

## Ablação dos Plexos Ganglionares Atriais para tratar Pacientes com Síncope Cardioinibitória e Bradicardia Mediada pela Ação Vagal Excessiva

*Ganglionated Plexi Ablation to Treat Patients with Refractory Neurally Mediated Syncope and Severe Vagal-Induced Bradycardia*

Maurício Scanavacca<sup>ID</sup> e Denise Hachul<sup>ID</sup>

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

A síncope neuromediada (SNM), a causa mais comum de perda súbita e transitória da consciência, em geral, é subdiagnosticada e de difícil resolução definitiva dos sintomas, o que causa grande ansiedade e preocupação para os pacientes e seus familiares. A investigação clínica e a explicação sobre a benignidade dessa condição, associadas com modificações no estilo de vida e ensino de como abortar o reflexo vagal no seu início, são as abordagens preliminares e eficazes para conduzir a maioria dos pacientes.<sup>1-3</sup>

Em alguns casos, a perda de consciência ocorre subitamente, sem sintomas prodrômicos e o paciente não tem a oportunidade de prevenir quedas, o que pode levar a graves traumas físicos. Medicamentos específicos são indicados para tentar controlar os sintomas e o implante de marca-passo é recomendado para esses grupos de pacientes refratários e com reflexos cardioinibitórios predominantes documentados.<sup>1-3</sup>

Em 2005, Pachón et al.,<sup>4</sup> propuseram uma técnica de ablação por cateter para atenuar a atividade vagal nos nódulos sinusal e atrioventricular (AV), por meio da ablação por radiofrequência (RF) de locais relacionados às entradas da inervação vagal nos átrios. Esse procedimento visava promover melhor qualidade de vida para pacientes com SNM refratária e bradicardia grave, evitando o implante de marca-passo, especialmente em jovens.<sup>4</sup> Desde então, muitos relatos têm confirmado que a modulação vagal atrial é viável pela ablação por cateter nos pacientes que apresentam bradicardia acentuada e sintomática induzida por ação vagal.<sup>5-20</sup>

Em contrapartida, esses dados têm origem em estudos realizados por poucos centros, por meio de relatos de casos,<sup>5-13</sup> ou de séries não randomizadas envolvendo um número limitado de pacientes.<sup>14-20</sup> Além disso, até o momento, não há consenso sobre os critérios para a seleção de pacientes; sobre como realizar avaliação autonômica prévia e após a ablação; a melhor técnica de ablação a ser aplicada; os marcadores de desfecho para concluir o procedimento e o que esperar durante o seguimento clínico. Essas são as principais razões para que a atenuação vagal pela ablação por cateter não seja considerada como um possível tratamento nas

diretrizes internacionais do manejo de pacientes com SNM e bradicardias induzidas por ação vagal acentuada.<sup>1-3</sup>

Há quase 50 anos, estudos experimentais já demonstravam que os nódulos sinusal e AV recebem inervação específica do sistema nervoso autônomo, que podem ser interrompidas cirurgicamente.<sup>21</sup> No entanto, descrições mais recentes da inervação dos átrios permitiram o desenvolvimento de várias técnicas que visam promover a denervação vagal do nó sinusal e nó AV.<sup>22,23</sup> Os neurônios parassimpáticos cardíacos são envolvidos por tecidos adiposo que se concentram em áreas específicas do epicárdio adjacentes às paredes posteriores dos átrios para onde confluem também fibras simpáticas pós-ganglionares (coxins adiposos). Esses plexos ganglionares (PGs), trabalhando em conjunto, coordenam uma rede de informações sofisticadas que regula as funções cardíacas e, mais precisamente, o ritmo cardíaco.<sup>24</sup>

O grupo de Oklahoma trabalhou intensamente para compreender as atividades funcionais dos PGs e observou, em estudos experimentais, que apesar das intensas interconexões entre GPs, o nó sinusal é principalmente inervado pelo PG anatomicamente situado no septo interatrial entre a veia cava superior e anteriormente à veia pulmonar (VP) superior direita. O nódulo AV é inervado principalmente pelo PG inferior direito, posterior ao óstio do seio coronariano e entre a veia cava inferior e VP inferior direita. O nó sinusal e o nó AV ainda recebem conexões de fibras dos PGs superior esquerdo e inferior esquerdo localizados nas proximidades das VPs esquerdas. Entretanto, essas interconexões dos PGs esquerdos cruzam necessariamente os PGs superior e inferior direitos para alcançar, respectivamente, o nós sinusal e o nó AV, sendo estas suas vias finais comuns.<sup>24</sup> Além disso, conexões adicionais podem influenciar a inervação do nó sinusal e nó AV.<sup>22-24</sup> Observações experimentais sugerem que o sistema nervoso autônomo (SNA) intrínseco atrial recebe fibras aferentes de receptores mecânicos e químicos dos ventrículos.<sup>25</sup> Essas interconexões poderiam ter papel na fisiopatologia da SNM e explicar a eventual atenuação do reflexo periférico vasovagal.

A denervação vagal do nó sinusal foi uma observação fortuita detectada pela ocorrência de reflexo vagal durante a ablação por cateter de fibrilação atrial (FA), e pelo subsequente aumento da FC logo após o procedimento. Esses achados foram mais evidentes quando a ablação envolvia os antros das VPs, local onde os GPs estão frequentemente localizados.<sup>26,27</sup> Os testes autonômicos realizados após o isolamento da VP confirmaram redução expressiva da ação parassimpática promovida pelo nervo vago no nó sinusal; mas, há controvérsia em relação a persistência e intensidade da denervação atrial

### Palavras-chave

Ganglios Autônomos; Ablação por Cateter; Síncope Vasovagal; Bradicardia; Sistema Nervoso Autônomo.

Correspondência: Maurício Ibrahim Scanavacca •

Av. Joaquim C. A. Marques, 1205. CEP 05688-021, Morumbi, SP – Brasil  
E-mail: mibrahim@cardiol.br, mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190107

nos desfechos em longo prazo.<sup>28,29</sup> Essas observações abriram caminho para a possibilidade de atenuar os efeitos negativos da atividade vagal excessiva no sistema de condução.

Diferentes técnicas têm sido propostas para promover denervação vagal do nó sinusal e do nó AV com segurança. Pachón et al.,<sup>5</sup> se baseiam na hipótese de que a inervação autonômica dos átrios pode ser reconhecida pelas características dos eletrogramas fracionados endocárdicos (Ninhos de FA) e detectada pela análise da transformada de Fast-Fourier. Em 2005, esses autores relataram os resultados da denervação vagal realizada em 21 pacientes com média de idade de 48 anos; 6 com síncope reflexa neuromediada e 15 com disfunção sinusal ou bloqueio AV funcional de alto grau. Em seguimento médio de 9,2 meses, nenhum paciente apresentou recidiva de síncope ou complicações. Em 2011, os mesmos autores relataram o desfecho tardio de 43 pacientes com SNM recorrente, submetidos à ablação. Quarenta pacientes mantiveram-se assintomáticos em seguimento médio de 45 ± 22 meses e não foram observadas complicações significativas.<sup>5</sup>

Mais recentemente, Yao et al.,<sup>14</sup> publicaram os resultados da denervação vagal em 10 pacientes consecutivos, com média de idade de 50,4 ± 6,4 anos e episódios recorrentes de SNM, nos quais as terapias tradicionais não foram eficazes. Os autores utilizaram a técnica de estimulação com alta frequência, descrita pelo grupo de Oklahoma, para localizar os PGs com base na resposta vagal induzida.<sup>30</sup> O objetivo final do procedimento foi a inibição da resposta vagal nos locais-alvo. Durante um seguimento médio de 30 ± 16 meses, nenhum paciente teve episódios de síncope, mas 5 pacientes relataram pródromos. Não houve complicações.<sup>14</sup>

Sun et al.,<sup>15</sup> relataram os resultados em longo prazo de 57 pacientes consecutivos (idade 43,2 + 13,4 anos; 35 mulheres) com síncope vasovagal refratária, submetidos à ablação dos PGs no átrio esquerdo. Os PGs foram localizados com base na resposta positiva (resposta vagal) durante estimulação com alta frequência, nos locais anatômicos supostos dos PGs. Durante seguimento médio de 36 ± 22 m, 52 (91,2%) pacientes não apresentavam síncope. No entanto, 16 pacientes apresentaram sintomas prodrômicos. A avaliação autonômica revelou redução da atividade vagal, persistente por pelo menos 12 meses após o procedimento. O único efeito colateral foi taquicardia sinusal inapropriada observada em um paciente.<sup>15</sup> Zhao et al.,<sup>16</sup> realizaram ablação por cateter em 11 pacientes (8 homens, com média de idade de 45 ± 10 anos) com longa história de bradicardia sintomática. A localização anatômica dos PGs foi confirmada pela estimulação com alta frequência antes da ablação e o desfecho do procedimento foi a eliminação da resposta vagal nos locais de ablação. Durante um seguimento médio de 18 ± 6 meses, todos os pacientes relataram melhora dos sintomas. Houve um aumento significativo na FC sinusal média, que persistiu por 12 meses.<sup>16</sup> Apesar dos resultados favoráveis, esses estudos apresentam limitações importantes como a ausência de grupo-controle e randomização. O efeito placebo promovido pelas intervenções é um fator importante e conhecido na redução dos sintomas em pacientes com SNM; dessa maneira, a ausência de grupo-controle reduz o nível de evidência da efetividade desses procedimentos e dificulta a decisão para a sua utilização na prática clínica.

Apesar de tais limitações, muitos outros autores relataram casos selecionados em que os pacientes apresentavam bloqueio AV avançado induzido por atividade vagal excessiva e tinham indicação de implante de marca-passo.<sup>6-13</sup> Embora o mapeamento dos PGs e as técnicas de ablação não tenham sido idênticos nos diversos estudos, nenhum paciente apresentou complicações e o implante de marca-passo foi evitado. Nesses relatos, alguns autores realizaram ablação nos locais em que a estimulação com alta frequência produzia reflexo vagal. Outros, com base nas características dos eletrogramas locais, ou nos locais anatômicos em que a presença do PG era altamente provável, com base nas descrições anatômicas.<sup>17-20</sup>

Em nosso grupo, investigamos a eficácia da ablação vagal em 14 pacientes (7 homens, idade média de 34 ± 13 anos) apresentando síncope cardioinibitória sintomática, bradicardia sinusal grave ou bloqueio AV avançado, sem doença cardíaca estrutural e com indicação de implante de marca-passo. Os alvos para ablação (PGs) foram identificados com base na anatomia obtida pelo mapeamento eletro-anatômico. Durante um período médio de acompanhamento de 22 ± 11 meses, 10 pacientes (71,4%) apresentaram melhora clínica e eletrocardiográfica significativas, não sendo observadas recidivas da síncope ou bradicardia sintomática. No entanto, o bloqueio AV transitório de segundo grau ainda foi detectado, exclusivamente à noite. Os quatro pacientes restantes (28,6%), apesar de apresentarem atenuação da atividade vagal nos testes realizados imediatamente após o procedimento, apresentaram recidiva de síncope ou bradicardia sintomática durante o seguimento e foram submetidos a implante de marca-passo definitivo. Não foram observadas complicações significativas durante ou após o procedimento.<sup>18</sup>

Portanto, ainda não há consenso em relação a vários aspectos técnicos da ablação vagal, que necessitam melhor esclarecimento. Em particular, a extensão da área de ablação, que pode envolver ambos os átrios; restringir-se a ambos os lados do septo interatrial; ou ainda, apenas a pontos específicos do AD e da veia cava superior.<sup>9,10,20</sup> Outro ponto controverso é como estabelecer os desfechos do procedimento. Dependendo dos autores, os seguintes desfechos são utilizados: elevação da frequência cardíaca (> 20% da FC basal), encurtamento do intervalo P-P > 120 ms; eliminação da resposta vagal induzida por estimulação de alta frequência; e resposta ao teste da atropina. Recentemente, foi sugerida que a estimulação com alta frequência aplicada diretamente nos troncos vagais cervical direito ou esquerdo, através de cateterismo retrógrado das veias jugulares, permite uma avaliação mais objetiva, mais rápida e reproduzível do efeito da ablação durante e no final do procedimento.<sup>31</sup>

Finalmente, se faz necessária a padronização da avaliação autonômica antes e após a denervação vagal. A análise da variabilidade da FC (VFC) no domínio do tempo e da frequência, durante o monitoramento de Holter de 24 horas tem sido a avaliação mais frequente. A análise da VFC nos 5 minutos finais da fase de repouso do Tilt test e nos primeiros 5 minutos em ortostase, também tem sido utilizada. Outra informação relevante obtida pelo teste de inclinação é a intensidade do componente vasodepressor. Nos casos em que esse componente é expressivo, os sintomas prodrômicos e pré-síncope, provavelmente, persistirão após a denervação eficaz do nó sinusal e do nó AV

e tratamento medicamentoso adicional poderá ser necessário. Teste de atropina (0,04 mg/kg) complementado com o teste ergométrico é fundamental na avaliação preliminar dos pacientes para descartar possível disfunção sinusal. A avaliação autonômica proposta deveria ser repetida ao longo do acompanhamento, a fim de identificar objetivamente os efeitos em longo prazo da modulação autonômica.

Em resumo, dados experimentais e clínicos sugerem que a ablação por RF dos PGs promove atenuação significativa

da ação vagal sobre o nó sinusal e nó AV, reduzindo os sintomas de pacientes com síndromes neuromediadas. No entanto, a eficácia, a segurança e a reprodutibilidade das técnicas de mapeamento e ablação utilizadas precisam ser melhor avaliadas. Estudos multicêntricos randomizados são necessários, não apenas para estabelecer a efetividade da denervação vagal e o impacto clínico de longo prazo sobre os sintomas e a segurança do paciente, mas também padronizar e otimizar as várias técnicas propostas para atenuação da resposta vagal, com menores áreas de tecido atrial envolvidas.

## Referências

1. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, 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; 12(6):e41-63.
2. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017; 14(8):e155-e217.
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21):1883-948.
4. Pachón JC, Pachón EI, Pachón JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. "Cardioneuroablation" – New treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1):1-13.
5. Pachón JC, Pachón EI, Cunha Pachón MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13(9):1231-42.
6. Pachón MJC, Pachón M EI, Lobo TJ, Pachon MC, Pachon MZ, Vargas RN, et al. Syncope high-degree AV block treated with catheter RF ablation without pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(3):318-22.
7. Scanavacca M, Hachul D, Pisani C, Sosa E. 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;20(5):558-63.
8. Liang Z, Jiayou Z, Zonggui W, Dening L. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat refractory vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(7):214-8.
9. Rebecchi M, de Ruvo E, Strano S, Sciarra L, Golia P, Martino A, et al. Ganglionated plexi ablation in right atrium to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(3):231-5.
10. Suenaga H, Murakami M, Tani T, Saito S. Frequent neurally mediated reflex syncope in a young patient with dextrocardia: Efficacy of catheter ablation of the superior vena cava-aorta ganglionated plexus. *J Arrhythm*. 2015;31(3):172-6.
11. Aksu T, Golcuk SE, Guler TE, Yalin K, Erden J. Functional permanent 2:1 atrioventricular block treated with cardioneuroablation: Case report. *Heart Rhythm Case Rep*. 2015;1(2):58-61.
12. Fukunaga M, Wichterle D, Peichl P, Aidhoon B, Cihak R, Kautzner J, et al. Differential effect of ganglionic plexi ablation in a patient with neurally mediated syncope and intermittent atrioventricular block. *Europace*. 2016. pii:euw100.
13. Rivarola E, Hardy C, Sosa E, Hachul D, Furlan V, Raimundi F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by spectral mapping to treat advanced atrioventricular block. *Europace*. 2016;18(3):445-9.
14. Yao Y, Shi R, Wong T, Chen W, Yang L, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):279-86.
15. Sun W, Zheng L, Qiao Y, Shi R, Hou B, Wu L, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):pii e003471.
16. Zhao L, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, Xu K, et al. Atrial autonomic denervation for the treatment of long-standing symptomatic sinus bradycardia in non-elderly patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(2):151-9.
17. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, Guler TE, Erden I. Simplified cardioneuroablation in neurally mediated reflex syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39(1):42-53.
18. Rivarola E, Hachul D, Wu T, Pisani C, Hardy C, Raimundi F, et al. Targets and endpoints in cardiac autonomic denervation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(2):e004638.
19. Qin M, Zhang Y, Liu X, Jiang WF, Wu SH. Atrial ganglionated plexus modification: a novel approach to treat symptomatic sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2017(9):950-9.
20. Debruyne P, Rossenbacker T, Collienne C. Unifocal right-sided ablation treatment for neurally mediated syncope and functional sinus node dysfunction under computed tomographic guidance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(9):e006604.
21. Randall WC, Ardell JL. Selective parasympathectomy of automatic and conductible tissues of the canine heart. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt2):H61-8.
22. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-98.
23. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardic neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259(4):353-82.
24. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhou J, Song J, Zhang Y, et al. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm*. 2007;4(1):56-63.
25. Thompson GW, Collier K, Ardell JL. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J Physiol*. 2000;528(1):561-71.
26. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-34.
27. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-85.

28. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Glazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-25.
29. Sakamoto S, Schuessler RB, Lee AM, Aziz A, Lall SC, Damiano R J Jr. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):444-52.
30. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamaneshi WS, Patterson E, Po SS, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13(Suppl 1):37-42.
31. Pachón MJC, Pachón MEI, Santillana PTC, Lobo TJ, Pachon CTC, Pachon MJ, et al. Simplified Method for Vagal Effect Evaluation in Cardiac Ablation and Electrophysiological Procedures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(5):451-60.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons