clínicos randomizados de desenho aberto.

Recentemente 2 estudos de desenho duplo cego não conseguiram demonstrar que o implante de marca-passo seja capaz de reduzir a ocorrência de novos episódios de síncope ou queda em pacientes idosos portadores da resposta cardioinibitória.

Apesar desses resultados, o temor de que um episódio prolongado de assistolia possa provocar a morte, diretamente ou como consequência de lesão cerebral, trauma grave ou arritmia ventricular continua sendo utilizado como justificativa para o implante de marca-passo. No entanto, até hoje, nenhum estudo confirmou a existência de uma relação independente entre a presença de uma resposta cardioinibitória à MSC e o risco de morte. Como visto, ainda existem controvérsias a cerca do significado clínico da resposta cardioinibitória, e muitos autores argumentam que a definição atual desta resposta (assistolia 3 segundos) é demasiadamente sensível, e pouco específica. Fundamentando-se em conhecimentos fisiopatológicos e epidemiológicos esses autores sugerem que uma resposta cardioinibitória passe a ser considerada patológica quando a MSC provoca assistolia de 6 segundos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos primários:

-Avaliar a mortalidade a longo prazo de um grupo de pacientes portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo utilizando 2 definições distintas (assistolia 3 segundos e assistolia 6 segundos).

-Construir uma curva de sobrevida livre de óbito e livre de implante de marca-passo dos pacientes portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo.

Objetivo secundário: Descrever a prevalência da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo, utilizando a nova definição de assistolia 6 segundos.

Endereço: Av. Londrina, 818, Prédio 5 - 5º andar

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3077-9833

E-mail: cepfgrj@gmail.com



HOSPITAL FEDERAL DE
BONSUCESSO - RJ



Continuação do Protocolo: 2.200.041

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Reitera-se que este trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, onde o único contato com os pacientes ou com seus familiares será telefônico e objetiva saber se os pacientes avaliados em 2006 encontram-se vivos.

O pesquisador reconhece que existe o risco de o contato telefônico com um paciente ou com um familiar de paciente, que não esperava este contato, gerar reações de dúvidas e de angústia. O pesquisador deste estudo e responsável pela realização de todos os contatos telefônicos, está preparado para dirimir essas questões.

Benefícios: Obter melhor conhecimento a cerca da história natural dos pacientes portadores da resposta cardioinibitória a massagem do seio carotídeo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, que analisará o desfecho óbito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos referidos.

O pesquisador solicita isenção de TCLE, com os seguintes argumentos:

- 1) por ser um estudo observacional, retrospectivo, que empregará informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e informações clínicas captadas por via telefônica sem contato direto entre o pesquisador e os pacientes e sem previsão de utilização de material biológico;
- 2) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa;
- 3) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes e
- 4) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo, se comprometem a utilizar os dados provenientes deste apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Av. Londres, 618, Prédio 5 - 5º andar
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3877-9833 E-mail: cepfgr@gmail.com



HOSPITAL FEDERAL DE BONSUCCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 2.383.341

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação, o CEP-HFB considerou o projeto aprovado, pois atende às normas da Resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos a necessidade de que sejam encaminhados a este CEP relatórios semestrais com os dados parciais da pesquisa.

Solicitamos que, ao término da pesquisa, seja encaminhada a esta Comissão uma cópia do Relatório Final.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final (Item XI.2.d da Resolução 466/12)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|-----------------------------|----------|
| Outros | instrumento_coleta.docx | 08/11/2017 10:30:47 | Marília Araújo Gonçalves | Aceito |
| Outros | Autorizacao_chefia.pdf | 07/11/2017 15:20:50 | Marília Araújo Gonçalves | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1006786.pdf | 08/11/2017 19:07:49 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | brochura_RenatoLacerda.pdf | 06/11/2017 19:07:18 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Outros | Cronograma.docx | 08/11/2017 18:58:58 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Outros | confidencialidade.pdf | 06/11/2017 18:51:59 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | carta_apresenta_CEP_HFB.jpg | 06/11/2017 18:33:40 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Outros | curriculolattesgustavo.doc | 06/11/2017 18:30:26 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Outros | curriculo_renato.pdf | 06/11/2017 18:28:36 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| Folha de Rosto | FR.pdf | 06/11/2017 18:25:59 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_HFB.docx | 30/09/2017 09:35:23 | RENATO CORTES DE LACERDA | Aceito |

Endereço: Av. Londres, 618, Prédio 5 - 5º andar

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-090

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3077-6833

E-mail: cephfb@gmail.com



HOSPITAL FEDERAL DE
BONSUCESSO - RJ



Continuação do Parecer: 2.383.941

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Novembro de 2017

Assinado por:
CRISTINA CARVALHO VIANA DE ARAUJO
(Coordenador)

Endereço: Av. Londres, 816, Prédio 5 - 5º andar
Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3977-9833 E-mail: cephgrj@gmail.com

Anexo 3 – Artigos publicados e citações:

- Lacerda GC, Pedrosa RC, Lacerda RC, Santos MC, Perez M, Teixeira AB, et al. Prevalência e preditores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90 (3); 163-71.

Citado por:

1. Canbora K, Kose O, Gurkan U, Polat A, Erdem S, Haklar U.. Cardiovascular effects of abduction shoulder sling in elderly patients; is it really safe? *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013. 2013 Nov;133(11):1557-60.
 2. O’Callaghan S, Kenny RA. Neurocardiovascular Instability and Cognition, *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2016; 89: 59-72.
 3. Lilitsis E, Papaioannou A, Hatzimichali A, Spyridakis K, Xenaki S, Chalkiadakis G, Chrysos E. A case of asystole from carotid sinus hypersensitivity during patient positioning for thyroidectomy. *BMC Anesthesiology.* 2016; 16: 85.
 4. Bhangu J. Cardiovascular Associations of Falls and Syncope in the Elderly. Dublin. 2016; 109: 278. Tese de Doutorado. Department of Gerontology, University of Dublin, Trinity College School of Medicine.
- Lacerda GC, Pedrosa RC, Lacerda RC, Santos MC, Teixeira AB, et al. Incidência de complicações relacionadas à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92: 82-87.

Citado por:

1. Amin V, Pavri BB. Carotid Sinus Syndrome. *Cardiology in Review* 2015;23: 130–134.
 2. Alet M, Fernández V, Dorman G, Avalor M, Quarracino C, Lepera S, Rey R. Accidente cerebrovascular isquémico asociado a realización de ecografía Doppler de vasos de cuello: ¿casualidad o causalidad? *Neurol Arg.* 2015; 7: 117–119.
 3. Hoffmann A, Gill H. Carotid Vibro-Compression: A Reperfusion Treatment for Acute Ischemic Stroke? Feasibility Data and a Potential Risk / Benefit Discussion in View to Animal Testing. *J Exp Stroke Transl Med.* 2016; 9: 1-12.
- Lacerda GC, de Lorenzo AR, Tura BR, Santos MC, Guimarães, AE, Lacerda RC, Pedrosa RC. Mortalidade de uma coorte de portadores da resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo – Estudo longitudinal com 11 anos de seguimento. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114: 245-253.

Citado por:

1. Wu TC. Qual o Significado Clínico Real da Hipersensibilidade do Seio Carotídeo na Prática Clínica? Um Dilema Ainda a Espera de Respostas. Arq Bras Cardiol. 2020; 114: 254-255.
-