



## Cardioneuroablação: Nova opção para tratar bradiarritmias funcionais sem utilização de marcapasso

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-085>

### José Carlos Pachon-M

Títulos: MD, PhD, CCDS, FHRS, FLAHRs  
Afiliações: USP São Paulo University - Brazil  
HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
IDPC São Paulo Dante Pazzanese Cardiology Institute - Brazil  
E-mail: pachon@usp.br

### Enrique I Pachon-M

Títulos: MD, PhD  
Afiliações: USP São Paulo University - Brazil  
HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
IDPC São Paulo Dante Pazzanese Cardiology Institute - Brazil  
E-mail: epachon@gmail.com

### Carlos Thiene C Pachon

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: carlosthiene@gmail.com

### Christian Higuti

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
IDPC São Paulo Dante Pazzanese Cardiology Institute - Brazil  
E-mail: soulcutter@gmail.com

### Tônus as G Santillana-P

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: tgmspena@yahoo.com.br

### Tasso J. Lobo

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: tassolobo@uol.com.br

### Juan Carlos Pachon-M

Títulos: MD, PhD  
Afiliações: USP São Paulo University - Brazil  
HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
IDPC São Paulo Dante Pazzanese Cardiology Institute - Brazil  
E-mail: juanpachon@gmail.com

### Juan Carlos Zerpa-A

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: jczerpaacosta@gmail.com

### Maria Z. Cunha P.

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: semap.zelia@hotmail.com

### Felipe Augusto Ortencio

Títulos: MD  
Afiliações: HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
E-mail: feortencio@yahoo.com.br

### Ricardo C. Amarante

Títulos: MD, PhD  
Afiliações: USP São Paulo University - Brazil  
HCor São Paulo Heart Hospital - Brazil  
IDPC São Paulo Dante Pazzanese Cardiology Institute - Brazil  
E-mail: ricardoamarante@gmail.com

### RESUMO

A síncope vasovagal é a principal causa de perda transitória de consciência em jovens saudáveis.

A forma cardioinibitória maligna ocorre devido a um reflexo vagal abrupto e intenso, com ou sem gatilhos definidos.

Casos refratários às medidas clínicas e farmacológicas têm sido tratados com implante de marca-passo definitivo.

No entanto, o marca-passo tem resultados questionáveis e é rejeitado pela maioria dos pacientes.

No final dos anos noventa, propusemos a denervação vagal específica através de ablação por cateter para tratamento da FA paroxística, bradiarritmias funcionais e síncope cardioinibitória maligna dando origem à Cardioneuroablação.

Recentemente, muitos autores em todo o mundo vêm reproduzindo os resultados da cardioneuroablação sendo observados eliminação ou redução significativa da resposta vagal e abolição dos sintomas na maioria dos pacientes, sem complicações.

Portanto, a cardioneuroablação surge como uma opção terapêutica eficaz para síncope cardioinibitória maligna, fibrilação atrial paroxística e outras bradiarritmias funcionais, sem a necessidade de implante de marca-passo.

**Palavras-Chave:** Cardioneuroablação, Síncope, Marcapasso, bradiarritmias funcionais, Síncope vasovagal, Ninhos de FA.

## 1 INTRODUÇÃO

A síncope é definida como uma perda transitória de consciência (*TLOC - Transient Loss of Consciousness*) devido à hipoperfusão cerebral, caracterizada por um início rápido, curta duração, recuperação completa espontânea e ausência de características clínicas específicas de convulsão epiléptica. As causas comuns de síncope são a síncope vasovagal, síncope por hipotensão ortostática, cardiopatias, síncope metabólicas e neurológicas. A síncope vasovagal, neurocardiogênica ou reflexa, é a mais frequente, especialmente na população jovem, aparentemente normal. É um problema clínico muito frequente que reduz a qualidade de vida e pode aumentar o risco de trauma. Normalmente, a TLOC é devida a uma resposta reflexa, causada por bradicardia intensa ou assistolia (tipo cardioinibidor) associado a uma vasodepressão maior ou menor (tipo misto). Raramente, a síncope vasovagal é causada por vasodepressão isolada (tipo vasodepressor).

Apesar dos resultados controversos e de algum grau de incerteza, o marca-passo tem sido considerado o tratamento de escolha para a síncope cardioinibitória grave sem resposta ao tratamento clínico. No entanto, além de apresentar um resultado questionável, o marca-passo está associado à grande rejeição pelos pacientes, geralmente jovens e sem doença aparente, os quais relutam em ter uma prótese definitiva implantada no seu corpo. Como a resposta cardioinibitória é mediada por um intenso reflexo vagal, em 2005 propusemos, publicamos e patenteamos a denervação vagal, através de ablação por cateter nas paredes atriais (Cardioneuroablação-CNA), como tratamento definitivo para a síncope cardioinibitória grave sem medicamentos ou implante de marcapasso.

### 1.1 SÍNCOPE VASOVAGAL

Também conhecida como síncope reflexa ou neurocardiogênica, é causada por mecanismo de reflexo, através de múltiplos gatilhos, terminando com cardioinibição intensa e/ou vasodilatação levando a hipotensão grave e transitória. A cardioinibição pode ser suficiente para causar assistolia e/ou bloqueio atrioventricular (AV) prolongados. Normalmente, o paciente se recupera espontaneamente em poucos minutos, porém, deixando um rastro de enorme insegurança e às vezes até algum acidente de gravidade variável. Dependendo da fisiopatologia pode ser classificada como cardioinibitória, vasodepressora ou mista. A primeira é caracterizada por assistolia, bradicardia grave e/ou bloqueio AV total transitório causados por intensa ação vagal. Na forma vasodepressora, geralmente ocorre hipotensão grave sem bradicardia significativa principalmente devido a uma redução súbita no tônus simpático. Na forma mista, há uma combinação dos dois mecanismos.

## 1.2 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO CARDÍACO

### 1.2.1 Anatomia

O sistema nervoso autônomo cardíaco é organizado em três grandes divisões – uma aferente – o sistema nervoso sensorial – e duas eferentes, o parassimpático e o simpático. O centro de integração é a medula oblonga. A atividade é modulada pelo hipotálamo e centros superiores. As fibras sensoriais são neurônios bipolares cujas células estão na medula oblonga. As fibras eferentes compreendem essencialmente dois neurônios principais, o pré e o pós-ganglionar. A fibra pós-ganglionar parassimpática é curta porque seu corpo neural está no coração, principalmente na parede atrial e nos plexos ganglionares (PG) epicárdicos. Em contraste, o neurônio simpático pós-ganglionar é muito longo porque seu corpo celular está situado na cadeia simpática paravertebral. O sítio do corpo celular do neurônio pré-ganglionar parassimpático é a medula oblonga, mais especificamente, o núcleo ambíguo e o núcleo motor dorsal do vago sendo os longos axônios levados até o coração pelos nervos vagos. O resultado dessa distribuição é que apenas o neurônio pós-ganglionar parassimpático está no coração sendo este o mais propenso a ser eliminado pela ablação endocárdica. Como o corpo celular do sistema simpático e do sistema sensorial estão distantes do coração, a ablação endocárdica não os atinge, e promove apenas lesão de suas fibras, as quais se regeneram quase que totalmente.

### 1.2.2 Fisiologia

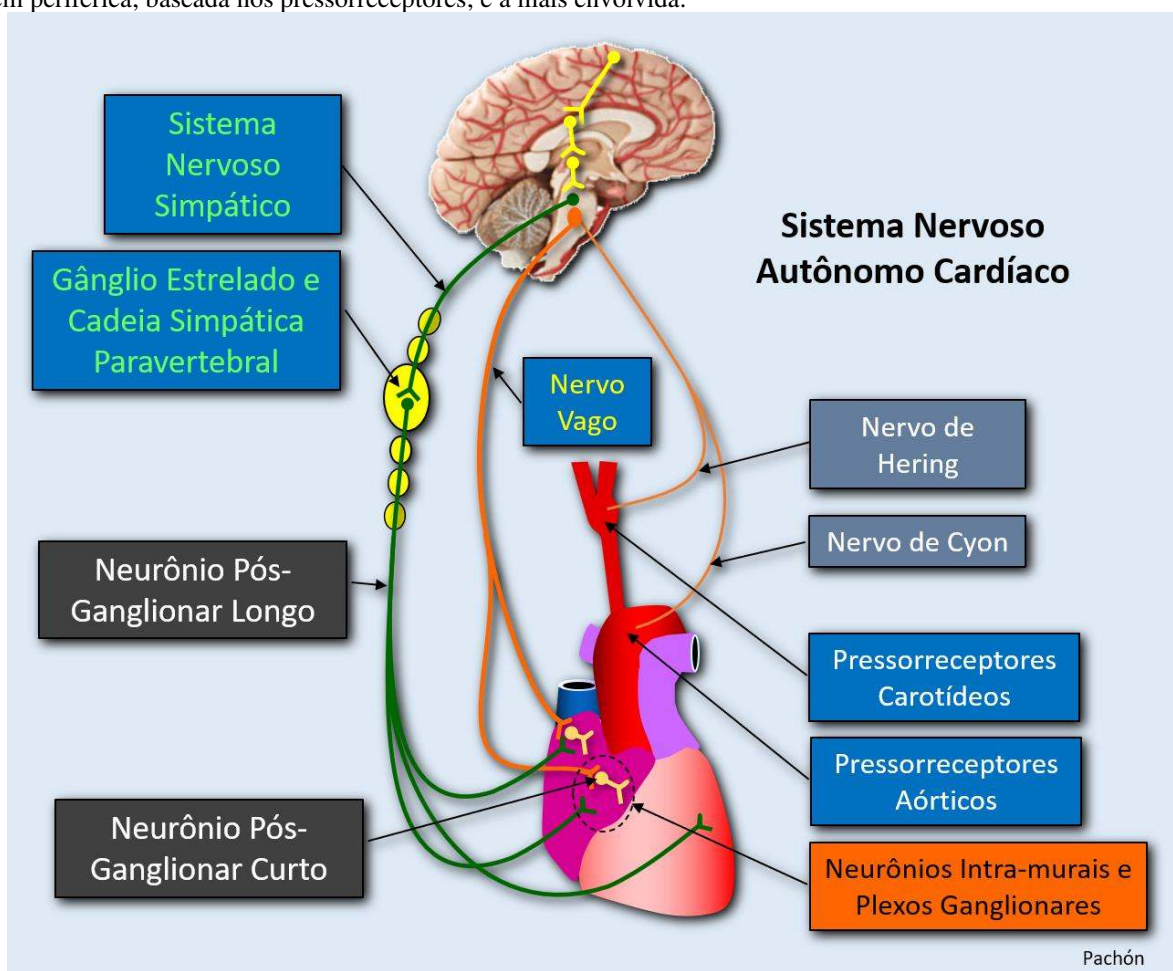
Apesar de ser um músculo estriado, a atividade do miocárdio não depende da inervação. Ao contrário do músculo esquelético, que atrofia quando denervado, o coração mantém seu metabolismo, estrutura e atividade independentes da inervação. Este fato é observado em pacientes com transplante cardíaco. No entanto, o sistema nervoso autônomo age modulando permanentemente todas as propriedades cardíacas, através de um tônus inibidor intenso (parassimpático) e tônus excitatório (simpático). Esse antagonismo funcional cria um equilíbrio mediado pelo tronco cerebral que determina a frequência cardíaca instantânea. Este equilíbrio é constantemente restaurado pelo sistema nervoso autônomo, ajustando a fisiologia cardíaca e vascular a cada momento. Assim, no caso da denervação vagal, geralmente se observa uma redução proporcional do tônus simpático, determinada pelo reequilíbrio reflexo do sistema nervoso autônomo, reconduzindo a frequência cardíaca de volta aos valores basais.

## 2 FUNDAMENTOS

A cardioinibição da síncope reflexa é causada por um reflexo vagal repentino e intenso que pode ser eliminado pela denervação parassimpática. Este fato é confirmado pela eliminação desta resposta com a atropina intravenosa. Buscando um novo tratamento definitivo para essa condição, no

final dos anos noventa, propusemos a denervação vagal<sup>7</sup>, por ablação endocárdica dos Ninhos de FA, guiada por mapeamento espectral, por fracionamento dos potenciais e pela posição anatômica dos PGs, para tratamento da FA paroxística, bradicardias funcionais e síncope cardioinibitória grave, dando origem à Cardioneuroablação. Desde então, procuramos abolir ou atenuar, permanentemente, o reflexo cardioinibitório usando a ablação endocárdica por RF.

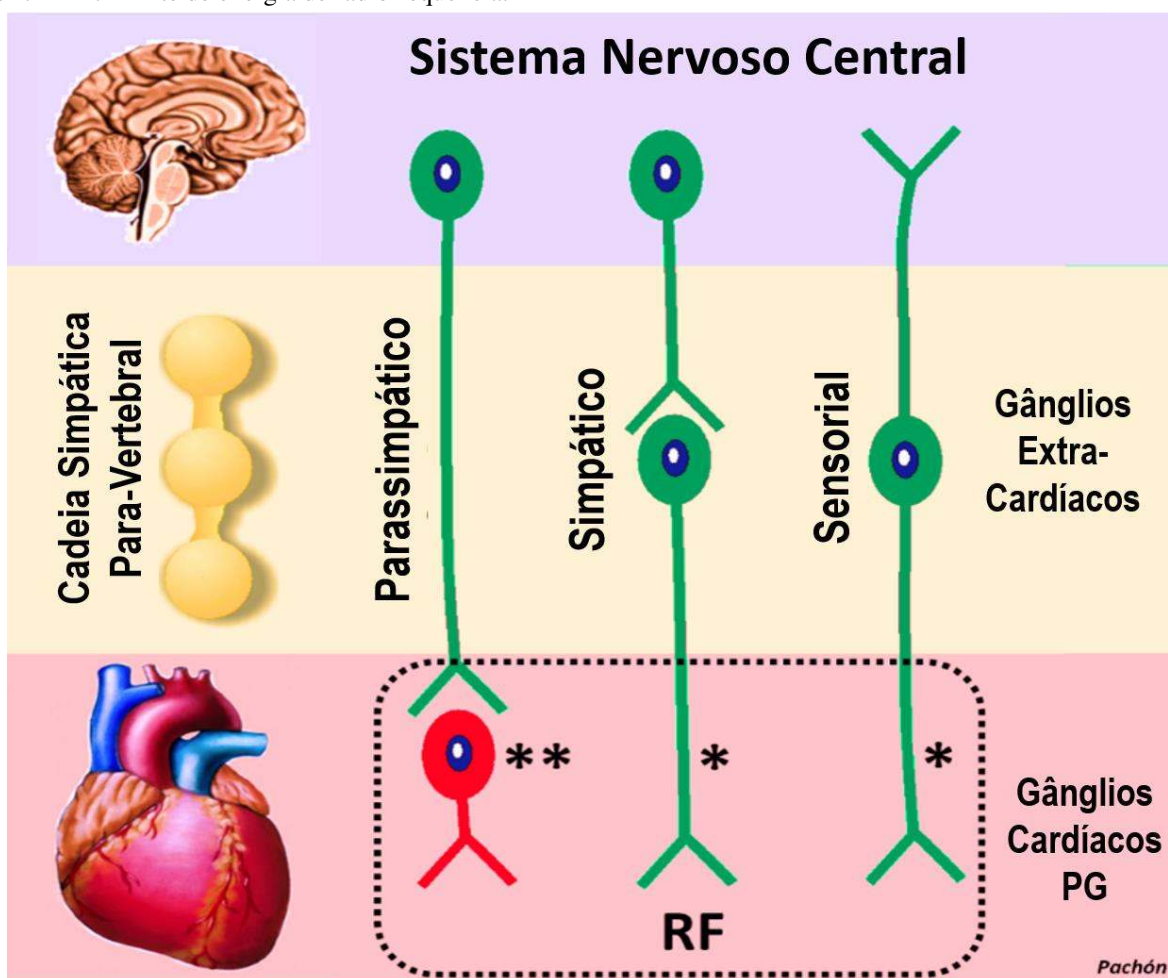
Figure 1 – Esquema do Sistema nervoso autônomo do coração responsável pelo reflexo cardioinibitório. Os pressorreceptores aórticos e carotídeos, através dos nervos de Cyon e Hering, seguem para os centros cárdio e vasomotores situados no bulbo, ponte e hipotálamo. As vias eferentes através do nervo vago e das cadeias simpáticas paravertebrais retornam para o coração e vasos sanguíneos. A parte do mecanismo reflexo, o mesencéfalo, tálamo e telencéfalo podem agir diretamente neste arco-reflexo, através de ação central, independente dos pressorreceptores. Por conta disto, a síncope neurocardiogênica pode ser deflagrada por inúmeros fatores objetivos e subjetivos, relacionados ou não ao retorno venoso e ao reflexo de Bezold-Jarish. Desta forma, a síncope pode não ser reproduzida pelo Tilt-teste, visto que neste exame a origem periférica, baseada nos pressorreceptores, é a mais envolvida.



Embora a denervação temporária possa ser obtida com a ablação de fibras neurais, a denervação em longo prazo depende da eliminação dos corpos neuronais para evitar a reinervação. Como mencionado anteriormente, apenas o sistema parassimpático tem a maior parte dos neurônios pós-ganglionares na parede atrial, sobre o epicárdio, no endocárdio, ou nos PGs paracardíacos, Figura 1. Em contraste, os corpos neuronais simpáticos e sensoriais pós-ganglionares estão, respectivamente, na

cadeia paravertebral e no sistema nervoso central, longe do coração. Essas características favorecem uma denervação vagal relativamente seletiva, uma vez que o corpo celular do neurônio parassimpático pós-ganglionar é o único diretamente exposto à RF nas paredes atriais. Os corpos neuronais simpático e sensorial são preservados, e suas funções geralmente são prontamente readquiridas porque os axônios eliminados pela ablação se recuperam rapidamente, Figura 2.

Figura 2 - Sistema nervoso do coração mostrando as três principais partições e o limite estimado de efeito da RF endocárdica; \*\*: parede atrial e plexos ganglionares (PGs) epicárdicos com o neurônio pós-ganglionar parassimpático eliminado pela RF (vermelho), \*: as fibras dos sistemas simpático e sensorial se recuperam após a RF. Diferente dos sistemas simpático e sensorial, cujos corpos neurais estão longe do coração, o corpo neural parassimpático pós-ganglionar está sobre ou na parede atrial sendo susceptível a ser eliminado pela RF endocárdica resultando em denervação de longo prazo<sup>46</sup>. ... RF: Limite de energia de radiofrequência.



## 2.1 DENERVAÇÃO AUTÔNOMA CARDÍACA

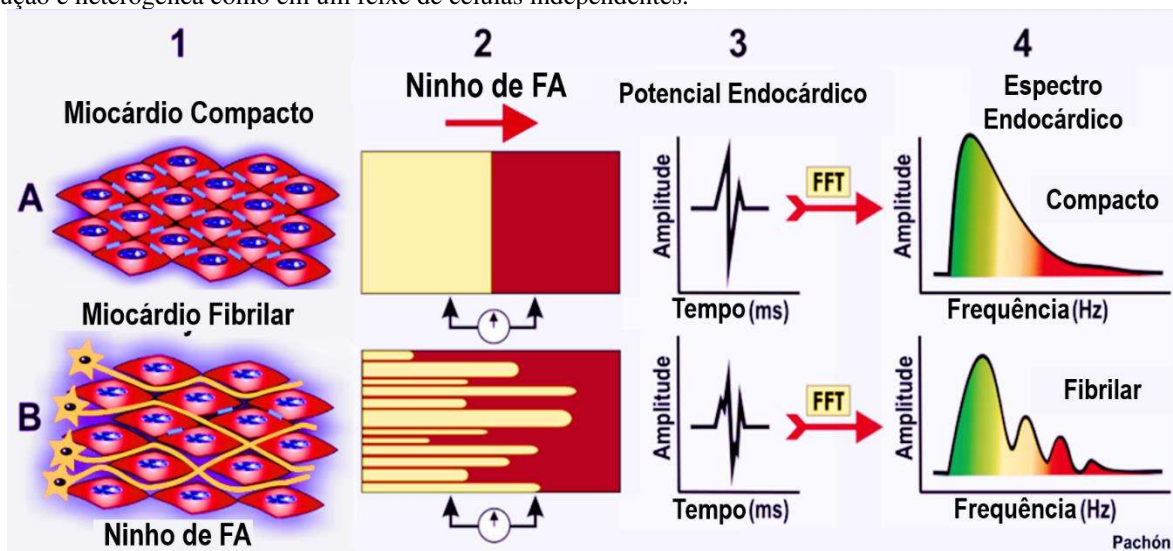
Várias tentativas de denervação cardíaca com propósitos diferentes do tratamento da cardioinibição foram desenvolvidas. A estelectomia esquerda para o tratamento da Síndrome do QT Longo é um exemplo bem-sucedido de ablação cirúrgica do sistema nervoso simpático cardíaco. Mais recentemente, a ablação cirúrgica dos PGs epicárdicos, visando o tratamento da fibrilação atrial, foi proposta. Infelizmente, este tipo de denervação não tem mostrado resultados positivos. Em contraste,

a denervação vagal para tratar síncope vasovagal e bradiarritmias funcionais tem sido altamente eficiente desde o primeiro estudo<sup>7</sup>, e avanços significativos têm sido obtidos por muitos autores.

## 2.2 DENERVAÇÃO VAGAL POR ABLAÇÃO ENDOCÁRDICA

O principal objetivo da CNA é o mapeamento e ablação da inervação vagal na parede atrial. Considerando que o neurônio pós-ganglionar parassimpático está dentro ou sobre a parede atrial, nos plexos ganglionares cardíacos, há uma grande chance de se obter sua eliminação por RF endocárdica irrigada já que esta pode atingir a 8 até 15mm de profundidade. O principal desafio é a detecção das áreas de alta densidade de inervação endocárdica para liberar a RF. Isto é obtido pelo mapeamento espectral, identificação de potenciais fracionados (Ninhos de FA) e por localização anatômica dos PGs. O objetivo é alcançar denervação suficiente para atenuar o tônus vagal e a cardioinibição a longo prazo, mesmo após a reinervação natural, tornando o reflexo cardioinibitório vasovagal menos intenso e mais resistente a gatilhos assim como nas pessoas normais.

Figura 3 - A e B: Propriedades elétricas do miocárdio dependendo do grau de conexão das células. A: Miocárdio compacto e B: Miocárdio fibrilar. 1: esquema da histologia do miocárdio, 2: esquema da condução, 3: potencial endocárdio no "domínio do tempo", 4: potencial de endocárdio no domínio da frequência (espectro). As células do miocárdio compacto estão muito bem conectadas com alta densidade de connexinas, representadas por pequenas barras azuis (1A). Isso resulta em uma condução isotrópica (homogênea) e um espectro liso (4A). Pelo contrário, a entrada das fibras nervosas no miocárdio e a presença de inúmeros microneurônios (2B) alteram as conexões das células, causando condução anisotrópica (2B) mesmo sem fibrose (Ninho de FA Tipo I<sup>28</sup>). O espectro é segmentado, com vários grupos de frequências (4B), a condução é heterogênea como em um feixe de células independentes.



## 3 MAPEAMENTO E ABLAÇÃO DA INERVAÇÃO CARDÍACA PELO ENDOCÁRDIO

Ao contrário do músculo esquelético, o miocárdio não tem uma junção neuromuscular. Em contraste, as fibras parassimpáticas e simpáticas penetram diretamente no miocárdio, entrelaçando-se com os miócitos. Além disso, muitos microneurônios (neurônios pós-ganglionares parassimpáticos,

primeiro neurônio da Figura 1 [\*\*]) colonizam as paredes atriais. Essa mistura de células altera as propriedades elétricas da ativação da parede atrial sendo identificadas pelo espectro como "Ninhos de FA", (este nome resultou de sua relação com a fisiopatologia da fibrilação atrial (FA), pois apresentam ressonância elétrica, favorecendo a manutenção da FA). Portanto, utilizando o estudo espectral durante o ritmo sinusal, encontramos dois tipos de miocárdio. O *miocárdio compacto*, caracterizado por alta amplitude, condução isotrópica e um espectro homogêneo (Figura 2-A), e o *miocárdio fibrilar*, com baixa amplitude, condução anisotrópica, e um espectro segmentado (Figura 2-B)<sup>27,32</sup> Erro! Indicador não definido.

Focos de miocárdio fibrilar dão origem aos Ninhos de FA. Vários achados demonstram uma relação estreita entre o miocárdio *fibrilar* e a interface de inervação cardíaca, Figura 2-2B:

1. A ablação dos Ninhos de FA causa importante denervação do vago, enquanto nenhuma modificação da inervação parassimpática é causada por ablação do miocárdio compacto;
2. A ablação do miocárdio fibrilar septal interatrial esquerdo geralmente causa aumento da frequência cardíaca e do ponto de Wenckebach;
3. Estudos detalhados, baseados em histoquímica neural mostram um alto número de neurônios parassimpáticos e microgânglios nas áreas de miocárdio fibrilar;
4. Uma grande quantidade de miocárdio fibrilar é encontrada nas regiões anatômicas dos PGs<sup>27,28,32</sup>.
5. A ablação cirúrgica epicárdica dos PGs diminui significativamente os Ninhos de FA detectados no endocárdio.

Através do mapeamento espectral on-line ou do software de Fracionamento (*fractionation mapping*), é possível identificar o miocárdio fibrilar (Ninhos de FA) para guiar a ablação (Figura 1\*\*) do primeiro neurônio. Este último permite marcar os pontos de possível inervação no mapa eletroanatômico 3-D. Conseqüentemente, grande número de neurônios parassimpáticos pós-ganglionares pode ser abolido, enquanto as fibras terminais simpáticas e sensoriais geralmente se recuperam em questão de semanas (Figura 1). Mesmo assim, as fibras vagais pré-ganglionares podem fornecer algum grau de reinervação, que tende a ser reduzida à medida que a ligação neuromiocárdia pós-ganglionar foi eliminada.

Vários autores têm procurado diferentes formas de mapear a interface neuro-miocárdica, utilizando a estimulação endocárdica de alta frequência Erro! Indicador não definido. fracionamento Erro! Indicador não definido. e localização eletroanatômica tridimensional Erro! Indicador não definido.<sup>42</sup> De forma simplificada, podemos também estimar a posição dos principais GPs com boa resolução no mapa eletroanatômico 3D baseados nas informações dos primeiros estudos. No entanto,

qualquer opção de mapeamento pode ser bem-sucedida desde que guiada pela eliminação da resposta vagal com a estimulação vagal extracardíaca.

## 4 MÉTODO DA CARDIONEUROABLAÇÃO

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O sucesso do procedimento depende de uma seleção rigorosa do paciente. A principal delas é a presença de uma bradiarritmia reflexa ou permanente, sintomática, relacionada a aumento do tônus vagal sem a possibilidade de tratamento clínico, sem cardiopatia significativa ou com o coração denervado por qualquer outra patologia. Além disso, o teste farmacológico para visualizar o resultado potencial da cardioneuroablação com base na resposta positiva à atropina, é altamente apropriado. A Tabela 1 mostra várias condições que podem ser incluídas como indicações potenciais para a CNA.

Tabela 1 – Indicações potenciais para Cardioneuroablação.

<b>Bradiarritmias Reflexas</b>	<b>Bradiarritmias não-reflexas</b>
Síncope Vasovagal Cardioinibitória	Disfunção do nó sinusal
Síncope Vasovagal Mista	Bloqueio AV funcional
Síncope situacional	Síndrome Bradi-Taqui
Bradycardia ictal neurogênica	FA Vagal / Paroxística
Neuralgia glossofaríngea	Síndrome do Seio Carotídeo
Síncope Vasovagal vasodepressora*	Bradiarritmia familiar
Bradycardia pós-Trauma da Medula	Bradycardia por Overtraining

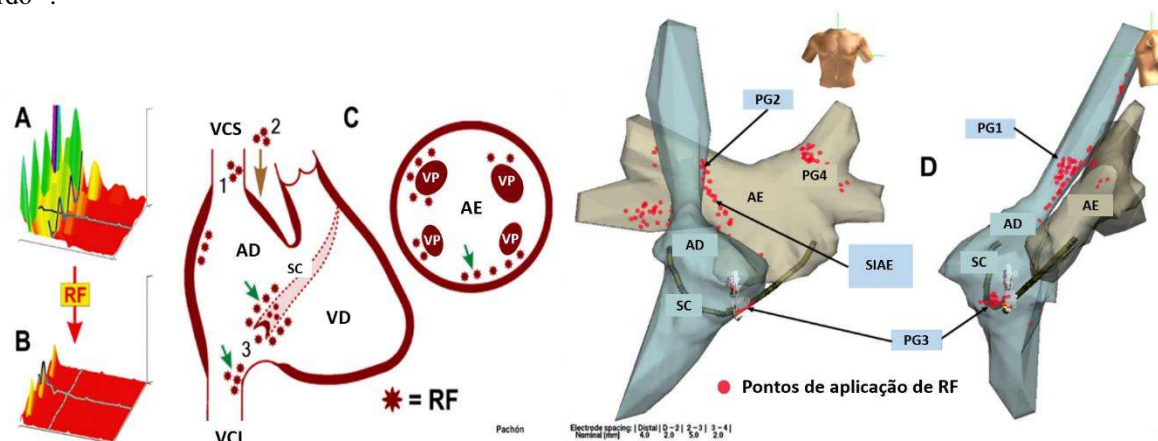
Além dessas condições, deve haver resposta adequada ao teste de atropina e impossibilidade de tratamento clínico.

## 5 MÉTODO

O procedimento é semelhante ao de uma ablação de fibrilação atrial paroxística de rotina, porém direcionado para a denervação. É realizado sob anestesia geral com controle anestésico com BISpectral. Os sinais vitais (frequência cardíaca, oximetria, pressão arterial, pletismografia, perfusão periférica, capnografia e gases respiratórios) são rigorosamente monitorados. Os acessórios do mapeamento eletroanatômico são aplicados e o transdutor ecocardiográfico e o termômetro multicanais esofágicos são inseridos. A função cerebral é monitorada pelo espectral (Aspect BIS A-1000) mantendo o nível de consciência entre os índices 40 e 50. Os eletrodos convencionais de eletrofisiologia são colocados pela veia femoral direita e o estudo eletrofisiológico de rotina é realizado. A punção do septo interatrial é realizada sob orientação da ecocardiografia transesofágica. Heparina (100 UI/Kg) é usada para manter o tempo de coagulação ativado entre 300 e 400s, o qual é monitorado a cada 20 minutos e corrigido com nova infusão de heparina conforme a necessidade. Em

nenhum momento desde o início do procedimento, a atropina deve ser usada pois isto inviabilizaria a avaliação da resposta vagal, já que esta droga bloqueia a ação vagal e sua vida média é de mais de 24hs.

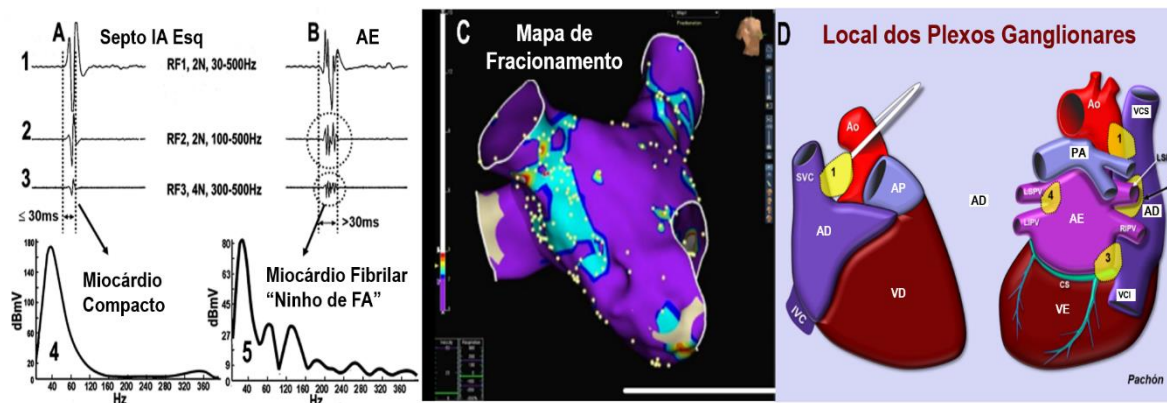
Figura 4- A: Espectrograma 3D típico de local de entrada de inervação (Ninho de FA). Este local também pode ser mapeado por potenciais fracionados com ajuste dos filtros do polígrafo convencional ou com o Software de Fracionamento no mapa 3D, Figura 4-C); B: O mesmo Ninho de FA pós-ablação; C: topografia das ablações durante a cardioneuroablação; D: Modelo eletroanatômico intratrial 3D utilizado para ablação mostrando as posições habituais dos GPs; VCS: veia cava superior; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; SC: seio coronário; VCI: veia cava inferior; VP: veias pulmonares; \* ou círculos vermelhos: sítios de aplicação RF; PG: plexo ganglionar; SIAE: Septo interatrial esquerdo<sup>46</sup>.



## 6 METODOLOGIA DE CONTROLE E CONFIRMAÇÃO DA DENERVAÇÃO VAGAL

É essencial ter a confirmação do efeito da inervação vagal, o controle passo a passo da denervação durante o procedimento e, finalmente, a confirmação da denervação vagal, como ponto final imediato para o sucesso terapêutico **Erro! Indicador não definido..** Para isso, desenvolvemos a estimulação vagal extracardíaca (EVEC), uma estimulação parassimpática extracardíaca para atender a todas estas etapas **Erro! Indicador não definido..** O procedimento começa com o avanço de um cateter de eletrofisiologia dentro das veias jugulares internas direita e/ou esquerda até o nível do forame jugular, Figura 5

Figura 5 - A: Mapeamento do miocárdio compacto por registro convencional (A1, 2 e 3) e por análise espectral (A4). B: Mapeamento do miocárdio fibrilar por registro convencional (B1, 2 e 3), por análise espectral (B5) e por Mapeamento de Fracionamento (C). Normalmente, no miocárdio compacto o tempo do início do A1 até o final do A3 é inferior a 30ms, enquanto a mesma medida no miocárdio fibrilar, de B1 a B3 é > 30ms. Na ausência de patologia, esta pode ser uma maneira fácil de identificação da interface neuromiocárdia, utilizando o polígrafo convencional sem mapeamento espectral ou “Fractionation Mapping”. D: Topografia do principal plexo ganglionar epicárdico<sup>36</sup> (PG). 1: PG localizado entre a veia cava superior e a aorta; 2: PG localizado entre as veias pulmonares e a fossa ovalis; 3: PG localizado entre átrio esquerdo, veia cava inferior e seio coronário; 4: PG localizado na inserção das veias pulmonares esquerdas; Ao: aorta; VCS: veia cava superior; AP: artéria pulmonar; AD: átrio direito; VCI: veia cava inferior; VD: ventrículo direito; VPSE: veia pulmonar superior esquerda; VPIE: veia pulmonar inferior esquerda; VPSD: veia pulmonar superior direita; VPID: veia pulmonar inferior direita; AE: átrio esquerdo; SC: seio coronário; VE: ventrículo esquerdo. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**



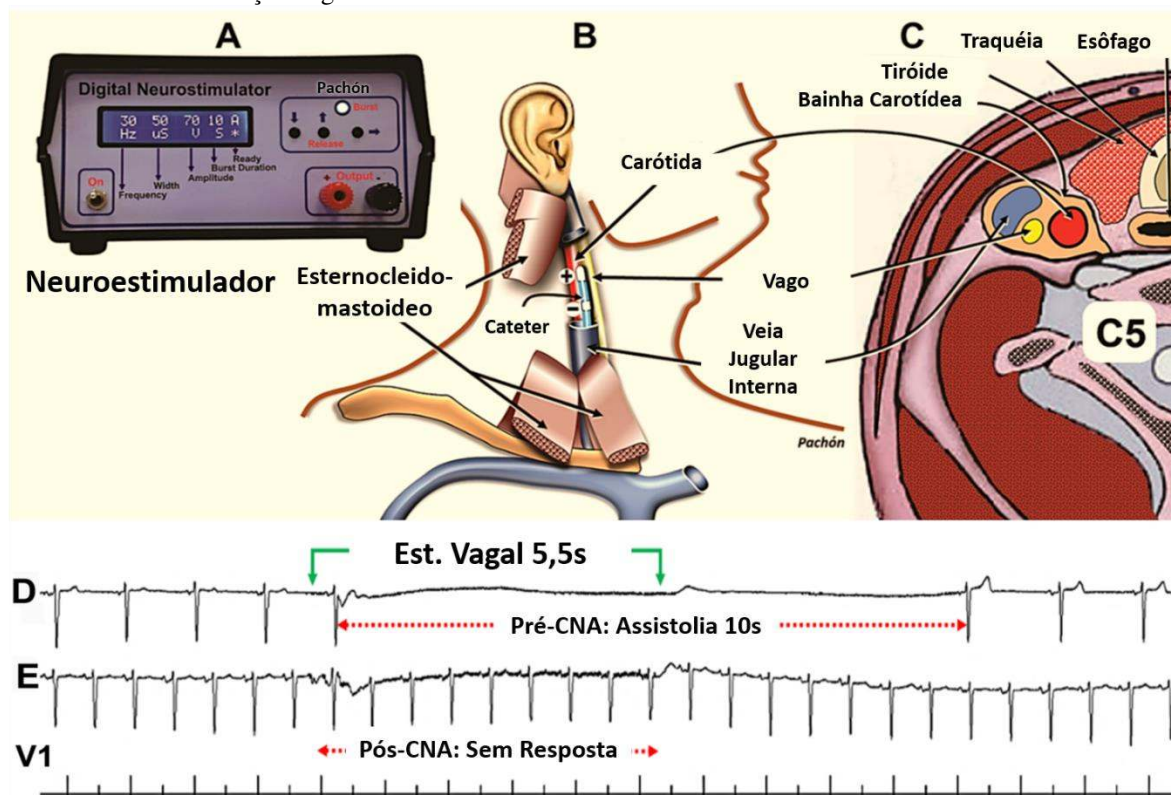
De acordo com nossos estudos experimentais, a melhor estimulação vagal foi obtida com pulsos de onda quadrada de 50 microssegundos de duração, frequência de 50 Hz e amplitude de 01 Volt/Kg até 70V. Foi utilizada uma duração de pulso extremamente curta com limitação de corrente para a prevenção de lesão tecidual. Uma função de temporização permite trens de pulso com tempo predefinido, geralmente até 5 segundos, Figura 5-D.

A EVEC é repetida durante a progressão da CNA até que a resposta vagal seja abolida. O procedimento é concluído desde que se confirme eliminação total da resposta vagal, ou até que esta esteja acentuadamente reduzida, Figura 5-E.

## 7 MAPA DE ABLAÇÃO DA INTERFACE NEUROMIOCÁRDICA

O endocárdio atrial direito e esquerdo são escaneados com cateter decapolar circular convencional ou através de cateter de alta densidade (HD Grid®) durante o ritmo sinusal para fazer o mapa eletroanatômico 3D. Os Ninhos de FA podem ser mapeados pelo fracionamento e/ou pelo mapeamento espectral a critério do operador, (Figura4B). A RF irrigada, controlado por temperatura é aplicada em todos os locais típicos e/ou sobrepostos aos PGs, normalmente apresentando Ninhos de FA típicos (interface neuro-miocárdica), Figura3-A. A área mais importante que deve ser amplamente ablacionada é o ponto P que está localizado no septo interatrial esquerdo, desde a inserção das veias pulmonares superiores direitas e teto do átrio esquerdo até a fossa ovalis.

Figura 6 - A, B e C: Estimulação vagal extracardíaca durante a cardioneuroablação. A: neuroestimulador; B: Cateter de eletrofisiologia dentro da veia jugular interna progredindo até o forame jugular; C: seção transversal, mostrando a relação do vago com a jugular interna<sup>36</sup>; D: Estimulação vagal mostrando a integridade da inervação vagal antes da CNA, e uma nova estimulação vagal confirmando a completa denervação vagal no final da CNA (E). Antes da CNA (D) havia uma assistolia de 10 segundos com 5,5 s de estimulação vagal, no entanto, após a CNA (E) houve abolição completa da resposta vagal demonstrando denervação vagal bem-sucedida.



As seguintes áreas sobrepostas aos principais plexos epicárdicos (PG)<sup>45</sup> devem ser tratadas com aplicações de RF longas, de 1 a 2 minutos para alcançar aquecimento transmural:

1. PG1: Na veia cava superior, medial e logo acima da inserção atrial da veia cava, entre esta veia e a aorta, Figura 3 e Figura 4;
2. PG2: Na porção anterior da inserção das veias pulmonares direitas em continuidade com o septo interatrial esquerdo (Ponto P) até a fossa ovalis, Figura 3 (seta marrom) e Figura 4,
3. PG3: Inserção e teto do seio coronário (ablacionado através do AD e AE) e pela veia cava inferior, medial e logo abaixo do óstio do seio coronário, Figura 3 (setas verdes) e Figura 4.

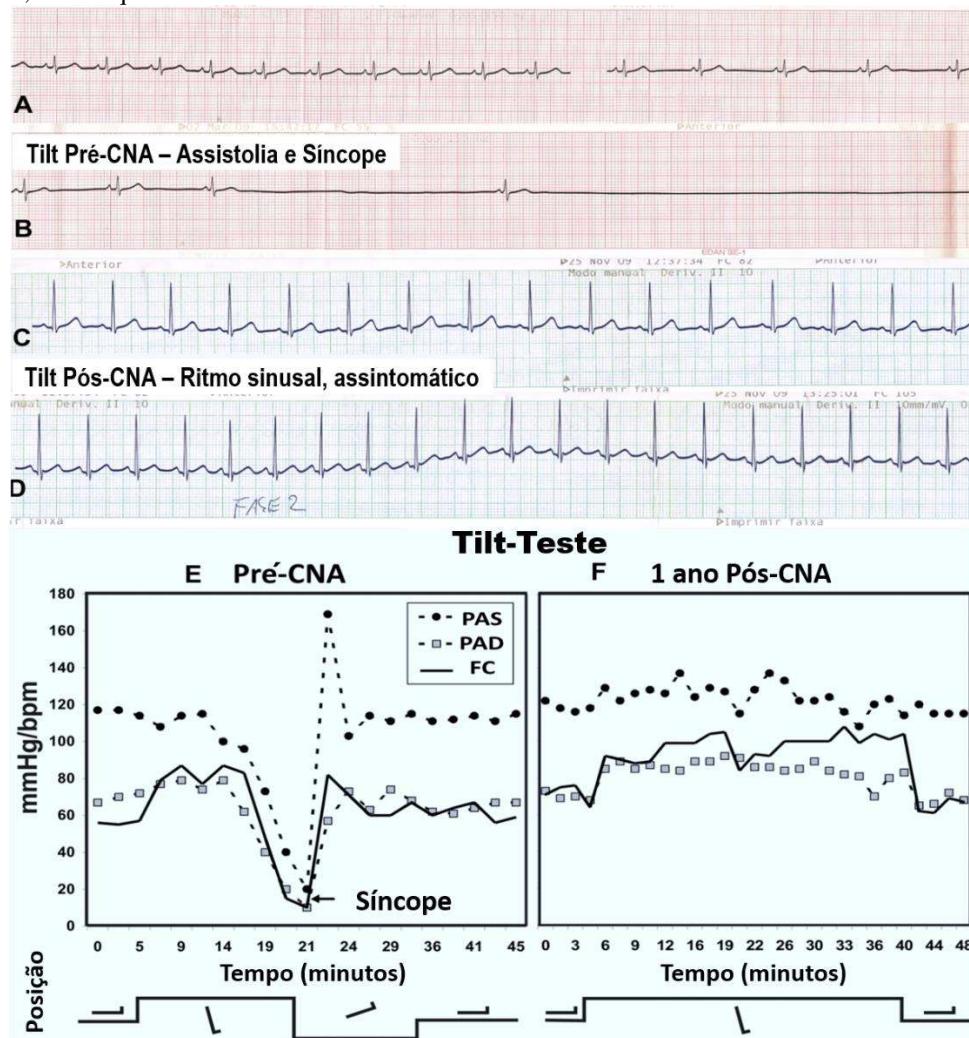
Após a ablação desses pontos anatômicos, se ainda houver uma resposta vagal à EVEC, áreas adicionais devem ser tratadas tais como:

1. PG4 na inserção das veias pulmonares esquerdas, podendo existir outros PGs acessórios que podem ser rastreados pelo mapeamento dos Ninhos de FA.
2. Isolamento das veias pulmonares: Considerando que existe grande entrada de inervação e numerosos Ninhos de FA na inserção das veias pulmonares com as paredes atriais, a

ablação destas áreas geralmente resulta no isolamento das veias e em denervação adicional, Figura 3-AE;

3. Áreas de alta densidade no mapeamento fracionado. Estas áreas estão relacionadas com Ninhos de FA (miocárdio desconectado) que no coração normal têm boa correlação com a inervação, Figura 4-C;
4. Inserções das veias cavas superior e inferior, Figura 3;
5. Sulco de Waterston;
6. Crista Terminalis e arredores do nó sinusal. Esta ablação deve ser evitada tanto quanto possível devido ao risco de lesão do nó sinusal.

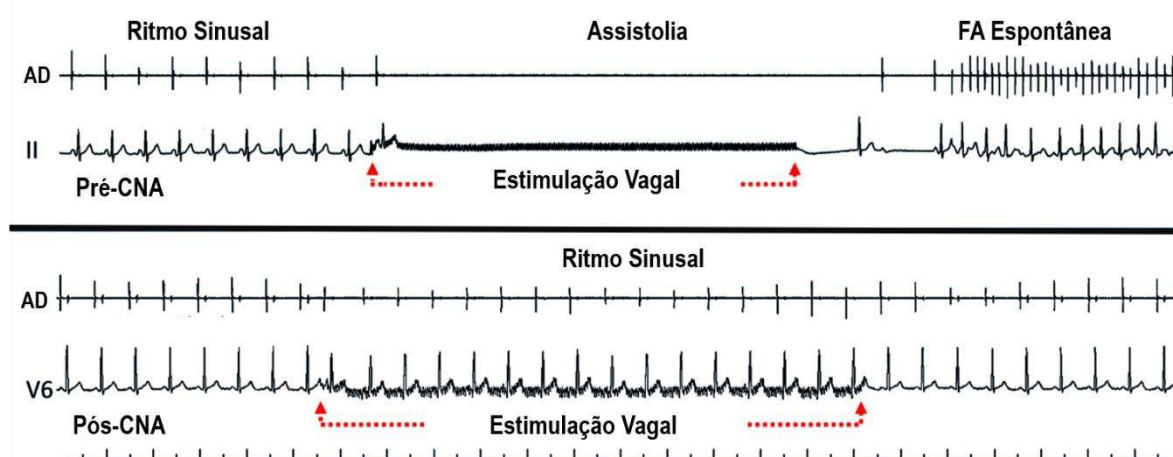
Figura 7 – A e B: Teste de inclinação Pré-CNA mostrando uma síncope causada por cardioinibição grave (assistolia de 19s). C e D: Teste de inclinação 4 meses após a CNA sem cardioinibição e sem síncope. A assistolia foi substituído pela taxa sinusa > 80 bpm. O teste de inclinação pré-CNA mostrou assistolia causada pela inibição do nó sinusal, completamente corrigida pela CNA. O paciente tornou-se assintomático<sup>46</sup>. Quadro inferior: Teste de inclinação de outro paciente no seguimento de longo prazo da CNA. O Tilt-test pré-CNA (E) foi positivo com assistolia e síncope, e o teste de inclinação pós-CNA (F) com 12 meses foi negativo, não mostrando cardioinibição. PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca.



## 8 RESULTADOS DA CARDIONEUROABLAÇÃO

O resultado imediato e desejado ao final da CNA é a completa ausência de resposta vagal à EVEC indicando uma denervação bem-sucedida, Figura 5-E e Figura 7. Na verdade, este é o principal desfecho imediato e a ablação deve ser continuada e ampliada desde que haja resposta vagal residual.

Figura 8 – Paciente com história de bradicardia funcional e fibrilação atrial paroxística. No traçado superior vemos uma estimulação vagal antes da CNA mostrando uma longa assistolia seguida do surgimento espontâneo de fibrilação atrial. No traçado inferior, após a CNA, verifica-se que uma nova estimulação vagal não provoca mais nenhuma bradicardia, assistolia ou fibrilação atrial, demonstrando que a CNA foi capaz de eliminar completamente a ação do nervo vago e consequentemente também a fibrilação atrial vagal.

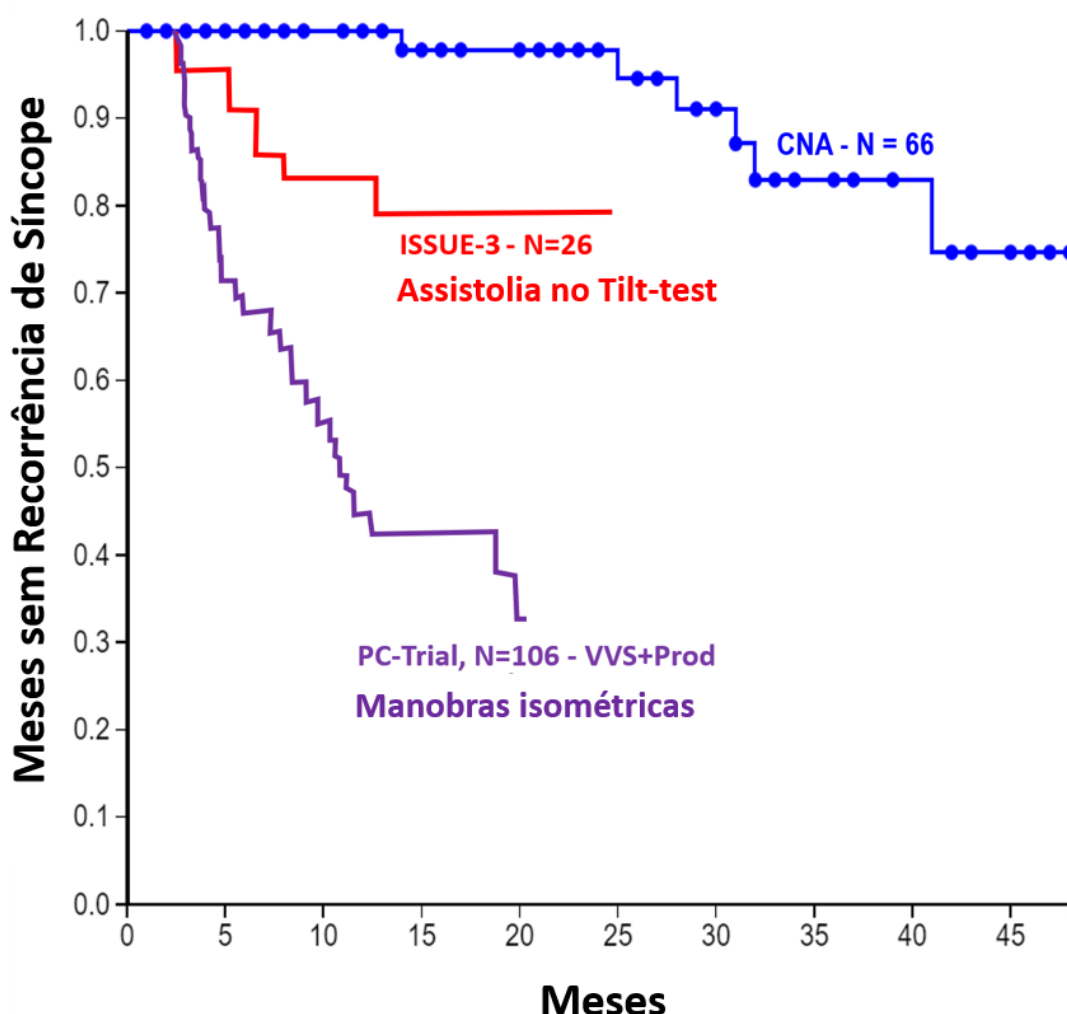


O desfecho de longo-prazo pode ser avaliado por acompanhamento clínico, ECG, Holter, Tilt-teste, teste de atropina e Variabilidade RR. No entanto, é essencial ser comparado com a mesma avaliação que demonstrou a resposta cardioinibitória mais importante antes da ablação, que pode ser repetida a partir de dois meses após a CNA, utilizando o mesmo protocolo pré-CNA, **Figura 6**.

Em um estudo de coorte de longo prazo de 43 pacientes com cardioinibição, com um seguimento de  $45,1 \pm 22$  (11 a 91,4) meses, observou-se Tilt-teste positivo apenas em 4 casos (9,3%), todos eles, tendo uma resposta vasodepressora significativa.

Estes resultados mostram que o baixo número de pacientes que apresentam síncope após a CNA parece mudar o comportamento vasovagal de uma cardioinibição grave para uma resposta vasodepressora menos importante predominante, pois o procedimento diminui significativamente a resposta à cardioinibição mesmo na fase de longo prazo.

Figura 1 - Curvas de sobrevivência livres de síncope comparando a CNA com implante de marca-passo (ISSUE-3) e tratamento clínico (PC-Trial). Após a CNA, alguns pacientes podem ter recaídas alterando para uma síncope vasodepressora ou por algum grau de cardioinibição residual, estes últimos principalmente em casos sem confirmação completa de denervação vagal no procedimento índice.



## 9 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA SEM SÍNCOPE PÓS-CARDIONEUROABLAÇÃO

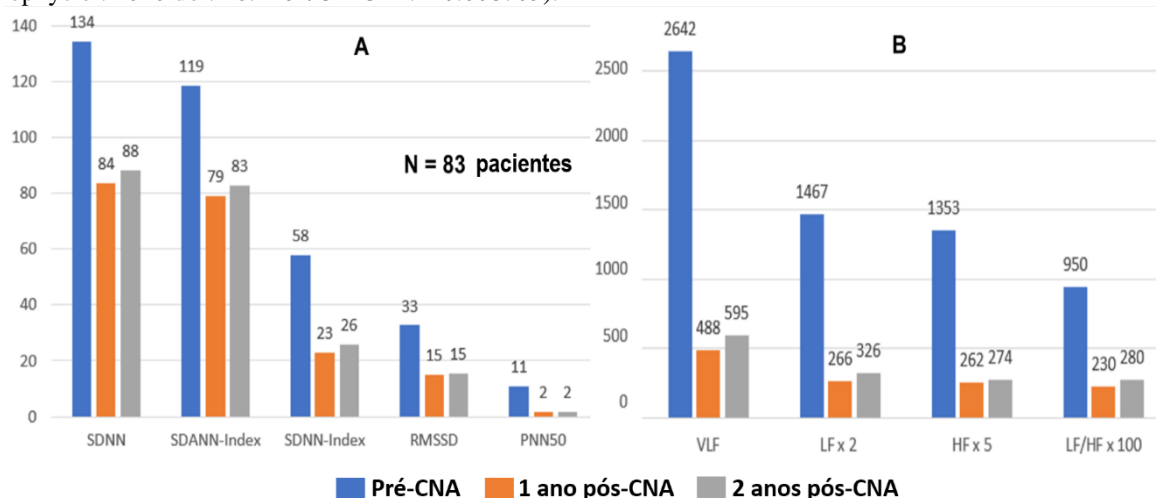
Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** vemos a comparação de longo prazo da CNA com o tratamento clínico (PC-Trial) e com a implante de marca-passo no estudo ISSUE-3**Erro! Indicador não definido.** No seguimento de longo prazo, após a CNA apenas 5 dos 65 pacientes apresentaram síncope (7.7%) em acompanhamento médio de  $22.8 \pm 14$  meses. No entanto, considerando um período mais curto de 24 meses de seguimento, como no ISSUE-3 a incidência de síncope foi de 5% com CNA, 25% com marca-passo e 65% com tratamento clínico no PC-Trial. Assim, pode-se concluir que a CNA em pacientes com síncope vasovagal com componente cardioinibitório apresenta melhor resultado quando comparada ao tratamento clínico e ao implante de marca-passo, proporcionando ao médico uma nova opção para tratar casos difíceis**Erro! Indicador não definido.** Recentemente, o marca-passo com biosensor autônomo está mostrando melhores resultados do que o

ISSUE-3. No entanto, é importante ter várias terapias com bons resultados para ampliar as possibilidades de escolha do paciente e dos médicos. Além disso, o tratamento sem a necessidade de implante de uma prótese (marcapasso) é mais facilmente aceito pela maioria dos pacientes.

### 9.1 A CNA PODERIA TER CONSEQUÊNCIAS INDESEJÁVEIS?

O acompanhamento de nossos pacientes ao longo de mais de 20 anos não mostrou nenhum efeito indesejável, mesmo nos casos em que o procedimento foi feito. Na fase inicial, há uma mudança notável do tônus autonômico comumente caracterizada como taquicardia sinusal persistente. Conseqüentemente, pode ser adequado recomendar betabloqueadores nos primeiros 2 a 3 meses em alguns pacientes. Clinicamente, há uma clara redução do tônus parassimpático com predominância do simpático. No entanto, gradualmente, há um reequilíbrio autonômico natural com redução progressiva do tônus simpático, retornando a frequência cardíaca para valores próximos da normalidade. O resultado final é uma redução significativa de ambos, do tônus parassimpático e do tônus simpático. Nesse sentido, há uma redução espontânea persistente e benéfica do tônus simpático **Erro! Indicador não definido.**, Figura 8.

Figura 8 – Estudo da variabilidade RR (VRR) de 83 pacientes antes, 1 ano e 2 anos pós-CNA. Diferente do infarto do miocárdio que provoca um aumento secundário dos tônus simpático e uma drástica redução secundária do tônus parassimpático, na CNA há uma redução primária, muito significativa, do tônus parassimpático e uma redução secundária e persistente do tônus simpático, demonstrada pela VRR tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência. SDNN: desvio padrão de intervalos NN; Índice SDANN: desvio padrão dos intervalos médios normais de RR para segmentos de 5 minutos de gravação do ECG de 24 horas; Índice SDNN: Média do desvio padrão de todos os intervalos NN para cada segmento de 5 min de uma gravação de 24 h; RMSSD: Média da raiz quadrada de sucessivas diferenças de intervalos RR; pNN50: Percentual de intervalos sucessivos de RR que diferem > 50 ms; VLF: Potência absoluta da banda de muito baixa frequência (0,0033-0,04 Hz); LF: Potência absoluta da banda de baixa frequência (0,04-0,15 Hz); HF: Potência absoluta da banda de alta frequência (0,15-0,4 Hz); LF/HF: Razão de potência LF-HF (Circulation Arrhythm Electrophysiol. 2020 doi: 10.1161/CIRCEP.120.008703).



## 9.2 COMPLICAÇÕES

Com o cuidado padrão, a CNA tem sido um procedimento muito seguro. Sua taxa de complicações é equivalente à ablação de FA paroxística em pacientes sem doença cardíaca. Em um estudo de 44 CNA realizado em 43 pacientes<sup>Erro! Indicador não definido.</sup>, não foram observadas complicações graves. Ocorreram dois hematomas na virilha resolvidos clinicamente por compressão. Um paciente teve um episódio de flutter atrial típico durante a internação hospitalar, revertido por amiodarona intravenosa que não precisou ser mantida. Dez pacientes (23,3%) foram tratados temporariamente (1-3 meses) com betabloqueadores e condicionamento físico visando o controle da taquicardia sinusal transitória pós-CNA. Não foi necessário implante de marca-passo. Os pacientes tiveram alta após 2 dias.

## 9.3 LIMITAÇÕES

Embora a maioria dos serviços ainda se encontra em plena curva de aprendizado, a CNA está sendo reproduzida por vários pesquisadores em todo o mundo com boa reprodutibilidade e muito bons resultados. No entanto, apesar dos desfechos positivos, são necessários ensaios randomizados para avaliar esta nova opção terapêutica. A aplicação de RF anatomicamente guiada sobre os PGs ainda não está bem definida e deve ser significativamente melhorada no futuro, especialmente com a inclusão de métodos de imagem, como ressonância magnética, e/ou com marcadores de PG, por exemplo, scan com meta-iodobenzyl-guanidine, que poderia indicar com precisão a posição dos PGs em cada caso. O efeito placebo é comumente observado em todas as alternativas de tratamento para a síncope reflexa, como drogas, implante de marca-passo, educação e treinamento. No entanto, as mudanças autonômicas significativas e persistentes observadas após a CNA, a abolição da cardioinibição no teste de inclinação de controle e o resultado com resolução clínica em longo prazo, em comparação com outras terapias, mostram que o efeito placebo desempenha um papel pouco relevante, **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Uma última limitação é que a CNA é um procedimento dependente do operador com resultado altamente relacionado à curva de aprendizado. No entanto, a estimulação vagal é uma ferramenta fundamental para padronizar os resultados mesmo com diferentes técnicas e graus de treinamento. Assim, estudos multicêntricos randomizados baseados na eliminação da resposta vagal como desfecho principal, utilizando a estimulação vagal extracardiaca, serão fundamentais para consolidar a técnica.

## 10 CONCLUSÃO

O tratamento da síncope cardioinibitória grave por ablação sem necessidade de implante de marca-passo é muito atraente, especialmente em pacientes jovens em que a prótese é altamente

indesejável. A estimulação vagal extracardíaca para controlar a extensão da denervação, além de confirmar o sucesso imediato parece ser decisiva e indispensável. Como regra, qualquer nova terapia deve ser validada por estudos randomizados, porém, considerando os desfechos atuais e resultados reprodutíveis, esta terapia já pode ser considerada uma boa opção para síncope cardioinibitória grave.

## REFERÊNCIAS

Van dijk jg, thijs rd, benditt dg, wieling w a guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat rev neurol.* 2009 aug; 5(8):438-48.

Brignole m, moya a, de lange fj et al. Esc scientific document group . 2018 esc guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur heart j.* 2018 jun 1;39(21):1883-1948. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy037. Pubmed pmid: 29562304.

Sheldon rs, grubb bp 2nd, olshansky b et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart rhythm.* 2015 jun;12(6):e41-63.

Moya a, sutton r, ammirati f et al. Task force for the diagnosis and management of syncope.; european society of cardiology (esc).; european heart rhythm association (ehra).; heart failure association (hfa).; heart rhythm society (hrs). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur heart j.* 2009 nov;30(21):2631-71.

Brignole m, menozzi c, moya a, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of uncertain etiology (issue 3). A randomized trial. *Circulation* 2012; 125: 2566-71.

Baron-esquivias g, morillo ca, moya-mitjans a et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the spain study. *J am coll cardiol.* 2017 oct 3; 70(14):1720-1728.

Pachon jc, pachon ei, pachon jc et al. "cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional av block and sinus dysfunction using catheter rf-ablation. *Europace.* 2005 jan;7(1):1-13.

Morillo ca, eckberg dl, ellenbogen ka et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation.* 1997 oct 21;96(8):2509-13.

Armour ja.potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp physiol.* 2008 feb;93(2):165-76. Epub 2007 nov 2.

Taylor ew, jordan d, coote jh. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol rev.* 1999 jul. 79(3):855-916.

Pachon-m jc et al. Long-term evaluation of the vagal denervation by cardioneuroablation using holter and heart rate variability. *Circ arrhythm electrophysiol.* 2020 dec;13(12):e008703. Doi: 10.1161/circep.120.008703. Epub 2020 nov 16. Pmid: 33198486.

Santini m, ammirati f, colivicchi f et al. The effect of atropine in vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. *Eur heart j.* 1999 dec;20(23):1745-51.

Gallego page jc, segovia cubero j, alonso pulpón la et al. Angina pectoris in the heart transplant recipient: evidence of reinnervation. *Rev esp cardiol.* 2001 jun;54(6):799-802.

Murphy da, thompson gw, ardell jl et al. The heart reinnervates after transplantation. *Ann thorac surg.* 2000 jun;69(6):1769-81.

Coyer bh, pryor r, kirsch wm et al. Left stellectomy in the long qt syndrome. Chest. 1978 nov;74(5):584-6.

Pappone c, santinelli v, manguso f et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 2004 jan 27;109(3):327-34.

Po ss, nakagawa h, jackman wm. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. J cardiovasc electrophysiol. 2009 oct;20(10):1186-9

Driessen ah, berger wr, krul sp et al. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: the a fact study. J am coll cardiol. 2016 sep 13;68(11):1155-65. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.036.

Aksu t, baysal e, guler te et al. Selective right atrial cardioneuroablation in functional atrioventricular block. Europace. 2016 jan 22. Pii: euv413.

Aksu t, golcuk e, yalin k et al. Simplified cardioneuroablation in the treatment of reflex syncope, functional av block, and sinus node dysfunction. Pacing clin electrophysiol. 2016 jan;39(1):42-53.

Rivarola e, hardy c, sosa e et al. Selective atrial vagal denervation guided by spectral mapping to treat advanced atrioventricular block. Europace. 2016 mar;18(3):445-9.

Klank-szafran m, stec s, sledz j et al. Radiofrequency ablation and cardioneuroablation for avnrt and atrioventricular block. Kardiol pol. 2010 jun;68(6):720-4.

Yao y, shi r, wong t et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. Circ arrhythm electrophysiol. 2012 apr;5(2):279-86.

Liang z, jiayou z, zonggui w et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat refractory vasovagal syncope. Pacing clin electrophysiol. 2012 jul;35(7):e214-8. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03320.x. Epub 2012 feb 3.

Scanavacca m, hachul d, pisani c et al. Selective vagal denervation of the sinus and atrioventricular nodes, guided by vagal reflexes induced by high frequency stimulation, to treat refractory neurally mediated syncope. J cardiovasc electrophysiol. 2009 may;20(5):558-63.

Stavrakis s, scherlag bj, po ss. Autonomic modulation: an emerging paradigm for the treatment of cardiovascular diseases. Circ arrhythm electrophysiol. 2012 apr;5(2):247-8.

Fukunaga m, wichterle d, peichl p et al. Differential effect of ganglionic plexi ablation in a patient with neutrally mediated syncope and intermittent atrioventricular block. Europace. 2016 may 18.

Pachon m jc, pachon m ei, pachon m jc et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter rf-ablation. Europace. 2004 nov;6(6):590-601.

Chang hy, lo lw, lin yj et al. Relationship between intrinsic cardiac autonomic ganglionated plexi and the atrial fibrillation nest. Circ j. 2014;78(4):922-8.

Singhal r, lo lw, lin yj et al. Intrinsic cardiac autonomic ganglionated plexi within epicardial fats modulate the atrial substrate remodeling: experiences with atrial fibrillation patients receiving catheter ablation. Acta cardiol sin. 2016 mar;32(2):174-84.

Oh s, kong hj, choi ek et al. Complex fractionated electrograms and af nests in vagally mediated atrial fibrillation. *Pacing clin electrophysiol* 2010;33:1497–503.

Pachon m jc, arruda m. Spectral mapping identifies critical atrial myocardial sites prone to "electrical resonance": could it be the missing puzzle piece in the physiopathology of af maintenance? *J cardiovasc electrophysiol*. 2012 nov;23(11):1163-4.

Mateos jc, mateos ei, lobo tj et al.. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation guided by spectral mapping of atrial fibrillation nests in sinus rhythm. *Arq bras cardiol*. 2007 sep;89(3):124-34, 140-50.

Arruda m, natale a. Ablation of permanent af: adjunctive strategies to pulmonary veins isolation: targeting af nest in sinus rhythm and cfae in af. *J interv card electrophysiol*. 2008 oct;23(1):51-7. Epub 2008 jul 15.

Pachon-m ei et al. Relation of fractionated atrial potentials with the vagal innervation evaluated by extracardiac vagal stimulation during cardioneuroablation. *Circ arrhythm electrophysiol*. 2020 apr;13(4):e007900. Doi: 10.1161/circep.119.007900. Epub 2020 mar 19. Pmid: 32188285.

Pachon m. Jc, pachon m. Ei, santillana p. Tg et al. Simplified method for vagal effect evaluation in cardiac ablation and electrophysiological procedures. *Jacccep*.2015;1(5):451-460.

Pachon m jc, pachon m ei, lobo tj et al. Syncopal high-degree av block treated with catheter rf ablation without pacemaker implantation. *Pacing clin electrophysiol*. 2006 mar;29(3):318-22.

Pauza dh, skripka v, pauziene n et al. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat rec*. 2000 aug 1;259(4):353-82.

Pauza dh, skripka v, pauziene n et al. Anatomical study of the neural ganglionated plexus in the canine right atrium: implications for selective denervation and electrophysiology of the sinoatrial node in dog. *Anat rec*. 1999 jul 1;255(3):271-94..

Lellouche et al. 1329 - atrial egms and parasympathetic innervation - october 2, 2007:1324–31- *jacc* vol. 50, no. 14, 2007.

Chang hy, lo lw, lin yj, lee sh, chiou cw, chen sa. Relationship between intrinsic cardiac autonomic ganglionated plexi and the atrial fibrillation nest. *Circ j*. 2014;78(4):922-8. Doi: 10.1253/circj.cj-13-1053. Epub 2014 feb 24. Pmid: 24562675.

Piotrowski r, baran j, kułakowski p. Cardioneuroablation using an anatomical approach: a new and promising method for the treatment of cardioinhibitory neurocardiogenic syncope. *Kardiol pol*. 2018;76(12):1736-1738. Doi: 10.5603/kp.a2018.0200. Epub 2018 oct 19. Pubmed pmid: 30338504.

Hachul d. Does non-pharmacological treatment affect outcomes in dysautonomic syndromes? *Cardiol j*. 2014;21(6):611-5.

Olshansky b, sullivan rm. Syncope in patients with organic heart disease. *Cardiol clin*. 2015 aug;33(3):449-63. Doi: 10.1016/j.ccl.2015.04.013. Review.

Pachon jc, pachon ei, cunha pachon mz et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011 sep;13(9):1231-42.

Van dijk n, quartieri f, blanc jj, garcia-civera r et al. Pc-trial investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the physical counterpressure manoeuvres trial (pc-trial). *J am coll cardiol*. 2006 oct 17;48(8):1652-7. Epub 2006 sep 26. Pubmed pmid: 17045903.