

RENNER AUGUSTO RAPOSO PEREIRA

**Deslocamento do esôfago para prevenção de lesão esofágica
durante a ablação por cateter da fibrilação atrial: avaliação da
segurança em suínos**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

**São Paulo
2022**

RENNER AUGUSTO RAPOSO PEREIRA

**Deslocamento do esôfago para prevenção de lesão esofágica
durante a ablação por cateter da fibrilação atrial: avaliação da
segurança em suínos**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Renner Augusto Raposo

Deslocamento do esôfago para prevenção de lesão
esofágica durante a ablação por cateter da fibrilação
atrial : avaliação da segurança em suínos / Renner
Augusto Raposo Pereira. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Maurício Ibrahim Scanavacca.

Descritores: 1.Fibrilação atrial 2.Ablação por
cateter 3.Esôfago 4.Perfuração esofágica
5.Desenvolvimento experimental 6.Modelos animais
7.Lesão térmica esofágica 8.Deslocador esofágico

USP/FM/DBD-072/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha família.

Aos meus pais, Maércio e Lêda, por terem se doado à educação dos filhos e por serem os grandes apoiadores da minha formação acadêmica e profissional, ao longo de todas as fases da minha vida. Sou grato pela oportunidade de ter nascido nessa família, contemplado com um lar cristão, onde aprendi os valores da justiça, da solidariedade e do trabalho, e onde sempre fui nutrido de amor.

Aos meus irmãos, Morgana, Maércio Augusto e Heviane, meus melhores amigos e meus companheiros em todos os momentos, e cujo carinho foi fundamental para que esse projeto se concretizasse. E ao meu sobrinho Caio, que sempre me transmitiu muito amor, apesar da minha ausência em seus primeiros anos de vida, em busca dos meus sonhos profissionais.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Maurício Scanavacca, por todos os ensinamentos transmitidos nos últimos anos, tanto de eletrofisiologia como de vida. Exemplo de integridade e humildade, professor paciente, médico humano e tecnicamente excepcional. Agradeço por compartilhar o seu instinto pesquisador comigo ao longo desses anos, por seu entusiasmo inabalável pela ciência e por manter uma medicina de alto padrão, com o intuito de oferecer o melhor aos pacientes. Gratidão pela confiança e empatia.

A todos os assistentes da Eletrofisiologia: Dra. Sissy Lara, Dra. Carina Hardy, Dr. Cristiano Pisani e Muhieddine, pela amizade e pelo empenho em compartilhar o conhecimento para a minha formação profissional.

Aos assistentes da Arritmologia clínica: Dra. Denise Hachul, Dr. Francisco Darrieux, Dra. Tan Chen Wu, Dra. Luciana Sacilotto e Dr. Pedro Veronese, por todo o cuidado em nos formar bons arritmologistas clínicos, inspirando-nos.

Aos assistentes do Marca-passo, Prof. Dr. Roberto Costa, Prof. Dr. Fiorelli, Dra. Elizabeth, Dr. Wagner, Prof. Dr. Martino, Dra. Silvana, Dr. Ricardo, Dra. Cynthia e demais, pela amizade e ensinamentos passados.

Ao Prof. Dr. Eduardo Sosa (em memória), pelo legado deixado à Unidade de Arritmia do InCor.

À equipe do Laboratório de Bioengenharia do InCor, representada pela Dra. Idágene Cestari e pela engenheira Helena Oyama, que me auxiliaram na construção do dispositivo estudado, juntamente com Prof. Osmar e Prof. Otubo, ambos do ITA. Especialmente à amiga Helena, que esteve por perto em todas as etapas de construção e adaptações do deslocador, agradeço por toda a atenção e empenho.

Aos amigos do Laboratório de Experimentação do InCor, principalmente Richard, Elenice e Annelise, pela amizade e dedicação para a perfeita execução dos experimentos, trazendo um ambiente leve e divertido às nossas dezenas de horas de trabalho juntos.

Agradeço também a Juliana e a Sérgio, pelo empenho em acompanhar os experimentos com o uso do sistema de mapeamento eletroanatômico, sempre muito atenciosos e prestativos.

À Dra. Vera Aiello, por ter compartilhado seus conhecimentos de patologia, sempre muito atenciosa, perspicaz e, ao mesmo tempo, com olhar humano e empatia, em nossas conversas no Laboratório de Patologia do InCor.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelas sugestões e incentivo para elaboração desta tese.

À equipe da Pós-graduação em Cardiologia, por todo o suporte e a disponibilidade em ajudar em todas as fases do processo.

Às secretárias da arritmia, Roberta, Vanda e Luciana, além da enfermeira Ana Lúcia, pela amizade e por colaborarem para a execução dessa pesquisa.

Às minhas professoras e orientadoras da graduação, Dr. Carla e Dra. Imara, por serem exemplo e estarem presentes na minha iniciação científica.

Aos meus colegas de residência de cardiologia e de eletrofisiologia, por terem sido meus companheiros em inúmeras etapas e por incentivarem a execução desta tese, em especial, ao meu amigo Daniel.

Ao InCor HC-FMUSP, instituto que me acolheu em 2013, foi meu teto profissional e acadêmico ao longo dessa jornada, oferecendo oportunidade de sólido aprendizado ao longo residência médica e fértil campo de pesquisa na minha pós-graduação. Agradeço a todo o corpo de profissionais que se esforçam para manter o Instituto do Coração como referência em cardiologia a nível internacional. E aos pacientes que confiam suas vidas em nossas mãos.

Aos meus familiares, que me apoiaram na execução desta tese. Além do núcleo familiar, as famílias Raposo e Pereira estiveram sempre na torcida. Aos meus avós (em memória), Judith, Rita, Eugênio e Aderaldo.

Por fim, não poderia deixar de agradecer a Deus pela vida, pelos dons que confiou a mim e por iluminar sempre meus passos e minhas intenções.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Ablação por cateter da fibrilação atrial.....	2
1.2 Lesão térmica esofágica.....	2
1.3 Estratégias de prevenção das lesões térmicas esofágicas.....	3
1.4 Deslocamento esofágico.....	4
1.5 Anatomia do esôfago humano e esôfago suíno.....	5
1.6 Racional.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo Primário:.....	9
2.2 Objetivos secundários:.....	9
3 MÉTODOS.....	11
3.1 Dispositivo de deslocamento esofágico.....	11
3.2 Desenho do estudo experimental.....	12
3.3 Descrição do procedimento.....	14
3.4 Protocolo de Eutanásia.....	16
3.5 Avaliação das lesões esofágicas.....	17
3.6 Avaliação do deslocamento esofágico.....	19
3.7 Avaliação da relação entre esôfago e estruturas mediastinais.....	22
3.8 Estatística.....	23
3.9 Financiamento.....	23
4. RESULTADOS.....	25
4.1 Estudo Anatomopatológico.....	25
4.1.1 Avaliação de segurança.....	25
4.1.2 Avaliação pormenorizada das lesões traumáticas.....	27
4.2 Avaliação do deslocamento esofágico.....	33

4.3 Avaliação da relação entre esôfago e estruturas mediastinais.....	34
4.4 Eventos adversos nos experimentos	35
5. DISCUSSÃO.....	39
5.1 Evidências no uso de deslocadores esofágicos.....	39
5.2 Metodologia.....	41
5.3 Achados	42
5.4 Limitações	44
5.5 Perspectivas.....	45
6. CONCLUSÕES.....	48
7. REFERÊNCIAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
A1	Amostra esofágica acima da borda cranial do coração
A2	Amostra esofágica retrocardíaca
A3	Amostra esofágica abaixo da borda caudal do coração
ACRF	Ablação por cateter de radiofrequência
AE	Átrio esquerdo
DDE	Dispositivo de deslocamento esofágico
DDE-InCor	Dispositivo de deslocamento esofágico produzido no InCor
DE-1	Grupo com uso do deslocador esofágico sem radiofrequência
DE-RF	Grupo com uso do deslocador esofágico e ablação por radiofrequência
E1	Amostra esofágica extra 1
E2	Amostra esofágica extra 2
EDA	Endoscopia digestiva alta
FA	Fibrilação atrial
FAE	Fístula atrioesofágica
IIQ	Intervalo interquartil
InCor HC-FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LTE	Lesão térmica esofágica
PPAE	Parede posterior do átrio esquerdo
RF	Radiofrequência
TLE	Temperatura luminal esofágica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das lesões esofágicas ao estudo anatomopatológico.....	18
Tabela 2 – Resultado do estudo anatomopatológico das amostras esofágicas, incluindo classificação das amostras e classificação final do suíno.....	26
Tabela 3 – Proporção de lesões traumáticas esofágicas encontradas e análise por grupo de suínos.....	26
Tabela 4 – Lesões traumáticas ao estudo anatomopatológico.....	27
Tabela 5 – Análise do deslocamento das bordas esofágicas, comparando borda arrastada com borda empurrada.....	33
Tabela 6 – Análise do deslocamento das bordas esofágicas empurradas e arrastadas, comparando desvio para direita e desvio para esquerda.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Dispositivo de deslocamento esofágico desenvolvido no InCor HC-FMUSP e utilizado no estudo.....	12
Figura 2 –	Desenho do estudo experimental.....	13
Figura 3 –	Esôfago suíno à macroscopia.....	
Figura 4 –	Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma central basal, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas em relação à coluna.....	17
Figura 5 –	Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma desviado para a direita, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas deslocadas em relação à coluna.....	20
Figura 6 –	Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma desviado para a esquerda, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas deslocadas em relação à coluna.....	21
Figura 7 –	Mapa anatômico 3D (NavX™ EnSite™) do átrio esquerdo, das veias pulmonares e das três posições do esôfago, sob diferentes visualizações.....	22
Figura 8 –	Suíno 5: Estudo macroscópico da mucosa esofágica na porção adjacente à borda cardíaca cranial.....	28
Figura 9 –	Suíno 5: Estudo histopatológico de A1 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (porção superior na imagem, setas).....	28
Figura 10 –	Suíno 6: Estudo macroscópico da adventícia esofágica na porção cranial adjacente ao esfíncter esofágico superior, evidenciando hematoma leve (setas).....	29
Figura 11 –	Suíno 6: Estudo histopatológico de A1 evidenciando infiltrado perivascular polimorfonuclear e marginação de leucócitos (setas), em área de edema da submucosa esofágica.....	29

Figura 12 –	Suíno 6: Estudo histopatológico de E1 evidenciando hemorragia discreta recente e em faixa da adventícia esofágica (setas).....	30
Figura 13 –	Suíno 6: Estudo histopatológico de E2 evidenciando hemorragia discreta recente da adventícia esofágica (setas).....	30
Figura 14 –	Suíno 8: Estudo macroscópico da mucosa esofágica na porção adjacente à borda cardíaca cranial evidenciando úlcera superficial de 2 mm (seta).....	31
Figura 15 –	Suíno 8: Estudo histopatológico de A1 evidenciando úlcera superficial (seta) com infiltrado neutrofílico subepitelial e periglandular (estrela), derramamento de muco, hematoma discreto.....	31
Figura 16 –	Suíno 8: Estudo histopatológico de A2 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (seta).....	32
Figura 17 –	Suíno 13: Estudo histopatológico de A3 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (setas).....	32
Figura 18 –	Relação anatômica entre esôfago, átrio esquerdo e aorta no modelo suíno em visão fluoroscópica anteroposterior.....	35
Figura 19 –	Mensuração da distância entre a parede posterior do átrio esquerdo e o esôfago suíno através de esofagograma e atriografia esquerda em visão fluoroscópica lateral esquerda.....	35
Figura 20 –	Perfuração do divertículo faríngeo no suíno 10.....	37

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
F	French
g	grama
Hz	Hertz
kg	kilograma
mg	miligrama
mg/kg	miligrama por kilograma
ml	mililitro
mm	milímetro
ms	milissegundo
p	número descritivo de probabilidade estatística
s	segundo
W	watt
°	graus
°C	graus Celsius
%	por cento
±	mais ou menos

RESUMO

Pereira RAR *Deslocamento do esôfago para prevenção de lesão esofágica durante a ablação por cateter da fibrilação atrial: avaliação da segurança em suínos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A fístula atrioesofágica é uma complicação grave da ablação da fibrilação atrial (FA). O deslocamento do esôfago durante a aplicação de radiofrequência (RF) na parede posterior do átrio esquerdo (AE) é uma estratégia de prevenção das lesões térmicas esofágicas, embora associado à lesão traumática em estudos iniciais. **Objetivos:** 1: Avaliar a segurança de um dispositivo de deslocamento esofágico (DDE) de nitinol em um modelo suíno e 2: Analisar o deslocamento alcançado do esôfago e avaliar suas relações anatômicas no mediastino. **Métodos:** Estudo pré-clínico para testar um DDE desenvolvido no InCor, aprovado por comitê científico e de ética em animais. Vinte suínos foram submetidos à inserção do DDE (deslocamento para direita e depois esquerda) sob protocolo de ablação de FA com anestesia geral e anticoagulação. Metade foi submetida à aplicação de RF (grupo DE-RF) e outra não (grupo DE-1), de maneira alternada. A temperatura esofágica foi monitorada durante a ablação. Os animais foram submetidos à eutanásia. O esôfago, a faringe e a laringe foram coletados para estudo anatomopatológico. A lesão esofágica traumática foi graduada de 0 a 4, agrupada em: ausente (0), baixo (1a, 1b ou 2), moderado (3) ou alto risco (4). Lesões de baixo risco foram consideradas aceitáveis. As mensurações do deslocamento esofágico foram feitas a partir da fluoroscopia. **Resultados:** Mediana de peso 32 kg (Q1: 30; Q3: 35). Lesões esofágicas traumáticas foram encontradas em cinco suínos (25%), todas aceitáveis. Em três suínos, foram visualizadas lesões apenas à microscopia (grau 1a); em dois também à macroscopia: um hematoma discreto da adventícia (grau 1b) e uma úlcera superficial de 2mm (grau 2). Não houve lesão térmica esofágica. Não houve diferença na incidência de lesão entre grupo com e sem RF (30% e 20%, $p = 0,43$). Sob deslocamento para a direita, a borda direita (empurrada) deslocou uma mediana de 23,9 mm (Q1: 21,3; Q3: 26,3), enquanto a borda esquerda (arrastada), 16,3 mm (Q1: 13,8; Q3: 18,4, $p < 0,001$). Sob deslocamento para a esquerda, a borda direita (arrastada) moveu-se 13,5 mm (Q1: 10,9, Q3: 15,3) e a esquerda (empurrada), 16,5 mm (Q1: 12,3; Q3: 18,5, $p = 0,07$). O deslocamento para a direita foi maior que para a esquerda, tanto para as bordas empurradas ($p < 0,001$) quanto para as arrastadas ($p = 0,004$). A mediana de distância entre a parede posterior do AE e o esôfago, no modelo suíno, foi 29,1 mm (Q1: 26,1; Q3: 31,8), e não houve aquecimento esofágico. Em um dos suínos, houve um evento adverso grave fora do protocolo, com perfuração do divertículo faríngeo após intercorrência de extubação acidental e reposicionamento do DDE. **Conclusões:** O DDE testado foi seguro e eficaz no deslocamento esofágico em um modelo suíno, embora uma lesão grave tenha ocorrido em evento adverso fora do protocolo. O DDE foi eficaz e houve deslocamento esofágico mais amplo para o lado direito do mediastino.

Descritores: Fibrilação atrial; Ablação por cateter; Esôfago; Perfuração esofágica; Desenvolvimento experimental; Modelos animais; Lesão térmica esofágica; Deslocador esofágico.

ABSTRACT

Pereira RAR. *Mechanical esophageal displacement for esophageal thermal injury prevention during atrial fibrillation ablation: a safety study in swine* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Introduction: Atrioesophageal fistula is a severe complication of atrial fibrillation (AF) ablation. It can be avoided by the application of an esophageal displacement device during left atrial (LA) posterior wall radiofrequency (RF) ablation, although first studies have found traumatic injury in this strategy. **Objectives:** 1: To evaluate the safety of a nitinol esophageal displacement device (EDD) in a porcine model and 2: To analyze the achieved displacement of the esophagus and assess its anatomical relationships in the mediastinum. **Methods:** This is a preclinical safety study that developed and tested a nitinol-based mechanical esophageal displacement device (DDE-InCor) in our institution, approved by a scientific and ethics committee in animals. Twenty pigs underwent device insertion (right and then left displacement) under an AF ablation protocol with general anesthesia and anticoagulation. Half were submitted to RF application (DE-RF group) and the other was not (DE-1 group). The esophageal temperature was monitored during ablation. The animals were euthanized. The esophagus, pharynx and larynx were collected for anatomopathological study. Traumatic esophageal injury was graded from 0 to 4, grouped into: absent (0), low risk (1a, 1b or 2), moderate risk (3) or high risk (4). Low-risk injuries were considered acceptable. Esophageal displacement measurements were made using fluoroscopy. **Results:** The median swine weight was 32 kg (Q1:30; Q3:35). Traumatic esophageal injuries were found in five pigs (25%), all of which were acceptable. In three pigs, lesions were visualized only at microscopy (grade 1a) and in two also at macroscopy: a mild adventitia hematoma (grade 1b) and a 2mm superficial ulcer (grade 2). There was no esophageal thermal injury. There was no difference in the lesion occurrence between the RF and control groups (30% and 20%, respectively, $p=0.43$). Under rightward displacement, the right edge moved 23.9 mm (Q1: 21.3; Q3: 26.3) and the left edge moved 16.3 mm (Q1: 13.8; Q3: 18.4, $p<0.001$) from the baseline. Under leftward displacement, the right edge moved 13.5 mm (Q1:10.9, Q3:15.3), and the left edge moved 16.5 mm (Q1:12.3; Q3:18.5, $p=0.07$). The rightward deviation was greater than the leftward deviation for the pushed ($p<0.001$) and the trailing edges ($p=0.004$). The LA posterior wall was far from the esophagus in the swine (29.1 mm; Q1: 26.1; Q3: 31.8), and no temperature elevations occurred during the RF ablations. A perforation to the pharyngeal diverticulum occurred, but it was related to accidental extubation. **Conclusions:** The tested device was safe and effective in promoting esophageal displacement in a swine model, although a serious injury occurred in an out-of-protocol adverse event. There was a wider displacement of the esophagus to the right side of the mediastinum.

Descriptors: Atrial fibrillation; Catheter ablation; Esophagus; Esophageal perforation; Experimental development; Models, animal; Esophageal thermal injury; Esophageal displacement device.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ablação por cateter da fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA), arritmia cardíaca sustentada mais comum em adultos, está associada a aumento de morbimortalidade e comprometimento da qualidade de vida em seus portadores (1, 2). A sua prevalência cresce em todo o mundo, com incidência cumulativa que pode chegar a 38%, ao longo da vida (1).

A ablação de FA vem sendo utilizada, nas últimas duas décadas, para controle de ritmo em pacientes sintomáticos refratários aos fármacos antiarrítmicos e, mais recentemente, como primeira opção se preferência do paciente (3), pois se revelou mais eficaz quando comparada à estratégia farmacológica (4, 5). O procedimento fundamental consiste no isolamento das veias pulmonares (IVP), objetivo alcançado por diferentes fontes de energia e técnicas de aplicação (3).

A técnica de IVP, que inicialmente era feita com aplicações de radiofrequência (RF) no interior das veias pulmonares, evoluiu ao longo dos anos. Devido ao risco de estenose das veias pulmonares, como também pela busca de melhores resultados a partir de um melhor entendimento fisiopatológico, a área de isolamento foi estendida para a região ostial segmentar e, posteriormente, para a ablação circunferencial antral das veias pulmonares, com extensão para a parede posterior do átrio esquerdo (PPAE) (3).

Com a evolução da técnica e da tecnologia usada na ablação por cateter de radiofrequência (ACRF) da FA (6, 7), as taxas de sucesso aumentaram e as complicações periprocedimento diminuíram significativamente. Contudo, as complicações maiores ainda são relatadas em cerca de 2% a 3% dos procedimentos (2, 8).

1.2 Lesão térmica esofágica

A lesão térmica esofágica (LTE) é uma complicação decorrente de lesão colateral do esôfago na ablação da PPAE (9), devido à relação anatômica estreita entre o átrio esquerdo (AE) e a parede anterior do esôfago torácico, com fino tecido conjuntivo separando essas duas estruturas (10, 11).

A apresentação mais grave da LTE é a fístula atrioesofágica (FAE), devido a sua alta letalidade (55%) (12). Entretanto, a sua incidência é baixa, variando de 0,01% a 0,2% (13, 14), em estudos internacionais, e sendo estimada em 0,113%, em registro retrospectivo de oito centros brasileiros (15). A FAE foi relatada em procedimentos usando várias fontes de energia e técnicas diferentes utilizadas na ablação de FA: ACRF convencional, cateter de RF circunferencial multipolar, crioablação, ultrassom focado de alta intensidade e ablação cirúrgica (12).

A incidência de LTE após ablação de FA encontrada em revisão sistemática de estudos envolvendo avaliação endoscópica esofágica foi de 11%; quando delimitadas apenas úlceras esofágicas, a incidência foi de 5% (16). O tipo e a gravidade da LTE dependem da extensão da injúria térmica à parede esofágica. Lesões superficiais, como os eritemas, resolvem-se espontaneamente, enquanto as úlceras profundas têm risco de evoluir para perfuração (17, 18).

A patogênese da LTE é multifatorial e ainda não completamente compreendida. A proximidade entre esôfago e AE tem papel nesse mecanismo, assim como a quantidade de energia entregue pelo cateter de RF na PPAE que se propaga para o esôfago, modulada por força de contato, potência e tempo de aplicação (19). Isquemia e inflamação da parede esofágica parecem também ter um papel relevante, podendo explicar o surgimento de FAE algumas semanas após a ablação (20, 21). Além disso, a lesão ao plexo anterior do nervo vago periesofágico pode estar associada à gastroparesia e à hipotonia do esfíncter esofágico inferior, levando à agressão da mucosa por aumento do refluxo gastroesofágico (22).

1.3 Estratégias de prevenção das lesões térmicas esofágicas

Desde os primeiros relatos de FAE (23, 24), algumas estratégias de prevenção têm sido desenvolvidas, apresentando eficácia controversa e adesão heterogênea ao redor do mundo (3). Os estudos randomizados que avaliam o impacto dessas medidas de prevenção são escassos.

A estratégia mais amplamente utilizada é o controle dos parâmetros de aplicação de RF na PPAE, com redução da potência, do tempo e/ou limitação da força de contato (3). Apesar da heterogeneidade dos protocolos utilizados, a redução dos parâmetros de RF na PPAE foi relatada por 91% dos eletrofisiologistas,

na última diretriz internacional de ablação de FA, que recomenda que essa estratégia deve ser utilizada como rotina (3).

A estratégia de monitorização da temperatura luminal esofágica (TLE) durante a ablação na PPAE, com interrupção da ablação a partir de parâmetros pré-especificados de mudança da temperatura, é uma rotina usada por 67% dos autores da supracitada diretriz, devendo ser considerada nos procedimentos conforme a sua recomendação (3). Há controvérsias quanto ao benefício da monitorização da TLE quando comparada ao não uso de termômetro, conforme resultados divergentes em revisão sistemática de estudos não randomizados (16) e ausência de diferença em recente estudo randomizado (25).

O uso dos inibidores de bomba de prótons para a redução da acidez do suco gástrico após a ablação de FA tem um racional convincente com baixo potencial de efeitos colaterais e é amplamente utilizado pela maioria dos serviços, entretanto não há estudos randomizados avaliando o real benefício (3, 26).

Diferentes métodos de resfriamento do lúmen esofágico durante aplicação de RF na PPAE têm sido estudados, incluindo os de irrigação aberta e fechada. Estudo pré-clínico usando um dispositivo de resfriamento esofágico com sistema fechado durante aplicação de RF na PPAE conseguiu demonstrar redução da incidência e da transmuralidade das lesões térmicas esofágicas (27). Outro estudo, ACRF com cateter de 8 mm limitado por temperatura sob resfriamento esofágico, encontrou aumento de lesões no esôfago (28). Revisão sistemática de trabalhos não randomizados com resfriamento esofágico encontrou redução da gravidade das lesões, apesar de não encontrar redução na sua incidência (29).

Recentemente, o uso de aplicações de RF de alta potência e curta duração foi associado a uma menor taxa de aquecimento esofágico (30).

1.4 Deslocamento esofágico

Nos últimos anos, a estratégia de deslocamento esofágico vem sendo desenvolvida com o intuito de desviar a porção esofágica retrocardíaca do sítio de aplicação de RF na PPAE, por meio de elementos introduzidos no lúmen esofágico com potencial de deslocamento para ambos os lados do mediastino (31-37). Esse deslocamento decorre do fato de o esôfago estar fracamente conectado às

estruturas mediastinais, como observado em variações laterais na posição do esôfago humano de até 4 cm durante a ablação por cateter (38).

Diversas estratégias de deslocamento foram testadas. Primeiramente, com dispositivos previamente existentes que foram utilizados para este fim, como a sonda de endoscopia digestiva alta (32), a sonda de ecocardiograma transesofágico (31, 34) e um estilete endotraqueal de metal introduzido em um tubo de dreno torácico inserido no lúmen esofágico (33, 35). Recentemente, dispositivos especificamente desenhados para o deslocamento esofágico foram desenvolvidos, com diferentes tecnologias, incluindo um balão de silicone insuflável (36) e um dispositivo de nitinol com memória de forma sob diferentes temperaturas (37).

Apesar do benefício de deslocar o esôfago para a redução de lesões térmicas, houve uma preocupação da academia médica quanto à segurança desses dispositivos, uma vez que um estudo conduzido por Koruth e colaboradores evidenciou 63% de lesões traumáticas com o uso do estilete endotraqueal através de um tubo no esôfago, realizando endoscopia digestiva alta em todos os pacientes (33).

1.5 Anatomia do esôfago humano e esôfago suíno

O esôfago humano é um órgão do trato gastrointestinal que conecta a laringofaringe ao estômago, estendendo-se do esfíncter esofágico superior até o esfíncter esofágico inferior (39, 40). É um tubo muscular achatado de 18 a 26 cm, colapsado em repouso, e que se distende até cerca de 2 cm na dimensão anteroposterior e 3 cm lateralmente para acomodar a passagem do bolo alimentar (39).

Começando na junção faringoesofágica, ao nível do espaço intervertebral C5-6 na borda inferior da cartilagem cricóide, o esôfago desce anteriormente à coluna vertebral pelo mediastino superior e posterior. Após atravessar o diafragma no hiato diafragmático (ao nível da vértebra T10), segue até a junção gastroesofágica para terminar no orifício da cárdia do estômago (ao nível de T11) (39).

Topograficamente, há três porções esofágicas: cervical, torácica e abdominal (39). O esôfago torácico se estende da fúrcula esternal até o hiato diafragmático,

passando posteriormente à traqueia, bifurcação da traqueia e bronco fonte esquerdo. Encontra-se posterior e à direita do arco aórtico, ao nível da vértebra T4. De T8 até o hiato diafragmático, o esôfago passa anterior à aorta (39).

No trajeto retrocardíaco, a parede anterior do esôfago apresenta relação com a PPAE, veias pulmonares esquerdas e/ou veias pulmonares direitas (41). Na maioria das vezes, encontra-se mais próximo das veias pulmonares esquerdas (42). A distância entre o esôfago e o AE pode ser menor que 5 mm (41). A presença de coxins gordurosos entre tais estruturas é, muitas vezes, descontínua e variável em sua espessura (43). Pacientes com FA e aumento do AE apresentam coxins gordurosos mais finos e maior área de contato com o esôfago (44, 45). Múltiplas estruturas anatômicas podem ser encontradas nesses coxins, incluindo linfonodos, ramos do nervo vago esquerdo e vasos esofágicos (46). Lesão térmica nessas estruturas também pode resultar em isquemia no esôfago (46).

Estruturalmente, o esôfago é composto por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia (39). Ao contrário da maioria dos órgãos do trato gastrointestinal, o esôfago não apresenta serosa, sendo revestido por tecido conjuntivo frouxo (39, 40). Isso permite a mobilidade do esôfago durante a peristalse (38), assim como o deslocamento passivo pela gravidade (47) ou por dispositivos em seu interior (31-33).

Diante das características anatômicas semelhantes entre esôfago suíno e humano, o modelo suíno é uma boa opção para estudos experimentais. O esôfago suíno apresenta disposição horizontal com orientação craniocaudal. Origina-se na faringe, no nível da segunda vértebra, e segue ao lado esquerdo da traqueia (48). A túnica muscular do esôfago suíno é composta de camadas internas circulares e externas longitudinais que são compostas de musculatura estriada no terço proximal, musculatura lisa no terço distal e ambas as fibras no terço médio (49). A mucosa é composta por epitélio escamoso estratificado (48). O diâmetro esofágico varia de 15 mm a 20 mm em suínos domésticos de 10 kg a 50 kg, enquanto em suínos Yucatan, de 45 kg a 50 kg, varia de 12 mm a 14 mm (48).

1.6 Racional

O racional para o desenvolvimento deste estudo foi a dúvida acerca de o deslocamento esofágico com diferentes tecnologias ser ou não seguro para ser implementado como estratégia de prevenção de LTE, considerando que houve lesão esofágica traumática relevante em trabalho que avaliou o estilete endotraqueal (33) e outros estudos demonstraram lesões discretas e sintomas leves em vias aéreas superiores e esôfago cervical (34-37).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário:

Avaliar a segurança da estratégia de deslocamento esofágico durante protocolo de ablação de FA por cateter de RF usando como modelo um dispositivo de deslocamento esofágico (DDE) de nitinol em suínos.

2.2 Objetivos secundários:

Analisar o deslocamento das bordas esofágicas produzido pelo DDE de nitinol no modelo suíno.

Avaliar a relação anatômica entre o esôfago e estruturas mediastinais que possam interferir no deslocamento esofágico no modelo suíno.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

Para este estudo, inicialmente, foi desenvolvido um DDE pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP), em 2016. Posteriormente, foi realizado o estudo pré-clínico, avaliando a segurança desse dispositivo durante o protocolo de ablação de FA por cateter de RF em suínos, por meio de estudo anatomopatológico após eutanásia dos animais.

3.1 Dispositivo de deslocamento esofágico

O dispositivo deslocador esofágico desenvolvido no InCor HC-FMUSP (DDE-InCor) para a realização deste estudo consistiu em um protótipo de nitinol pré-moldado (Figura 1), com tecnologia semelhante à empregada no Esosure® (37). O desenho inicial do aparelho foi projetado pela Unidade de Arritmia e desenvolvido pelo Laboratório de Bioengenharia do InCor HC-FMUSP, em parceria com o Instituto de Tecnologia da Aeronáutica (São José dos Campos, SP).

O eixo principal do dispositivo apresenta em uma haste de nitinol pré-moldada revestida de silicone vulcanizado, com a ponta de silicone mais extensa e abaulada para evitar trauma durante sua inserção (Figura 1). Na região proximal do dispositivo, existe uma haste transversal para a inserção e a manipulação, sendo introduzido na luz esofágica através de um tubo endotraqueal número 9.0, o qual foi posicionado por intubação oroesofágica. A haste de nitinol com diâmetro de 2 mm foi construída de modo a apresentar flexibilidade na temperatura de 0°C, tornando-se maleável e permitindo ser moldada manualmente em formato retilíneo para introdução na luz esofágica. Já na temperatura corporal do mamífero (em torno de 36 °C), assume uma curvatura rígida pré-moldada (formato da lateral de um bandolim), de modo a desviar o esôfago suíno lateralmente no mediastino posterior. Possui um sensor de termômetro esofágico (Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda.®) acoplado no lado côncavo do ponto de máxima deflexão da curvatura e uma via de infusão e aspiração de contraste iodado por um lúmen exclusivo, com saída proximal à sua curvatura.

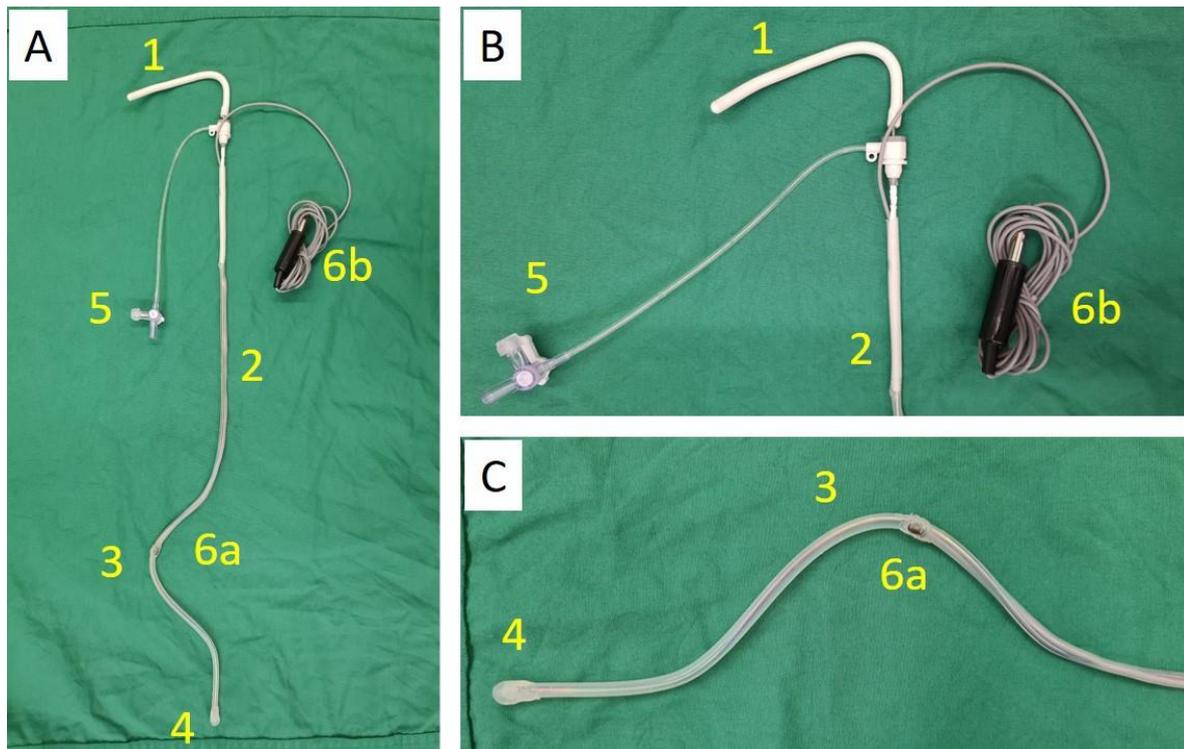


Figura 1 – Dispositivo de deslocamento esofágico desenvolvido no InCor HC-FMUSP e utilizado no estudo. 1: Haste de manipulação; 2: haste de nitinol revestida de silicone vulcanizado, porção proximal eixo longo; 3: curvatura da haste de nitinol; 4: ponta de silicone do dispositivo; 5: via de acesso para infusão de contraste pelo lúmen do dispositivo; 6a: sensor do termômetro; 6b: cabo do termômetro.

3.2 Desenho do estudo experimental

Este estudo pré-clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade de São Paulo e pela Comissão Científica do InCor HC-FMUSP. Os experimentos foram realizados de acordo com as diretrizes de boas práticas para o cuidado de animais de laboratório (50).

Suínos da raça Landrace, pesando de 25 kg a 35 kg, foram adquiridos por meio da Granja RG (Suzano, SP) e recebidos no biotério do Serviço de Apoio à Pesquisa e Experimentação Animal do InCor HC-FMUSP, para a realização dos experimentos. Tais procedimentos foram executados em uma sala cirúrgica para animais de médio porte, equipada com fluoroscopia digital, sistema de anestesia e monitorização de múltiplas variáveis fisiológicas — um ambiente apto para procedimentos complexos em hemodinâmica e eletrofisiologia cardíaca invasiva, com suporte da equipe de medicina veterinária.

No estudo, 20 suínos foram submetidos à inserção do DDE-InCor, sob anestesia geral, anticoagulação e presença de cateteres eletrodos multipolares intracardíacos, conforme protocolo de ablação de FA por cateter de RF em humanos (Figura 2). Foi realizado o protocolo de inserção do DDE-InCor em dois tempos: inserido com desvio esofágico para a direita; retirado; reinserido com desvio esofágico para esquerda; e novamente retirado. Essa escolha deveu-se ao receio de lesão, ao fazer a rotação de 180° dentro do esôfago. Metade dos suínos foi submetida apenas ao protocolo de inserção do DDE sem aplicação de RF (grupo deslocador esofágico apenas, DE-1) e a outra metade foi submetida à aplicação de RF circunferencial antral das veias pulmonares (grupo deslocador esofágico e radiofrequência, DE-RF). A alocação para cada grupo seguiu alternância par/ímpar na sequência de realização.

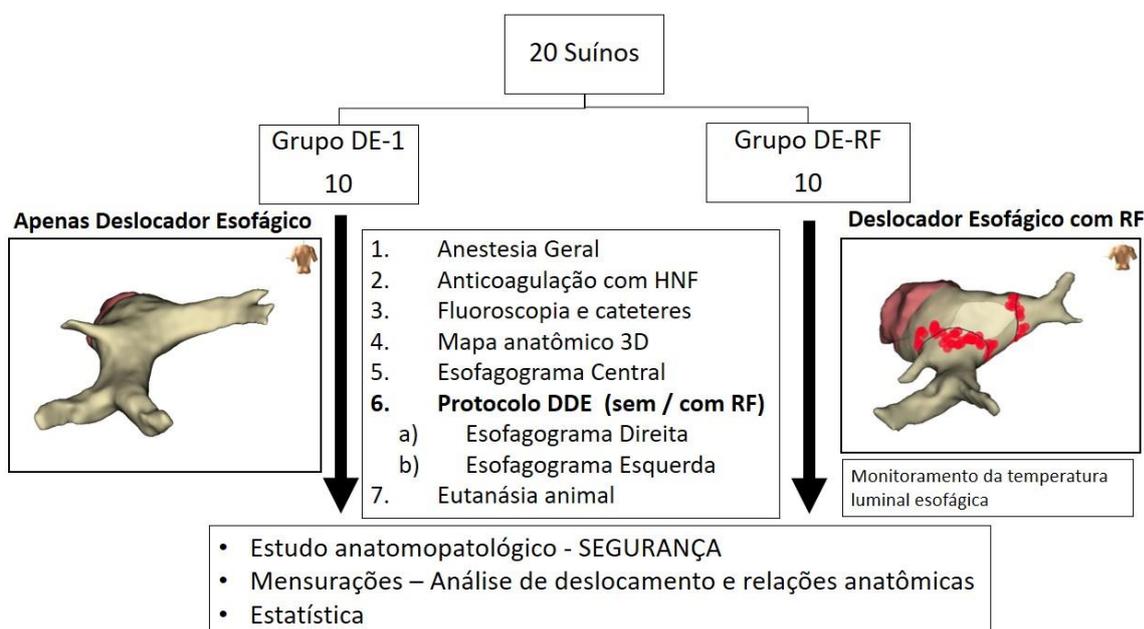


Figura 2 – Desenho do estudo experimental.

O racional utilizado para a divisão em dois grupos foi submeter metade dos animais, grupo DE-1, apenas ao risco de lesão traumática esofágica, pela

possibilidade de lesões esofágicas traumáticas e térmicas serem superponíveis no grupo DE-RF, respeitando os objetivos deste estudo.

3.3 Descrição do procedimento

Os animais foram mantidos em jejum por 12 horas antes do procedimento, sendo pré-anestesiados com administração intramuscular de cloridrato de quetamina (22 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg) pela equipe de médicos veterinários.

O acesso venoso periférico para a indução anestésica foi obtido na região auricular dos animais. A anestesia geral foi executada com tiopental endovenoso na dose de 10 mg/kg, seguido de isoflurano inalatório a 1%, titulado conforme necessidade, em ventilação mecânica invasiva por intubação orotraqueal com tubo endotraqueal número 7.0.

Logo após a intubação orotraqueal guiada por laringoscopia, foi realizada a intubação oroesofágica com um tubo endotraqueal número 9.0, também usando o laringoscópio, para posterior inserção do DDE-InCor. Os suínos estavam sob monitoramento de variáveis hemodinâmicas e com placas do sistema de mapeamento eletroanatômico (NavX™ EnSite™, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) posicionadas no tronco. As patas foram amarradas na mesa, garantindo a posição supina reta, a fim de visualizar os processos espinhosos perfeitamente alinhados na fluoroscopia em incidência anteroposterior. As imagens radioscópicas foram obtidas e gravadas por meio de sistema de fluoroscopia da Phillips®.

Os eletrogramas intracardíacos foram registrados utilizando sistema de eletrofisiologia multicanal (EPTracer Cardiotek®, Maastricht, The Netherlands), com filtros de banda entre 80 e 500Hz, com demonstração simultânea na tela das derivações periféricas (DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF) e dos eletrogramas intracavitários bipolares adquiridos através dos cateteres de eletrofisiologia.

Foi realizada punção da veia cava superior para inserção de introdutor 6F e dupla punção da veia femoral direita para inserção de dois introdutores 8F, seguindo infusão de heparina não fracionada, conforme o peso do suíno (100 UI/Kg). Um cateter decapolar diagnóstico 5F (Supreme™ CSL, St. Jude Medical) foi introduzido no seio coronário pelo acesso da veia cava superior. Em seguida, cada

introdutor da veia femoral foi trocado, por meio de fio-guia longo, por bainha longa de transeptal 8F (SL1 Swartz™; St. Jude Medical), e foi realizada a punção transeptal com agulha (Cook Medical). A técnica utilizada foi semelhante à que se usa em humanos, cobrindo o dilatador e a agulha de punção transeptal, posicionando o sistema em veia cava cranial, descendo até a fossa oval do septo interatrial e realizando punção transeptal guiada por fluoroscopia em planos ortogonais.

A seguir, realizou-se a colocação de um cateter decapolar circular (Inquiry™, St. Jude Medical) 7F e um cateter terapêutico 8 mm 7F (Therapy™, St. Jude Medical) no AE. O protocolo de anticoagulação com heparina não fracionada intravenosa para a manipulação de cateteres no AE foi realizado com controle do tempo de coagulação ativada (TCA), tendo como alvo um tempo maior que 300 segundos. Com os cateteres devidamente posicionados, foi criado um mapa anatômico tridimensional (3D) do AE e das veias pulmonares.

O passo seguinte foi realizar um esofagograma central em posição basal sob incidência fluoroscópica anteroposterior. Com uma sonda, infundiu-se contraste iodado não iônico através do tubo em posição oroesofágica, para avaliar largura, posição e trajeto esofágico. Nesse momento, foi realizada uma atriografia esquerda em incidência anteroposterior para avaliar a relação anatômica entre AE e esôfago, com fase arterial para identificação da aorta torácica, seguida de uma segunda injeção em incidência lateral esquerda. A seguir, um cateter terapêutico 8 mm foi inserido no esôfago, para criação do mapa anatômico 3D esofágico, e, logo depois, o contraste foi aspirado e o cateter removido.

Após obtenção das imagens do esôfago central basal, o DDE-InCor foi resfriado ao ponto de fusão do gelo, moldado no formato retilíneo e inserido na luz do esôfago através do tubo oroesofágico, após lubrificação com lidocaína gel a 2%. No esôfago, foi posicionado com o intuito de realizar o desvio para a direita, a uma altura que permitisse o deslocamento máximo ao nível dos óstios das veias pulmonares. Após o equilíbrio térmico com a temperatura suína, o DDE-InCor assumiu a forma curvilínea e foi realizado um esofagograma com o desvio para a direita, seguido de um mapa anatômico 3D do esôfago, nessa posição (seguindo os passos com o cateter terapêutico 8 mm no esôfago).

Nesse momento, apenas o grupo DE-RF foi submetido à ablação por RF circunferencial antral das veias pulmonares esquerdas usando o cateter terapêutico 8 mm do AE. O gerador de RF Ampere (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) foi utilizado com ajuste de potência de 50W e temperatura máxima de 55°C, limitando a energia para 30 W e 20 segundos na PPAE. A TLE foi monitorada durante a ablação em cada ponto de aplicação de RF na PPAE.

Em ambos os grupos, o DDE-InCor foi retirado cautelosamente através do tubo em posição oroesofágica, resfriado a 0°C e reinserido no formato retilíneo, na mesma sequência anterior — entretanto, nesse momento, com rotação no seu eixo em 180°, visando o desvio para a esquerda durante novo equilíbrio térmico com a temperatura suína. Foi obtido o esofagograma à esquerda e o mapa anatômico 3D do esôfago à esquerda.

No grupo DE-RF, foi realizada a ablação circunferencial antral das veias pulmonares direitas, sob o mesmo protocolo de aplicação de RF e monitorização da TLE. Em seguida, o DDE-InCor e o tubo oroesofágico foram retirados, os cateteres foram removidos dos introdutores e a anticoagulação foi revertida com protamina.

3.4 Protocolo de Eutanásia

Ao fim do procedimento, após reversão da anticoagulação, foi realizada a eutanásia do animal. Para isto, foi aprofundado o plano anestésico com nova infusão de tiopental na dose de 10 mg/kg, realizada infusão venosa rápida de 20 mL de cloreto de potássio a 19,1% e monitorizado o ritmo cardíaco até o registro de assistolia. Após a eutanásia, foi realizada a esternotomia com extensão da abertura até a cavidade abdominal e o plano cervical para a dissecação e retirada cautelosa de bloco incluindo laringe, laringofaringe, esôfago e fundo gástrico, além do coração. Esse bloco foi encaminhado, em formaldeído, para estudo anatomopatológico no Laboratório de Anatomia Patológica do InCor HC-FMUSP.

A carcaça animal foi recolhida por um serviço terceirizado para a coleta de animais em institutos de pesquisa e clínicas veterinárias (Empresa LOGA), conforme protocolo da Divisão de Experimentação do InCor HC-FMUSP.

3.5 Avaliação das lesões esofágicas

Após a fixação adequada em formaldeído, o esôfago foi aberto com bisturi de lâmina fria, no sentido longitudinal, a mucosa e a adventícia foram inspecionadas diretamente, em busca de qualquer evidência de lesão traumática, assim como de lesão térmica no grupo DE-RF. O segmento retrocardíaco do esôfago foi identificado durante a dissecação do esôfago e, conforme protocolo pré-estabelecido, foram retiradas três amostras segmentares de esôfago representadas por anéis de 5 mm (Figura 3): a primeira, logo acima da borda cranial do coração (A1); a segunda, retrocardíaca (A2); e a terceira, logo abaixo da borda caudal do coração (A3). Outros segmentos esofágicos demonstrando quaisquer alterações suspeitas a olho nu foram também coletados como amostras extras.

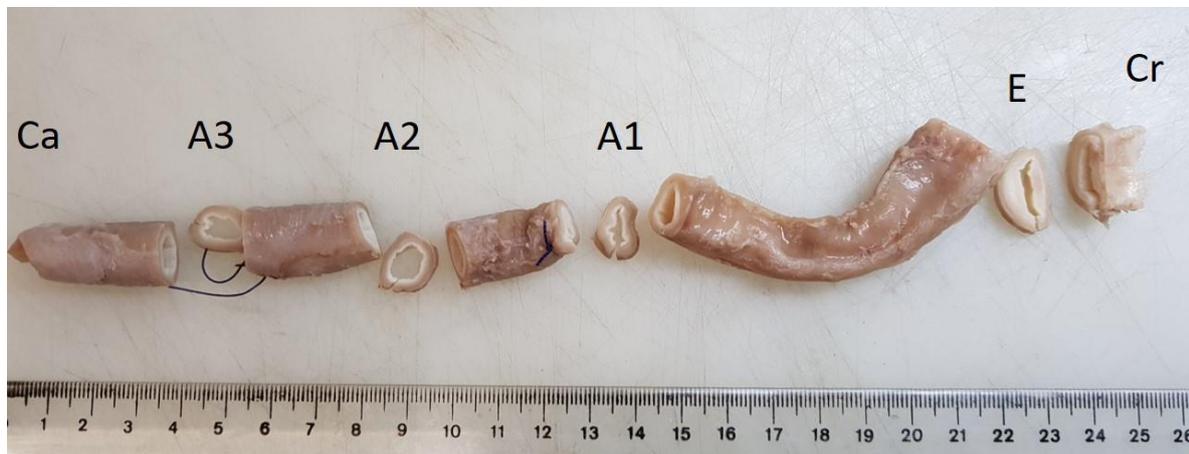


Figura 3 – Esôfago suíno à macroscopia. Ca: extremidade caudal do esôfago; Cr: extremidade cranial do esôfago; A1: amostra esofágica acima da borda cranial do coração; A2: amostra esofágica retrocardíaca; A3: amostra esofágica abaixo da borda caudal do coração; E: amostra esofágica extra.

As amostras foram processadas para estudo histológico convencional, e os cortes, de quatro micrômetros de espessura, foram corados com hematoxilina e eosina. As lâminas foram inspecionadas microscopicamente, com o objetivo de encontrar sinais histopatológicos de trauma ou lesão térmica. Uma característica esperada da lesão térmica esofágica seria a progressão de um gradiente de lesão mais importante da adventícia em direção a camadas mais internas.

Uma classificação das lesões esofágicas traumáticas foi criada neste estudo, com o intuito de graduá-las de 1 a 4, conforme a sua gravidade. Foram utilizados dados da macroscopia e da microscopia (Tabela 1), tomando-se, como referência para a sua criação, as classificações de lesões esofágicas de origem cáustica (51), péptica (52) e térmica (18). As lesões de grau 1a, 1b e 2 foram classificadas como sendo de baixo risco; grau 3, moderado; e grau 4, alto risco. As lesões traumáticas de baixo risco foram consideradas como eventos aceitáveis, considerando a mínima probabilidade de evolução para perfuração esofágica.

Tabela 1 – Classificação das lesões esofágicas traumáticas ao estudo anatomopatológico.

Grau	Achados anatomopatológicos
0	Ausência de lesões
1a	Clivagem subepitelial; Congestão vascular;
1b	Erosão (solução de continuidade do epitélio com exposição da lâmina própria) Hematoma leve;
2	Úlcera Superficial (até a submucosa) Hematoma moderado;
3	Úlcera Esofágica Profunda (atinge a muscular própria); Hematoma importante;
4	Perfuração esofágica

As possíveis lesões térmicas encontradas seriam graduadas conforme a classificação de Kansas City: 1) eritema sem ruptura da mucosa; 2a) úlceras superficiais envolvendo apenas a mucosa; 2b) ulceração mais profunda envolvendo até a muscular própria; 3a) perfuração esofágica sem conexão fistulosa para átrio esquerdo; 3b) perfuração com FAE (18).

A segurança do deslocador seria definida pela ausência de lesões esofágicas traumáticas ou pela presença de lesões traumáticas aceitáveis, conforme a classificação supracitada.

3.6 Avaliação do deslocamento esofágico

Na incidência fluoroscópica anteroposterior, foram obtidos esofagogramas em três posições: central, desviado para a direita e desviado para a esquerda (Figuras 4 a 6). O nível de referência utilizado para a mensuração do deslocamento das bordas esofágicas foi a altura dos óstios das veias pulmonares, mesmo nível onde foi posicionado o ponto de maior deflexão do DDE-InCor.

As mensurações foram realizadas utilizando o programa RadiAnt DICOM Viewer®, calibrado pelo cateter terapêutico 8 mm 7F, que estava posicionado no interior do AE suíno.

As bordas direita e esquerda da luz esofágica contrastada foram posicionadas em um sistema de coordenadas cartesiano, em que a abscissa é o eixo laterolateral ao nível dos óstios das veias pulmonares, perpendicular ao plano sagital mediano representado pela linha central conectando os processos espinhosos da coluna vertebral suína, o ponto zero.

Dessa maneira, foram obtidas as posições de cada borda esofágica nos três esofagogramas, o que possibilitou a análise do deslocamento das bordas no eixo laterolateral. As bordas esquerda e direita assumiam classificação de borda empurrada ou arrastada, a depender do lado do desvio, considerando que a convexidade do DDE-InCor mantém contato empurrando apenas o lado relacionado ao desvio, enquanto o outro lado é arrastado passivamente.

As distâncias entre os mapas anatômicos 3D do esôfago e do AE, obtidos com o sistema NavX™ EnSite™, e os seus deslocamentos também foram avaliados.

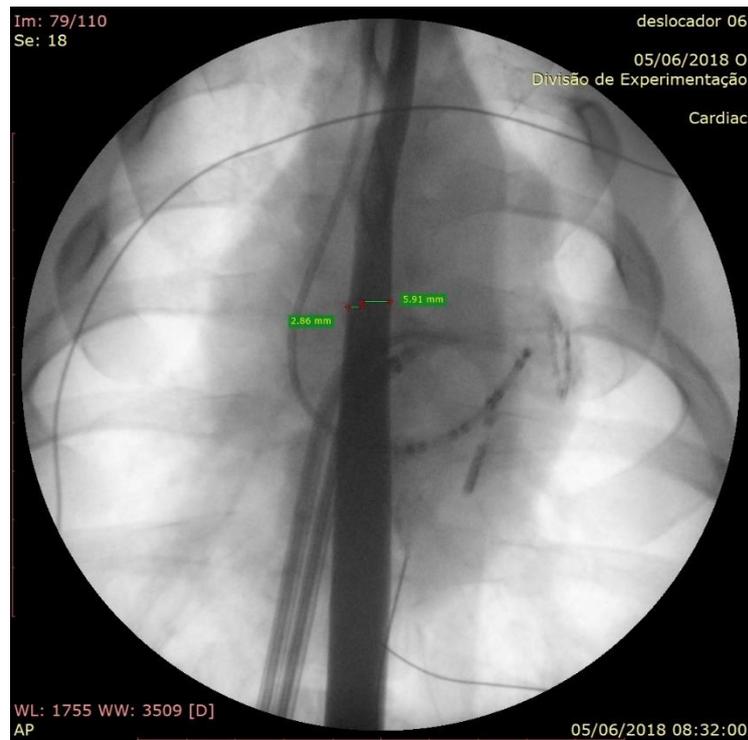


Figura 4 – Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma central basal, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas em relação à coluna.

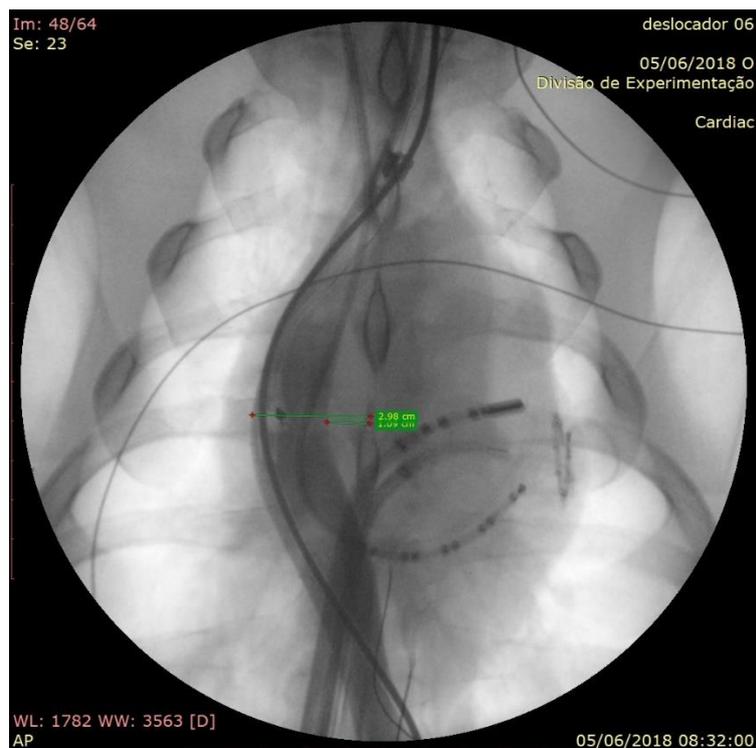


Figura 5 – Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma desviado para a direita, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas deslocadas em relação à coluna.

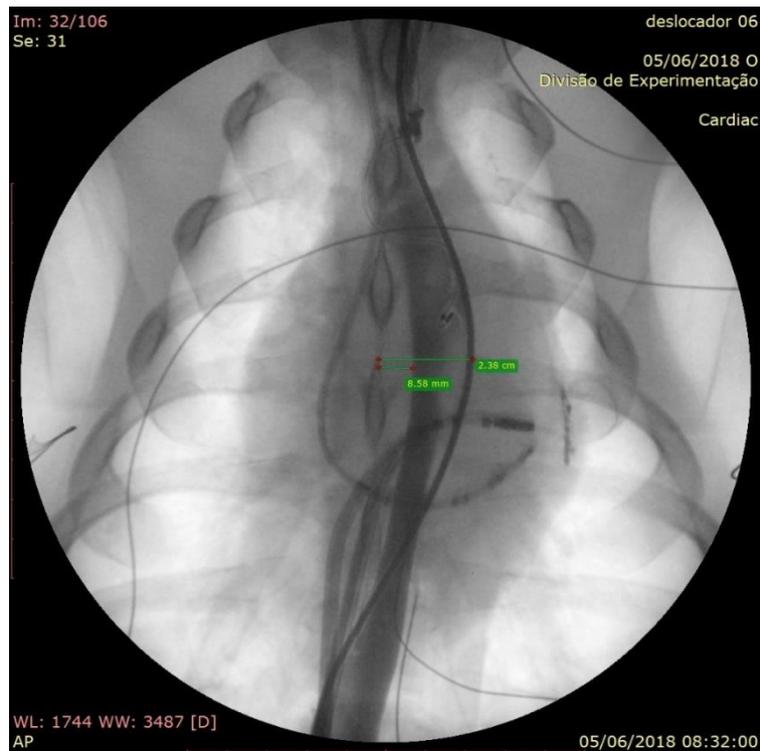


Figura 6 – Imagem fluoroscópica anteroposterior do tórax suíno com esofagograma desviado para a esquerda, área cardíaca, cateteres intracardíacos e distância das bordas esofágicas deslocadas em relação à coluna.

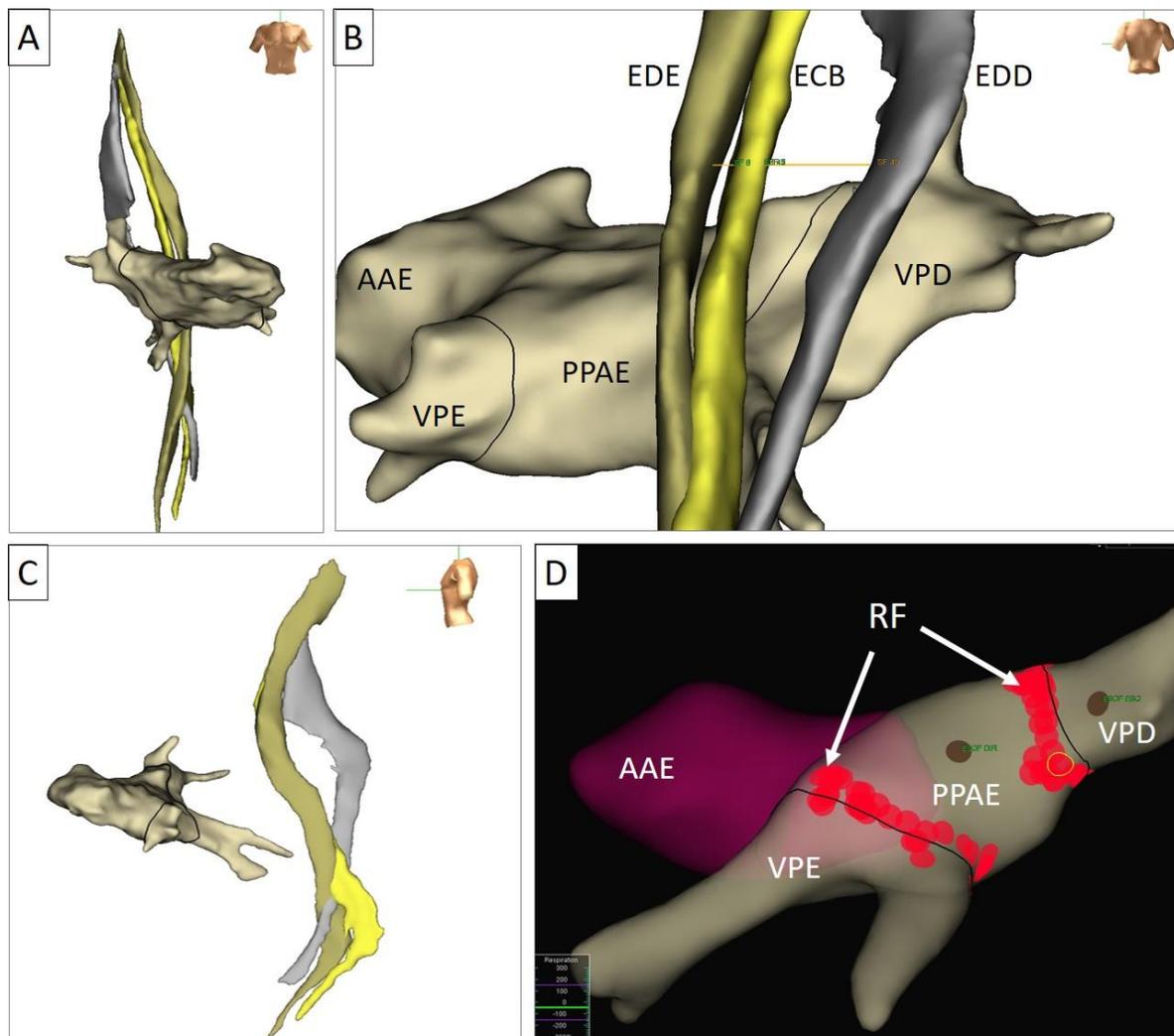


Figura 7 – Mapa anatômico 3D (NavX™ EnSite™) do átrio esquerdo, das veias pulmonares e das três posições do esôfago, sob diferentes visualizações. Em visão anterior (A), em visão posterior ampliada, em visão lateral esquerda (C), mostrando o esôfago distante do átrio esquerdo, e em visão posterior, com pontos de aplicação de radiofrequência (D). PPAE: parede posterior do átrio esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; VPE: veias pulmonares esquerdas; VPD: veias pulmonares direitas; ECB: esôfago central basal; EDD: esôfago desviado para direita; EDE: esôfago desviado para esquerda RF: pontos de aplicação de radiofrequência

3.7 Avaliação da relação entre esôfago e estruturas mediastinais

Durante a realização da atriografia esquerda em incidência anteroposterior e lateral esquerda simultaneamente ao esofagograma central basal, foi possível avaliar a relação anatômica entre essas estruturas. Essa avaliação foi descritiva na incidência anterolateral e quantitativa em incidência lateral esquerda, pela medida da distância entre o endocárdio da PPAE e a parede anterior da luz esofágica. Na

fase arterial, após a atriografia, foi obtida uma aortografia torácica, permitindo informações também da relação entre aorta e esôfago. O aumento de TLE durante a ablação por RF no grupo DE-RF seria considerado uma informação indireta da proximidade entre PPAE e esôfago.

3.8 Estatística

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para variáveis contínuas, que seriam expressas em médias e desvio-padrão, se preenchessem critérios de normalidade; caso contrário, a mediana e intervalo interquartil (IIQ) seriam utilizados. O teste Wilcoxon Signed Rank foi usado para comparar dados relacionados ao deslocamento de bordas. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os dados categóricos. Um valor de p menor que 0,05 foi utilizado para demonstrar significância estatística. Para análise estatística, foi utilizado o SPSS versão 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

3.9 Financiamento

O projeto foi financiado pela empresa de eletrofisiologia Cuoresano Medicina LTDA, incluindo os custos referentes ao desenvolvimento do protótipo do DDE-InCor, à compra dos suínos, à diária de biotério, ao uso de sala experimental e ao preparo do material do estudo anatomopatológico. Os materiais especiais usados nos procedimentos foram provenientes de reprocessamento de cateteres, bainha e agulha, e reutilização das placas do sistema NaVx™ EnSite™, garantida a viabilidade após uso humano.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Estudo Anatomopatológico

Todos os suínos foram submetidos ao procedimento programado, contemplando todas as etapas do protocolo, conforme o grupo de alocação. Depois da eutanásia, foram obtidas as peças anatômicas e as amostras para o estudo anatomopatológico. A mediana de peso dos suínos foi 32 kg (Q1: 30; Q3: 35).

4.1.1 Avaliação de segurança

Lesões esofágicas traumáticas foram encontradas em cinco suínos (25%), sendo dois deles (10%) com lesões evidenciadas já à macroscopia e três (15%) com lesões identificáveis apenas à microscopia. Todas as lesões foram classificadas como aceitáveis (Tabela 2). Não houve evidência de lesão térmica no grupo DE-RF. Não houve diferença na ocorrência de lesões entre os grupos DE-RF e DE-1 (30% e 20%, respectivamente, $p = 0,43$). Em relação às amostras esofágicas extras, houve alterações da coloração esofágica à macroscopia, a maioria correspondendo a vasos esofágicos mais calibrosos e íntegros ao estudo histopatológico.

Tabela 2 – Resultado do estudo anatomopatológico das amostras esofágicas, incluindo a classificação das amostras e a classificação final do suíno.

Suíno	RF	Classificação das amostras esofágicas conforme o grau de lesão esofágica					Classificação final do suíno
		A1	A2	A3	E1	E2	
1	N	0	0	0	-	-	0
2	S	0	0	0	-	-	0
3	N	0	0	0	0	0	0
4	S	0	0	0	-	-	0
5	N	1a	0	0	-	-	1a
6	S	1a	0	0	1b	1b	1b
7	N	0	0	0	-	-	0
8	S	2	1a	0	0	-	2
9	N	0	0	0	0	0	0
10	S	0	0	0	-	-	0
11	S	0	0	0	-	-	0
12	N	0	0	0	0	-	0
13	N	0	0	1a	-	-	1a
14	S	0	1a	0	-	-	1a
15	N	0	0	0	-	-	0
16	S	0	0	0	-	-	0
17	N	0	0	0	-	-	0
18	S	0	0	0	-	-	0
19	N	0	0	0	0	-	0
20	S	0	0	0	0	-	0

RF: uso de radiofrequência; S: sim, N: não; A1: Amostra esofágica acima da borda cranial do coração; A2: Amostra esofágica retrocardíaca; A3: Amostra esofágica abaixo da borda caudal do coração; E1: amostra esofágica extra 1; E2: amostra esofágica extra 2

Tabela 3 – Proporção de lesões traumáticas esofágicas encontradas e análise por grupo de suínos.

	Total n=20	DE-RF n=10	DE-1 n=10	p
Grau 0, n (%)	15 (75)	7 (70)	8 (80)	0,43*
Grau 1, n (%)	4 (20)	2 (20)	2 (20)	
Grau 2, n (%)	1 (5)	1 (10)	0	
Grau 3, n (%)	0	0	0	
Grau 4, n (%)	0	0	0	

Valores: n (%)

*Likelihood Ratio Chi-square

4.1.2 Avaliação pormenorizada das lesões traumáticas

As lesões traumáticas esofágicas encontradas no estudo anatomopatológico estão descritas na Tabela 4 e apresentadas nas Figuras de 8 a 17.

Tabela 4 – Lesões traumáticas ao estudo anatomopatológico.

Suíno	Estudo Anatomopatológico
5	<p>Macroscopia: sem alteração (Figura 8)</p> <hr/> <p>Microscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A1: clivagem subepitelial correspondendo a 42% da circunferência (Figura 9)
6	<p>Macroscopia: hematoma na adventícia na porção proximal do esôfago (Figura 10)</p> <hr/> <p>Microscopia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A1: infiltrado perivascular polimorfonuclear e marginação de leucócitos, em área de edema (Figura 11) ○ E1: hemorragia discreta recente da adventícia (Figura 12) ○ E2: hemorragia discreta recente da adventícia (Figura 13)
8	<p>Macroscopia: úlcera superficial de 2 mm ao nível da borda cranial do coração (Figura 14)</p> <hr/> <p>Microscopia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A1: Úlcera superficial com infiltrado neutrofílico subepitelial e periglandular, derramamento de muco, hematoma discreto (Figura 15) ○ A2: clivagem subepitelial correspondendo a 6% da circunferência (Figura 16)
13	<p>Macroscopia: sem alteração</p> <hr/> <p>Microscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A3: clivagem subepitelial correspondendo a 4% da circunferência (Figura 17)
14	<p>Macroscopia: sem alteração</p> <hr/> <p>Microscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A2: clivagem subepitelial correspondendo a 3% da circunferência (Figura 18)

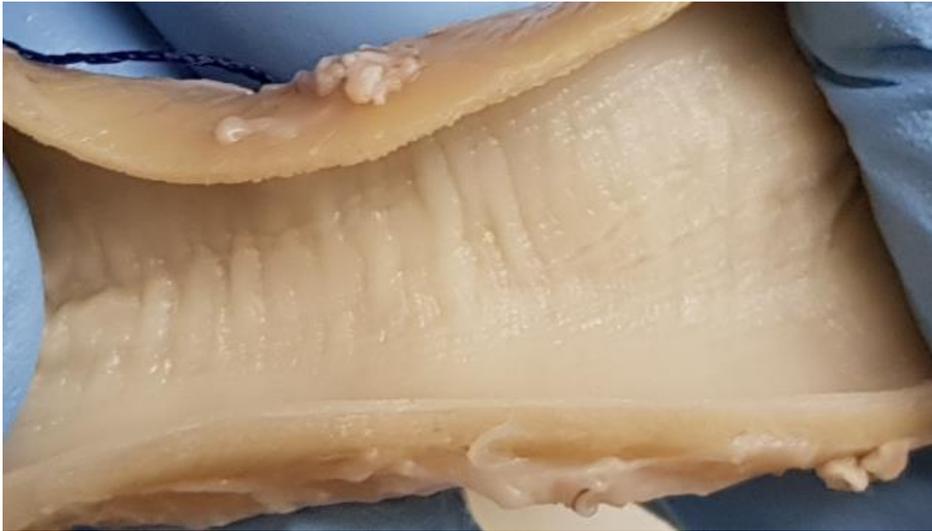


Figura 8 – Suíno 5: Estudo macroscópico da mucosa esofágica na porção adjacente à borda cardíaca cranial.

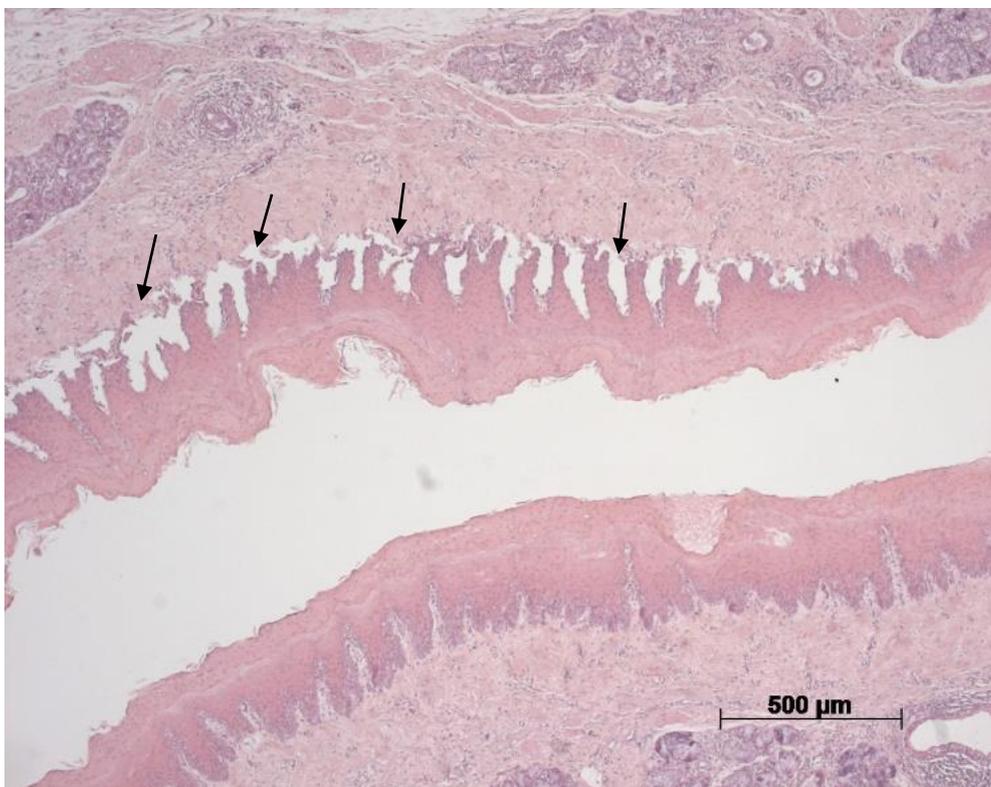


Figura 9 – Suíno 5: Estudo histopatológico de A1 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (porção superior na imagem, setas).

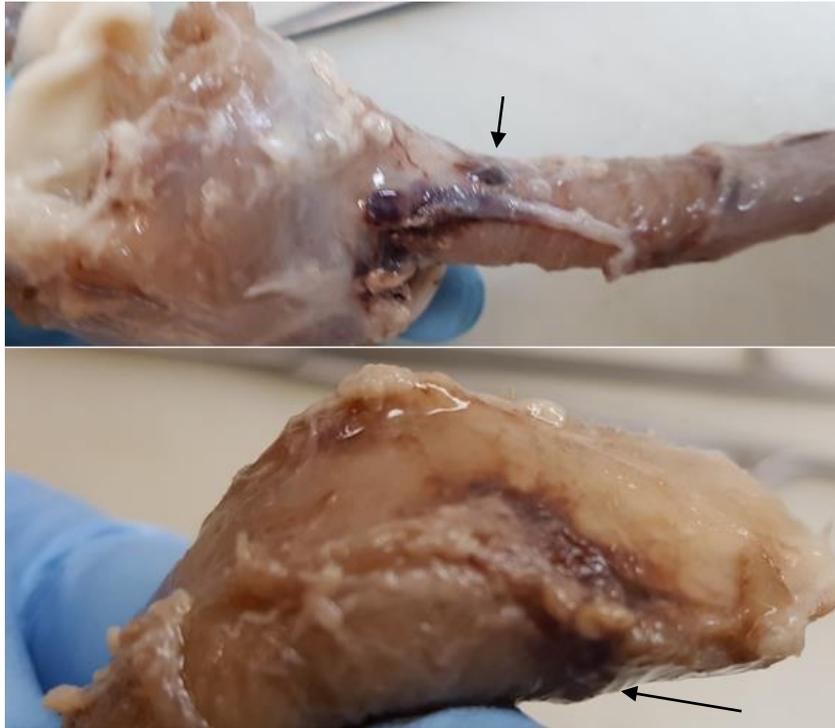


Figura 10 – Suíno 6: Estudo macroscópico da adventícia esofágica na porção cranial adjacente ao esfíncter esofágico superior, evidenciando hematoma leve (setas).

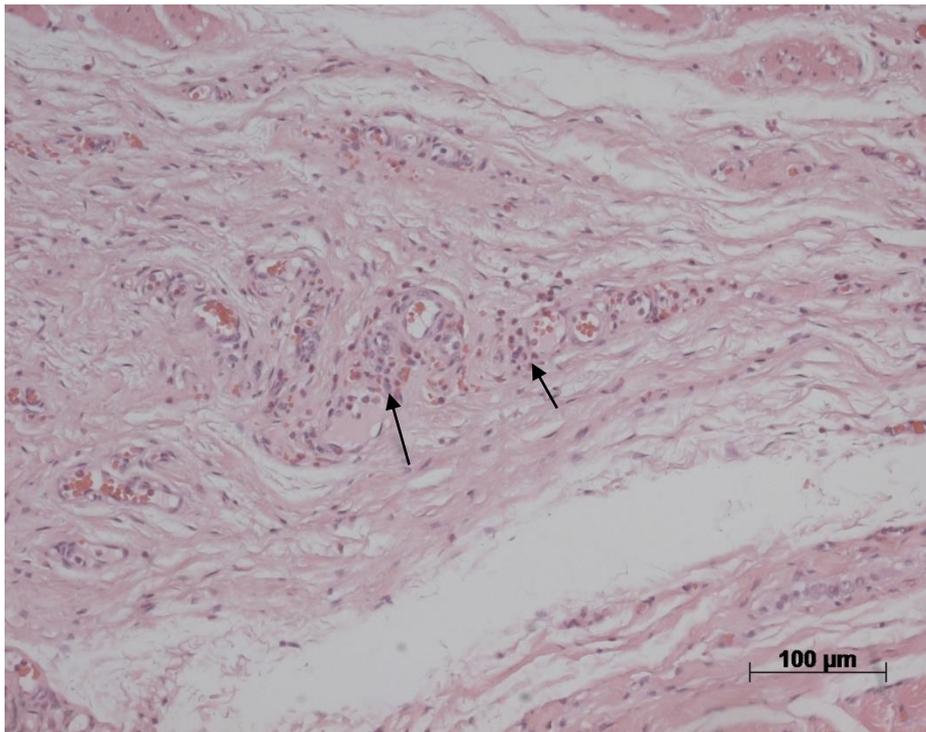


Figura 11 – Suíno 6: Estudo histopatológico de A1 evidenciando infiltrado perivascular polimorfonuclear e marginação de leucócitos (setas), em área de edema da submucosa esofágica.

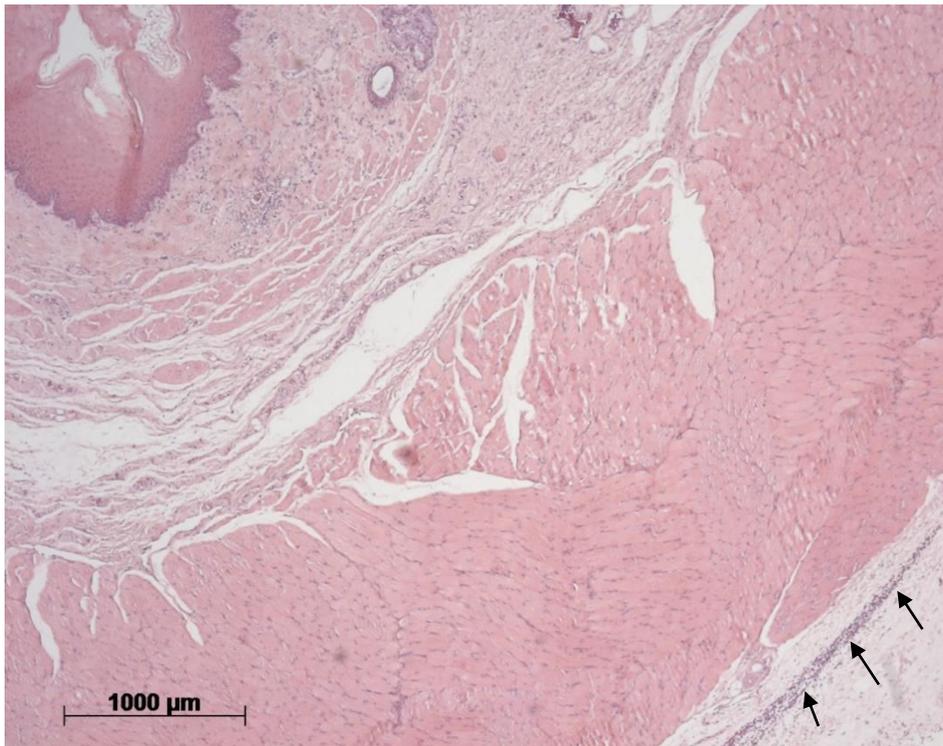


Figura 12 – Suíno 6: Estudo histopatológico de E1 evidenciando hemorragia discreta recente e em faixa da adventícia esofágica (setas).

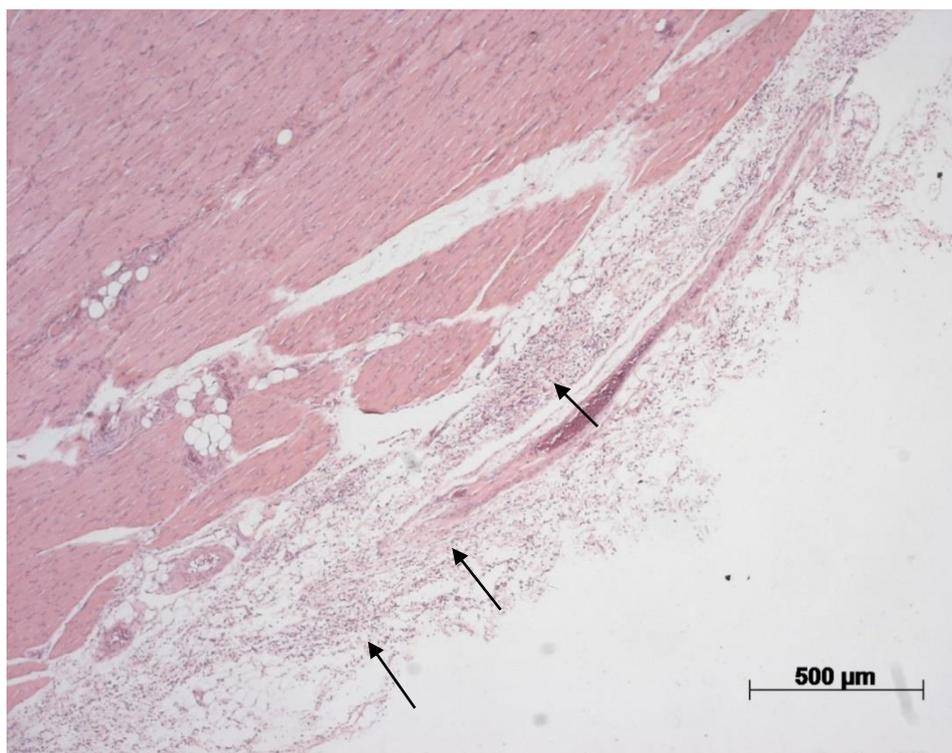


Figura 13 – Suíno 6: Estudo histopatológico de E2 evidenciando hemorragia discreta recente da adventícia esofágica (setas).

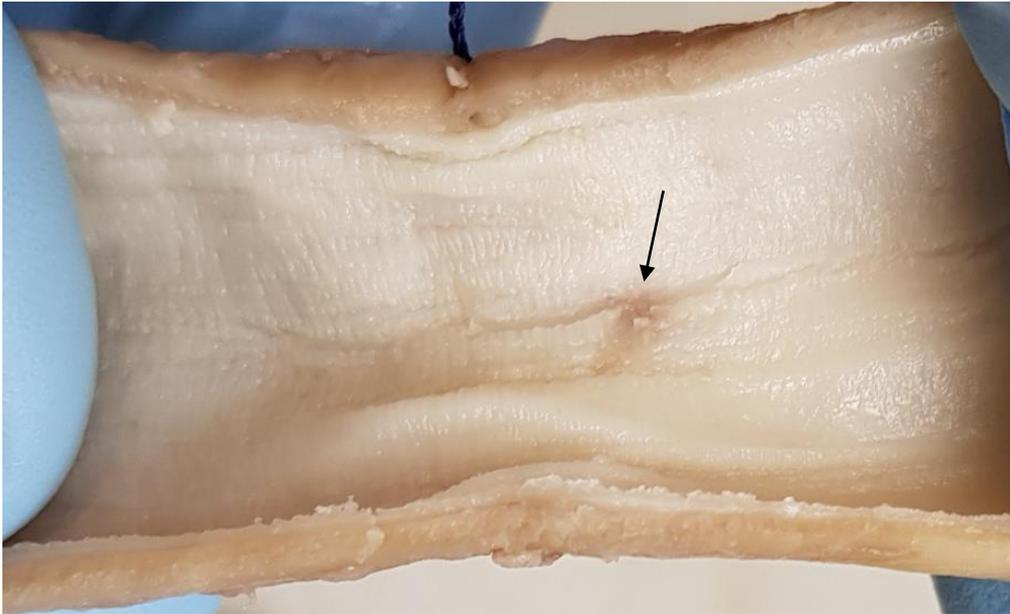


Figura 14 – Suíno 8: Estudo macroscópico da mucosa esofágica na porção adjacente à borda cardíaca cranial evidenciando úlcera superficial de 2 mm (seta).

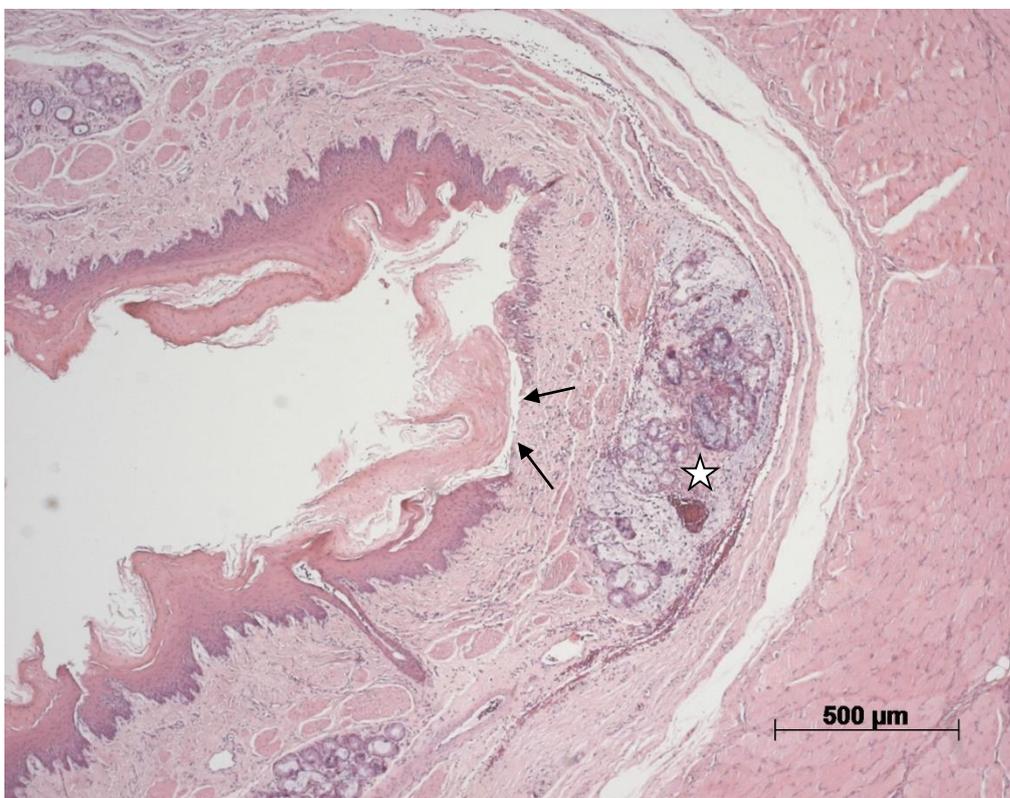


Figura 15 – Suíno 8: Estudo histopatológico de A1 evidenciando úlcera superficial (seta) com infiltrado neutrofílico subepitelial e periglandular (estrela), derramamento de mucos, hematoma discreto.

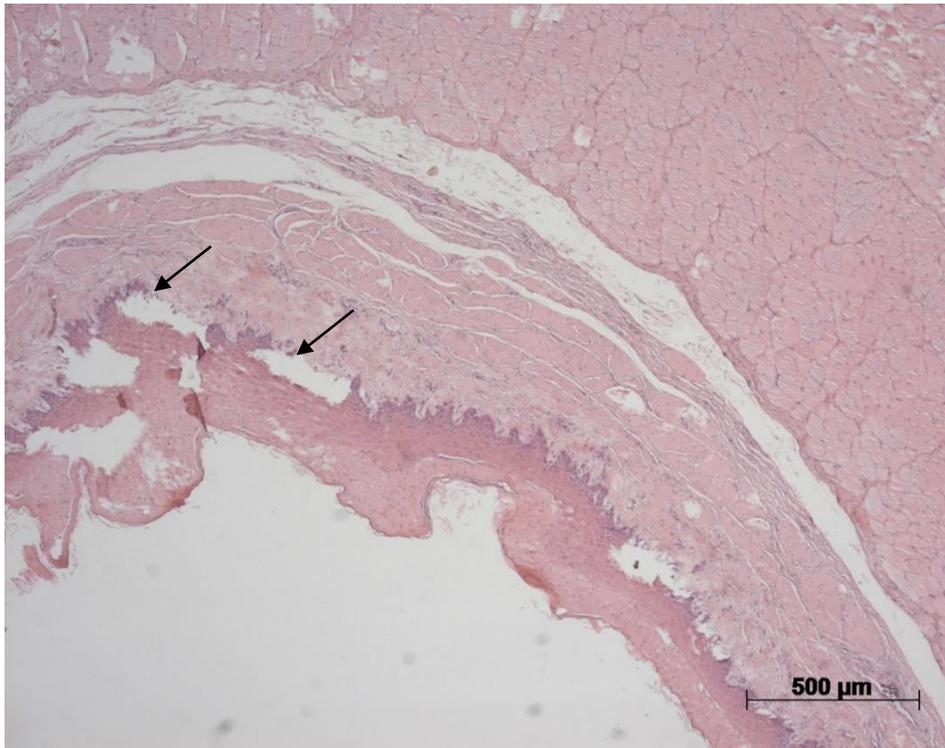


Figura 16 – Suíno 8: Estudio histopatológico de A2 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (seta).

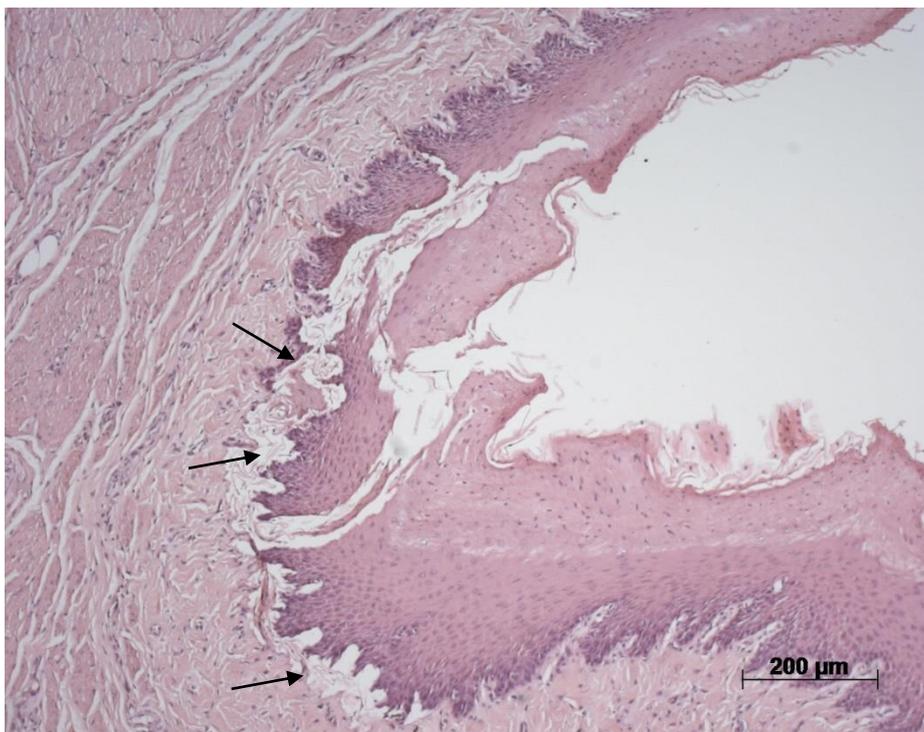


Figura 17 – Suíno 13: Estudio histopatológico de A3 evidenciando clivagem subepitelial esofágica (setas).

4.2 Avaliação do deslocamento esofágico

A mediana do diâmetro esofágico retrocardíaco encontrado no esofagograma central foi 10,9 mm (Q1: 8,4; Q3: 12,8). Considerando o desvio lateral promovido pelo DDE-InCor dentro da luz esofágica, a análise a seguir comparou o efeito do deslocador na borda empurrada e na borda arrastada, demonstrando que as bordas empurradas se deslocaram mais do que as bordas arrastadas (Tabela 5). Sob desvio para a direita, a mediana de deslocamento da borda direita (empurrada) foi 23,9 mm (Q1: 21,3; Q3: 26,3), e a da borda esquerda (arrastada) foi 16,3 mm (Q1: 13,8; Q3: 18,4, $p < 0,001$), em relação à posição basal do esôfago central. E sob desvio para a esquerda, a mediana de deslocamento da borda direita (arrastada) foi 13,5 mm (Q1: 10,9, Q3: 15,3), enquanto a da borda esquerda (empurrada) foi 16,5 mm (Q1: 12,3; Q3: 18,5, $p = 0,07$).

Tabela 5 – Análise do deslocamento das bordas esofágicas, comparando borda arrastada com borda empurrada

		Borda Direita	Borda Esquerda	p
Desvio para direita	Deslocamento (mm)	23,9 (21,3-26,3)	16,3 (13,8-18,4)	<0,001*
	Situação da borda	Empurrada	Arrastada	
Desvio para esquerda	Deslocamento (mm)	13,5 (10,9-15,3)	16,5 (12,3-18,5)	0,07*
	Situação da borda	Arrastada	Empurrada	

Variáveis contínuas apresentadas como: mediana (Q1-Q3)

*Wilcoxon Signed Rank Test

Sob outra perspectiva de análise, comparando o desvio lateral dentro do mediastino, o deslocamento para a direita foi maior do que para a esquerda, tanto para as bordas empurradas ($p < 0,001$) quanto para as bordas arrastadas ($p = 0,004$), como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6 – Análise do deslocamento das bordas esofágicas empurradas e arrastadas, comparando o desvio para direita e o desvio para esquerda.

		Desvio para Direita	Desvio para Esquerda	p
Bordas empurradas	Cenário	Borda direita empurrada para direita	Borda esquerda empurrada para esquerda	
	Deslocamento (mm)	23,9 (21,3-26,3)	16,5 (12,3-18,5)	<0,001
Bordas arrastadas	Cenário	Borda esquerda arrastada para direita	Borda direita arrastada para esquerda	
	Deslocamento (mm)	16,3 (13,8-18,4)	13,5 (10,9-15,3)	0,004*

Variáveis contínuas apresentadas como: mediana (Q1-Q3)

*Wilcoxon Signed Rank Test

4.3 Avaliação da relação entre esôfago e estruturas mediastinais

Na incidência anteroposterior, o AE foi sempre encontrado no hemitórax esquerdo, à esquerda do esôfago (Figura 18). Na incidência lateral esquerda, a distância medida entre a PPAE e o esôfago apresentou mediana de 29,1 mm (Q1: 26,1; Q3: 31,8), o que representa ausência de contiguidade entre essas estruturas no tórax suíno (Figura 19).

No grupo DE-RF, não houve aumento da TLE em nenhuma das aplicações de RF na PPAE, tanto na ablação das veias direitas quanto das veias esquerdas.

A fase arterial da atriografia esquerda demonstrou aorta descendente à esquerda do esôfago (Figura 18).

Não foram confiáveis as distâncias e os deslocamentos dos mapas anatômicos 3D do esôfago e do AE, devido à diferença de impedância encontrada para essas estruturas no sistema NavX™ EnSite™, sem correlação com as medidas da fluoroscopia.



Figura 18 – Relação anatômica entre esôfago, átrio esquerdo e aorta no modelo suíno em visão fluoroscópica anteroposterior.

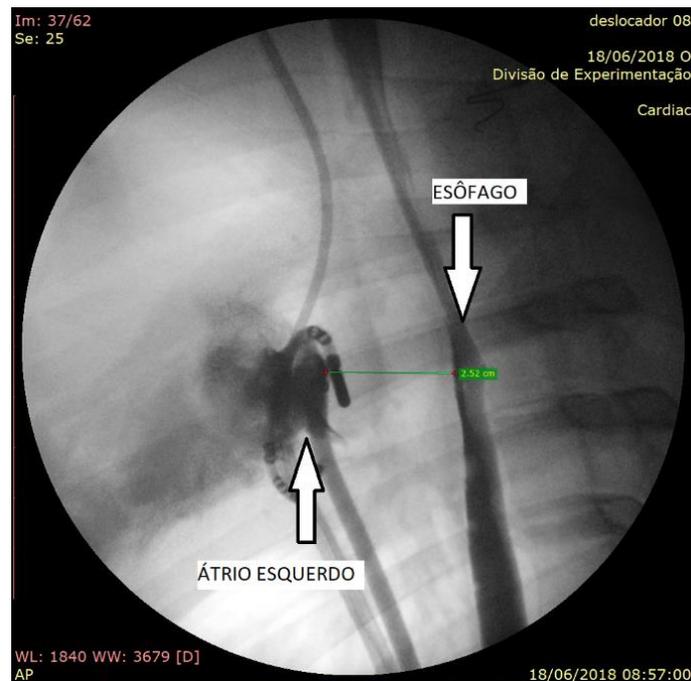


Figura 19 – Mensuração da distância entre a parede posterior do átrio esquerdo e o esôfago suíno através de esofagograma e atriografia esquerda em visão fluoroscópica lateral esquerda.

4.4 Eventos adversos nos experimentos

Ocorreram eventos adversos em dois procedimentos, no laboratório de experimentação. No suíno 5, do grupo DE-1, foi identificado um tamponamento pericárdico após a punção transeptal, seguido da realização de pericardiocentese de alívio, com sucesso, mantido dreno *pigtail* no espaço pericárdico durante o

procedimento com drenagem total de 330 ml. Foram realizados todos os tempos do protocolo do DDE-InCor sem intercorrências, em vigência de TCA maior que 300 segundos.

No experimento do suíno 10, grupo DE-RF, houve extubação acidental, devido à tração da cânula pelo carro de anestesia. Após a reintubação orotraqueal, foi repassado também o tubo oroesofágico, entretanto houve mau posicionamento desse tubo na faringe. A reinsertão do DDE-InCor levou à perfuração do divertículo faríngeo (estrutura anatômica suína), problema percebido pela equipe na fluoroscopia, que logo o reposicionou corretamente.

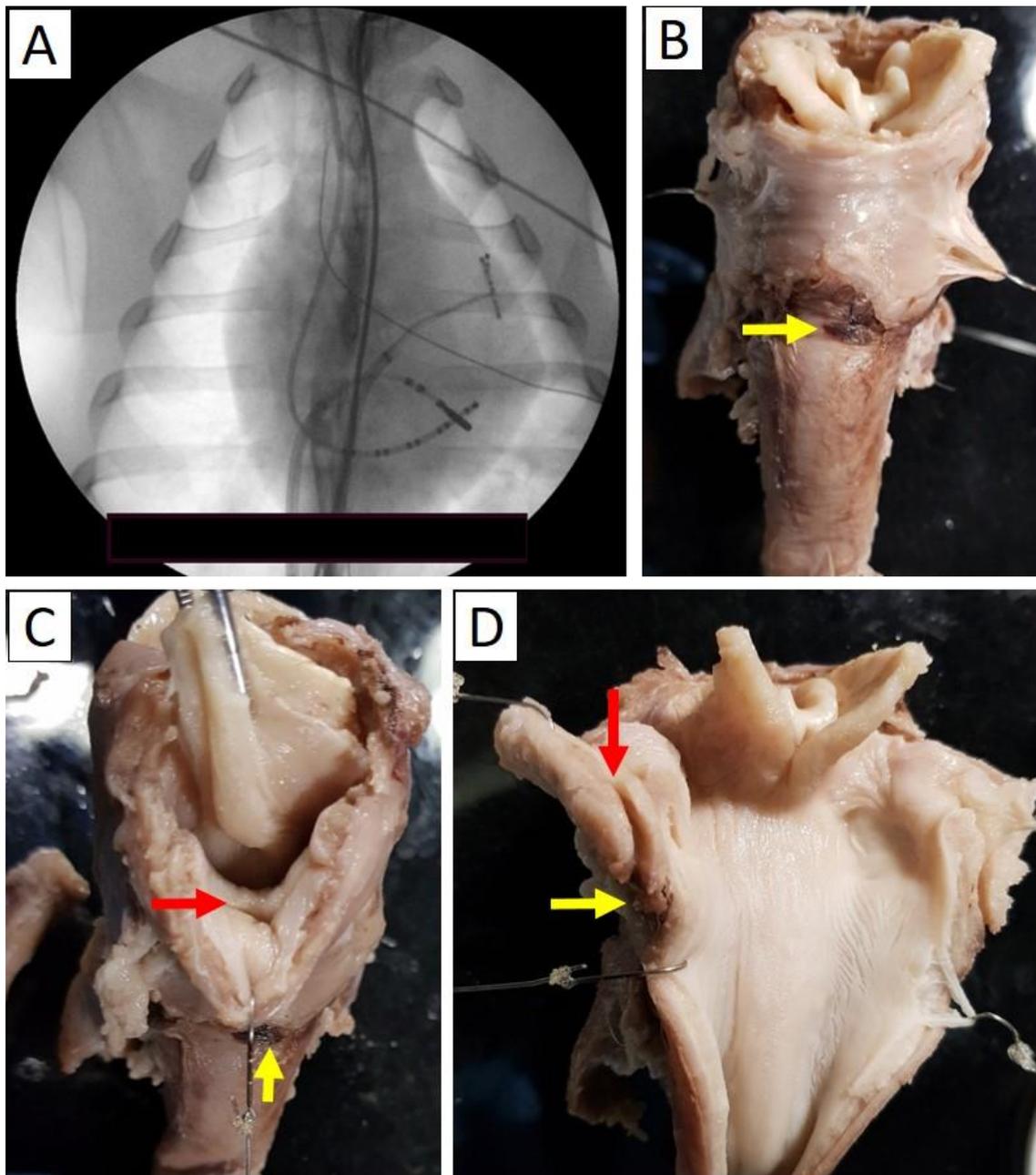


Figura 20 – Perfuração do divertículo faríngeo no suíno 10. A) falso trajeto do DDE-InCor, paraesofágico, à fluoroscopia; B) visão dorsal da laringofaringe e sua transição para esôfago, hematoma na perfuração do divertículo faríngeo (seta amarela); C) imagem cranial da laringofaringe demonstrando o óstio do divertículo faríngeo (seta vermelha) e a visão dorsal da perfuração do divertículo (seta amarela); D) laringofaringe aberta evidenciando o óstio do divertículo faríngeo (seta vermelha) e a perfuração em seu fundo (seta amarela), com abertura retroesofágica.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1 Evidências no uso de deslocadores esofágicos

Este é o primeiro estudo em animais que avaliou a segurança de um deslocador esofágico por meio de estudo histopatológico que investigou traumas no esôfago e em estruturas adjacentes.

O primeiro estudo humano publicado sobre o uso de um deslocador esofágico foi uma pequena série de casos utilizando a sonda de ecocardiografia transesofágica por Herweg e colaboradores, em 2006, e os autores avaliaram essa técnica em pacientes cuja parede posterior do átrio esquerdo estava muito próxima ao esôfago (31). Eles obtiveram desvios bem-sucedidos do esôfago opacificado com bário, sem evidência de lesão esofágica (31).

Chugh e colaboradores demonstraram a viabilidade de deslocamento esofágico usando uma sonda de endoscopia digestiva alta, desviando o esôfago em mais de 2 cm, em 10 de 12 pacientes (32). Para evitar lesões esofágicas na hora da aplicação de RF, a sonda era retirada logo após o deslocamento esofágico. No entanto, apenas 22% dos pacientes permaneceram com o esôfago deslocado, limitando a utilidade dessa abordagem (32).

Koruth e colaboradores utilizaram um estilete endotraqueal pré-moldado dentro de um dreno torácico situado no lúmen esofágico para deslocá-lo durante a aplicação de RF em 20 pacientes (33). O desvio esofágico apresentou amplitude de deslocamento de cerca de 2,8 cm, para ambos os lados (33). A EDA foi realizada em 19 pacientes, após ablação, e demonstrou úlcera por LTE em apenas um paciente, no entanto houve lesão traumática secundária à instrumentação esofágica em 12 pacientes (63%), sendo três lesões moderadas — incluindo uma úlcera esofágica traumática — e queixa generalizada de odinofagia (33). As lesões esofágicas relatadas nesse estudo motivaram a realização do atual trabalho.

Posteriormente, o mesmo grupo realizou outro estudo avaliando essa técnica de estilete endotraqueal, desta vez em 114 pacientes, e demonstrou relação inversa entre a magnitude do desvio do esôfago e o aumento da TLE (35). Não houve relato de sintomas esofágicos, porém também não houve realização sistemática de EDA nesse estudo (35). Desconforto orofaríngeo e disfagia após a manipulação do

estilete foram categorizados em uma escala de 1 a 5, e os escores médios foram 1,3 e 1,2, respectivamente. Ainda assim, três pacientes apresentaram complicação orofaríngea com o uso do estilete mais rígido, incluindo uma laceração de orofaringe com necessidade de cauterização e dois hematomas de úvula, resolvidos sem sequelas (35).

Pachón Mateos e colaboradores estudaram 704 pacientes submetidos ao deslocamento esofágico com a sonda de ecocardiograma transesofágico, encontrando deslocamento satisfatório e seguro com essa técnica, com redução do aquecimento esofágico durante ablação por RF, e nenhum caso de FAE (34). Nesse estudo, a EDA foi realizada em oito pacientes sintomáticos pós-ablação, sendo encontradas lesões traumáticas em apenas dois deles — sangramento superficial da mucosa no terço superior do esôfago, prontamente submetido à hemostasia com aplicação de adrenalina, sem maiores complicações (34).

Recentemente, foram desenvolvidos dois tipos de dispositivo de deslocamento esofágico (DDE), desenhados especificamente para esse fim, cujos estudos de eficácia foram publicados em 2018. Bhardwaj e colaboradores estudaram um balão esofágico inflável pré-formado de poliuretano e silicone (DV8® Balloon Retractor, Manual Surgical Sciences, Minneapolis, MN, USA), capaz de promover um desvio esofágico reversível quando insuflado (36). Esse dispositivo apresentou um deslocamento eficaz e seguro, com incidência de aquecimento esofágico inversamente proporcional à magnitude de deslocamento, porém sem realização sistemática de EDA após a ablação. Contudo, houve sangramento orofaríngeo em dois de 200 pacientes, perceptível ao final do procedimento, sendo um com lesão da valécua e outro com laceração da orofaringe posterior (1,5 cm a 2 cm) — este último, controlado com nitrato de prata e agente hemostático absorvível (36).

O segundo estudo, desenvolvido por Parikh e colaboradores, avaliou um deslocador esofágico de nitinol pré-moldado, capaz de assumir um formato em “S” sob temperatura corporal (EsoSure®, Northeast Scientific, Waterbury, CT, USA) (37). Foi demonstrado um desvio esofágico médio de 2,45 cm \pm 0,9 cm nos pacientes submetidos ao deslocamento e menor aquecimento esofágico durante a ablação por RF, quando comparado com o grupo controle (37). Não houve avaliação

esofágica endoscópica após a ablação no protocolo, e nenhum paciente apresentou clínica de lesão esofágica. Por outro lado, oito pacientes (4,4%) apresentaram odinofagia imediatamente após o procedimento, com resolução espontânea em poucos dias (37).

Outro novo dispositivo foi descrito como um deslocador esofágico que utiliza sucção a vácuo e deflexão mecânica para desviar o esôfago. Seu uso inicial em humanos foi recentemente publicado, e esta técnica mostrou segurança em uma pequena série de casos (53).

Um ponto relevante a ser discutido em relação aos estudos clínicos com o Esosure® e o DV8® é o fato de não ter sido realizada a EDA de rotina (36, 37), que poderia ser um melhor parâmetro para avaliar a sua eficácia, ao comparar a incidência de LTE entre os grupos intervenção e controle, e a sua segurança, a partir de possíveis lesões traumáticas no grupo deslocador. Nesses dois estudos, a eficácia foi determinada pelo grau do deslocamento esofágico e pela menor ocorrência de aquecimento esofágico, enquanto a segurança avaliou o desenvolvimento de complicações manifestadas clinicamente (36, 37).

5.2 Metodologia

Este estudo foi desenvolvido no InCor HC-FMUSP, com o intuito de contribuir para a solução do problema de LTE, utilizando pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias para este fim. Inicialmente, foi realizado um estudo aprofundado da fisiopatologia da LTE, dos fatores envolvidos, da anatomia do tubo digestivo e das formas viáveis e de baixo custo para deslocar o esôfago. A ideia de criar um dispositivo envolveu também o interesse em estudar a sua segurança em um estudo pré-clínico e, posteriormente, a sua eficácia em um estudo clínico piloto, com a consciência de que poderia se tornar um produto comercializável.

Outros grupos também buscaram resolver esse problema, incluindo o que desenvolveu um DDE com tecnologia semelhante e criou o Esosure®, patenteado pela Northeast Scientific, Inc. O DDE-InCor não foi patenteado devido ao uso semelhante da tecnologia do nitinol, como o Esosure®, mas as suas características distintas incluem o formato, a forma de inserção, a presença de termômetro

esofágico e a possibilidade de injetar e aspirar contraste pelo próprio dispositivo — o que o tornam único.

Diferentes fontes de energia térmica e de técnicas utilizadas na prática clínica estão relacionadas a lesões térmicas esofágicas (12). Optamos, em nosso estudo, pela técnica de ablação de FA por RF convencional ponto a ponto, por ser a principal técnica utilizada mundialmente e aquela com a qual temos mais experiência em nosso serviço. A opção de estudar um grupo sem aplicação de RF foi justificada por se tratar de um estudo pré-clínico para análise de segurança, no qual objetivamos retirar um potencial fator de confusão na análise das lesões esofágicas, sem comprometer os objetivos do trabalho. Em futuro ensaio clínico, o desenho mudaria, uma vez que, para avaliar a eficácia, o grupo controle seria com ablação por RF, sem a presença do deslocador, enquanto o grupo intervenção seria com ablação por RF mais o uso do deslocador.

Em relação à graduação da lesão traumática esofágica utilizada neste estudo, baseamos arbitrariamente nossa classificação a partir de um consenso obtido entre patologistas e cirurgiões, utilizando referências sobre lesões esofágicas de origem cáustica (51), péptica (52) e térmica. A partir da experiência adquirida com a realização de endoscopia digestiva alta pós-ablação, procedimento de rotina em nosso serviço, consideramos a úlcera profunda um marcador de lesão traumática inaceitável, visto que apresenta risco de perfuração. Posteriormente, nosso critério foi corroborado por uma revisão sistemática de LTE, que identificou as úlceras profundas como lesões precursoras da perfuração esofágica, ao contrário de úlceras superficiais ou eritema, que não evoluíram com perfuração (18).

5.3 Achados

Em nosso estudo, as lesões traumáticas esofágicas causadas pelo DDE-InCor foram todas de baixo risco, o que foi considerado seguro. Dentre elas, a mais avançada foi uma pequena úlcera superficial, com 2 mm de diâmetro. Outro estudo experimental, que testou o Esosure® em três cães e seis porcos submetidos à ablação por RF no átrio esquerdo, encontrou equimose serosa em um porco e em um cão, sem perfuração ou abrasão (54).

Por outro lado, observamos um evento adverso muito grave em um dos 20 experimentos, no qual houve perfuração do divertículo faríngeo pelo DDE-InCor, provocando um falso trajeto no mediastino posterior, só percebido durante a visualização do deslocador fora do lúmen esofágico, ao nível do terço cranial do esôfago suíno. Esse evento, em um cenário clínico, poderia ter tido importantes implicações, devido à gravidade da lesão. Apesar de essa complicação ter ocorrido fora do protocolo do estudo, ela não pode ser considerada irrelevante, pois cenários reais também se mostram passíveis de imprevistos. Entretanto, é um alerta para que o protocolo seja respeitado ao máximo, pois mudança de tempos ou má execução das etapas podem levar a um dano importante.

Três porcos apresentaram apenas clivagem subepitelial, em relação ao estudo histopatológico; entretanto, o real significado dessa alteração é questionável, pois, apesar de a termos classificado como lesão, não descartamos a possibilidade de ser um artefato. Suspeitamos que a clivagem subepitelial também pudesse estar relacionada à preparação do esôfago após a fixação com formaldeído, uma vez que, para abrir a luz esofágica e expor a mucosa à inspeção, as bordas eram tracionadas para transformar um órgão cilíndrico — endurecido pela fixação — em uma superfície plana. Isso pode ter gerado separação entre as camadas do esôfago fixado. Também sabemos que os hematomas discretos encontrados na adventícia podem ter sido potencializados pelo fato de o suíno estar sob anticoagulação plena com TCA superior a 300 segundos. Entretanto, mesmo no modelo humano, é inevitável a manipulação com TCA maior que 300 segundos, pois seu uso se dá durante a ablação. O risco pode ser minimizado se a primeira introdução do DDE-InCor no esôfago for realizada antes de atingir esse nível de anticoagulação.

Consideramos que o DDE-InCor é seguro, mas o uso correto desse mecanismo é essencial para a sua segurança. Pode haver lesões aceitáveis, como as encontradas no nosso trabalho — ou mesmo em trabalhos em humanos, usando outros dispositivos —, principalmente no trajeto de inserção da cavidade oral até o esôfago. Isso foi demonstrado pelos traumas nas estruturas faríngeas e no esôfago superior, que ocorreram em estudos com modelos humanos (33-36).

As medianas de deslocamento das bordas arrastadas foram de 13 mm e 16 mm, o que pode ser considerado satisfatório no modelo suíno, ao considerar que

um deslocamento esofágico garantindo uma distância entre a borda arrastada e a linha de ablação na PPAE maior que 20 mm é eficiente para diminuir a incidência de aquecimento esofágico (35, 36). Estudo pré-clínico do Esosure® em porcos e cães encontrou média de deslocamento esofágico de 10 mm para ambos os lados (54). Em nosso experimento, o deslocamento para a direita foi maior que o deslocamento para a esquerda, o que pode ser explicado pela presença da aorta descendente, que fica à esquerda do esôfago retrocardíaco. Além disso, as bordas empurradas se deslocaram mais do que as bordas arrastadas, devido à elasticidade do tecido esofágico, como esperado.

Não encontramos aumento da temperatura esofágica durante a aplicação de RF em nosso estudo, o que coaduna com a ausência de contato entre AE e esôfago, cuja distância encontrada girou em torno de 29 mm no modelo suíno, como demonstrado pela atriografia e pelo esofagograma em incidência lateral. Diferentemente, no modelo humano, mesmo após afastamento com o deslocador, um pequeno percentual dos pacientes ainda apresenta aquecimento esofágico durante a aplicação de RF, cuja frequência é inversamente proporcional ao grau de deslocamento (35, 36). Poder-se-ia questionar o melhor posicionamento do termômetro esofágico nesse modelo, uma vez que o polo único encontra-se na borda empurrada, longe do local de ablação.

5.4 Limitações

O modelo suíno é um substituto imperfeito para o modelo humano, pois observamos várias diferenças anatômicas, como a distância entre o esôfago e o átrio esquerdo. No entanto, o modelo animal permite o estudo anatomopatológico dos tecidos após exposição a um deslocador esofágico.

Outro ponto importante no modelo suíno está relacionado ao peso dos porcos utilizados neste estudo, semelhante ao de uma criança humana. O tronco e o coração dos porcos têm peso mais compatível em relação a um adulto humano, diferentemente do que ocorre em relação aos membros, já que as patas do porco são mais leves, em termos proporcionais, quando comparados ao peso dos membros do corpo humano.

Outra limitação foi a ausência de endoscopia digestiva alta em suínos antes do experimento, o que poderia ter identificado lesões pépticas pré-existentes, como a úlcera encontrada em um dos suínos. Também tivemos incerteza sobre o significado clínico da clivagem subepitelial, pois pode ter sido um artefato induzido pela manipulação do esôfago fixado em formaldeído, ao inspecionar a mucosa.

Neste estudo, a distância entre a linha de ablação e as bordas esofágicas obtidas no sistema de mapa 3D não foi uma variável confiável para determinar se houve um deslocamento eficiente, devido à maior distância basal do esôfago à PPAE no modelo suíno e pela limitação da diferença de impedâncias entre as estruturas, o que torna a mensuração incerta.

5.5 Perspectivas

Atualmente, ensaios clínicos que estão testando a técnica de ablação por campo elétrico pulsado contam com expectativa alta por parte da comunidade de eletrofisiologistas, pois ela tem seletividade de lesão nos cardiomiócitos e não foi associada a danos colaterais em modelos animais (55) e em humanos (56). Essa tecnologia pode representar uma mudança de paradigma, nos próximos anos. Embora resultados parciais do ECLIPSE-AF Trial tenham descrito uma incidência de 4% de lesões esofágicas superficiais identificadas por endoscopia após ablação por campo elétrico pulsado, isso ocorreu em pacientes que receberam um dispositivo de temperatura esofágica reprocessado — o que pode ser um possível fator traumático (57).

Talvez toda a produção científica para os dispositivos deslocadores esofágicos se torne obsoleta, em um futuro próximo, caso a ablação por campo elétrico pulsado se mostre superior e substitua as técnicas que usamos atualmente. Apesar disso, as informações obtidas em nosso estudo reforçam o conhecimento sobre a estratégia de proteção esofágica com os deslocadores e trazem dados de patologia a respeito de sua segurança, uma vez que o problema das LTE ainda não está resolvido com as fontes de energia que usamos hoje, como a ablação por RF e a crioablação.

A partir dos dados deste trabalho, o DDE-InCor pode ser utilizado em um estudo clínico, para testar a sua eficiência. Serão necessárias algumas adaptações

ao tamanho humano, possivelmente, com mais de um tamanho, adequado ao paciente. Além disso, a equipe que produziu o dispositivo necessitaria fazer uma revisão para discutir as melhorias a serem feitas no protótipo utilizado, como também para estudar as questões de viabilidade, risco biológico, reuso e protocolo de limpeza do dispositivo para uso em humanos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

O uso de um dispositivo deslocador esofágico pré-moldado de nitinol (DDE-InCor) sob protocolo rígido em um modelo suíno foi seguro, pois esteve associado apenas a lesões traumáticas de baixo risco e aceitáveis do esôfago. No entanto, a manipulação incorreta do dispositivo foi associada a uma complicação grave — a perfuração do divertículo faríngeo —, o que alerta para a necessidade de realizar corretamente essa técnica. O DDE-InCor foi considerado eficiente no deslocamento esofágico suíno.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020.
3. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2017;14(10):e275-e444.
4. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311(7):692-700.
5. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(2):215-21.
6. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007;4(10):1265-71.
7. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(1):32-8.

8. Muthalaly RG, John RM, Schaeffer B, Tanigawa S, Nakamura T, Kapur S, et al. Temporal trends in safety and complication rates of catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(6):854-60.
9. Kapur S, Barbhैया C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-55.
10. Ghia KK, Chugh A, Good E, Pelosi F, Jongnarangsin K, Bogun F, et al. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2009;24(1):33-6.
11. Martinek M, Meyer C, Hassanein S, Aichinger J, Bencsik G, Schoefl R, et al. Identification of a high-risk population for esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: procedural and anatomical considerations. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(9):1224-30.
12. Han HC, Ha FJ, Sanders P, Spencer R, Teh AW, O'Donnell D, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(11).
13. Barbhैया CR, Kumar S, Guo Y, Zhong J, John RM, Tedrow UB, et al. Global Survey of Esophageal Injury in Atrial Fibrillation Ablation: Characteristics and Outcomes of Esophageal Perforation and Fistula. *JACC Clinical electrophysiology*. 2016;2(2):143-50.
14. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(9):1014-9.
15. Medeiros De Vasconcelos JT, Filho SdSG, Atié J, Maciel W, De Souza OF, Saad EB, et al. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the risk still persists. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016.
16. Ha FJ, Han HC, Sanders P, Teh AW, O'Donnell D, Farouque O, et al. Prevalence and prevention of oesophageal injury during atrial fibrillation ablation: a

systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2019;21(1):80-90.

17. Halbfass P, Pavlov B, Muller P, Nentwich K, Sonne K, Barth S, et al. Progression From Esophageal Thermal Asymptomatic Lesion to Perforation Complicating Atrial Fibrillation Ablation: A Single-Center Registry. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(8).

18. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, Dar T, Paleti S, Parikh V, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2019;16(2):204-12.

19. Martinek M, Bencsik G, Aichinger J, Hassanein S, Schoefl R, Kuchinka P, et al. Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(7):726-33.

20. Aupperle H, Doll N, Walther T, Kornherr P, Ullmann C, Schoon HA, et al. Ablation of atrial fibrillation and esophageal injury: effects of energy source and ablation technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(6):1549-54.

21. Perzanowski C, Teplitsky L, Hranitzky PM, Bahnson TD. Real-time monitoring of luminal esophageal temperature during left atrial radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: observations about esophageal heating during ablation at the pulmonary vein ostia and posterior left atrium. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(2):166-70.

22. Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, Aichinger J, Schoefl R, Bachl A, et al. Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(10):1457-62.

23. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(8):960-2.

24. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22):2724-6.
25. Schoene K, Arya A, Grashoff F, Knopp H, Weber A, Lerche M, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2020;22(10):1487-94.
26. Zellerhoff S, Lenze F, Eckardt L. Prophylactic proton pump inhibition after atrial fibrillation ablation: is there any evidence? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(9):1219-21.
27. Montoya MM, Mickelsen S, Clark B, Arnold M, Hanks J, Sauter E, et al. Protecting the esophagus from thermal injury during radiofrequency ablation with an esophageal cooling device. *Journal of atrial fibrillation*. 2019;11(5):2110.
28. de Oliveira BD, Oyama H, Hardy CA, de Melo SL, Pisani CF, Chokr MO, et al. Comparative study of strategies to prevent esophageal and periesophageal injury during atrial fibrillation ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(4):924-33.
29. Leung LW, Gallagher MM, Santangeli P, Tschabrunn C, Guerra JM, Campos B, et al. Esophageal cooling for protection during left atrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2019.
30. Vassallo F, Cunha C, Serpa E, Meigre LL, Carloni H, Simoes A, Jr., et al. Comparison of high-power short-duration (HPSD) ablation of atrial fibrillation using a contact force-sensing catheter and conventional technique: Initial results. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019;30(10):1877-83.
31. Herweg B, Johnson N, Postler G, Curtis AB, Barold SS, Ilercil A. Mechanical esophageal deflection during ablation of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(9):957-61.
32. Chugh A, Rubenstein J, Good E, Ebinger M, Jongnarangsin K, Fortino J, et al. Mechanical displacement of the esophagus in patients undergoing left atrial

ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(3):319-22.

33. Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, Patel KK, Coffey JO, Fischer A, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(2):147-54.

34. Mateos JC, Mateos EI, Pena TG, Lobo TJ, Mateos JC, Vargas RN, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation--prospective study of 704 cases. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015;30(2):139-47.

35. Palaniswamy C, Koruth JS, Mittnacht AJ, Miller MA, Choudry S, Bhardwaj R, et al. The Extent of Mechanical Esophageal Deviation to Avoid Esophageal Heating During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(10):1146-54.

36. Bhardwaj R, Naniwadekar A, Whang W, Mittnacht AJ, Palaniswamy C, Koruth JS, et al. Esophageal Deviation During Atrial Fibrillation Ablation: Clinical Experience With a Dedicated Esophageal Balloon Retractor. *JACC Clinical electrophysiology*. 2018;4(8):1020-30.

37. Parikh V, Swarup V, Hantla J, Vuddanda V, Dar T, Yarlagadda B, et al. Feasibility, safety, and efficacy of a novel preshaped nitinol esophageal deviator to successfully deflect the esophagus and ablate left atrium without esophageal temperature rise during atrial fibrillation ablation: The DEFLECT GUT study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2018;15(9):1321-7.

38. Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2107-10.

39. Braden K, Urma D. Esophagus-anatomy and development. *GI Motility online*. 2006.

40. Mashimo H, Goyal RK. Physiology of esophageal motility. *GI Motility online*. 2006.

41. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(10):1400-5.

42. Daoud EG, Hummel JD, Houmsse M, Hart DT, Weiss R, Liu Z, et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008;5(7):975-80.
43. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Han J, Good E, et al. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation*. 2004;110(24):3655-60.
44. Jang SW, Kwon BJ, Choi MS, Kim DB, Shin WS, Cho EJ, et al. Computed tomographic analysis of the esophagus, left atrium, and pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2011;32(1):1-6.
45. Maeda S, Iesaka Y, Uno K, Otomo K, Nagata Y, Suzuki K, et al. Complex anatomy surrounding the left atrial posterior wall: analysis with 3D computed tomography. *Heart and vessels*. 2012;27(1):58-64.
46. Shuraih M, Frederick M, Shivkumar K, Buch E. Strategies to prevent esophageal injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2012:719-26.
47. Kanjwal K, Yeasting R, Maloney JD, 3rd, Baptista C, Elsamaloty H, Sheikh M, et al. Retro-cardiac esophageal mobility and deflection to prevent thermal injury during atrial fibrillation ablation: an anatomic feasibility study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2011;30(1):45-53.
48. McCrackin MA, Swindle MM. *Gastrointestinal Procedures*. 2016. In: *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques* [Internet]. Boca Raton: CRC Press. 3rd ed. [105-34].
49. Banks WJ. Digestive system. In: Banks WJ, editor. *Applied Veterinary Histology*. 2nd Revised edition edition ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1981. p. 373-423.
50. Diretriz Brasileira Para O Cuidado E A Utilização De Animais Para Fins Científicos E Didáticos - DBCA, (2013).
51. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;37(2):165-9.

-
52. Genta RM, Spechler SJ, Kielhorn AF. The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2011;24(1):10-7.
53. Aguinaga L, Palazzo A, Bravo A, Lizarraga G, Sandoval D, Figueroa E, et al. Esophageal deviation with vacuum suction and mechanical deflection during ablation of atrial fibrillation: First in man evaluation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2021;32(1):67-70.
54. Wang S, Matthew JS, Lehmann I, Atsushi S, Rettmann ME, Viker KB, et al. The Feasibility and Safety of a Novel Displacement Device in Protecting the Esophagus during Radiofrequency Ablation of Left Atrial Targets. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2017;14. No 5(May Supplement S514–S563):S532-S3.
55. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, et al. Pulsed Field Ablation Versus Radiofrequency Ablation: Esophageal Injury in a Novel Porcine Model. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2020;13(3):e008303.
56. Yavin H, Brem E, Zilberman I, Shapira-Daniels A, Datta K, Govari A, et al. Circular Multielectrode Pulsed Field Ablation Catheter Lasso Pulsed Field Ablation: Lesion Characteristics, Durability, and Effect on Neighboring Structures. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2021;14(2):e009229.
57. Anic A. Safety and feasibility study of pulsed field ablation with the centauri system for patients with atrial fibrillation. EHRA Congress. 2021:<https://esc365.escardio.org/presentation/232070?resource=slide>.