

João Batista Gusmão

RESPOSTA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À CORONARIOGRAFIA E SUA CORRELAÇÃO COM A  
DOENÇA CORONARIANA

Faculdade de Medicina  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Área de Concentração em Ciências Clínicas  
Belo Horizonte – MG  
2009

João Batista Gusmão

RESPOSTA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A CORONARIOGRAFIA E SUA CORRELAÇÃO COM A  
DOENÇA CORONARIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Área de Concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Professora Maria da Consolação Vieira Moreira

Co-orientadora: Professora Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

Belo Horizonte – MG  
2009

Gusmão, João Batista.

G982a Avaliação da resposta à massagem do seio carotídeo em pacientes submetidos a coronariografia e sua correlação com a doença coronariana [manuscrito]. / João batista Gusmão. - - Belo Horizonte: 2009. 68f.

Orientadora: Maria da Consolação Vieira Moreira.

Co-orientadora: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.

Área de concentração: Ciências Clínicas.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença da Artéria Coronariana. 2. Seio Carotídeo. 3. Doenças Torácicas . 4. Dissertações Acadêmicas. I. Moreira, Maria da Consolação Vieira. II. Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa da. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 300

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Professor Ronaldo Tadêu Pena

### **Vice-Reitora**

Professora Heloísa Maria Murgel Starling

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Professor Francisco José Penna

### **Vice-Diretor**

Professor Tarcízio Afonso Nunes

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Professor José Carlos Bruno da Silveira

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenador**

Professor Carlos Faria Santos Amaral

### **Sub-coordenadora**

Professora Tereza Cristina de Abreu Ferrari

### **Colegiado:**

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professor Nilton Alves de Rezende

Professora Suely Meireles Rezende

Professora Valéria Maria de Azeredo Passos

Elizabeth Rosária de Miranda (Representante Discente)

## **Agradecimentos**

Não há obrigação mais indispensável do que a de retribuir uma bondade.  
Todos desconfiam de quem esquece um benefício.

Neste trabalho, as palavras são todas minhas; as revelações e idéias pertencem a outras pessoas. Minha grande dívida é para com aquelas que, tão generosamente, compartilharam comigo seus pensamentos e descobertas. A todas agradeço sinceramente.

Ao meu amigo Cleiterson pela sua inestimável ajuda e por sua infinita bondade.

Pela paciência que demonstraram, pelo trabalho que tiveram, pelo carinho e por seus conselhos, agradeço às minhas Professoras Maria da Consolação e Rose Mary.

Acima de tudo, e por tudo, agradeço minha esposa Vanessa.

## **RESPOSTA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO EM PACIENTES SUBMETIDOS A CORONARIOGRAFIA E SUA CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CORONARIANA.**

### **RESUMO**

**Objetivo:** Este estudo foi realizado para investigar o papel potencial da hipersensibilidade do seio carotídeo como um marcador da presença de doença da artéria coronária em pacientes que foram encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para propedêutica de angina pectoris crônica.

**Métodos e resultados:** A massagem do seio carotídeo com registro eletrocardiográfico simultâneo foi realizada imediatamente antes da arteriografia coronária em 73 participantes consecutivos selecionados, encaminhados para coronariografia, idade média de  $62 \pm 9,07$  anos, sendo 43 do gênero masculino e 30 do gênero feminino; início da angina com média de 8,74 meses; classe funcional de angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society) média de 1,70. Foi usado o Scoring Technique for Coronary Artery Stenosis graduando a estenose coronária em média de 1,55. Uma resposta estudada durante a massagem do seio carotídeo foi a mudança na frequência cardíaca. A mudança na frequência cardíaca foi definida como o máximo intervalo eletrocardiográfico durante a massagem, dividido pelo intervalo RR basal, vezes 100. Durante o estudo nenhum participante apresentava insuficiência cardíaca descompensada. A resposta à massagem do seio carotídeo foi analisada em relação à classe da angina, gravidade da obstrução e local da estenose coronária. Encontramos 38 participantes (52%) com bradicardia; 9 (12,3%) com tempo de assistolia maior do que 3 segundos; 6 (0,08%) com bloqueio atrioventricular avançado e 23 (31,5%) com redução maior do que 10 batimentos na frequência cardíaca durante a massagem do seio carotídeo.

**Conclusão:** Não encontramos uma relação significativa entre a hipersensibilidade do seio carotídeo com a classe de angina pectoris, o escore de doença coronária, a idade e nem com a presença de estenose arterial grave; provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Houve associação significativa entre a hipersensibilidade do seio carotídeo e o gênero masculino, bem como entre a redução da frequência cardíaca maior do que 10 bpm e a presença de obstrução na artéria coronária descendente anterior.

## **CAROTID SINUS REFLEX IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY**

### **SUMMARY**

**Background:** Previous studies have reported that carotid sinus massage responses are associated with advancing age and coronary artery disease.

**Hypothesis:** This study was undertaken to investigate the potential role of carotid sinus hypersensitivity as a marker for the presence of coronary disease in patients who were referred for evaluation of chest pain.

**Methods and results:** The carotid sinus stimulation with simultaneous recording of the electrocardiogram was performed before coronary arteriography in 73 selected consecutive participants (mean age  $62\pm 9,07$ ) who were referred for evaluation of chest pain; 43 were men and 30 were women; a history of chest pain was classified using the grading of angina pectoris by the Canadian Cardiovascular Society (mean 1,70). Response studied during carotid sinus massage included change in heart rate. Change in heart rate was defined as maximal change from baseline electrocardiographic RR interval during carotid sinus massage, divided by the baseline RR, times 100. The Scoring Technique for Coronary Artery Stenosis was used to grade the coronary stenosis (mean 1,55). No participant was in uncompensated congestive heart failure at the time of study. The frequency, magnitude and temporal relationship of heart rate changes after carotid sinus massage were analyzed in relation to angina class, severity, anatomic localization of coronary artery disease and other variables. We found 38 participants (52%) with bradycardia; 9 (12,3%) with RR interval more than 3 seconds; 6 (0,08%) with advanced atrioventricular block and 23 (60,5%) had a decrease in heart rate  $> 10$  beats/minute after carotid sinus massage.

**Conclusion:** We did not find one significant relationship between carotid sinus hypersensitivity and angina class, coronary score disease, age and neither the severity of the coronary vessel stenosis; probably due to small size sample. We found a significant relationship between carotid sinus hypersensitivity and males. The carotid sinus massage induced the fall in heart rate and was correlated with obstruction in the anterior descending coronary artery.

## Lista de figuras

<b>Figura</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
<b>1</b>	- Hipocampo corado pelo método de Golgi	<b>16</b>
<b>2</b>	- Retina de mamífero corado pelo método de Golgi	<b>17</b>
<b>3</b>	- Célula de Purkinje	<b>18</b>
<b>4</b>	- O nervo de Hering	<b>19</b>
<b>5</b>	- A patogênese da aterotrombose	<b>33</b>
<b>6</b>	- A técnica da massagem do seio carotídeo	<b>39</b>
<b>7</b>	- Um exemplo de eletrocardiograma durante a MSC	<b>48</b>
<b>8</b>	- Curva ROC para a diminuição da FC > 10 bpm durante a MSC	<b>54</b>

## Lista de tabelas

<b>Tabela</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
<b>1</b>	- Classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society	<b>43</b>
<b>2</b>	- Escore de gravidade da estenose coronária	<b>44</b>
<b>3</b>	- Características gerais dos 73 participantes estudados	<b>46</b>
<b>4</b>	- Comparação dos participantes com resposta negativa e positiva à MSC	<b>47</b>
<b>5</b>	- Comparação por gênero da resposta positiva e negativa à MSC	<b>48</b>
<b>6</b>	- Comparação das características gerais por gênero	<b>49</b>
<b>7</b>	- Comparação da resposta à MSC e da presença de DAC por gênero	<b>50</b>
<b>8</b>	- Comparação dos participantes pela classe de angina (CCS)	<b>50</b>
<b>9</b>	- Comparação dos participantes pelo o escore coronariano	<b>51</b>
<b>10</b>	- Comparação dos participantes pela presença de DAC	<b>52</b>
<b>11</b>	- Comparação dos participantes pela queda da FC à MSC	<b>53</b>
<b>12</b>	- Avaliação da queda da FC com a MSC	<b>53</b>

## **Lista de abreviaturas e siglas**

<b>Ach</b>	- Acetilcolina
<b>AT1</b>	- Receptor 1 da angiotensina
<b>AT2</b>	- Receptor 2 da angiotensina
<b>ATP</b>	- Trifosfato de adenosina
<b>CCS</b>	- Canadian Cardiovascular Society
<b>DAC</b>	- Doença arterial coronariana
<b>EDHF</b>	- Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
<b>SNC</b>	- Sistema nervoso central
<b>HAS</b>	- Hipertensão arterial sistêmica
<b>HSC</b>	- Hipersensibilidade do seio carotídeo
<b>SSC</b>	- Síndrome do seio carotídeo
<b>MSC</b>	- Massagem do seio carotídeo
<b>NO</b>	- Óxido nítrico
<b>NTS</b>	- Núcleo do trato solitário
<b>PA</b>	- Pressão arterial
<b>PGI<sub>2</sub></b>	- Prostaglandina I <sub>2</sub> ou prostaciclina
<b>SNA</b>	- Sistema nervoso autônomo

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
1. INTRODUÇÃO -----	13
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS E RELEVÂNCIA -----	15
2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS -----	15
2.2. A DESCOBERTA DA ACETILCOLINA -----	20
2.3. OS BARORRECEPTORES -----	21
2.3.1. ASPECTOS HISTÓRICOS -----	21
2.3.2. ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS -----	23
2.3.3. A REGULAÇÃO NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL -----	26
2.4. A ATEROTROMBOSE CAUSANDO HSC -----	29
2.4.1. FATORES DE RISCO DA ATEROTROMBOSE -----	29
2.4.2. MECANISMOS DA DISFUNÇÃO BARORREFLEXA -----	31
2.5. A HIPERSENSIBILIDADE DO SEIO CAROTÍDEO -----	34
2.5.1. CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS -----	34
2.5.2. A MSC NA PESSOA NORMAL -----	35
2.5.3. A MSC NA DOENÇA CORONÁRIA -----	36
2.5.4. A MSC NO IDOSO -----	38
3. HIPÓTESE -----	40
4. OBJETIVOS -----	40

5. MÉTODOS -----	41
5.1. TAMANHO DA AMOSTRA -----	41
5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO -----	41
5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO -----	42
5.4. DEFINIÇÕES DA HSC -----	42
5.5. PLANO DE COLETA E ANÁLISE DOS DADOS -----	42
5.6. ASPECTOS ÉTICOS -----	45
6. RESULTADOS -----	46
7. DISCUSSÃO -----	55
8. CONCLUSÕES -----	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	59
Apêndice 1: Ficha Clínica -----	62
Anexo 1: Aprovação do Departamento de Clínica Médica -----	64
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -----	65
Anexo 3: Folha de Aprovação do Comitê de Ética da UFMG -----	68

## **RESPOSTA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO EM PACIENTES SUBMETIDOS A CORONARIOGRAFIA E SUA CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CORONARIANA.**

### **1. INTRODUÇÃO**

Todo conhecimento humano é feito em cima de milhares de tentativas que depois se mostram inúteis, de montanhas de dinheiro gasto e de toneladas de papel que acabam no lixo. Na trajetória da ciência só permanece um infinitésimo do que é proposto, que acaba sendo aceito por ser acessível, simples, prático, útil, efetivo. Conhecem-se mais os acertos que ficaram e foram capazes de originar progressos sucessivos, mas pouco se sabe do que foi descartado por inútil ou por incapacidade de perceber-se a potencialidade. O importante é continuar de olhos abertos para as boas pistas.

A história da descoberta dos barorreceptores e seus desdobramentos investigativos, diagnósticos e terapêuticos é marcada por paixão, genialidade, serendipidade, trabalho árduo e consagração do método científico. Começou em 1865 (GOLGI, 1865), inventando um método de coloração para o nervo, passou pela teoria do neurônio de Cajal em 1873 (CAJAL, 1873) sofisticou-se com a descoberta da acetilcolina por Dale em 1914 (DALE, 1914) e culminou em 1925 com a descrição de muitos segredos histológicos do corpo carotídeo por De Castro (DE CASTRO, 1925), em 1927 passou pelo desafio da fisiologia dos barorreceptores demonstrada por Hering (HERING, 1927); começou a ser aplicada na clínica com a massagem do seio carotídeo por Levine há 50 anos (LEVINE, 1961); em 2001 foi muito bem demonstrada por Kenny (KENNY, 2001) sua importância no diagnóstico da síncope do seio carotídeo como causa de quedas não acidentais em idosos e em 2002 no diagnóstico de doença coronária obstrutiva grave por Tsioufis (TSIOUFIS, 2002).

O seio carotídeo faz parte do sistema barorreceptor e ocupa um importante papel na regulação reflexa do sistema cardiovascular. A massagem do seio carotídeo (MSC) é uma técnica simples, de baixo custo, realizada à beira do leito, com índice de complicações muito reduzido, que requer para sua realização apenas um eletrocardiógrafo e um médico familiarizado com o método. No campo das indicações diagnósticas, destacam-se a pesquisa da hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) e da chamada síncope do seio carotídeo (SSC). Entre as indicações terapêuticas, destaca-se a possibilidade de reversão de crises de taquicardia supraventricular.

Entretanto, nos últimos anos a MSC tem sido pouco empregada na reversão de taquicardia supraventricular e com o objetivo de diagnosticar a HSC.

Parece existir um temor irracional quanto aos riscos da MSC, o que diminui a sua utilização e contribui para o seu esquecimento. Relatos de casos isolados de complicações com a MSC poderiam ser responsáveis, em grande parte, pelo temor excessivo e injustificado que envolve a prática da MSC. Não há fundamento científico para que a MSC não seja utilizada, sob a alegação de possuir risco.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a possível relação entre a resposta da frequência cardíaca durante a MSC, em pacientes com angina pectoris crônica encaminhados para coronariografia.

## **2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS E RELEVÂNCIA**

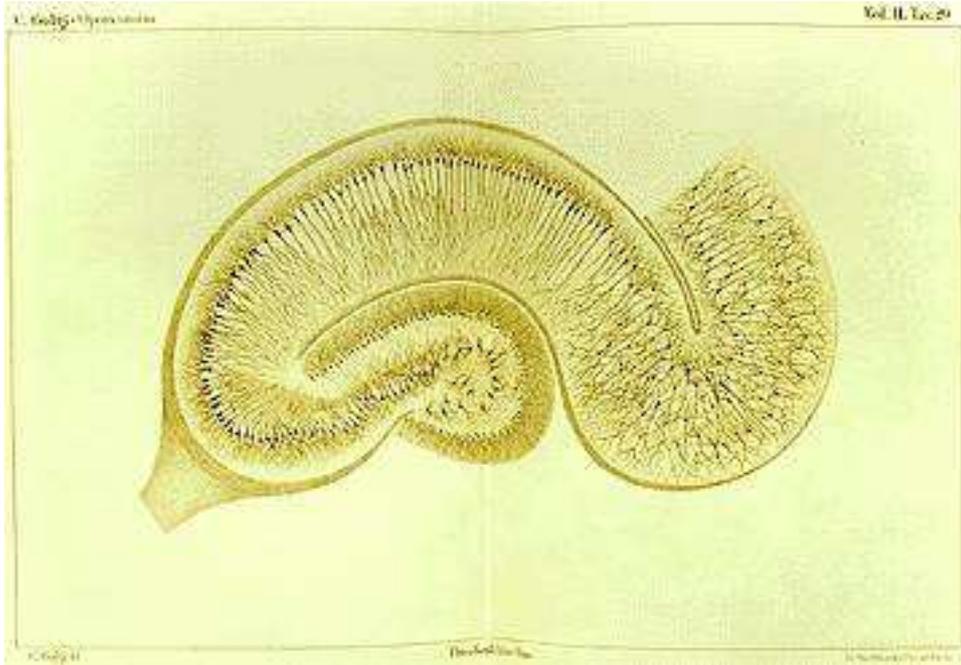
### **2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS**

Em 1865 (GOLGI, 1865) graduou-se em medicina na Universidade de Pádua. Foi Professor de Anatomia nas Universidades de Turim e Siena e foi catedrático de Histologia na Universidade de Pavia, na qual foi Diretor da Faculdade de Medicina e Reitor. Apesar dos escassos meios que dispunha, chegou a importantes resultados com as suas experiências, entre elas se destaca o método da coloração com nitrato de prata, que provocou uma revolução no estudo laboratorial dos tecidos nervosos (figura 1). Empregando este método, identificou uma classe de célula nervosa dotada de dendritos mediante os quais se ligam outras células nervosas.

WALDEYER, anatomista alemão, aprendeu espanhol para absorver os estudos extraordinariamente detalhados do método de Golgi, feitos por Cajal, tornando-se seu amigo, mentor e facilitador na área de anatomia microscópica dominada pela Alemanha. Ficou famoso por consolidar a teoria do neurônio, nome criado por ele, e da organização do sistema nervoso. Ele formulou a hipótese de que a célula nervosa é a unidade estrutural básica do sistema nervoso, hipótese que mais tarde foi confirmada por Cajal.

Em 1876 Golgi regressou à Universidade de Pavia, continuou o estudo das células nervosas, obtendo provas da existência de uma rede irregular de fibrilas, cavidades e grânulos (a que depois seria dado o nome de aparelho de Golgi), que desempenha um papel essencial em operações celulares como a construção da membrana, o armazenamento de lipídios, proteínas e o transporte de partículas ao longo da membrana celular. Em 1906 Golgi dividiu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina com Cajal pelos seus estudos sobre a estrutura do sistema nervoso.

**Figura 1 - Ilustração de um hipocampo corado pelo método de Golgi**



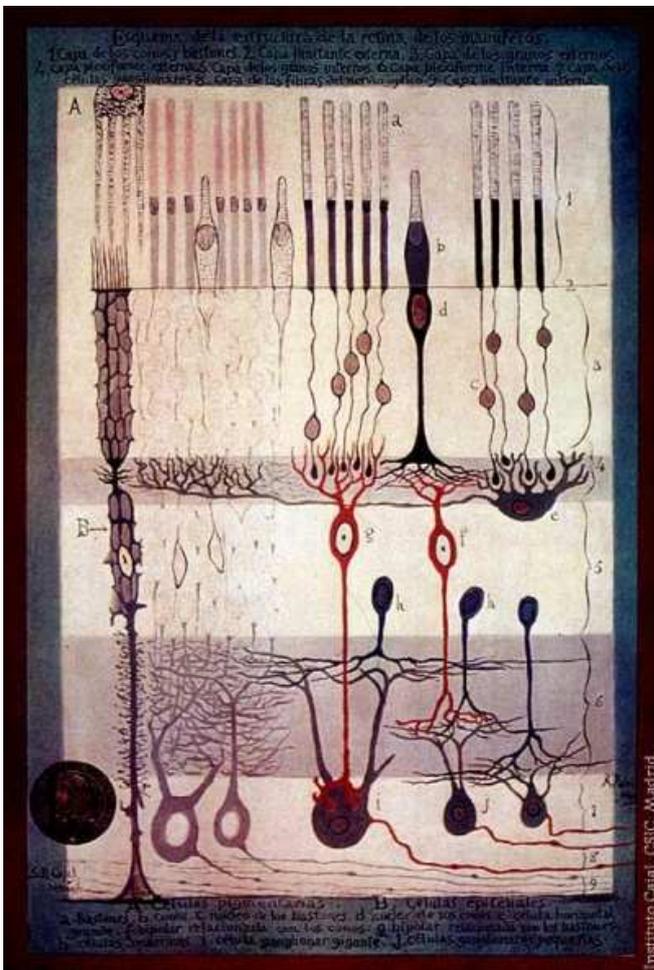
Fonte: Camillo Golgi, [http://NobelPrize.org/Nobel\\_prizes](http://NobelPrize.org/Nobel_prizes).

Cajal estudou na Escola Médica de Zaragoza, onde se licenciou em 1873. Logo depois de ter concluído a licenciatura foi incorporado como médico militar no exército espanhol. Nessa qualidade foi enviado a Cuba, onde contraiu malária. Regressando à Espanha foi nomeado Professor da Universidade de Valência, e em 1883 obteve o Grau de Doutor em Madrid. Mais tarde viria ocupar cátedras em Barcelona e Madrid. Foi Diretor do Museu de Zaragoza em 1879, Diretor do Instituto Nacional de Higiene em 1899, e fundador do Laboratorio de Investigaciones Biológicas em 1922, rebatizado mais tarde como Instituto Cajal. Os estudos mais famosos de Cajal incidiram sobre a estrutura fina do sistema nervoso central. Cajal usou uma técnica de coloração histológica desenvolvida pelo seu contemporâneo Golgi. Golgi descobriu que conseguia escurecer algumas células cerebrais tratando o tecido do cérebro com uma solução de cromato de prata. Isto permitiu que resolvesse em detalhe a estrutura individual do neurônio e levou-o a concluir que o tecido nervoso era um retículo contínuo de células interligadas como as que constituíam o sistema circulatório. Usando o método de Golgi, Cajal chegou a uma conclusão muito diferente. Postulou que o sistema nervoso é composto por bilhões de neurônios distintos. Cajal sugeriu que os neurônios, em vez de formarem uma rede contínua, comunicam entre si através de ligações especializadas chamadas sinapses. Esta hipótese transformou-se na base da doutrina do neurônio, que indica que a unidade individual do sistema nervoso é o neurônio. A microscopia eletrônica mostrou mais tarde que uma membrana

plasmática envolve completamente cada neurônio, reforçando a teoria de Cajal, e enfraquecendo a teoria reticular de Golgi. Contudo, com a descoberta das sinapses elétricas (junções diretas entre células nervosas), alguns autores argumentaram que Golgi estava ao menos parcialmente correto. Cajal propôs também que os axônios cresceriam através de um cone nas suas extremidades. Compreendeu que as células neuronais poderiam detectar sinais químicos e mover-se no sentido apropriado para o crescimento.

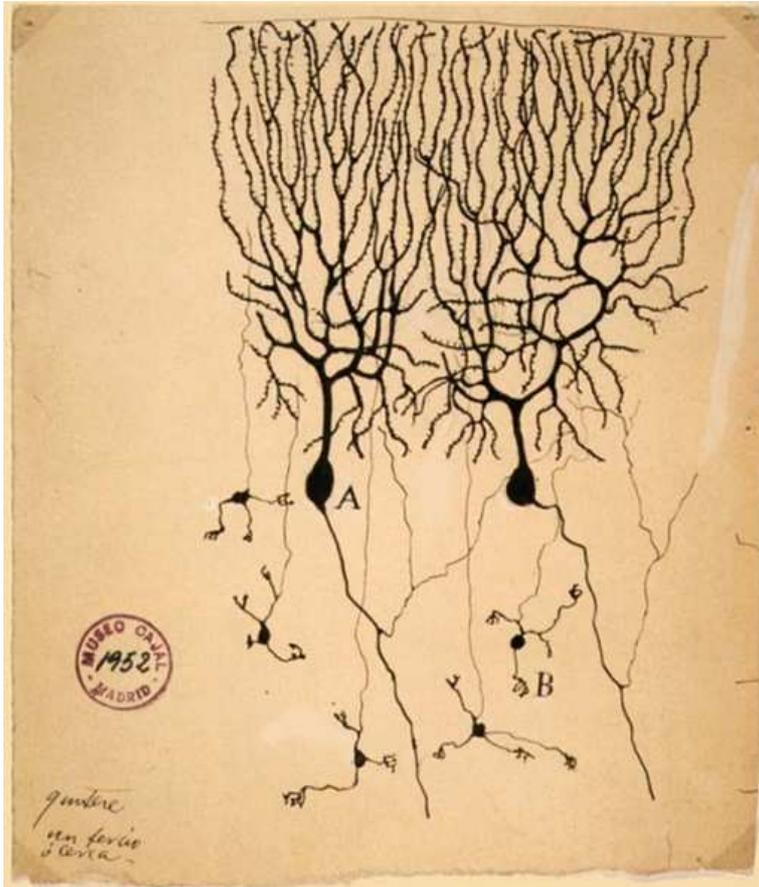
As figuras 2 e 3 mostram trabalhos de Cajal, expostos no Museo Cajal, Madrid. A figura 2 é uma retina de mamífero, e a figura 3 células de Purkinje do cerebelo de um pombo.

**Figura 2 - Retina de mamífero corado pelo método de Golgi**



Fonte: Camillo Golgi, [http://NobelPrize.org/Nobel\\_prizes](http://NobelPrize.org/Nobel_prizes).

**Figura 3 - A célula de Purkinje, B célula granulosa**

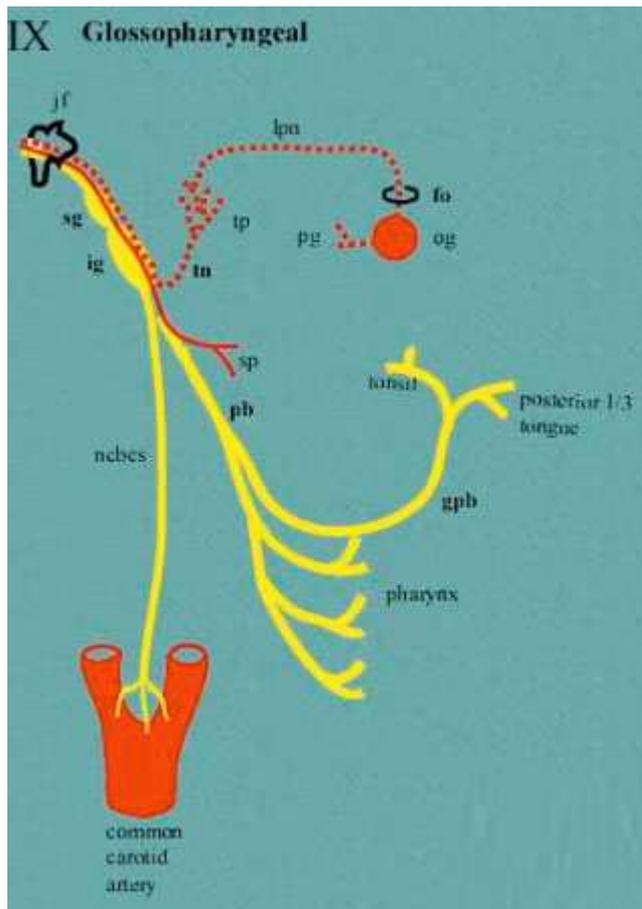


Fonte: Camillo Golgi, [http://NobelPrize.org/Nobel\\_prizes](http://NobelPrize.org/Nobel_prizes).

No Laboratório de Investigaciones Biológicas (Madrid, Espanha), um dos mais jovens e brilhantes discípulos de Cajal, De Castro (DE CASTRO, 2009) desenvolveu técnicas avançadas para estudar uma pequena estrutura conhecida como corpo carotídeo. De Castro desvendou muitos dos segredos histológicos dessa estrutura e descreveu a localização exata dos “quimiorreceptores” dentro do glômus. Na verdade, foi a primeira descrição de células especializadas em detectar alterações na composição química do sangue. Em 1932 o fisiologista belga Heymans, convidou o neurologista espanhol para trabalharem juntos e seu trabalho o levou a obter o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1938, enquanto a Espanha estava imersa em uma catastrófica Guerra Civil.

HERING, 1893, médico austríaco graduado na Universidade de Praga , recebeu o Grau de Doutor em Kiel, onde trabalhou no Institute for General and Experimental Pathology de 1893 a 1898, tornando-se Professor em 1903. Em 1913 ele foi chamado para Cologne, como Professor de Fisiologia. Ele pesquisou sobre a fisiopatologia do sistema nervoso central, músculos, coração, vasos e o sistema nervoso autônomo. Seu trabalho sobre a regulação automática da circulação pelos barorreceptores deu a ele a indicação do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, mas ele não foi recebê-lo! O nervo de Hering, epônimo associado a ele, leva fibras nervosas aferentes do seio carotídeo, via o nervo glossofaríngeo para o cérebro, inervando os barorreceptores na parede do seio carotídeo e os quimiorreceptores no corpo carotídeo (ZIMMER, 2004) como mostra a figura 4.

**Figura 4 – O nervo de Hering, ramo do nervo glossofaríngeo**



Fonte: [www.BookRags.com/biography](http://www.BookRags.com/biography).

## 2.2. A DESCOBERTA DO NEUROTRANSMISSOR ACETILCOLINA

A hipótese mais antiga de um mecanismo neuro-humoral para explicar a transmissão nervosa, foi feita na virada do século 19, Lewandowsky e Langley notaram independentemente a similaridade entre os efeitos da injeção de extratos da glândula adrenal e estimulação de nervos simpáticos. Poucos anos mais tarde, em 1905, Elliot um colega de Langley em Cambridge, Inglaterra, expandiu essas observações e postulou que impulsos do nervo simpático liberavam pequenas quantidades de uma substância semelhante à epinefrina em contato imediato com células efetoras. Ele considerou que esta substância seria o passo químico no processo da transmissão nervosa. Ele também notou que, mesmo após a degeneração do nervo simpático, o órgão efetor ainda respondia de forma característica ao hormônio da medula adrenal. Langley sugeriu que as células efetoras têm “substâncias receptivas” excitatórias e inibitórias, e que a resposta à epinefrina dependia de qual substância estava presente. Em 1907 Dixon ficou tão impressionado pela correlação entre os efeitos do alcalóide muscarínico e a resposta à estimulação vagal, que ele adiantou a importante ideia de que a estimulação do nervo vago liberava uma substância semelhante à muscarina que agia como um transmissor químico dos seus impulsos (HAIBARA AS, 2000).

DALE, 1914, descobriu a acetilcolina (Ach) ele investigou profundamente suas propriedades farmacológicas e separou suas ações em nicotínicas e muscarínicas. Ele ficou tão intrigado com a marcada fidelidade com a qual esta droga reproduzia as respostas da estimulação dos nervos parassimpáticos, que ele introduziu o termo parassimpaticomimético para caracterizar seus efeitos. Dale também notou o curto tempo de ação deste químico e propôs que uma esterase tecidual rapidamente inativava a acetilcolina em ácido acético e colina, deste modo interrompendo sua ação.

Os estudos de Loewi começaram em 1921 (LOEWI, 1921) proporcionando a primeira evidência direta da mediação química do impulso nervoso pela liberação de agente químico específico. Loewi estimulou o nervo vago de um coração perfundido (doador) de uma rã e permitiu que o fluido perfundido entrasse em contato com um segundo coração (receptor) de outra rã, usado como objeto de teste. O coração receptor, após um pequeno intervalo, respondia do mesmo modo que o coração do doador. Ficou evidente que a substância liberada do doador diminuía a frequência cardíaca do receptor. Loewi chamou esta substância química de *vagusstoff* (“substância-vaga”); logo depois descobriu que esta substância se tratava da Ach. Loewi também descobriu uma substância aceleradora similar a epinefrina e a chamou de *accelerans-*

toff, que foi liberada dentro do fluido de perfusão no verão, quando a ação das fibras simpáticas no nervo vago da rã, um nervo misto, predominavam sobre as fibras inibitórias. Suas descobertas foram confirmadas e universalmente aceitas. Evidência de que a substância-vaga nos mamíferos também é a Ach, foi obtida em 1933 por Feldberg.

A Ach tem um papel importante tanto no sistema nervoso central (SNC), no qual está envolvida na memória e na aprendizagem, como no sistema nervoso periférico (SNP) constituído pelo sistema nervoso somático e pelo sistema nervoso autônomo (SNA). É um éster do ácido acético e da colina, cuja ação é mediada pelos receptores nicotínicos e muscarínicos. É o único neurotransmissor utilizado no sistema nervoso somático e um dos muitos neurotransmissores do SNA. É também o neurotransmissor de todos os gânglios autônomos. No sistema nervoso somático, a contração muscular ocorre devido à liberação desta substância pelas ramificações do axônio. No SNA, os nervos simpáticos também produzem Ach, além da noradrenalina, diferentemente dos nervos parassimpáticos. A Ach é sintetizada nos terminais dos axônios a partir da colina e da acetilcoenzima A, numa única reação enzimática, catalisada pela enzima colina-acetiltransferase. A Ach é inativada da fenda sináptica pela acetilcolinesterase.

Em 1936 Dale e Loewi receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina pela descoberta da acetilcolina.

## **2.3. OS BARORRECEPTORES**

### **2.3.1. Aspectos históricos**

Provavelmente, o primeiro relato a descrever o reflexo barorreceptor carotídeo tem sua origem na Roma Antiga, quando Rufus de Efesus fez a observação de que, quando as artérias do pescoço eram firmemente pressionadas, os animais tornavam-se sonolentos. A explicação para esse fenômeno foi erroneamente atribuída à compressão dos nervos da região, e não à aplicação de pressão sobre os vasos. Esse conceito perdurou ainda durante 17 séculos após a morte de Rufus (HAIBARA AS, 2000).

A localização da origem do reflexo no seio carotídeo foi observada por um dos mais distintos cirurgiões de Londres. Em 1808 Cooper notou que a ligadura das carótidas comuns, para realização da cirurgia de um aneurisma elevou a pressão arterial sistêmica. Entretanto, descreveu essa resposta como sendo resultante de uma redução da perfusão sanguínea cerebral. Até o

final do século, essa interpretação errônea do reflexo do seio carotídeo foi reforçada por um grande número de pesquisadores (HAIBARA AS, 2000).

Em 1866, Czermak realizou o famoso teste de compressão do nervo vago (denominado por ele de *Vagusdruckversuch*), pela compressão da região acima da margem superior do músculo esternocleidomastóideo, observando a redução da frequência cardíaca. Czermak interpretou esse efeito como sendo resultante da irritação mecânica do nervo vago, cometendo, portanto, o mesmo erro de Rufus, cerca de 1.700 anos atrás, sugerindo que a pressão sobre o nervo, e não sobre o seio carotídeo, seria o fator responsável por essa bradicardia. Dessa forma, dois conceitos errôneos perduraram durante muito tempo, retardando o desenvolvimento do conhecimento nessa área. O primeiro, defendendo que o aumento da pressão arterial, resultante da ligadura das carótidas, seria devido à redução do suprimento sanguíneo para o cérebro. O segundo, assumindo que a bradicardia reflexa à aplicação de pressão externa na região do seio carotídeo seria resultante da estimulação direta do nervo vago. Apesar dessas interpretações, outros conceitos também surgiam na época; entretanto, pouca importância era dada a esses novos estudos. Em 1870 Concato sugeriu que somente a região da bifurcação carotídea seria sensível à deformação mecânica. Em 1879 François-Franck talvez tenha sido o primeiro a assumir uma ação reflexa induzida pela compressão do seio carotídeo. Em 1900, Siciliano argumentou que, se os efeitos da oclusão da carótida fossem decorrentes de isquemia cerebral, a mesma resposta pressórica deveria ser observada após a ligadura da artéria vertebral ou a oclusão da carótida interna e externa, o que claramente não ocorria (HAIBARA AS, 2000).

Somente a partir de 1927, com os estudos desenvolvidos por Hering, é que foi estabelecido o reflexo carotídeo da forma como interpretado atualmente. De maneira convincente, contradisse a interpretação de Czermak sobre o reflexo carotídeo, utilizando para isso 110 animais (entre cães, coelhos, gatos e macacos). Nesses estudos, demonstrou que, independentemente da forma como o nervo vago era mecanicamente estimulado (esticado, puxado ou pinçado), não se observava qualquer resposta significativa sobre a pressão arterial ou a frequência cardíaca. Além disso, demonstrou que a estimulação mecânica do seio carotídeo, quer por pinçamento (sem promover a obstrução do mesmo) ou por deformação interna do vaso (por introdução de uma sonda na região do seio carotídeo ou infusão de solução fisiológica sob alta pressão), produzia respostas de hipotensão e bradicardia. Demonstrou ainda que a estimulação do nervo do seio carotídeo desencadeava essas mesmas respostas cardiovasculares reflexas. Hering

também demonstrou que essas respostas reflexas (hipotensão e bradicardia) ocorriam de forma independente, uma vez que a atropina ou a secção do nervo vago aboliam a resposta cardíaca, sem afetar de forma considerável a resposta vasomotora (HAIBARA AS, 2000).

Em 1866 Cyon e Ludwig dividiam o mesmo conceito com relação à participação do sistema nervoso central na regulação da atividade cardíaca. Dessa parceria, resultou a descrição do barorreflexo aórtico, a partir da descrição do nervo depressor aórtico (o nervo de Cyon), o qual, quando estimulado, induzia hipotensão e bradicardia. Similarmente aos estudos de Hering, também observaram que o tratamento com atropina abolia somente a resposta de bradicardia, enquanto a hipotensão permanecia inalterada. Cyon e Ludwig foram ainda os primeiros a atribuírem ao barorreflexo o papel de um sistema de controle de retroalimentação sobre o sistema cardiovascular (FAZAN VPS, 2002)

### **2.3.2. Aspectos morfofuncionais**

Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas livres, densamente ramificadas, localizadas primordialmente nas paredes do arco aórtico (barorreceptores aórticos) e nas paredes dos seios carotídeos (barorreceptores carotídeos). As terminações barorreceptoras se distribuem na camada adventícia, próximo à borda médio-adventicial da parede vascular, onde se ancoram fortemente aos demais constituintes do vaso, envoltas por colágeno e elastina. São, conseqüentemente, parte integrante da estrutura vascular.

Os barorreceptores aórticos são arborizações nervosas, cujas terminações são constituídas de fibras nervosas aferentes mielínicas, de condução rápida e amielínicas, de condução lenta. As fibras se dirigem ao sistema nervoso central, através do nervo vago ou formando um fino nervo, chamado de nervo depressor aórtico ou nervo de Cyon, porque após sua estimulação elétrica causa queda na pressão arterial sistêmica e bradicardia. As fibras dos barorreceptores carotídeos formam o nervo de Hering e se dirigem ao sistema nervoso central, através do nervo glossofaríngeo.

O principal mecanismo de ativação dos barorreceptores é a deformação mecânica das terminações neurais, decorrente da distensão da parede vascular determinada pela onda de pulso. Dessa forma, os barorreceptores constituem-se, em última análise, em mecanorreceptores. A região exata das terminações sensíveis à distorção não é conhecida, embora a presença de mitocôndrias em áreas de espessamento da fibra indique estruturas metabolicamente ativas. A

função primordial dos barorreceptores é manter a pressão arterial estável, dentro de uma faixa estreita de variação, esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades. Exercem uma importante regulação reflexa da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contratilidade cardíaca, da resistência vascular periférica e, portanto, da distribuição regional do fluxo sanguíneo.

Elevações súbitas da pressão arterial aumentam a atividade dos barorreceptores, os quais reflexamente inibem a atividade tônica simpática para os vasos e para o coração. À redução da atividade simpática associa-se um aumento da atividade vagal, a qual produz bradicardia. A redução da atividade simpática e o aumento da atividade vagal tendem a produzir uma redução da resistência periférica total e do débito cardíaco, contribuindo, assim, para o retorno da pressão arterial aos níveis normais. O inverso também é verdadeiro, quando ocorrem quedas súbitas da pressão arterial. Dessa forma, os barorreceptores são os principais responsáveis pela regulação rápida da pressão arterial momento-a-momento. Esse controle se dá por uma complexa interação neuronal que se inicia no sistema nervoso central, no núcleo do trato solitário, envolvendo, além deste, várias regiões, especialmente o núcleo dorsal motor do vago, o núcleo ambíguo, a região caudo-ventrolateral do bulbo e região rostro-ventrolateral do bulbo. A avaliação da sensibilidade do reflexo barorreceptor pode se constituir, na clínica, em útil ferramenta para detecção precoce de disfunção autonômica e suas complicações.

A função cardiovascular é controlada dentro do tronco cerebral e influenciada pelo estímulo de um número de receptores periféricos, incluindo fibras sensoriais aferentes de terminações nervosas viscerais não encapsuladas no arco aórtico e no seio carotídeo (barorreceptores arteriais); nas paredes atrial e ventricular (barorreceptores cardíacos); e quimiorreceptores arteriais no seio carotídeo e na aorta, os quais fazem sinapses no núcleo do trato solitário. O barorreflexo arterial é responsável pela modulação arterial aguda e está alterado em diferentes estados de doença: por exemplo, na hipertensão arterial sistêmica crônica, na doença da artéria carotídea, e na doença cerebrovascular, muito prevalentes em pacientes submetidos a endarterectomia da carótida (STONEHAM, 2009). Alterações agudas na pressão arterial e na frequência cardíaca durante endarterectomia da carótida foram inicialmente creditadas a manipulação cirúrgica do seio carotídeo, embora outras teorias incluindo alterações no sistema renina-angiotensina, concentração de vasopressina ou atividade catecolaminérgica central têm sido postuladas. Contudo, está claro agora que o próprio ateroma carotídeo reduz a pressão de perfusão cerebral e impede o reflexo barorreceptor e a reatividade

cerebrovascular, mesmo em pacientes assintomáticos, sendo preditores de complicações em longo prazo. O ateroma da carótida está também associado com doença aterosclerótica em outras partes da árvore arterial, mas devido aos efeitos do ateroma carotídeo sobre a sensibilidade barorreflexa, a instabilidade hemodinâmica perioperatória é mais provável.

Estudos prévios têm reportado que a resposta à massagem do seio carotídeo (MSC) está relacionada com a gravidade da doença da artéria coronária (DAC) e que a hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) está relacionada com obstrução coronariana grave.

O coração humano recebe nervos simpáticos e parassimpáticos. Os nervos parassimpáticos (os nervos vagos) são distribuídos, em sua maioria, para os nodos sinusal e atrioventricular, em menor grau para o músculo dos dois átrios e, em quantidade ainda menor, para o músculo ventricular. Por sua vez, os nervos simpáticos se distribuem para todas as partes do coração, com forte representação para o músculo ventricular, bem como para todas as outras áreas. A estimulação dos nervos parassimpáticos para o coração (os vagos) faz com que o hormônio acetilcolina seja liberado pelas terminações vagais. Esse hormônio exerce dois efeitos principais sobre o coração: primeiro, ele reduz a frequência do ritmo do nodo sinusal e, segundo, diminui a excitabilidade das fibras juncionais atrioventricular, entre a musculatura atrial e o nodo atrioventricular, o que lentifica a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos. A estimulação vagal, fraca a moderada, reduz a frequência do bombeamento cardíaco até apenas metade da normal. Mas a estimulação intensa ou a hipersensibilidade do seio carotídeo pode interromper a excitação rítmica do nodo sinusal, ou bloquear a transmissão do impulso cardíaco pela junção atrioventricular. Nos dois casos, os impulsos rítmicos deixam de ser transmitidos para os ventrículos. Em geral, nesse caso, os ventrículos param de se contrair por 5 a 20 segundos, mas, então, algum ponto nas fibras de Purkinje, em geral no trecho septal do feixe atrioventricular, desenvolve um ritmo próprio, provocando contração ventricular com frequência de 15 a 40 batimentos por minuto. Esse fenômeno é chamado de escape ventricular (GUYTON, 1996).

A síncope decorrente da hipersensibilidade do seio carotídeo é precipitada pela compressão dos barorreceptores do seio carotídeo, os quais se localizam em ponto imediatamente cefálico à bifurcação da artéria carótida comum. Isso ocorre tipicamente enquanto o paciente se barbeia, usa colarinho apertado ou gira a cabeça para um lado. A hipersensibilidade do seio carotídeo ocorre predominantemente em homens com mais de 50 anos de idade. A ativação dos

barorreceptores do seio carotídeo dá origem a impulsos conduzidos pelo nervo de Hering, ramo do nervo glossofaríngeo, até o bulbo no tronco encefálico. Esses impulsos aferentes ativam fibras nervosas simpáticas e vagais eferentes que seguem para o coração e vasos sanguíneos. Nos pacientes com hipersensibilidade do seio carotídeo, tais respostas podem gerar parada sinusal ou bloqueio atrioventricular (resposta cardioinibitória), vasodilatação (resposta vasodepressora) ou ambas (resposta mista). Os mecanismos subjacentes responsáveis pela hipersensibilidade do seio carotídeo são incertos e não existem critérios diagnósticos validados. A disfunção endotelial, devido à aterosclerose, poderia ser um desses mecanismos (HARRISON, 2009).

A síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo é definida como síncope ou pré-síncope resultante de uma resposta reflexa extrema à estimulação do seio carotídeo. A hipersensibilidade do seio carotídeo é definida como uma assistolia devido tanto a uma parada sinusal de mais de 3 segundos ou a um bloqueio atrioventricular, ou uma queda maior ou igual a 50 mmHg na pressão arterial sistólica.

### **2.3.3. A regulação neural da pressão arterial**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) possui alta incidência na população mundial e sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e psicológicos (DÓREA e cols, 2004). Sua prevalência tem aumentado de maneira crescente, sobretudo entre mulheres, negros e idosos. Mais de 50% dos indivíduos entre 60 e 69 anos e aproximadamente 75% da população acima dos 70 anos são afetados pela HAS. Além disso, existe uma correlação positiva e direta entre os níveis de pressão arterial elevada e o risco de doenças cardiovasculares, independentemente do sexo, faixa etária e etnia. Assim, a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na gênese da HAS é fundamental para a realização de medidas preventivas e terapêuticas com o objetivo de controlar os níveis pressóricos e, conseqüentemente, reduzir os riscos cardiovasculares associados à HAS (ALBUQUERQUE, 2006).

A pressão arterial (PA) pode ser controlada essencialmente por dois mecanismos: regulação neural, que é feita principalmente pelo sistema nervoso autônomo (SNA) associado aos barorreceptores e quimiorreceptores; e a regulação humoral, que é feita por uma variedade de substâncias liberadas por diferentes tipos celulares, como as células endoteliais e as células juxtaglomerulares. Alterações em um ou ambos mecanismos de controle da PA, poderão

resultar em elevação dos níveis pressóricos, instalando-se assim um quadro de HAS (GUYTON, 1996). O SNA é composto pelo sistema nervoso simpático e pelo parassimpático que tem papel fundamental no controle da PA, sendo ambos muito estudados no sentido de compreender a sua participação na gênese e manutenção do estado hipertensivo. Os barorreceptores, mediadores primários do SNA no controle da PA e da frequência cardíaca, são terminações nervosas que respondem à deformação ou estiramento das paredes dos vasos onde estão localizados. Os seios carotídeos e a croça da aorta são locais de maior concentração dessas aferências e com maior expressão fisiológica. Os seios carotídeos são dilatações das artérias carótidas internas que possuem a parede dessa região mais fina e com maior quantidade de tecido elástico do que o tecido muscular liso comparada a outras porções da parede arterial. A inervação sensorial dessa área é provida pelos ramos do nervo glossofaríngeo, enquanto que a inervação dos barorreceptores aórticos é feita pelo nervo aórtico de Cyon.

As aferências barorreceptoras terminam no núcleo do trato solitário, onde normalmente são efetuadas as respostas de inibição da descarga simpática e intensificação da resposta vagal. O aumento da PA promove estimulação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, desencadeando reflexamente uma inibição da descarga simpática, enquanto que uma queda da PA produz o efeito contrário. Os quimiorreceptores estão localizados na aorta e carótida respondendo a estímulos químicos de pressão parcial de oxigênio, pressão parcial de dióxido de carbono e pH, sendo extremamente importantes nos estados de hipóxia (STONEHAM, 2009).

O controle humoral é feito por diversos tipos celulares. As células justaglomerulares presentes nos rins liberam a renina que na corrente sanguínea vai atuar sobre uma proteína plasmática, chamada angiotensinogênio, formando a angiotensina I. A angiotensina I, por sua vez, é convertida em angiotensina II, sendo que essa conversão ocorre quase que totalmente nos pequenos vasos dos pulmões, catalisada pela enzima conversora presente no endotélio dos vasos pulmonares. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e sua ligação com os receptores AT1, presentes na musculatura lisa vascular, ativa a proteína G com consequente ativação de fosfolipase C- $\beta$  e formação de 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol que induz o aumento da concentração intracelular de cálcio e ativação da proteína C quinase, promovendo vasoconstrição e, conseqüentemente, elevação da PA (COGOLLUDO, 2005). Cabe salientar que a resposta à angiotensina II é bifásica na maior parte dos leitos vasculares, pois ocorre

uma discreta vasodilatação desencadeada pela ativação dos receptores AT<sub>2</sub> presentes nas células endoteliais, seguida de potente vasoconstrição pela ativação dos receptores AT<sub>1</sub> presentes nas células musculares lisas dos vasos. A angiotensina II promove também hipertrofia ventricular esquerda, vasoconstrição arteriolar renal, contração de células mesangiais, aumento da atividade da bomba de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> dos túbulos renais proximal e distal, inibição da secreção de renina e liberação de aldosterona (HANSSON, 2005).

As células endoteliais desempenham relevante papel no controle do tônus cardiovascular, regulando a vasomotricidade, a permeabilidade vascular, o metabolismo de substâncias endógenas e exógenas e a atividade plaquetária e leucocitária. A vasodilatação induzida pela acetilcolina é dependente da presença de um endotélio íntegro, e as células endoteliais liberam um fator de relaxamento, denominado fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Além da acetilcolina, verificou-se posteriormente que outros agonistas como a histamina, a bradicinina, o ATP, a trombina, a noradrenalina, a angiotensina e a serotonina também são capazes de liberar EDRF. Estudos mostram que as células endoteliais são capazes de sintetizar várias substâncias vasoativas, que foram classificadas em fatores relaxantes e fatores contráteis. Os fatores relaxantes derivados do endotélio são: o óxido nítrico(NO), a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Os fatores contráteis derivados do endotélio são a endotelina e o tromboxano. Em especial, o NO produzido pelas células endoteliais desempenha um papel de grande importância no controle cardiovascular, tanto no controle da resistência vascular periférica como na agregação plaquetária. O NO é um potente vasodilatador e assim seu papel no controle da PA é extremamente relevante. Além disso, o NO inibe a agregação plaquetária impedindo a formação de trombos e, conseqüentemente, prevenindo os processos de trombozes e doenças aterotrombóticas. Assim, a disfunção endotelial, caracterizada por menor produção e/ou biodisponibilidade de NO, é um dos fatores que contribuem para o aparecimento das doenças cardiovasculares (FOSCO, 2008).

## 2.4. A ATEROTROMBOSE CAUSANDO HSC

### 2.4.1. Principais fatores de risco da aterotrombose

- **Diabetes mellitus**

As conseqüências do diabetes que ocorrem em longo prazo são resultado de alterações micro e macrovasculares. A aterotrombose é comumente acelerada e agressiva no diabético, frequentemente se associando a outros fatores de risco, conduzindo a complicações cardiovasculares mais precoces. As complicações macrovasculares incluem doença da artéria coronária, acidente vascular encefálico e doença arterial obstrutiva periférica, enquanto que as complicações microvasculares tendem a se apresentar como nefropatia diabética, retinopatia e miocardiopatia. O diabetes tipo 2 é responsável por 90% de todos os casos diagnosticados. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre os diabéticos, principalmente em mulheres. O diabético possui um risco quatro vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares do que os não diabéticos. De forma comum, o diabetes tipo 2 se agrupa a outros distúrbios metabólicos e a outros fatores de risco associados com a doença cardiovascular, como a hipertensão e a dislipidemia caracterizando a síndrome metabólica, cujos critérios revisados Third Report of the Nacional Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III, 2001) são: glicemia de jejum  $>100$  mg/dL, HDL colesterol  $< 40$  mg/dL em homens ou  $< 50$  em mulheres, triglicérides  $>150$  mg/dL, circunferência abdominal  $\geq 100$  cm em homens e  $\geq 86$  em mulheres, pressão arterial sistólica  $> 130$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $> 85$  mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo. A síndrome metabólica dobra o risco de evento cardiovascular trombótico. O padrão da aterotrombose coronariana no diabético é mais agressivo, predominando lesões mais difusas, extensas e complexas. Essa característica anatômica desfavorável ainda se associa frequentemente a uma disfunção endotelial mais acentuada pelos distúrbios metabólicos do diabetes. Os sintomas típicos de isquemia cardíaca nem sempre estão presentes quando de um evento agudo. Os equivalentes anginosos como dispnéia, náuseas, vômitos e diaforese podem ser confundidos com descompensação diabética, principalmente na presença de neuropatia autonômica.

- **Dislipidemia**

A aterotrombose pode ser entendida como uma doença que apresenta evolução crônica e origem multifatorial, que ocorre em resposta ao dano endotelial pelos múltiplos fatores de risco, desencadeando reações de reparo tecidual com características de inflamação. Inicialmente a-

contece uma agressão endotelial, na qual a camada íntima arterial sofre injúria contínua, progressiva, pelos diversos fatores de risco; devido à disfunção endotelial, posteriormente, ocorre aumento da permeabilidade da íntima às lipoproteínas, retenção destas no espaço subendotelial, oxidação e transformação imunogênica das partículas de LDL, surgimento de moléculas de adesão leucocitária que atraem monócitos e linfócitos para a parede arterial, migração dos monócitos para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos; posteriormente a formação de espumócitos, macrófagos repletos de lipídios, que são os principais componentes das estrias gordurosas, as quais constituem o substrato das lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. E por fim, ocorre a formação da placa aterosclerótica, em decorrência da perpetuação e ampliação dos fenômenos iniciais por atuação de diferentes mediadores inflamatórios liberados no espaço intimal, estimulando a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial, as quais produzem citocinas, fator de crescimento e matriz extracelular para a capa fibrosa do ateroma. Esta cascata é ilustrada na figura 5.

A placa aterosclerótica é constituída por uma matriz externa de consistência fibrosa, rica em colágeno e que ocupa cerca de dois terços do seu volume e por um núcleo lipídico de consistência fluida, rico em colesterol, principalmente LDL oxidada e que ocupa o terço restante. As placas estáveis possuem uma proporção maior de matriz fibrosa, enquanto que as placas instáveis apresentam maior conteúdo lipídico e capa fibrosa fina. O mecanismo final de oclusão arterial pode ocorrer por estenose, vasoespasmos ou pela instabilização da placa vulnerável. A placa instável, pela inflamação ou pelo estresse mecânico do fluxo sanguíneo turbulento, pode evoluir com hemorragia intra placa, erosão, fissura ou ruptura, expondo seu conteúdo lipídico altamente trombogênico no lume arterial, resultando na formação de trombo intra-arterial e graus variáveis de estenose. A relação positiva entre o nível de colesterol total sérico e o desenvolvimento do primeiro episódio coronariano ou evento posterior é observada em uma variação ampla em nível de colesterol LDL (low density lipoprotein), quanto maior o LDL colesterol maior o risco. O colesterol HDL (high density lipoprotein) atua como regulador no transporte reverso do colesterol, além de ser antioxidante e pró fibrinolítico, os eventos coronarianos são mais frequentes em pacientes com deficiência de HDL.

- **O tabagismo**

Pelo menos cinco décadas de evidências relacionam o hábito de fumar com doenças cardiovasculares importantes, incluindo acidente vascular encefálico, doença coronária, doença arterial periférica obstrutiva e morte súbita. Vários estudos mostram que 45% das mortes por do-

ença coronariana e 25% das mortes por acidente vascular encefálico, podem ser causadas pelo consumo do tabaco. O tabagismo em qualquer quantidade é considerado um fator de risco maior e independente para doença cardiovascular. Existem muitas evidências que o tabaco seja aterogênico. Em média homens fumantes morrem 13,2 e mulheres 14,5 anos antes que os não fumantes. O tabagismo aumenta em três vezes o risco de morrer de doença coronariana. As mulheres que fumam e usam anovulatório oral apresentam até 40 vezes mais chance de desenvolver doença cardiovascular do que as não fumantes. Em estudos brasileiros epidemiológicos, o fumo foi fortemente associado ao infarto agudo do miocárdio. O tabagismo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e progressão de obstrução arterial periférica (BALLANTYNE, 2005).

#### **2.4.2. Mecanismos que levam a disfunção barorreflexa**

Distúrbios da vasoreatividade coronária são importantes nas síndromes cardíacas isquêmicas, embora as causas permaneçam pobremente definidas. A reatividade coronária aumentada ocorre quase invariavelmente em sítios de lesões ateromatosas, aumentando a chance de existir uma relação entre a aterotrombose e a disfunção coronária. Uma compreensão do mecanismo envolvido no controle do tônus vascular tem evoluído rapidamente na última década. Vários autores têm demonstrado que um grande número de vasodilatadores, incluindo agonistas colinérgicos muscarínicos tal como a acetilcolina, relaxam artérias indiretamente pela estimulação de um fator relaxante derivado do endotélio. Já se mostrou que em segmentos arteriais isolados, ao se remover o endotélio, o fator relaxante derivado do endotélio é perdido, e que a resposta vasodilatadora normal à acetilcolina é substituída por uma resposta vasoconstrictora paradoxal, decorrente dos efeitos diretos desse agente sobre o músculo liso vascular. A disfunção endotelial associada com o desenvolvimento de aterotrombose coronária pode causar a perda da função vasodilatadora e pode contribuir para a hipercontratilidade das artérias coronárias doentes. A vasodilatação colinérgica muscarínica é impedida em sítios de aterotrombose coronária. A acetilcolina age como um potente vasoconstritor quando ela é infundida dentro de coronárias doentes, podendo levar a oclusão total do vaso. Quando infundida em coronárias normais leva a uma vasodilatação. A nitroglicerina, que age diretamente na musculatura lisa da coronária, causa vasodilatação em coronárias doentes e normais, sugerindo que a resposta paradoxal da acetilcolina seja mediada pela disfunção endotelial. A acetilcolina age diretamente sobre a parede arterial doente para produzir vasoconstrição, sem necessitar da estimulação reflexa do sistema nervoso simpático. Portanto a resposta paradoxal à acetilcolina

pode indicar disfunção endotelial, não somente em lesões avançadas, mas em estágios precoces da doença coronariana aterotrombótica (GANZ, 1986).

Quando os barorreceptores no seio carotídeo são estimulados, a acetilcolina é liberada e age diretamente na parede da coronária, causando uma vasoconstrição anormal, cuja intensidade depende do estágio da doença coronariana aterotrombótica (NISHIZAKI, 2000).

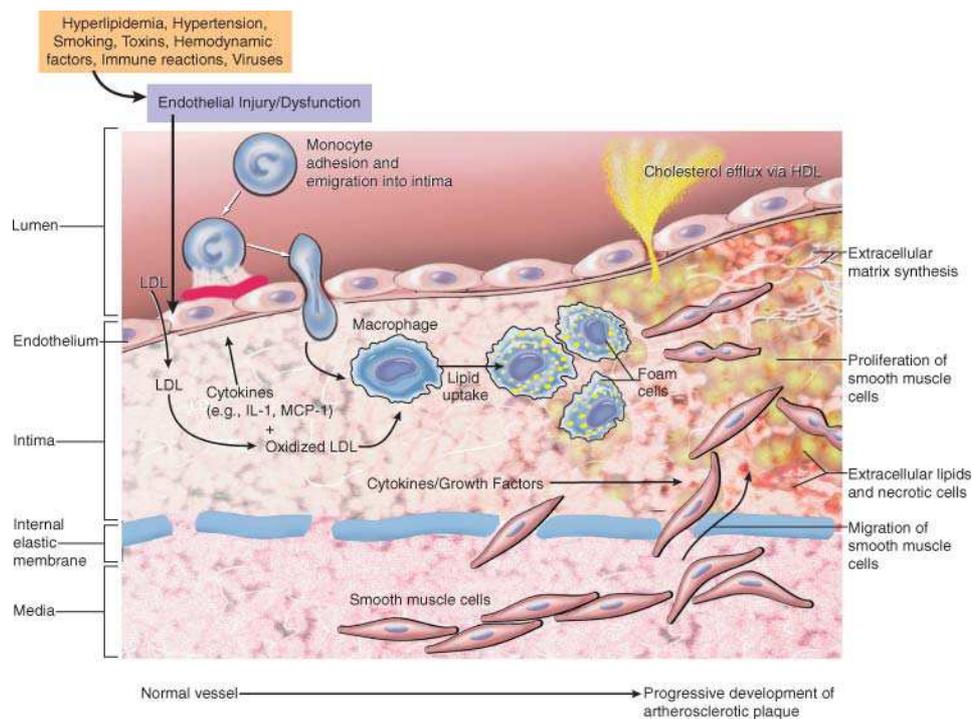
As alterações estruturais e a distensibilidade nas grandes artérias elásticas podem resultar em acoplamento aferente-eferente central ineficaz, explicando a reduzida sensibilidade barorreflexa e o reajuste dos barorreceptores carotídeos na aterotrombose. Além do componente mecânico citado acima, a disfunção endotelial com o resultante defeito na produção endógena de prostaciclina aumenta a formação de radicais livres de oxigênio e a agregação plaquetária, contribuindo para o impedimento da atividade barorreceptora. Esta fisiopatologia reforça a hipótese da aterotrombose avançada como principal causa da hipersensibilidade do seio carotídeo, possibilitando a estratificação de risco dos pacientes e orientando a relação risco-benefício. Lembramos que a gravidade da doença da artéria carotídea é forte e consistentemente associada com a gravidade da doença obstrutiva coronária e especialmente com a obstrução do tronco da coronária esquerda (KERR, 2006).

Atualmente, sabe-se que uma agressão sistemática promove respostas compensatórias que alteram a homeostase do endotélio, sobretudo por meio da ativação de leucócitos e plaquetas, e da alteração de permeabilidade. As células endoteliais secretam moléculas vasoativas de adesão, citocinas e fatores de crescimento, entre outras substâncias, as quais, se o processo de agressão não é bloqueado, continuam a ser produzidas indefinidamente. Igualmente, a resposta inflamatória induz à migração e à proliferação de células musculares lisas para a porção subintimal, por meio de mediadores químicos liberados por macrófagos modificados pela captação de lipídios (espumócitos) e por subtipos específicos de linfócitos T. Nesta fase, o crescimento intraparietal da área de inflamação ocorre no sentido oposto à luz da artéria, em direção à adventícia, sempre estimulando a liberação de enzimas proteolíticas da matriz intersticial, de citocinas e de fator de necrose tumoral, o que eventualmente pode induzir necrose focal (ROSS et al,1999). Além disso, o processo de acúmulo dos macrófagos está relacionado ao aumento da concentração plasmática de interleucinas, proteína C reativa, e de outros marcadores inflamatórios, propostos atualmente como sinalizadores da presença ou da instabilidade

clínica na aterosclerose, tanto em nível local quanto sistêmico (BALLANTYNE, 2005), como ilustrado na figura 5.

Outra manifestação da atividade imuno-inflamatória na doença aterosclerótica diz respeito à produção de auto-anticorpos que agridem células endoteliais e/ou células musculares lisas da parede arterial. Estudos experimentais e clínicos têm proposto que o aumento dos níveis séricos de anticorpos contra fosfolípidos da membrana celular, ou contra proteínas de choque térmico, esteja associado a eventos agudos na aterosclerose, embora a relação causal ainda não esteja bem elucidada (ALBUQUERQUE, 2006).

**Figura 5 – A patogênese da aterosclerose**



Fonte: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

## 2.5. A HIPERSENSIBILIDADE DO SEIO CAROTÍDEO

Os barorreceptores localizados nas veias e artérias ocupam um papel importante na regulação de certas funções cardiovasculares. Os únicos receptores que podem ser facilmente afetados externamente são os localizados no seio carotídeo. A massagem sobre o seio carotídeo (MSC) pode alterar de maneira significativa a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial sistêmica. A MSC nas arritmias frequentemente é usada como uma manobra diagnóstica importante e pode ser uma medida terapêutica definitiva.

### 2.5.1. Considerações históricas

Os gregos sabiam que a artéria carótida afetava a função cerebral, tanto que o termo carótida deriva da palavra grega karos, que significa sono pesado. Em 1799 Parry notou que a pressão sobre a bifurcação da carótida comum produzia tonteira e diminuição da frequência cardíaca. Em 1866 Czermak relatou que a pressão sobre a carótida, ao nível da margem superior do músculo esternocleidomastóideo, induzia bradicardia temporária. Ele atribuiu isso à compressão do nervo vago pelo bulbo carotídeo. Em 1870 Concato descobriu que a bradicardia somente ocorria se a bifurcação da artéria carótida fosse pressionada, enquanto a compressão do nervo vago cervical não desencadeava tal efeito. Este achado foi ignorado e prevaleceu a visão de Czermak por muitos anos e era conhecida como teste da pressão vagal (*vagusdruckversuch*) de Czermak (HAIBARA, 2000).

No século 19 estudos em animais demonstraram que a diminuição da pressão arterial na cabeça e no pescoço produzia taquicardia, embora a elevação da pressão arterial naqueles vasos era seguida de bradicardia e hipotensão. Isto levou à conclusão que os centros cardíacos e vasomotores na medula eram diretamente sensíveis às alterações nas artérias nutridoras. Contudo, Siciliano e Pagano demonstraram que a ligação de todos os ramos das artérias carótidas que supriam os centros medulares não alteravam a frequência cardíaca e nem o tônus vasomotor. Sollman e Brown demonstraram mais ainda que a tração das artérias carótidas, na ausência de estimulação do nervo vago, causava hipotensão e bradicardia. Apesar da natureza definitiva desses achados, a hipótese de que um centro cardioregulador e vasomotor na medula é diretamente sensível à pressão foi desconsiderada até recentemente (FAZAN, 2002).

No começo dos anos de 1920 o trabalho árduo e cuidadoso de Hering, trouxe reconhecimento geral da natureza reflexa da estimulação do seio carotídeo. Ele separou o nervo vago das arté-

rias circunvizinhas e a pressão mecânica sobre a artéria carótida comum continuava produzindo o mesmo grau de bradicardia. Ele demonstrou que a bifurcação da artéria carótida comum é ricamente suprida por nervos sensitivos. Estes nervos emergem da adventícia como fibras espirais para formar o nervo sinusal de Hering. Assim, foi demonstrado existir uma conexão nervosa direta aferente entre o seio carotídeo e os centros medulares. Quando o nervo de Hering era seccionado ou infiltrado com cocaína (anestésico), o aumento ou diminuição da pressão na carótida comum não provocava alterações reflexas no coração. As conclusões de Hering foram confirmadas por estudos anatômicos detalhados por De Castro, que mostrou arborização profusa de receptores sensitivos localizados entre as fibras colágenas da adventícia do seio carotídeo.

LEVINE, 1961 em artigo de revisão, descreveu o significado fisiológico do seio carotídeo como parte do sistema barorreceptor do corpo e sobre a eficácia da massagem do seio carotídeo em terminar episódios de edema pulmonar agudo, aliviar a angina pectoris e interromper taquicardias supraventriculares.

### **2.5.2. A massagem do seio carotídeo na pessoa normal**

Na pessoa normal, a MSC provoca alterações respiratória e cardiovascular. Ela provoca uma alteração na profundidade ventilatória, mas não altera a frequência respiratória. Esta resposta independe da idade e do gênero e parece não relacionada às alterações cardiovasculares simultâneas. A MSC prolongada pode causar respiração fásica simulando a respiração de Cheyne-Stokes. Estímulo doloroso na região cervical ou compressão da artéria carótida abaixo ou acima do seio carotídeo não provoca essas alterações ventilatórias (LEVINE, 1961).

As alterações cardiovasculares na ordem de frequência são as seguintes: alentecimento sinoatrial, defeitos na condução atrial com mudanças na amplitude, duração e morfologia da onda P, bradicardia sinoatrial com frequências variando de 30 a 50 por minuto, prolongamento do intervalo P-R, bloqueio A-V, parada sinoatrial, escape nodal, assistolia e despolarizações ventriculares. Nenhuma alteração foi observada no complexo QRS. Os efeitos sobre o marcapasso sinoatrial e o sistema de condução são mutuamente independentes. Ocorreu também um reflexo depressor vasomotor, com queda de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial sistêmica, em 60% de 335 pacientes (LEVINE, 1961). A queda na pressão arterial dura muitos minutos e usualmente persiste mais do que a bradicardia. Parece não existir correlação entre o grau de bradicardia e a hipotensão. A hipotensão é mais intensa no idoso hipertenso. A vasodilatação

esplâncnica, renal, muscular e cutânea provavelmente explica a hipotensão após a MSC. A vasodilatação foi evitada por simpatectomia dos membros, mas uma dose de atropina suficiente para abolir a bradicardia não foi o bastante para evitá-la.

### 2.5.3. A massagem do seio carotídeo na doença coronariana

A maioria dos pacientes com doença coronariana apresenta hipersensibilidade do seio carotídeo. Tal hipersensibilidade é mais provável na fase aguda de um infarto do miocárdio. Cerca de metade dos pacientes com angina pectoris têm hipersensibilidade do seio carotídeo, a qual é mais pronunciada durante um episódio de dor. Paciente com doença da artéria coronária é especialmente propício a desenvolver assistolia após uma breve MSC, resultante de muitos fatores: depressão do nó sinoatrial, bloqueio atrioventricular, e retardo nos escapes nodal ou ventricular. Bloqueio cardíaco avançado é uma proeminente manifestação. Geralmente a sensibilidade do seio carotídeo varia diretamente com o grau de doença da artéria coronária e com a idade. A MSC foi muito praticada por Levine (LEVINE, 1961). Ele e seu aluno Lown diagnosticaram doença coronariana em pacientes jovens que se queixavam de angina atípica, com alterações eletrocardiográficas inespecíficas, mas apresentavam hipersensibilidade do seio carotídeo a uma breve e gentil MSC, respondendo com bloqueio cardíaco parcial ou completo. Eles observaram que se no eletrocardiograma a onda T se tornava negativa, imediatamente seguindo a pausa mais longa e o complexo QRS permanecia inalterado, a doença coronariana estava presente. Mais tarde Lown (LOWN, 1997) descobriu que mesmo não reduzindo a frequência cardíaca a MSC aliviava a angina, relatando com suas próprias palavras:

*“The patient was an elderly man afflicted with angina pectoris and oft recurring episodes of atrial tachycardia. Both conditions responded to carotid sinus massage. On one occasion he had an episode of tachycardia at a fixed rate of 160 bpm associated with excruciating angina. Nitroglycerin did not relieve the discomfort. Carotid sinus pressure failed to abolish the arrhythmia, though it dramatically relieved the chest discomfort. His heart rate remained fixed at 160 bpm.”*

*I continued to massage his carotid sinus, which brought welcoming relief. After about five minutes of massaging the right carotid bulb, angina recurred. I then shifted to massaging the left side, resulting in a similar salutary response. I continued this maneuver while he was taken by ambulance to the Peter Bent Brigham Hospital (now renamed the Brigham and Women's Hospital) where cardioversion abolished the arrhythmia, as well as the angina”.*

Sabendo-se que a obstrução crítica do tronco da coronária esquerda é uma doença de alta mortalidade, a hipersensibilidade do seio carotídeo poderia ser útil no diagnóstico da doença coronariana e tratamento destes pacientes até que o diagnóstico definitivo seja feito pela coronariografia. Obviamente, a massagem do seio carotídeo não pode substituir os testes não invasivos já existentes para avaliação da doença coronariana, tais como o teste de esforço, o ecocardiograma de estresse farmacológico, a cintilografia miocárdica de perfusão, entretanto, poderia corroborar na indicação de uma coronariografia.

Existem terminações nervosas localizadas entre o nó atrioventricular e o seio coronário, na distribuição da artéria do nó atrioventricular, as quais podem ser vias aferentes vagais para o centro vasomotor. A presença de obstrução grave na descendente anterior ou circunflexa está associada com respostas cardioinibitórias e vasodepressoras à massagem do seio carotídeo, sugerindo a presença de receptores aferentes vagais distribuídos por todo o ventrículo esquerdo. A isquemia crônica pode ser um fator que altera a função quimiorreceptora (TSIOUFIS et al, 2002). Eles encontraram em uma série de 150 pacientes consecutivos em propedêutica para angina, que a incidência de hipersensibilidade do seio carotídeo foi aumentada em proporção à gravidade da doença coronária: de 6% em pacientes sem nenhum vaso doente a 57% e 73% em pacientes com doença de três vasos e lesão do tronco da coronária esquerda, respectivamente.

A prevalência da hipersensibilidade do seio carotídeo em uma população não selecionada encontrada no estudo de Kerr (KERR, 2006) foi de 39% em pacientes com mais de 65 anos.

As complicações resultantes da massagem do seio carotídeo são raras (RICHARDSON, 2000). Richardson realizou a massagem do seio carotídeo em 1000 pacientes consecutivos com idade  $\geq 50$  anos e não ocorreram complicações cardíacas, sendo relatada 0,1% de complicação neurológica.

As contra-indicações para a realização da massagem do seio carotídeo citadas na literatura incluem a presença de sopro carotídeo, estenose documentada da carótida, história de acidente vascular encefálico e história de ataque isquêmico transitório cerebral nos últimos três meses e história de infarto agudo do miocárdio recente. Não existe recomendação para qual grau de estenose carotídea deveria evitar a massagem do seio carotídeo, mas seria prudente evitá-la com estenose  $\geq 70\%$ . Complicações podem ser reduzidas evitando-se massagens prolonga-

das ou agressivas (RICHARDSON, 2000). Na verdade, deve-se fazer uma compressão suave, um pequeno toque, com duração breve, não mais do que cinco a dez segundos, na margem anterior do esternocleidomastóideo ao nível da cartilagem cricóide (figura 6).

Considerando que a massagem do seio carotídeo pode ser realizada à beira do leito e, quando feita corretamente é de baixo risco, baixo custo, alguns autores sugerem que esse procedimento simples, seguro, não invasivo, possa ser útil na prática clínica diária na avaliação de pacientes selecionados, sob propedêutica para doença arterial coronariana. A magnitude da resposta cardioinibitória e vasodepressora parece influenciada pela gravidade da doença coronariana e pela classe funcional da angina. A massagem do seio carotídeo como propedêutica para o diagnóstico de doença coronariana obstrutiva tem sido pouco investigada, e em nosso meio não há relato de tal investigação.

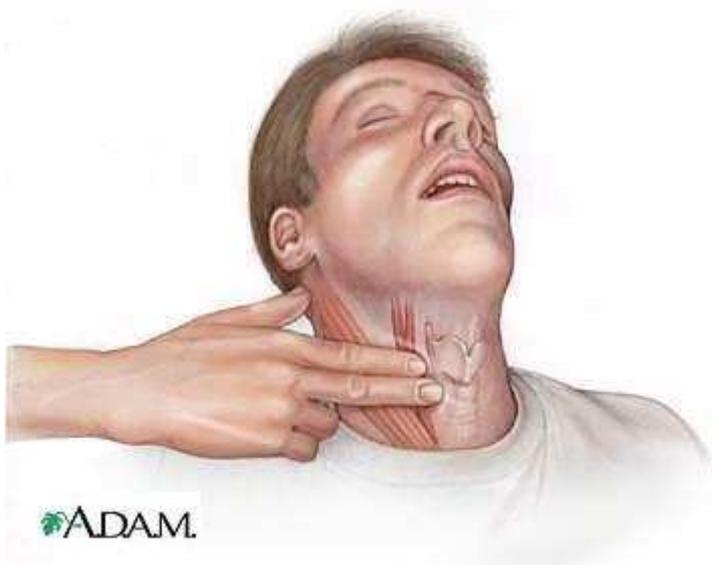
#### **2.5.4. Massagem do seio carotídeo no idoso**

A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) é uma causa comum de síncope cardiovascular entre os idosos. A prevalência de HSC reprodutível em idosos assintomáticos é de 4% e aumenta na presença de tonteira, síncope e queda inexplicada. Em 25-45% de idosos com síncope inexplicada, a HSC é a causa ou um fator contribuinte. A maioria desses pacientes tem quedas inexplicadas, além da síncope. A prevalência de HSC em queda inexplicada não acidental é de 29%. Cerca de metade dos idosos com HSC relata injúrias graves durante os episódios de queda. Fraturas, predominando do colo do fêmur, ocorrem em 25%. Em um estudo prospectivo de queda em asilados, encontrou-se um aumento de três vezes em idosos que apresentavam a HSC. Uma prevalência de 35% de HSC tem sido encontrada em idosos com fratura aguda do colo do fêmur, implicando que a HSC seja um marcador de pacientes em risco de queda e fratura. O marcapasso de dupla câmara abole os sintomas em 80% dos pacientes com HSC cardioinibitória que tenham apresentado síncope. A queda é uma causa frequente de atendimento na emergência. O foco agora é uma estratégia de prevenção de queda, nos serviços onde seja frequente o atendimento de idosos com queda ou síncope inexplicadas, e o médico deve lembrar-se da HSC como uma provável causa. A MSC é na prática o melhor método para avaliação rotineira desses idosos, que poderão receber tratamento correto e evitar a recorrência de novas injúrias (RICHARDSON, 2000).

Em estudo para o diagnóstico de síncope de provável causa neurocardiogênica a maioria dos pacientes com HSC já havia procurado generalistas e especialistas antes que o teste de

inclinação fosse solicitado, e a MSC na posição ortostática, durante o teste de inclinação provou ser útil. A pesquisa de HSC somente em decúbito seria negativa e o diagnóstico etiológico do desmaio e quedas, talvez fosse definitivamente perdido ( BENCHIMOL, 2003). O atraso no diagnóstico da HSC implica custos frequentemente desnecessários e elevada morbidade associada a uma única queda, principalmente em pessoas idosas.

**Figura 6 - A técnica para massagem do seio carotídeo**



Fonte: [www.medicinageriatria.com.br](http://www.medicinageriatria.com.br). Caso clínico; neurogeriatria, 20/06/2009.

### 3. HIPÓTESE

#### **Hipótese a testar**

A hipersensibilidade do seio carotídeo pode ser um marcador da presença de doença coronariana obstrutiva nos pacientes em propedêutica para angina pectoris crônica.

### 4. OBJETIVOS

- 4.1. Avaliar a resposta à massagem do seio carotídeo em pacientes com angina pectoris e suspeita de doença coronariana encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para coronariografia.
- 4.2. Avaliar se a hipersensibilidade do seio carotídeo é um marcador de doença coronariana.
- 4.3. Avaliar a resposta da frequência cardíaca à MSC e sua possível correlação com a doença coronariana.

## **5. MÉTODOS**

Um estudo observacional prospectivo foi realizado para avaliar a massagem do seio carotídeo em pacientes encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho para realização de coronariografia eletiva, com angina pectoris e suspeita de doença coronariana obstrutiva. O Serviço de Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho atende aproximadamente 2500 pacientes por ano, para realização de vários procedimentos diagnósticos e terapêuticos, nas áreas de cardiologia, neurologia e medicina intensiva. No período de junho de 2007 a maio de 2009, aproximadamente 360 pacientes foram submetidos a coronariografia eletiva. Foram entrevistados 75 pacientes consecutivos nesse período, nos quais foram aplicados os critérios de seleção. Dois pacientes recusaram participar do estudo e 73 pacientes foram efetivamente incluídos. A população foi formada por participantes com angina pectoris crônica e suspeita de DAC, estáveis e encaminhados para coronariografia eletiva. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Colegiado de Pós Graduação do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e COEP da UFMG (anexos 1 e 3). Após convite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2) os participantes foram incluídos no estudo.

### **5.1. TAMANHO DA AMOSTRA**

Utilizando os resultados obtidos por Brown (BROWN, 1980) e considerando um poder de 80% e um nível de significância de 0,05 bilateral, estimou-se o tamanho amostral mínimo de 31 participantes em cada grupo, com e sem hipersensibilidade do seio carotídeo. O cálculo do tamanho amostral foi obtido por meio do software nQuery 4.0 Advisor, por Julienne Borges Fujii, Mestre em Estatística pela Universidade Federal de Minas Gerais.

### **5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Presença de angina pectoris e suspeita de DAC no encaminhados para coronariografia eletiva;
- Concordância com a sua inclusão no estudo, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Síndrome coronariana aguda;
- Acidente vascular encefálico isquêmico dentro de 3 meses;
- Estenose valvar aórtica grave;
- Sopros carotídeos;
- História de arritmia ventricular maligna;
- Obstrução de carótida  $\geq 70\%$ .

### **5.4. DEFINIÇÕES DA HIPERENSIBILIDADE DO SEIO CAROTÍDEO**

- Cardioinibitória: quando a massagem do seio carotídeo resulta em uma assistolia de 3 segundos ou mais.
- Vasodepressora: quando a massagem do seio carotídeo resulta em uma queda da pressão arterial sistólica de 50 mmHg ou mais.
- Mista: quando existe a combinação de ambos.

### **5.5. PLANO DE COLETA E ANÁLISE DOS DADOS**

Após a assinatura do TCLE os participantes do estudo foram submetidos a anamnese e exame físico detalhados, focalizando aspectos com relação ao tempo de diagnóstico da angina, tipo de tratamento farmacológico para controle da angina, classe funcional da angina segundo classificação da Canadian Cardiovascular Society (tabela 1), antecedentes pessoais de fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, tabagismo, índice de massa corporal, medida da circunferência abdominal, índice tornozelo braço), antecedentes familiares, medicamentos em uso e exames laboratoriais de rotina.

Os antecedentes familiares foram considerados positivos quando a doença cardiovascular ou morte súbita ocorreu em parentes de primeiro grau do gênero feminino antes dos 65 anos, e do gênero masculino antes dos 55 anos de idade (JESTF, 1998).

O tabagismo foi considerado na presença atual do uso de tabaco ou por um período de até 6 meses após a interrupção do mesmo (JESTF, 1998).

**Tabela 1-Classificação da angina de peito pela Canadian Cardiovascular Society (CCS)**

<b>Classe</b>	<b>Descrição do estágio</b>
<b>I</b>	<b>Angina aos esforços maiores que os habituais.</b>
<b>II</b>	<b>Angina aos esforços habituais.</b>
<b>III</b>	<b>Angina aos mínimos esforços.</b>
<b>IV</b>	<b>Angina de repouso.</b>

Fonte: Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54:522-523, 1976.

Ao exame físico foram realizadas medidas antropométricas como peso e altura, para o cálculo do índice de massa corporal, e medida da circunferência abdominal, para avaliação do risco cardiovascular determinado pela obesidade. Foram considerados valores adotados pelo National Institute of Health (NIH, 1998).

A pressão arterial sistêmica foi medida e foram adotados valores recomendados pelo Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure JNC 7, 2003.

Um esfigmomanômetro aneróide de tamanho padrão para adulto marca Welch Allyn-Tycos, calibrado e aferido recentemente, foi utilizado para a medida da pressão arterial. O tamanho do manguito foi apropriado para a circunferência do braço, cobrindo 2/3 da extensão do braço com sua extremidade inferior posicionada de 2 a 3 cm acima do espaço antecubital. O manguito foi desinsuflado lentamente a cada 2 segundos. Foram realizadas uma medida em cada braço. A pressão sistólica foi determinada pelo primeiro som ouvido (fase I de Korotkoff). A pressão diastólica foi registrada no momento em que o som desapareceu (fase V de Korotkoff). O participante estava em repouso por pelo menos 5 minutos e não havia fumado nos últimos 30 minutos antes da medida.

A massagem do seio carotídeo foi realizada após ausculta das carótidas, com o participante em decúbito dorsal, durante 5 segundos, aplicada sobre o ponto de máximo impulso carotídeo do lado direito e, se negativa, do lado esquerdo, permitindo um intervalo de 30 segundos entre os estímulos. Houve monitoramento contínuo do traçado eletrocardiográfico com eletrocardiograma escalar em velocidade de 25 mm/s e da pressão arterial sistêmica. As medidas foram feitas antes, durante e após a MSC. Um eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado antes da MSC, foram usados eletrocardiógrafos da marca Ecafix modelo ECG 5 e da General Electric modelo MAC 500.

Os participantes foram submetidos a coronariografia no aparelho de hemodinâmica da marca Philips modelo H3000.

A presença de DAC foi considerada quando um ou mais vasos epicárdicos maiores apresentaram obstrução luminal  $\geq 50\%$ .

Os angiogramas foram avaliados por um hemodinamicista experiente e sem o conhecimento prévio da resposta à MSC. Os exames foram interpretados visualmente, utilizando-se incidências ortogonais múltiplas. Os angiogramas incluíram pelo menos quatro projeções da árvore coronária esquerda e duas projeções da árvore coronária direita.

Foi utilizado um escore de gravidade, como mostra a tabela 2:

**Tabela 2 - Escore de gravidade da estenose coronária**

<b>Escore</b>	<b>Critério visual à cinecoronariografia</b>
<b>0</b>	<b>Sem obstrução visível</b>
<b>1</b>	<b>Obstrução &lt;50%</b>
<b>2</b>	<b>Obstrução localizada &gt;50% mas &lt;90%</b>
<b>3</b>	<b>Múltiplas obstruções no mesmo vaso &gt;50% mas &lt;90%</b>
<b>4</b>	<b>Obstrução &gt;90%</b>
<b>5</b>	<b>Obstrução total do vaso, sem qualquer enchimento do seu segmento distal proveniente do seu segmento proximal.</b>

Fonte: Scoring Technique for Coronary Artery Stenosis. Circulation; vol 62, n<sup>o</sup> 4, october 1980.

Os dados clínicos, de exames complementares e referentes à MSC foram anotados em uma ficha clínica para cada paciente (apêndice 1).

## **5.6. ASPECTOS ÉTICOS**

Os indivíduos selecionados receberam informações verbais e por escrito sobre o estudo e foram convidados a participar do mesmo. Aqueles que concordaram em participar leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esta pesquisa foi realizada em conformidade com as normas e diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, resolução esta que regulamenta a pesquisa com envolvimento de seres humanos. O trabalho foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho, sendo aprovado em 26 de janeiro de 2007 sob o registro 174/07, e ao COEP da UFMG, sendo aprovado em 30 de maio de 2007 sob o Parecer número ETIC 200/07 (anexo 3).

A massagem do seio carotídeo foi realizada por médico treinado e experiente e em ambiente com toda a infra-estrutura necessária. Houve disponibilidade permanente da equipe para pronto atendimento aos pacientes participantes do estudo, mas não houve nenhuma complicação. Quando da avaliação dos pacientes antes, durante e após a massagem do seio carotídeo, foram fornecidas orientações e o médico assistente comunicado, para ajudar na prevenção e tratamento. Os registros de cada participante estão protegidos contra qualquer possibilidade de quebra de sigilo. Os pacientes têm suas identidades resguardadas. Esta pesquisa não acarretou custo para o sujeito da pesquisa e, portanto, não há previsão de ressarcimento.

## 6. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA

Foram incluídos 73 participantes, com média de idade de  $62 \pm 9,07$  anos, sendo 43 do gênero masculino. A média de classificação para angina de, acordo com CCS, foi de 1,70. A média de tempo para o início da angina foi de 8,74 meses e a média de pontuação com escore coronariano de gravidade à angiografia foi de 1,55. Havia 19 participantes fumantes (26%), 21 diabéticos (28,7%) e 62 hipertensos (84,9%). Quarenta participantes encontravam-se em uso de betabloqueador (54,7%), 32 estavam usando estatina (43,8%), 56 estavam usando ácido acetil salicílico (76,7%), 28 sob uso de inibidor da enzima de conversão de angiotensina (38,3%) e 11 sob uso de antagonista da angiotensina (15%). Somente um participante não estava em ritmo sinusal, encontrando-se em fibrilação atrial. O bloqueio de ramo foi encontrado em cinco pessoas, sendo de ramo esquerdo em quatro desses. As características dos participantes estão dispostas na tabela 3.

**Tabela 3 - Características gerais dos 73 participantes estudados**

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
Idade (anos)	62	9,07	37	77
Início angina (meses)	8,74	12,28	1	60
Classe funcional (CCS)	1,70	0,996	0	4
Peso (kg)	72,64	13,62	40	100
Altura (cm)	164,75	8,76	148	185
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,5	4,09	17,7	35
Cintura abd. (cm)	88,88	12,93	58	116
ITB	1,03	0,22	0,58	2,08
PAS (mmHg)	142,49	19,55	100	190
PAD (mmHg)	83,12	9,35	60	110
FC (bpm)	67	12	50	109
Escore coronariano	1,55	1,68	0	5
Glicemia (mg/dl)	106,28	32,99	75	257
HDL (mg/dl)	46,30	11,57	26	73
LDL (mg/dl)	116,5	37,6	43	207
Triglicérides (mg/dl)	164	160	61	986
Hemoglobina (g/dl)	13,5	1,8	8,7	17,1
Creatinina (mg/dl)	1,1	0,6	0,5	5,0
Uréia (mg/dl)	41	20	18	116
Assístolia (ms)	775,89	1642,14	0	6000

IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

A presença de DAC foi considerada quando um ou mais vasos epicárdicos maiores apresentaram obstrução luminal  $\geq 50\%$ , sendo encontrada em 41 (56%) indivíduos. Desses, 9 apresentaram hipersensibilidade do seio carotídeo com tempo de assistolia maior do que 3 segundos; 6 apresentaram bloqueio atrioventricular avançado e 23 apresentaram queda na frequência cardíaca maior do que 10 bpm, durante a MSC.

#### COMPARAÇÃO DOS PARTICIPANTES COM RESPOSTA NEGATIVA E POSITIVA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO

Durante a MSC, 15 participantes apresentaram resposta positiva, dentre os quais, seis apresentaram bloqueio atrioventricular de Wenckebach e nove apresentaram tempo de assistolia maior do que três segundos. Nenhum participante apresentou resposta vasodepressora, sintomas e nem complicações durante e após a MSC. Para análise das respostas negativa e positiva à MSC, foram feitas comparações entre variáveis dos dois grupos, sendo os resultados expostos nas tabelas 4 e 5 que se seguem.

**Tabela 4 - Comparação dos participantes com respostas negativa e positiva à MSC**

Variáveis	Resposta positiva	Resposta negativa	p†
	(n=15)	(n=58)	
	Média± DP	Média± DP	
Idade	62,60±8,46	61,84±9,28	0,935
Angina (meses)	5,33±6,26	9,62±13,30	0,342
Classe funcional (CCS)	2,07±1,28	1,60±0,89	0,252
Altura (cm)	167±8,40	163±8,76	0,185
Peso (kg)	73,8±14,2	72,3±13,5	0,811
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±4,1	26,6±4,1	0,590
Cintura (cm)	87±1,2	91,5±12,0	0,109
ITB	1,05±0,16	1,02±0,24	0,386
PAS (mmHg)	146±19,7	141±19,5	0,306
PAD (mmHg)	86±9,2	82±9,2	0,091
FC (bpm)	62,8±7,8	68,0±12,9	0,187
Escore coronariano	1,47±1,3	1,57±1,7	0,744

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; †Mann-Whitney



Foi feito o tratamento estatístico entre a variável gênero e as demais variáveis obtidas pelo método clínico e pela coronariografia. Houve associação entre o gênero masculino e o peso, altura e o escore de gravidade de estenose coronariana. Os resultados estão sumariados nas tabelas 6 e 7.

**Tabela 6 - Comparação das características gerais por gênero**

Variáveis	Masculino	Feminino	p†
	(n=43)	(n=30)	
	Média± DP	Média± DP	
Idade	62,47±7,92	61,33±10,57	0,884
Angina (meses)	8,95±13,52	8,43±10,45	0,508
Classe funcional (CCS)	1,58±0,932	1,87±1,074	0,152
Altura (cm)	169,2±7,5	158,3±6,0	0,000
Peso (kg)	75,7±13	68,1±13	0,180
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±3,8	27,0±4,4	0,403
Cintura (cm)	90,9±10	91,8±19	1,000
ITB	1,05±0,27	1,00±0,14	0,670
PAS (mmHg)	143±21	141±17,50	0,513
PAD (mmHg)	84±10	81±7,8	0,356
FC (bpm)	66±11	68±12	0,213
Escore coronariano	2±1,8	0,9±1,2	0,009

IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, †Mann-Whitney.

**Tabela 7 – Comparação da resposta positiva à MSC e presença de DAC por gênero**

Variáveis	Masculino (n=43)	Feminino (n=30)	p†
Resposta positiva à MSC	13	2	0,018
Presença de DAC	30	11	0,005
Queda da FC > 10 bpm	26	12	0,085

MSC: massagem do seio carotídeo; DAC: doença da artéria coronária; FC: frequência cardíaca, †qui-quadrado.

### COMPARAÇÃO DOS PARTICIPANTES SEGUNDO A CLASSE DE ANGINA

Os indivíduos foram estudados segundo a classe de angina da classificação CCS, sendo divididos em dois grupos: com angina CCS  $\leq$  2 e  $>$  2. Não houve associação entre nenhuma variável. Os resultados estão dispostos na tabela 8.

**Tabela 8 - Associação dos participantes pela classe de angina (CCS)**

Variáveis	Angina CCS $\leq$ 2 (n=62)	Angina CCS $>$ 2 (n=11)	p†
	Média± DP	Média± DP	
Idade	62±9,70	62±4,24	0,939
Angina (meses)	9,6±13	3,7±3,22	0,178
Altura (cm)	164±9,178	165±6,27	0,908
Peso (kg)	72±14,33	76±8,258	0,273
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26±4,17	27±3,48	0,247
Cintura (cm)	90±15,31	94±10,29	0,392
ITB	1,01±0,19	1,10±0,35	0,632
PAS (mmHg)	141±20,69	146±11,06	0,500
PAD (mmHg)	82±9,72	85±6,94	0,289
FC (bpm)	67±12,3	61±9,6	0,142
Escore coronariano	1,60±1,70	1,27±1,55	0,585

ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, †Mann-Whitney.

## COMPARAÇÃO DOS PARTICIPANTES SEGUNDO O ESCORE DE GRAVIDADE DE ESTENOSE CORONARIANA

Considerando-se o escore de gravidade de estenose coronária  $\leq 2$  e  $> 2$ , foram constituídos dois grupos e estudadas as variáveis dos indivíduos, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos, conforme tabela 9.

**Tabela 9 - Comparação dos participantes pelo escore coronariano**

Variáveis	Escore $\leq 2$	Escore $> 2$	p†
	(n=54)	(n=19)	
	Média± DP	Média± DP	
Idade	62,17±9,71	61,53±7,15	0,628
Angina (meses)	8,13±10,56	10,47±16,45	0,914
Classe funcional (CCS)	1,76±1,00	1,53±0,96	0,238
Altura (cm)	164±9,17	164±7,71	0,895
Peso (kg)	73,41±13,34	70,47±14,52	0,567
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,78±3,96	25,71±4,47	0,330
Cintura (cm)	92±14,92	88±13,52	0,375
ITB	1,01±0,14	1,08±0,37	0,706
PAS (mmHg)	140±18,19	148±22,23	0,176
PAD (mmHg)	83±8,84	82±10,91	0,402
FC (bpm)	67,8±12,9	64±9,3	0,605

CCS: Canadian Cardiovascular Society; IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, †Mann-Whitney.

## COMPARAÇÃO DOS PARTICIPANTES SEGUNDO A PRESENÇA DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Considerando-se a presença de doença arterial coronariana ( $\geq 50\%$ ) em um ou mais vasos epicárdicos maiores, foram constituídos dois grupos e estudadas as variáveis dos pacientes. Os dados estão dispostos na tabela 10.

**Tabela 10 - Comparação dos pacientes pela presença de DAC**

Variáveis	DAC presente	DAC ausente	p†
	(n=41)	(n=32)	
	Média± DP	Média± DP	
Idade	62,46±9,10	61,83±9,22	0,874
Angina (meses)	11,65±15,22	7,15±10,25	0,113
Classe funcional (CCS)	1,69±0,97	1,70±1,03	0,902
Altura (cm)	164±8,7	164±8,9	0,856
Peso (kg)	68,62±14,13	75,35±12,66	0,057
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8±4,16	27,5±3,6	0,002
Cintura (cm)	85±11	95±15	0,002
ITB	0,98±0,18	1,06±0,24	0,243
PAS (mmHg)	147±21,2	139±18,17	0,046
PAD (mmHg)	83±10,6	82±8,7	0,934
FC (bpm)	67±11,52	67±12,5	0,616
Tempo de assistolia	769±1543	796±1725	0,830

CCS: Canadian Cardiovascular Society; IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, †Mann-Whitney.

## COMPARAÇÃO DOS PARTICIPANTES SEGUNDO A QUEDA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO

Foi feita a comparação da FC antes e durante a MSC, considerando-se a queda da FC à MSC  $\leq 10$  bpm ou  $> 10$  bpm, sendo constituídos dois grupos. Os dados estão dispostos nas tabelas 11 e 12.

**Tabela 11 - Associação dos participantes pela queda da FC à MSC**

Variáveis	Queda FC $\leq 10$ bpm	Queda FC $> 10$ bpm	p†
	(n=35)	(n=38)	
	Média± DP	Média± DP	
Idade	61,85±10,03	60,14±8,03	0,440
Angina (meses)	9,29±13,73	11,43±13,77	0,288
Classe (CCS)	1,62±0,88	1,43±,93	0,243
Altura (cm)	163±9,02	166±8,76	0,413
Peso (kg)	70,53±12,75	75,79±15,74	0,312
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,25±3,82	27,22±5,15	0,691
Cintura (cm)	90,81±12,77	92,4±11,87	0,873
ITB	1,01±0,24	1,01±0,15	0,382
PAS (mmHg)	141±17,50	141±24,93	0,964
PAD (mmHg)	83±9,93	80±8,49	0,353
FC (bpm)	65,41±12,05	66,36±8,13	0,460
Escore coronariano	1,20±1,69	1,87±1,61	0,022

IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo braço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca, †Mann-Whitney.

**Tabela 12 – Associação da queda da FC à MSC de acordo com a angina, escore coronariano e presença de lesão da DA**

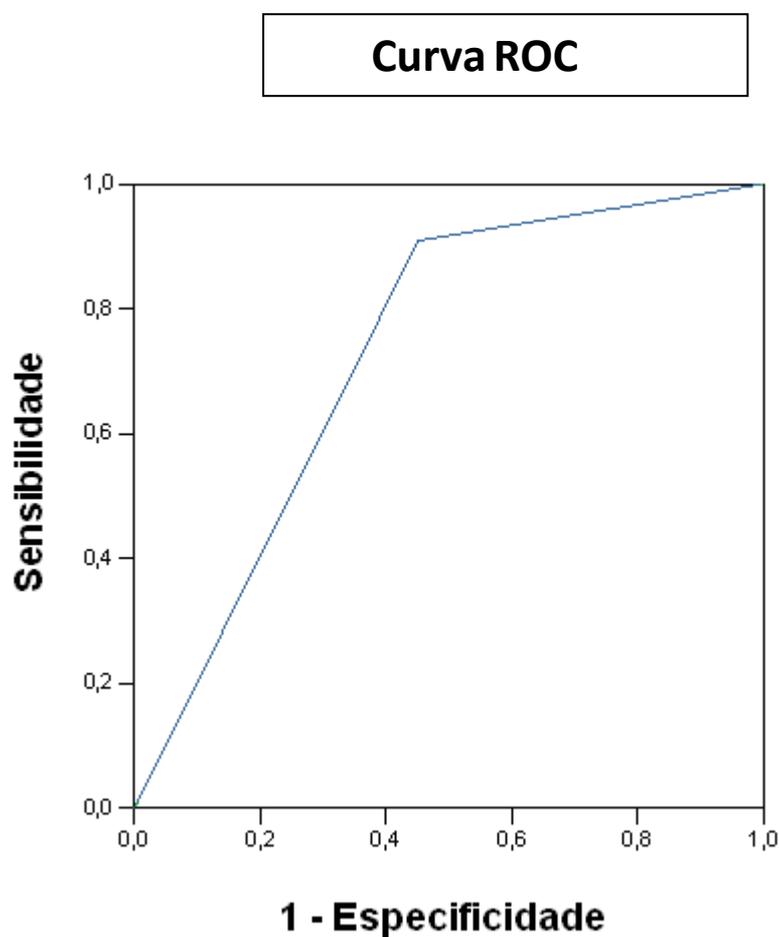
Variáveis	Queda FC $\leq 10$ bpm	Queda FC $> 10$ bpm	p†
	(n=35)	(n=38)	
Classe angina CCS $> 2$	5	6	1,00
Escore coronariano $> 2$	9	10	0,953
Presença de lesão DA	8	18	0,036

CCS: Canadian Cardiovascular Society; DA: descendente anterior, †Teste Exato de Fisher.

## CURVA DE OPERAÇÃO CARACTERÍSTICA

Considerando-se o escore de gravidade da estenose coronariana  $> 2$  como variável estável e aplicando a curva de operação característica para variável queda da FC  $> 10$  bpm à MSC, foi encontrada uma área abaixo da curva de 0,729 ( $p = 0,016$ ), com intervalo de confiança de 95% (limite inferior de 0,589 e limite superior de 0,869). A sensibilidade foi de 90,1% e a especificidade foi de 45,2% (figura 8).

**Figura 8 – Curva de operação característica (curva ROC) para a queda da FC  $> 10$  bpm à MSC, considerando-se o escore de gravidade da estenose coronariana.**



### Área sob a curva

Área	DP	p	Intervalo de Confiança 95%	
			Limite inferior	Limite superior
0,729	0,071	0,016	0,589	0,869
Sensibilidade: 90,1%		Valor preditivo positivo: 47,4%		
Especificidade: 45,2%		Valor preditivo negativo: 76,5%		

## 7. DISCUSSÃO

Estudos prévios têm relatado que a resposta à massagem do seio carotídeo (MSC) está associada com idade avançada e doença das artérias coronária e carótida.

No presente estudo nós tentamos encontrar uma correlação entre as respostas à MSC e a severidade e extensão da aterosclerose na artéria coronária, em indivíduos com suspeita de doença cardíaca isquêmica. Fizemos isso apostando na disfunção endotelial existente em tais pacientes, que levaria a um desequilíbrio entre os sistemas dilatadores e constritores que normalmente influenciam as artérias coronárias epicárdicas. Não sabemos quanto de doença coronariana é necessária para resultar em uma resposta anormal. A resposta da frequência cardíaca anormal ocorreu em participantes com aterosclerose coronária avançada, com doença inicial e com coronárias angiograficamente normais. Isto pode ser parcialmente explicado pela vasoconstrição paradoxal induzida pela acetilcolina. Quando a acetilcolina foi injetada diretamente em coronárias que tiveram seu endotélio removido experimentalmente, houve uma resposta vasoconstritora paradoxal à acetilcolina, como pode ocorrer nos estágios iniciais da aterosclerose (GANZ et al, 1986). Sabe-se que a acetilcolina dilata as artérias normais por promover a liberação do fator relaxante derivado do endotélio. A vasoconstrição paradoxal induzida pela acetilcolina ocorre em todos os estágios da aterosclerose coronariana.

Ao fazer a MSC esperamos liberar acetilcolina no coração, através do barorreceptor, e em alguns pacientes obter uma resposta exagerada da frequência cardíaca: 1- uma queda maior do que 10 batimentos por minuto durante a massagem ou, 2- um grau de bloqueio atrioventricular avançado ou, 3- uma assistolia maior do que 3 segundos, configurando a hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC).

A resposta à MSC depende de uma interação sofisticada do receptor (barorreceptor), a via aferente, o centro integrador, a via eferente e o órgão-alvo (coração). Sabemos através de elegante estudo de Milei (MILEI, 2009) que o distúrbio encontra-se nas arteríolas nutridoras do seio carotídeo (barorreceptor). A arteriolosclerose do seio carotídeo, e não a aterosclerose carotídea, seria o fator mais determinante para a o distúrbio da autoregulação arterial. O indivíduo pode ter doença coronariana obstrutiva avançada, mas não ter arteriosclerose do seio carotídeo, e portanto uma função barorreflexa preservada.

Os participantes do nosso estudo estavam bem medicados e suas medicações foram mantidas. Os medicamentos podem ter influenciado a resposta à MSC, por diminuir a disfunção endotelial. No estudo de Tsioufis (TSIOUFIS, 2002) a medicação foi suspensa por 5 meia-vidas e o autor encontrou 26,6% de hipersensibilidade do seio carotídeo, contra 12,3% dos nossos participantes, e uma forte correlação com a gravidade e extensão da doença coronariana, o que não foi demonstrado por nossos dados. Em ambos estudos, foi encontrada uma correlação entre o gênero masculino e a hipersensibilidade do seio carotídeo. Com relação à idade não encontramos uma associação, o que contraria os resultados de séries clínicas.

Nós procuramos avaliar uma resposta menos intensa à MSC, como a variação da frequência cardíaca. Encontramos uma correlação robusta entre a queda da frequência cardíaca >10 batimentos por minuto durante a MSC e a presença de doença coronariana obstrutiva na artéria coronária descendente anterior, semelhante ao trabalho de Ulgen (ULGEN, 2001). Nesse trabalho as alterações na frequência cardíaca antes e após a MSC correlacionaram com o número de artérias coronárias obstruídas. As alterações foram maiores em participantes com doença triarterial e menor nos participantes com coronariografia normal. As especificidade e sensibilidade da redução maior do que 10 batimentos por minuto na frequência cardíaca para o diagnóstico de doença da artéria coronária foram 85% e 71%, respectivamente. No nosso estudo, considerando-se o escore da coronariografia e aplicando a curva de operação característica para variável estável, foi encontrada uma área abaixo da curva de 0.729 ( $p=0,016$ ), com intervalo de confiança de 95% (0,589-0,869). A sensibilidade foi de 90,1% e a especificidade foi de 45,2% (figura 8).

O seio carotídeo, situado na bifurcação da artéria carótida comum, é um importante barorreceptor. Ele é ativado pela alteração intravascular pulsátil, iniciando reflexo que modifica a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a pressão arterial sistêmica, o tônus vasomotor, bem como o fluxo sanguíneo e a ventilação pulmonar. Sua localização superficial no pescoço permite fácil manipulação e influência sobre o coração e os vasos. A MSC, quando simples precauções são tomadas, é um procedimento sem riscos. Este procedimento tem sido muito negligenciado. Complicação neurológica com seqüela foi encontrada em 0,4% (LACERDA, 2009). Em outro estudo 4000 pacientes, idade média de 74 anos, foram submetidos a MSC e somente 11 pacientes (0,3%) apresentaram complicação neurológica,

sendo que 9 evoluíram com recuperação neurológica completa (DAVIES, 1998). No nosso estudo não tivemos nenhuma complicação.

Às vezes a MSC é o único meio para estabelecer um diagnóstico definitivo. Frequentemente ela proporciona pistas para diagnosticar várias condições cardíacas e frequentemente serve como um procedimento terapêutico.

Fatores de risco identificados para a aterosclerose incluem dieta, idade, gênero, história familiar, estresse, estilo de vida, tabagismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão. O mecanismo racional para explicar estas associações permanece pobremente compreendidos. Acredita-se que estas entidades aparentemente não relacionadas podem promover aterosclerose através de uma via comum por induzir disfunção autonômica da adventícia arterial (MARWAH, 2007), especificamente com uma disfunção de origem neurogênica. A aterosclerose pode representar uma manifestação vascular local (seio carotídeo) da disfunção autonômica global induzida por idade, tabagismo, hipertensão e diabetes. O estresse fisiológico crônico e o estresse comportamental podem desviar o balanço autonômico no sentido de um estado de predominância do sistema nervoso simpático (BLACK, 2001). A resposta ao estresse adventicial neurogênico pode explicar o remodelamento tecidual local visto na aterosclerose, incluindo a disfunção adiposa adventicial, inflamação, angiogênese adventicial, trombose e disfunção endotelial.

Uma vez considerada a aterosclerose como um fenômeno neurogênico, manifestado na disfunção autonômica adventicial, deflagrada neste estudo pela massagem do seio carotídeo, novos paradigmas diagnósticos e terapêuticos tornar-se-ão evidentes.

## 8. CONCLUSÕES

- Houve associação significativa entre a hipersensibilidade do seio carotídeo com o gênero masculino;
- Houve associação significativa entre a queda da frequência cardíaca maior do que 10 batimentos por minuto, durante a massagem do seio carotídeo, e a presença de obstrução na artéria coronária descendente anterior.
- A ausência da hipersensibilidade do seio carotídeo é um marcador da ausência de doença coronariana significativa.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ALBUQUERQUE LC, NARVAES LB, HOEFEL JR e cols. Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: do laboratório à sala de cirurgia – parte 2. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. Volume: 21 edição: 3 – jul/set – 2006.

BALLANTYNE CM, NAMBI V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atheroscler suppl*. 2005; 6 (2): 21-9.

BENCHIMOL M, SOUZA RO. Utilidade diagnóstica da massagem do seio carotídeo na posição ortostática durante o tilt test. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61 (1): 87-90.

BLACK PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity* 2002; 16: 622-653.

BROWN KA, MALONEY JD, SMITH CH et al. 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.

CAJAL, Santiago Ramón y, [http://NobelPrize.org/Nobel\\_prizes](http://NobelPrize.org/Nobel_prizes).

COGOLLUDO A, VIZCAÍNO FP, TAMARGO J. New insights in the pharmacological therapy of arterial hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005; 14: 423-7.

DALE, Henry Hallet. [www.faqs.org/health/bios/84/Henry](http://www.faqs.org/health/bios/84/Henry).

DAVIES AJ, KENNY RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1256-1257.

DE CASTRO F. The discovery of sensory nature of the carotid bodies. *Adv Exp Med Biol*, 2009; 648: 1-18.

DÓREA EL, LOTUFO PA. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. *Hipertensão*. 2004; 7: 86-9.

FAZAN VPS. *Nervo depressor aórtico: importância dos estudos morfológicos na compreensão dos mecanismos fisiológicos do controle da pressão arterial?* *Rev Bras Hipertens*, vol 9 (4): outubro/dezembro de 2002.

FOSCO LC, PINGE MC. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina*, v. 29, n.2, p.155-162, jul/dez. 2008.

GANZ P, LUDMER PL, SELWYN AP et al. *Paradoxal vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.* *NEJM*; oct. 23, 1986.

GOLGI, CAMILLO. [http://NobelPrize.org/Nobel\\_prizes](http://NobelPrize.org/Nobel_prizes).

GUYTON AC, HALL JE. *Textbook of Medical Physiology.* 9<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.

HAIBARA AS, SANTOS RAS. *Descobrimiento de importância dos barorreceptores.* *Rev Bras Hipertens*, Vol 7, No 2, Abril/Junho de 2000.

HANSSON GK. *Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.* *The New England of Medicine.* Volume 352 (16), 21 april,2005 pp 1685-1695.

HARRISON, *Medicina Interna.* 17<sup>a</sup> edição, seção 3, 2009. Disfunção do Sistema Nervoso.

KERR SRJ, PEARCE MS, BRAYNE C et al. *Carotid Sinus Hypersensitivity in asymptomatic older persons.* *Arch Intern Med* 2006 mar 13; 166 (5): 515-20.

LACERDA GC, PEDROSA RC, LACERDA RC e cols. *Incidência de complicações relacionadas à massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais.* *Arq Bras Cardiol* 2009; 92 (2): 82-87.

LEVINE S, LOWN B. *The Carotid Sinus. Clinical Value of Its Stimulation.* *Circulation*, volume XXIII, may 1961.

LOEWI O. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine. 1922-1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.*

LOWN Cardiovascular Research Foundation; 26 april, 1997.

MILEI J, LAVEZZI AM, BRUNI B et al. Carotid baroreceptor pathological findings regarding carotid plaque status and aging. *Can J Cardiol.* 2009 jan; 25 (1); e6-e12.

NISHIZAKI M, YAMA AWAKE N, ARITA M. Coronary artery spasm induced by carotid sinus massage. *Heart* 2000; 84:e2.

MARWAH RS, DOUX JD, LEE PY, YUN AJ. Is atherosclerosis a neurogenic phenomenon? *Medical Hypotheses* 2007; 69: 884-887.

RICHARDSON DA, BEXTON R, SHAW FE et al. Complications of carotid sinus massage – a prospective series of older patients. *Age and Ageing* 2000; 29: 413-417.

STONEHAM MD, THOMPSON JP. *Arterial Pressure Management and Carotid Endarterectomy. British Journal of Anaesthesia* 102 (4): 442-52. February 20, 2009.

TSIOUFIS CP, KALLIKAZAROS IE, TOUTOUZAS et al. Exaggerated carotid sinus massage responses are related to severe coronary artery disease in patients being evaluated for chest pain. *Clin Cardiol.* 25, 161-166 (2002).

WALDEYER, *Heinrich Wilhelm Von Waldeyer-Hartz*, [www.BookRags.com/biography](http://www.BookRags.com/biography).

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 oct; 52(10): 703-9.

ZIMMER HG. *Hering Heinrich Ewald and the carotid sinus reflex. Clin Cardiol.* 2004 aug, 27 (8): 485-6.

## Apêndice 1

### FICHA CLÍNICA:

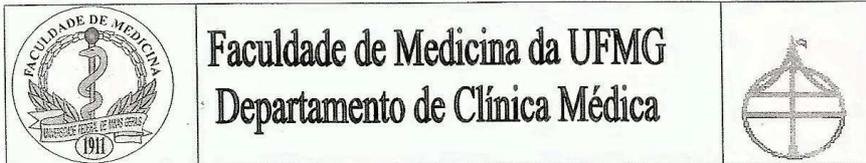
#### Avaliação da resposta à MSC nos pacientes com angina - PROTOCOLO.

Serviços de Cardiologia e Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho – HFR.

<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>			
Nome (iniciais):			ID:
Data de nascimento:    /    /	Gênero: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino		
<b>ANAMNESE</b>			
<b>ANGINA:</b> Tempo diagnostico: _____ (meses)			
Classe Funcional (Canadian Cardiovascular Society)			
<input type="checkbox"/> Classe I (aos esforços não habituais)	<input type="checkbox"/> Classe II (aos esforços habituais)		
<input type="checkbox"/> Classe III (aos esforços menores)	<input type="checkbox"/> Classe I (em repouso)		
Tratamento atual: <input type="checkbox"/> Nitrato <input type="checkbox"/> Beta-bloqueador <input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Estatina <input type="checkbox"/> IECA			
<input type="checkbox"/> Bloqueador do Canal de Cálcio <input type="checkbox"/> Fibrato <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Outros: _____			
_____			
HF para DAC (< 55 a H ou < 65 a M): <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Tabagismo: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<b>ANAMNESE</b>			
Peso: _____ kg	Estatura: _____ m	IMC: _____ kg/m <sup>2</sup>	
Ø Abdominal: _____ cm	Índice TB: _____	PA: _____ mmHg	
Saturação de O <sub>2</sub> digital: _____ %:		Sopro carotídeo: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>			
Glicemia: _____ mg/dl	GlicoHb: _____ %	TSH: _____ mU/l	
Hemoglobina: _____ g/dl		Leucócitos global: _____ / mm <sup>3</sup>	
CT: _____ mg/dl	HDL: _____ mg/dl	LDL: _____ mg/dl	TG: _____ mg/dl
Uréia: _____ mg/dl	Creatinina: _____ mg/dl	Sódio: _____ mEq/l	Potássio: _____ mEq/l

<b>ELETROCARDIOGRAFIA</b>		
Identificação: com iniciais do paciente, o número do protocolo e o ID. O ECG durante a MSC também será identificado da mesma forma.		
RITMO	Sinusal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	FA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não      Outro: _____
FC: _____ (bpm)	BRE: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	BRD: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Onda Q patológica (> 25% amplitude do R e ou > 30 ms): <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente (assinale abaixo)		
<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Inferior <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Septal		
Bloqueio Átrio-Ventricular: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente (assinale abaixo)		
<input type="checkbox"/> BAV 1º Grau <input type="checkbox"/> BAV 2º Grau Mobitz tipo I <input type="checkbox"/> BAV 2º Grau Mobitz tipo II <input type="checkbox"/> BAV total		
Alterações do segmento ST: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente (assinale abaixo)		
<input type="checkbox"/> Supradesnível <input type="checkbox"/> Infradesnível      Medida: _____ mm		
<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Inferior <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Septal		
Alterações da onda T: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente (assinale abaixo)		
<input type="checkbox"/> Apiculada <input type="checkbox"/> Achatada <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Bifásica		
<b>ELETROCARDIOGRAFIA DURANTE A MSC</b>		
A - Resposta cardioinibitória: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
B - Resposta vasodepressora <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
C- Resposta mista: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		

## Anexo 1: Aprovação do Departamento de Clínica Médica

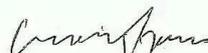


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA  
PROJETO DE MESTRADO

ALUNO: João Batista Gusmão  
ORIENTADOR: Maria da Consolação Vieira Moreira  
CO-ORIENTADOR: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

Este projeto "**Avaliação da resposta a massagem do seio carotídeo em pacientes submetidos a cineangiografias e sua correlação com a doença coronariana**" foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, conforme parecer anexo, datado de 11/04/07. Assim fica ratificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica para posterior encaminhamento ao COEP/UFMG.

Belo Horizonte, 15 de março de 2006.

  
Prof. Dirceu Bartolomeu Greco  
/s/ Chefe do Departamento de Clínica Médica

## **Anexo 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Projeto:** RESPOSTA À MASSAGEM DO SEIO CAROTÍDEO EM PACIENTES SUBMETIDOS A CORONARIOGRAFIA E SUA CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CORONARIANA.

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações que você não entenda completamente.

### **1. Introdução**

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Se você decidir participar dele, é importante que você leia estas informações sobre o estudo e seu papel nesta pesquisa.

Você também precisa entender a natureza e os riscos da sua participação e dar o seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Sua decisão em participar é totalmente voluntária, ou seja, só depende de você.

### **2. Objetivo**

O presente estudo tem como objetivo avaliar a resposta à massagem do seio carotídeo em pacientes com suspeita de doença coronária, encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho para cineangiocoronariografia.

### **3. Procedimentos do Estudo**

Se concordar em participar deste estudo você será solicitado a:

- Responder um questionário de avaliação de angina, hábitos e tratamentos.
- Será examinado pelos médicos pesquisadores, para detecção de fatores de risco cardiovascular.

### **4. Riscos e desconfortos**

Os riscos e desconfortos aos quais você irá se submeter são os mesmos existentes em qualquer procedimento da mesma natureza e um risco de 1/1000 de lesão neurológica transitória devido à massagem do seio carotídeo. As carótidas são artérias situadas no pescoço que conduzem o sangue até o cérebro. O seio carotídeo, localizado na artéria carótida, controla esse fluxo de sangue através de sensores que detectam a pressão na artéria. A doença coronariana pode interferir no funcionamento destes sensores. Esta interferência pode ser detectada através de uma leve e curta massagem realizada sobre a carótida.

Qualquer problema que ocorrer, deverá ser comunicado prontamente a um dos pesquisadores para que você possa ser atendido.

### **5. Benefícios**

- A participação nesta pesquisa não acarretará nenhuma espécie de gasto para você. O conhecimento que você adquirir a partir da sua participação na pesquisa poderá beneficiá-lo com informações e orientações futuras em relação ao seu problema/ tratamento/situação de vida, especialmente em relação à modificação de hábitos de vida, alimentação, trabalho e um melhor conhecimento dos fatores de risco sobre a doença cardíaca das coronárias, beneficiando-o de forma direta ou indireta.
- As informações obtidas por meio do estudo poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas, capazes de diminuir os problemas existentes em relação ao objeto pesquisado.

- As consultas, os procedimentos relacionados ao estudo, que analisarão exclusivamente a resposta à massagem do seio carotídeo serão inteiramente gratuitos e se algum problema for diagnosticado, este será tratado e/ou encaminhado para tratamento apropriado.
- O tratamento cirúrgico de possíveis lesões nas artérias coronárias será da responsabilidade de seu médico assistente.

## **6. Tratamento alternativo**

A participação neste estudo é voluntária e você tem o direito de não participar ou desistir do mesmo a qualquer momento, sem penalidades ou perda dos benefícios a que tenha direito. Você também poderá ser retirado do estudo a qualquer momento sem prejuízo para o seu tratamento.

## **7. Custos/ Reembolso**

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo. A medicação, as consultas, os exames e todo o tratamento serão gratuitos. Você não receberá nenhum pagamento pela sua participação. Você não receberá cobrança por nenhum tratamento e exame adicional ou qualquer outro procedimento feito durante o estudo.

## **8. Responsabilidade**

Efeitos indesejáveis são possíveis em qualquer estudo de pesquisa, apesar de todos os cuidados possíveis, e podem acontecer sem que a culpa seja sua ou dos profissionais. Se você sofrer efeitos indesejáveis como resultado direto da sua participação neste estudo, a necessária assistência profissional (médica) será dada a você.

## **9. Caráter confidencial dos registros**

Algumas informações obtidas a partir de sua participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos profissionais de saúde que estarão cuidando de você, agências governamentais locais, o Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição onde o estudo está sendo realizado, e seus representantes podem consultar seus registros. Você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções de seus registros.

## **10. Participação**

É importante que você esteja consciente de que a participação neste estudo de pesquisa é completamente voluntária e de que você pode recusar-se a participar ou sair do estudo a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito de outra forma. Em caso de você decidir retirar-se do estudo, você deverá notificar ao profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo-o.

## **11. Para obter informações adicionais**

Nós o estimulamos a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Caso você tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, ligue para Dr. João Batista Gusmão, nos telefones (031)99550463/32953929. Se você tiver perguntas com relação aos seus direitos como participante do estudo clínico, você poderá contatar uma terceira parte/pessoa, que não participa desta pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho fone 33397244 ou Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais UFMG – (031) 34994592.

## 12. Declaração de consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de aplicação do exame clínico a ser testado, as inconveniências, riscos, benefícios e efeitos indesejáveis que poderão ocorrer em consequência dos procedimentos.

Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade, e sem reservas para participar como paciente deste estudo.

---

Nome do participante (letra de forma)

---

Assinatura do participante ou representante legal

---

Data dd/mm/aaaa

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante e/ou seu representante legal autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação.

---

Assinatura do pesquisador

---

Data dd/mm/aaaa

**Anexo 3: Folha de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**

	<b>Universidade Federal de Minas Gerais</b> <i>Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</i>
---	--

**Parecer nº. ETIC 200/07**

**Interessado(a): Prof. João Batista Gusmão**  
**Departamento de Clínica Médica**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 30 de maio de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da resposta do seio carotídeo em pacientes submetidos a cinecoronariografia e sua correlação com a doença coronariana**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendamos apor no TCLE o nome e telefones do pesquisador e do COEP.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP-UFMG**