

**GERMANO EMÍLIO CONCEIÇÃO SOUZA**

**Avaliação do bloqueio simpático cervico-  
torácico esquerdo por clipagem em portadores  
de insuficiência cardíaca sistólica sintomática  
com terapia medicamentosa otimizada**

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. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo  
2010

## ***DEDICATÓRIA***

Aos pacientes do ambulatório de insuficiência cardíaca e transplante do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, meio e finalidade do presente estudo. Sua bondade e amizade tornaram este projeto factível.

A Deus, que me deu tudo que um homem pode sonhar: uma família maravilhosa, amigos, saúde e coragem!

À minha amada esposa Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo. Exemplo de caráter, seriedade e determinação. Companheira, sempre esteve ao meu lado, fossem momentos tristes ou alegres como este!

À minha amada filha Manuela Pessoa de Melo Souza. O maior presente que Deus me deu! Agora tudo começa a fazer sentido...

Aos meus amados pais, João Emílio de Oliveira Souza e Maria de Lourdes Conceição Souza, exemplos de médicos e de seres humanos. Minha referência de família, valores éticos, assertividade e perseverança.

Às minhas queridas irmãs Marília e Júlia. Que grande responsabilidade ser um primogênito com duas irmãs como vocês: brilhantes no que fazem, donas de fortíssimos valores morais e, principalmente, tão

generosas em demonstrar sempre tanto amor e respeito por mim. Muito obrigado!

A todos os meus Professores desde o jardim de infância até o presente momento. Cada um deles é um pouco cúmplice desta Tese.

# ***AGRADECIMENTOS***

### **Fonte Financiadora**

CAPES – Através da verba PROAP pudemos realizar parte dos exames complementares utilizados nesta Tese.

Ao Professor Dr. Edimar Alcides Bocchi, meu professor, orientador e amigo. Incansável. Obstinado. Perseverante. Sérico. Como um verdadeiro pesquisador deve ser!

Ao Professor Dr. José Antonio Franchi Ramires, meu professor e amigo. A sua paciência, sabedoria e o seu altruísmo são sua maior marca. Nossa família lhe será eternamente grata!

Ao Professor Dr. Paulo Manuel Pêgo Fernandes, co-idealizador desta Tese e responsável pelas intervenções cirúrgicas deste trabalho.

Ao Professor Dr. Fernando Bacal, co-idealizador desta Tese e colega da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor-HCFMUSP.

Ao Professor Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira, por sua valiosa contribuição do planejamento inicial da Tese à análise dos dados.

À Enfermeira Dra. Fátima das Dores Cruz, responsável pela coleta de dados do questionário de qualidade de vida empregado nesta Tese. Incansável.

A Professora Dra. Célia Maria Cássaro Strunz que abriu as portas do Laboratório de Análises clínicas do InCor para a execução dos exames laboratoriais desta Tese.

Ao amigo Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, que contribuiu imensamente na realização dos ecocardiogramas desta Tese.

Ao Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães, responsável pela avaliação ergoespirométrica e pelo teste de caminhada de 6 minutos dos pacientes. Um grande amigo sempre disponível para dirimir minhas dúvidas.

Aos colegas e amigos da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Minha gratidão aos que contribuíram de forma direta ou indireta para esta Tese:

Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, Prof. Dr. Fernando Bacal, Dr. Paulo Roberto Chizzola, Dr. Victor Sarli Issa, Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira, Dr. Jefferson Luis Vieira, Dra. Monica Samuel Ávila, Dr. Sandrigo Mangini, Dra. Fabiana Goulart Marcondes Braga, Dr. Guilherme Veiga Guimarães, Vitor Oliveira Carvalho, Enfermeira Fátima das Dores Cruz, Sra. Maria Cecília Alves Lima e Sra. Maria de Lourdes Ribeiro.



A todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Cristina de Lourdes da Silva Cardoso, Marilza Aparecida de Farias, Marli Rafael Souza Cruz, Maria Eliza Pinheiro Aquino, Cláudia Regina Conceição e Dra. Alessandra Roggerio.

À amiga Profa. Dra. Fernanda Consolim-Colombo e suas colaboradoras Enfa. Grazia Guerra e Fta. Suellen Borile responsáveis pela execução e auxílio na análise dos dados dos exames de barorreflexo nesta Tese.

À Dra. Maria Clementina Pinto Giorgi, e seus colaboradores, principalmente ao Sr. Rodrigo, responsáveis pela realização dos exames de Medicina Nuclear nestes pacientes.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Rondon e toda a sua equipe, em especial ao amigo Daniel Gonzalez pela realização dos exames de microneurografia nos pacientes desta Tese.

Ao Professor Dr. Cesar José Grupi e seus colegas do setor de eletrocardiografia dinâmica do InCor, especialmente ao Sr. Carlos Forte e a Sra. Adenilza Maria Nunes Varjão Gruber pelo auxílio na realização e interpretação dos exames de Holter desta Tese.

Esta 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. Serviço 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. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

# ***SUMÁRIO***

# SUMÁRIO

## Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

## Lista de figuras

## Lista de tabelas

## Resumo

## Summary

1	Introdução.....	2
2	Objetivos.....	9
3	Casuística e Métodos.....	11
3.1	Descrição do Estudo.....	11
3.2	Seleção de Pacientes.....	12
3.2.1	Critérios de inclusão.....	12
3.2.2	Critérios de exclusão.....	12
3.3	Amostra e randomização.....	14
3.4	Critérios de interrupção do estudo.....	15
3.5	Procedimento e Avaliação Intra-operatória.....	16
3.6	Métodos de Avaliação Pré e Pós-operatória – Cronograma.....	20
3.7	Desfechos.....	27
3.7.1	Desfecho primário.....	27
3.7.2	Desfecho secundário.....	27
3.8	Análise estatística.....	28
4	Resultados.....	31
4.1	Exequibilidade e segurança.....	31
4.1.1	Resultados do Perioperatório.....	34
5	Discussão.....	42
6	Conclusões.....	51
7	Anexos.....	54
8	Referências.....	60

***LISTAS***

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>AM</b>	amplitude modulada
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>BB</b>	betabloqueadores
<b>BNP</b>	peptídeo Natriurético do tipo B
<b>BPM</b>	batimentos por minuto
<b>BSCT</b>	bloqueio simpático cérvico-torácico
<b>CA</b>	Califórnia
<b>CAPPesq</b>	Comissão de Auxílio à Pesquisa
<b>CDI</b>	cardioversor-desfibrilador implantável
<b>DDVE</b>	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
<b>DPOC</b>	doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>ECG</b>	eletrocardiograma
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FC</b>	freqüência cardíaca
<b>FEVD</b>	fração de ejeção do ventrículo direito
<b>FEVE</b>	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>G1</b>	grupo tratamento cirúrgico
<b>G2</b>	grupo tratamento clínico
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>IC</b>	Índice cardíaco
<b>ICS</b>	insuficiência cardíaca
<b>IECA</b>	inibidor da enzima conversora da angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>InCor</b>	Instituto do Coração
<b>LF/HF</b>	baixa freqüência/alta freqüência
<b>MIBG</b>	cintilografia miocárdica com <sup>123</sup> I Metaiodobenzilguanidina
<b>MLWHFQ</b>	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
<b>ns</b>	não significativo
<b>NYHA</b>	New York Heart Association

<b>PAD</b>	pressão arterial diastólica
<b>PAS</b>	pressão arterial sistólica
<b>PCP</b>	pressão capilar pulmonar
<b>RM</b>	revascularização miocárdica
<b>SDNN</b>	desvio padrão de todos os intervalos R-R
<b>SNS</b>	sistema nervoso simpático
<b>SRAA</b>	sistema renina-angiotensina -aldosterona
<b>SvO2</b>	saturação de oxigênio venosa central mista
<b>TV</b>	Taquicardia ventricular
<b>UTI</b>	unidade de terapia intensiva
<b>VO2</b>	consumo de oxigênio
<b>WI</b>	Winsconsin

## FIGURAS

- Figura 1** – Representação esquemática do posicionamento do paciente e das incisões pleurais para bloqueio simpático videotoracoscópico na insuficiência cardíaca sistólica..... 17
- Figura 2** – Representação esquemática da clipagem dupla do gânglio estrelado e do espaço interespinhal entre T3-T4 em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica..... 18
- Figura 3** – Perfil do estudo..... 32
- Figura 4** – Variação do escore Minnesota Living With Heart Failure Score em pacientes submetidos a bloqueio simpático cervico-torácico esquerdo por ANOVA de duplo fator, confirmado pelo teste de Bonferroni..... 38
- Figura 5** – Variação de parâmetros ecocardiográficos esquerdo por ANOVA de duplo fator, confirmado pelo teste de Bonferroni. Valores expressos em médias  $\pm$  intervalo de confiança (95%)..... 40



## TABELAS

<b>Tabela 1</b> –	Sumário dos critérios de inclusão e exclusão do estudo...	13
<b>Tabela 2</b> –	Características gerais dos grupos na randomização.....	33
<b>Tabela 3</b> –	Dados exploratórios em pacientes submetidos a BSCT esquerdo em médias $\pm$ intervalo de confiança 95%.....	37
<b>Tabela 4</b> –	Parâmetros hemodinâmicos invasivos obtidos antes e após o bloqueio simpático cérvico-torácico esquerdo por clipagem em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.....	58

## ***RESUMO***

Conceição-Souza GE. *Avaliação do bloqueio simpático cervico-torácico esquerdo por clipagem em portadores de insuficiência cardíaca sistólica sintomática com terapia medicamentosa otimizada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 67p.

FUNDAMENTO: A modulação adicional do sistema nervoso simpático em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (ICS) sob tratamento clínico otimizado pode ser benéfica. Objetivo: Avaliar a exequibilidade e segurança do BSCTE em pacientes com ICS sintomática, refratária ao tratamento farmacológico incluindo beta-bloqueadores (BB). Secundariamente, avaliamos os seus efeitos no sistema cardiovascular tanto no perioperatório quanto após seis meses de seguimento. MÉTODOS: Ensaio clínico com duplo sorteio com "concealed allocation". Pacientes com ICS e Fração de ejeção do VE (FEVE) = 40%, CF da NYHA II ou III, ritmo sinusal e FC > 65 bpm a despeito do uso adequado de BB foram incluídos. Pacientes com cardiomiopatia chagásica, congênita, valvar e com marcapasso ou comorbidades graves foram excluídos. A cada três pacientes incluídos, era realizado um duplo sorteio com um paciente alocado no grupo controle (G1) e dois pacientes no grupo tratamento (G2). O procedimento consistia em videotoracoscopia esquerda, em posição semi-sentada, com intubação seletiva e sob anestesia geral, com controle de parâmetros hemodinâmicos invasivos nas 24h em UTI. Feita clipagem do 1/3 inferior do gânglio estrelado e do espaço inter-espinhal entre T3 e T4 esquerdos. Critérios previamente estabelecidos de interrupção do estudo e remoção dos clips por via toracoscópica eram morte ou piora grave dos sintomas de IC atribuíveis ao procedimento. Em todos os pacientes, era realizada avaliação clínica, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), ecocardiográfica, com Holter de 24h, teste ergoespirométrico, teste de caminhada de 6 minutos, teste de barorreflexo, microneurografia, cintilografia com <sup>123</sup>I-metaiodobenzilganidina(MIBG) e ventriculografia radioisotópica(Gated) antes e seis meses após o sorteio.

Análise estatística: teste exato de Fischer para proporções; teste t de student não-pareado para variáveis contínuas normais; ANOVA duplo fator quando aplicável. p significativo se  $< 0,05$ . RESULTADOS: Entre dezembro 2006 e junho de 2010, 15 pacientes foram consecutivamente selecionados (G1=5 e G2=10). Características de base semelhantes. Não houve eventos adversos no perioperatório. Dois pacientes no G1 foram a óbito e outro paciente evoluiu em choque cardiogênico ao longo do seguimento. No G2, 2 pacientes evoluíram para óbito não atribuível ao procedimento. Houve melhora, no G2, nos seguintes parâmetros: FEVE ( $25\pm 6.6$  vs  $33\pm 5.2$ ,  $p=0.03$ ); teste de caminhada de 6 min ( $167\pm 35$  vs  $198\pm 47$ ),  $p=0.02$ ); Holter 24h- FC média ( $77\pm 5$  vs  $72\pm 4$ ,  $p=0.0003$ ); score do MLHFQ ( $48\pm 10$  vs  $40\pm 14$ ,  $p=0.01$ ). Não houve mudança nos seguintes parâmetros: relação coração/mediastino tardia pelo MIBG, diâmetro diastólico final do VE, FEVE pelo Gated, atividade simpática periférica, parâmetros do barorreflexo, pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), níveis de BNP e SDNN no Holter. CONCLUSÕES: O BSCTE é factível e parece ser seguro em pacientes com ICS sintomáticos em tratamento clínico otimizado. Os seus efeitos benéficos explorados neste estudo necessitam de um ensaio clínico randomizado de maior porte para sua confirmação.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Sistema nervoso simpático 3. Receptores beta-adrenérgicos 4. Disfunção ventricular esquerda 5. Simpatectomia

## ***SUMMARY***

Conceição-Souza GE. *Left sympathetic surgical blockade in systolic heart failure patients with optimal medical therapy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 67p.

**BACKGROUND:** Sympathetic nervous system modulation is the cornerstone treatment for systolic heart failure (SHF). We sought to evaluate the feasibility, safety and potential beneficial effects of additional surgical sympathetic blockade in SHF patients. **METHODS:** In this prospective randomised controlled trial, inclusion criteria were: NYHA functional class II or III, left ventricular ejection fraction (LVEF) = 40%, sinus rhythm and resting heart rate >65 bpm, despite optimal medical therapy (MT). Fifteen patients were randomly assigned in a 1:2 basis either to MT alone or MT plus surgical treatment (ST). ST consisted of left lower 1/3 stellar ganglion and T3-T4 thoracic interspinal space videothoracoscopic clipping. Primary endpoints were feasibility and safety. Secondary endpoints were changes in clinical status, exercise capacity, quality of life, LVEF and remodeling by echocardiography and heart rate before and after 6 months of randomisation. **RESULTS:** 10 patients underwent ST and there were no adverse events attributable to surgery. ST improved: LVEF ( $25\pm 6.6$  vs  $33\pm 5.2$ ,  $p=0.03$ ); 6-min walking distance in meters ( $167\pm 35$  vs  $198\pm 47$ ),  $p=0.02$ ); 24h-Holter mean HR ( $77\pm 5$  vs  $72\pm 4$ ,  $p=0.0003$ ); MLHFQ score ( $48\pm 10$  vs  $40\pm 14$ ,  $p=0.01$ ). 123I-MIBG radionuclide scan heart/mediastinum ratio, LV end diastolic diameter, sympathetic peripheral nerve activity, peak VO<sub>2</sub>, LVEF by Gated, serum BNP levels and 24h Holter NN standard deviation were unchanged. Two patients died at each group. Clinical status improvement was only observed at ST. **CONCLUSIONS:** ST was feasible and safe in SHF patients. Its beneficial effects warrant the development of a larger randomized trial.

Descriptors: 1. Heart failure 2. Sympathetic nervous system 3. Receptors, adrenergic, beta 4. Ventricular dysfunction, left 5. Sympathectomy

# ***1 INTRODUÇÃO***

---

A ativação do sistema nervoso simpático, que pode ser medida pela elevação dos níveis plasmáticos<sup>1</sup> e miocárdicos<sup>2</sup> de norepinefrina, é um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca sistólica (ICS)<sup>3</sup>, juntamente com a ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)<sup>4</sup>. Aquela ativação, inicialmente benéfica do ponto de vista hemodinâmico, a médio prazo leva a efeitos adversos no sistema cardiovascular<sup>5</sup>. A longa exposição do coração a níveis elevados de norepinefrina pode, além de causar aumento de pré-carga (através da retenção de sódio e água) e pós-carga (pelo aumento do stress de parede ventricular esquerda e vasoconstricção periférica), levar a má regulação dos receptores beta-adrenérgicos no miocárdio,<sup>6,7</sup> induzindo lesão miocárdica direta<sup>8</sup>, hipertrofia cardíaca<sup>9</sup>, alterações na sua expressão gênica,<sup>10,11</sup> stress oxidativo,<sup>12</sup> isquemia miocárdica,<sup>13</sup> arritmias cardíacas<sup>14</sup> e apoptose de miócitos<sup>15</sup>.

Diversos estudos clínicos multicêntricos têm demonstrado que o emprego de alguns tipos específicos de betabloqueadores (BB) no tratamento da ICS no seu estágio C (pacientes com cardiopatia estrutural que apresentam ou já apresentaram sintomas de ICS) pode proporcionar melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo, tendo impacto extremamente significativo na sobrevivência destes pacientes<sup>16,43</sup>. Ao lado da redução da mortalidade, tem sido também observada significativa



melhora clínica, com redução da necessidade de hospitalizações durante o tratamento. É importante ressaltar, no entanto, que os melhores resultados são obtidos empregando-se doses elevadas, adequadas para a obtenção de um bloqueio efetivo da atividade simpática<sup>17</sup>. Nesse contexto, os BB geralmente têm sido bem tolerados, inclusive entre pacientes em classe funcional III ou IV<sup>18</sup>. Ainda, à luz do conhecimento atual, uma vez iniciado o uso de beta-bloqueadores para portadores de ICS, o tratamento deve continuar por tempo indeterminado, já que não foi documentada a segurança da sua suspensão, mesmo em pacientes que evoluem com "remodelamento reverso", ou seja, redução dos diâmetros cavitários após o tratamento e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>19</sup>.

A intolerância ao uso desse tipo de fármaco, que pode ser caracterizada por hipotensão, tonturas, bradicardia, bronco-espasmo ou piora da insuficiência cardíaca, geralmente ocorre no início do tratamento, configurando-se uma limitação ao seu uso em cerca de 20% dos casos, em casuísticas mais recentes<sup>20</sup>.

Com o sucesso terapêutico dos beta-bloqueadores, vários investigadores também têm testado a possibilidade do uso de agentes simpatolíticos com o objetivo de se obter um bloqueio mais efetivo sobre a atividade do sistema nervoso simpático. O emprego de agentes como a moxonidina, no entanto, pode levar à elevação dos índices de mortalidade, sugerindo que a ativação do sistema nervoso simpático em pacientes portadores de ICS possa ter um papel misto, tanto adaptativo como de

desadaptação, dependendo do grau de ativação basal do sistema e da extensão do de suas fibras nervosas<sup>21</sup>.

Com base nestas observações, tem sido sugerido que futuras estratégias terapêuticas baseadas no uso de mecanismos simpatolíticos nestes pacientes devem visar à redução da estimulação adrenérgica, preservando parcialmente a integridade da função simpática nas placas nervosas terminais.

O bloqueio simpático cérvico-torácico (BSCT) por termocoagulação ou secção nervosa tem sido realizado para tratamento de diversas enfermidades, incluindo a hiperhidrose essencial,<sup>22,23</sup> síndrome de Raynaud,<sup>24</sup> síndromes dolorosas das extremidades superiores<sup>25</sup> angina intratável<sup>26</sup> e síndrome do Q-T longo<sup>27</sup>. Dentre estas, a hiperhidrose essencial tem sido a principal indicação para este procedimento cirúrgico, cujo emprego foi amplamente difundido a partir do desenvolvimento tecnológico da cirurgia minimamente invasiva do tórax. Este desenvolvimento foi responsável pela significativa diminuição dos índices de complicações deste procedimento, em especial da síndrome de Horner, que atualmente é descrita em menos de 1% dos pacientes<sup>28</sup>.

Uma possível desvantagem deste tipo de procedimento é a sua irreversibilidade. A condução nervosa simpática dificilmente se restabelece após simpatectomia ou simpaticotomia e os pacientes, mesmo em pequeno número, podem apresentar efeitos adversos como sudorese compensatória, por vezes gravemente limitante<sup>29</sup>. Buscando um procedimento potencialmente reversível, provou-se que a condução nervosa poderia ser

interrompida sem a necessidade de transsecção do nervo, apenas comprimindo-o com uma força equivalente a 44g de peso ou mais<sup>30</sup>. *Clips* endoscópicos exercem uma força equivalente a cerca de 150g, portanto capazes de bloquear a condução nervosa. Assim, foi desenvolvida a técnica de clipagem endoscópica da cadeia simpática cuja eficácia para as indicações habituais de BSCT já está bem estabelecida<sup>31</sup>. Recentemente, o restabelecimento da função simpática após retirada dos clips pela mesma via tem sido documentada<sup>32</sup>.

No BSCT bilateral para hiperhidrose, com termo-coagulação dos gânglios da cadeia para-vertebral, ocorrem alterações no controle autonômico relacionado a estes gânglios e, conseqüentemente, alterações cardíacas semelhantes às obtidas com o emprego de drogas simpatolíticas. A diminuição do tônus simpático pode ser observada principalmente pela queda da frequência cardíaca, pelo aumento da variabilidade da frequência cardíaca e pela diminuição do período de dispersão do intervalo Q-T<sup>33</sup>. Enquanto os efeitos mais significativos sobre a estimulação simpática do coração parecem estar relacionados ao gânglio estrelado e à cadeia simpática esquerda, existem evidências clínicas e experimentais de que o BSCT da cadeia direita pode levar a alguns efeitos adversos. Estes efeitos incluem o aumento das arritmias cardíacas de origem ventricular e a vasodilatação periférica mais intensa<sup>34</sup>.

Já o BSCT da cadeia esquerda, em especial do gânglio estrelado, tem sido realizado com sucesso no tratamento de pacientes portadores de síndrome do Q-T longo, prevenindo a ocorrência de síncope, de arritmias

---

---

ventriculares sustentadas e de morte súbita<sup>35</sup>. Esse procedimento é realizado principalmente em pacientes com contra-indicações para terapêutica com BB, usualmente por intolerância ao seu uso, ou quando não há resposta efetiva no controle da resposta autonômica do coração apesar deste uso. Nesses pacientes, a destruição específica da ação do sistema simpático esquerdo sobre o coração, preservando as outras vias autonômicas, reduz a liberação de norepinefrina no miocárdio ventricular, levando a conseqüente redução de eventos cardiovasculares adversos.

Concomitante ao exposto acima foi publicado um estudo<sup>36</sup> que mostrou, pela primeira vez, que o bloqueio simpático torácico epidural cardíaco pode ter efeito benéfico na função diastólica e na fração de ejeção de pacientes com cardiomiopatia dilatada avançada, com FEVE <35%. Foram 39 pacientes consecutivamente selecionados, em uso de tratamento padrão para ICS que foram randomizados em dois grupos: um controle com 16 pacientes e um grupo intervenção com 23 pacientes, submetido a bloqueio simpático epidural em T3-T4 ou T4-T5 além do tratamento padrão para ICS, inclusive com BB. Parâmetros ecocardiográficos foram avaliados antes do procedimento e após 1 mês do mesmo. Um estudo anterior a este contemplava o uso de bloqueio simpático epidural intermitente em portadores de ICS grave, porém com o intuito de avaliar o seu efeito em angina refratária (apenas existia um subgrupo de pacientes com ICS)<sup>37</sup>.

Recentemente, estudos que contemplam o uso de novos fármacos na ICS têm objetivado redução adicional da frequência cardíaca naqueles

indivíduos que, apesar de tratamento com doses adequadas de BB, ainda mantêm-se não beta-bloqueados em repouso<sup>38</sup>.

Novas estratégias para modulação do sistema nervoso simpático e redução da frequência cardíaca (FC) em pacientes com ICS sintomáticos apesar do uso adequado de terapia farmacológica com BB pode tornar-se uma nova fronteira na investigação do tratamento destes pacientes.

Com base nesses fatos, o BSCT esquerdo por clipagem pode representar uma potencial estratégia terapêutica capaz de trazer algum benefício para pacientes portadores de ICS. A diminuição dos níveis de norepinefrina no miocárdio ventricular e da frequência cardíaca são alvos desejáveis nesses pacientes, representando um mecanismo importante para tentar-se amenizar diversos efeitos deletérios do processo de remodelamento ventricular. Paralelamente, a redução da atividade simpática na gênese de arritmias ventriculares também é um aspecto de grande relevância clínica, uma vez que elas representam uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes. Esses efeitos podem levar a melhora clínica e funcional dos pacientes, sem os efeitos colaterais potencialmente causados pelo bloqueio completo da ação do sistema nervoso simpático. Ainda, a opção pela técnica por clipagem, em vez da técnica por termo-coagulação, confere reversibilidade ao procedimento caso efeitos deletérios sejam porventura detectados precocemente.

## ***2 OBJETIVO***

---

---

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a exeqüibilidade e segurança do BSCT esquerdo em pacientes portadores de ICS sintomática na vigência de tratamento clínico otimizado guiado por diretrizes que persistiam com freqüência cardíaca elevada em repouso.

Secundariamente, planejamos estudar os efeitos de curto e de médio prazo deste procedimento sobre o sistema cardiovascular destes pacientes.

## ***3 CASUÍSTICA E MÉTODOS***

---

---



### 3.1 Descrição do estudo

Ensaio clínico randomizado, unicêntrico, com grupo controle paralelo em pacientes portadores de ICS sintomática. Entre dezembro de 2006 e junho de 2010 foram incluídos, consecutivamente, pacientes portadores de ICS, a partir do ambulatório de insuficiência cardíaca e transplante do InCor - HCFMUSP.

Os pacientes foram submetidos a randomização para um grupo controle ou para cirurgia minimamente invasiva de bloqueio simpático por clipagem do gânglio estrelado e da cadeia torácica simpática esquerda (T3-T4) por videotoracoscopia sob anestesia geral. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínico-laboratoriais, exames de imagem e hemodinâmicas durante o período pré-operatório, intraoperatório e no seguimento pós-operatório de curto (intrahospitalar) e médio prazo (após o 6º mês da cirurgia ou da randomização). O grupo controle foi paralelo e alocado através de randomização por sorteio duplo. O primeiro paciente foi randomizado em 11 de dezembro de 2006 e o último paciente em 11 de novembro de 2009. O estudo foi concluído, após a última consulta ambulatorial dos últimos três pacientes randomizados, o que ocorreu entre 01 de maio de 2010 e 30 de junho de 2010.

---

---

## 3.2 Seleção de Pacientes

### 3.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada, evoluindo com sintomas de insuficiência cardíaca de classe funcional II e III, segundo critérios da *New York Heart Association*, (NYHA) matriculados no ambulatório da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor - HCFMUSP.

Os pacientes estavam sob tratamento clínico otimizado, na ausência de betabloqueadores (BB) por intolerância clínica definida por tentativa infrutífera de introdução de pelo menos 2 BB diferentes em diferentes ocasiões (carvedilol, metoprolol ou bisoprolol). Alternativamente, foram incluídos pacientes resistentes ao uso de BB, ou seja, em uso de betabloqueadores em doses preconizadas pelas diretrizes nacionais e internacionais que, no entanto, mantinham FC > 65 bpm ao ECG de repouso.

Todos apresentavam ritmo sinusal ao eletrocardiograma (ECG) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) = 40%, segundo o ecocardiograma pelo método de Simpson.

### 3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do protocolo, pacientes em classe funcional IV (NYHA) persistente, em choque cardiogênico, FC em repouso = 65bpm, pressão arterial sistólica (PAS) < 90mmHg, ou que apresentassem arritmias

ventriculares malignas (taquicardia ventricular sustentada por mais de 30 segundos ou com repercussão hemodinâmica grave) refratárias à terapêutica farmacológica convencional. Todas as eventuais exclusões foram obrigatoriamente declinadas.

Os critérios de inclusão e exclusão estão dispostos na Tabela 1.

**Tabela 1** – Sumário dos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

<b>Critérios de Inclusão:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência cardíaca sistólica FEVE =40% (ECO – Simpson)</li> <li>• Tempo de início dos sintomas &gt; 1mês</li> <li>• Classe funcional NYHA II ou III estável</li> <li>• FC (em ECG de repouso) &gt; 65 bpm apesar de uso de BB em doses preconizadas por diretrizes nacionais e internacionais ou não ter tolerado uso de BB (2 ou mais tentativas com BB diferentes).</li> </ul>
<b>Critérios de Exclusão:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe funcional inicial I ou IV persistente da NYHA</li> <li>• Choque cardiogênico</li> <li>• FC basal = 65 bpm (no ECG após 5 minutos de repouso)</li> <li>• PA sistólica &lt; 90 mmHg</li> <li>• Presença de TV sustentada (&gt; 30s) ou com repercussão hemodinâmica grave</li> <li>• Pacientes com perspectiva de tratamento por revascularização percutânea ou cirúrgica, troca valvar ou aneurismectomia</li> <li>• Comorbidade que impedisse a realização do procedimento</li> <li>• Presença de Marcapasso ou CDI</li> <li>• Cardiomiopatia valvar, chagásica ou congênita</li> <li>• Idade &lt; 18 ou &gt; 70 anos</li> <li>• Recusa do(a) paciente</li> <li>• Contra-indicação para realização de bloqueio simpático por clipagem por videotoracoscopia</li> <li>• Doença tireoidiana descompensada</li> <li>• Fibrilação ou flutter atrial como ritmo de base</li> </ul>

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; NYHA: New York Heart Association; FC: frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma; PA:

---

---

pressão arterial; BB: betabloqueador; TV: taquicardia ventricular; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável.

O estudo está em conformidade com os princípios expressos na Declaração de Helsinki. Os pacientes foram informados a respeito de todos os benefícios e complicações que poderiam decorrer do tratamento proposto. Foi assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração e pela Comissão de Auxílio à Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – HCFMUSP).

Este estudo está registrado sob o número: NCT01224899.

### **3.3 Amostra e randomização**

A amostra foi definida em 15 pacientes, sendo 10 pacientes no grupo intervenção. No grupo controle (paralelo), foram alocados 5 pacientes. Este número foi determinado por discussão ampla entre os investigadores principais e a Comissão Científica do InCor – HCFMUSP por tratar-se de projeto piloto inicial com esta intervenção neste contexto clínico. Desta forma, não havia qualquer parâmetro na literatura que permitisse um cálculo direcionado para a avaliação de desfechos clinicamente relevantes. Esta distribuição foi feita na forma de duplo sorteio aleatório, realizado em blocos de três pacientes já incluídos no protocolo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e com exames pré-operatórios já

realizados (vide abaixo). Destes três pacientes, dois eram alocados no grupo intervenção e um no grupo controle, através de vendamento da alocação (*concealed allocation*). Primeiro, um investigador independente sorteava a ordem da alocação com o auxílio de um sistema de computador para aleatorização e os alocava em três envelopes fechados, lacrados e opacos contendo, em cada um, o que seria feito com cada paciente – ou seja, em um dos envelopes existia uma designação “controle” e nos outros dois envelopes a designação “intervenção”. A ordem de sorteio era, então, anotada em planilha eletrônica (Excel®-Microsoft – Seattle-WA-USA). A seguir, eram sorteados envelopes preparados nas mesmas condições que o sorteio anterior, mas com as designações dos nomes dos pacientes. Cada paciente que era sorteado era alocado, na seqüência do sorteio, na planilha do Excel®.

### **3.4 Critérios de interrupção do estudo**

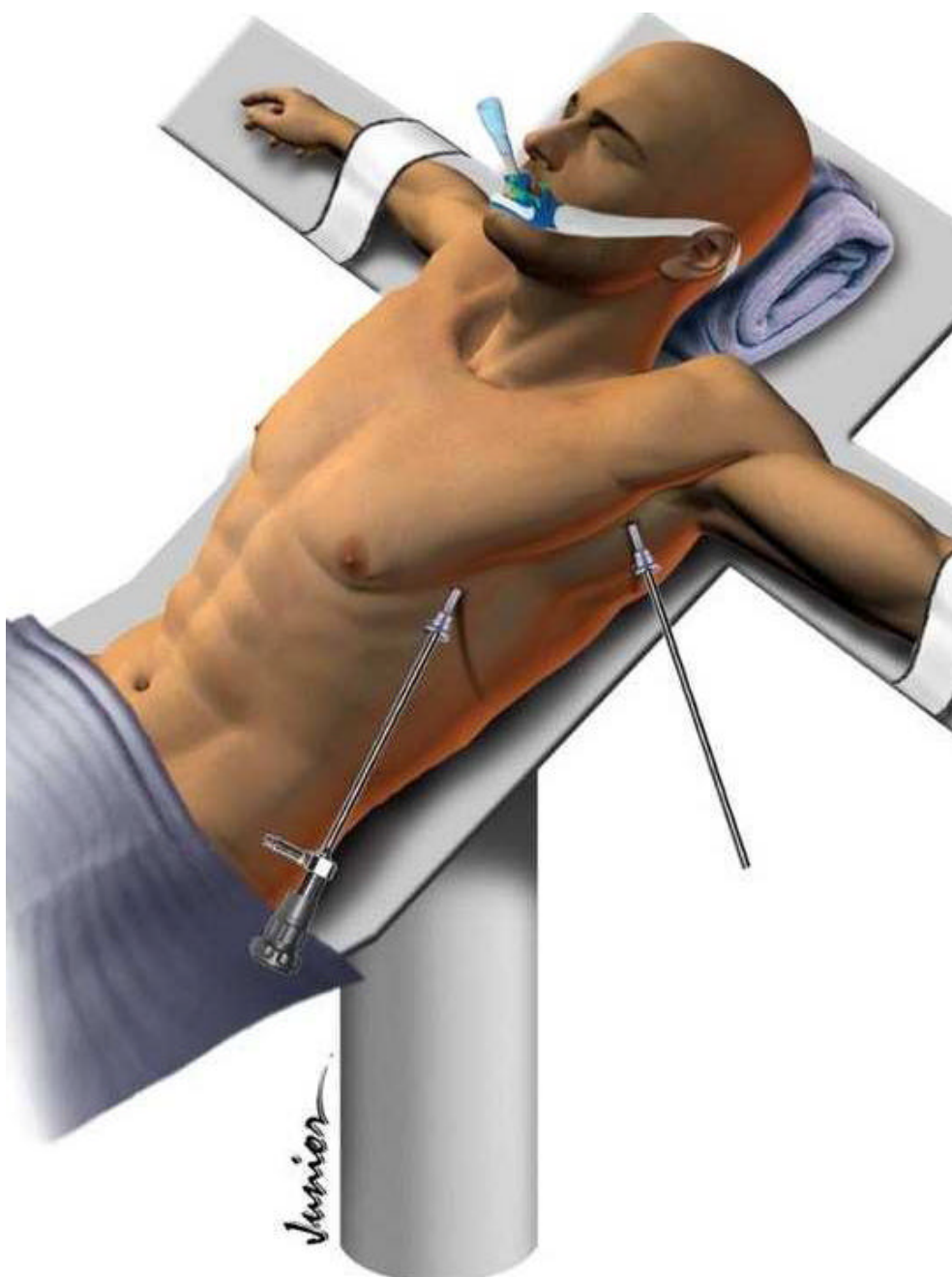
Os critérios de indicação de reversão do procedimento e interrupção do estudo foram:

1. Óbito diretamente atribuível ao procedimento
2. Complicação clínica grave, ocorrida durante a internação, atribuível diretamente ao procedimento, quais sejam:
  - a. Bradicardia grave necessitando de marcapasso temporário

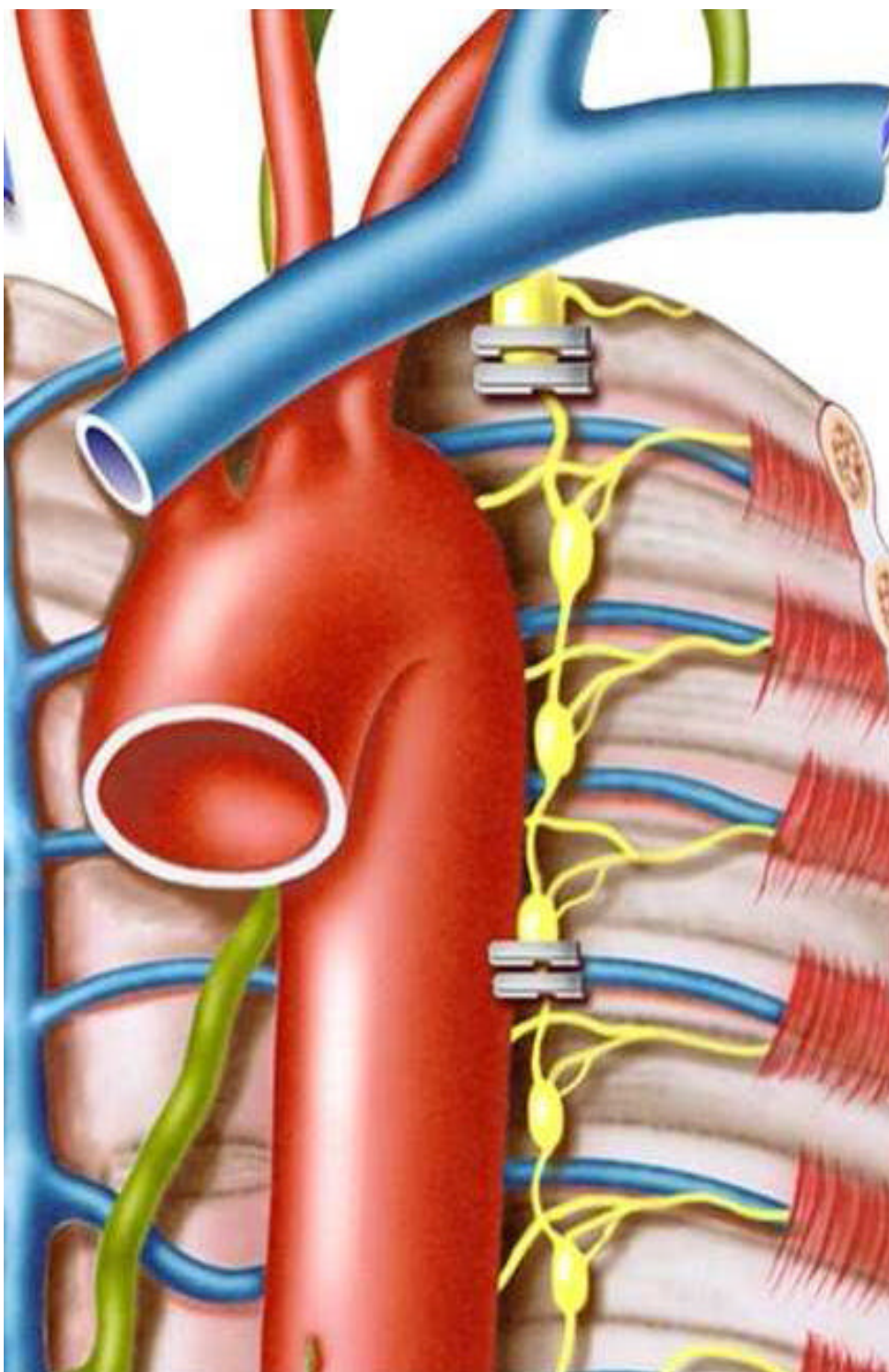
- b. Hipotensão refratária necessitando de suporte com drogas vasoativas
- c. Sudorese compensatória considerada insuportável pelo(a) paciente
- d. Piora clinicamente relevante da IC levando a descompensação
- e. Síndrome de Horner

### **3.5 Procedimento e Avaliação Intra-operatória**

A hospitalização eletiva para realização do BSCT era programada para a semana seguinte à randomização e ocorreu, no máximo 4 semanas após a randomização. O BSCT esquerdo foi realizado sob anestesia geral com propofol e intubação orotraqueal, fração inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) de 100%, por acesso vídeotoracoscópico. Foi realizada clipagem do 1/3 inferior do gânglio estrelado e da cadeia esquerda simpática esquerda em nível do espaço intercostal entre T3 e T4, segundo normatização do serviço de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração e sempre realizada pela mesma equipe cirúrgica. Os pacientes eram posicionados de maneira supina com os braços abduzidos (Figura 1).



**Figura 1** – Representação esquemática do posicionamento do paciente a das incisões pleurais para bloqueio simpático videotoracoscópico na insuficiência cardíaca sistólica.



**Figura 2** – Representação esquemática da clipagem dupla do gânglio estrelado e do espaço interespinal entre T3-T4 em pacientes co insuficiência cardíaca sistólica.



---

---

A monitorização intra-operatória consistia em eletrocardioscopia, da capnografia, do controle invasivo da pressão arterial sistêmica e das pressões em território pulmonar através da inserção de cateter de Swan-Ganz, com monitorização contínua do débito cardíaco e determinações intermitentes de gasometria arterial, gasometria e venosa central e lactato arterial. A avaliação da função ventricular através da ecocardiografia transesofágica intra-operatória foi encorajada, embora não fosse rotineira. A cavidade pleural era acessada através de 2 incisões de 1,0cm cada, no 5º espaço intercostal, onde era inserido um toracoscópio de 10 mm, 30 graus e pelo segundo orifício um introdutor de 10mm, sob visão toracoscópica na linha axilar média. A incisão no 5º espaço intercostal esquerdo foi realizada mais lateralmente do que a projeção da linha axilar anterior (Figura 1), devido ao risco de lesão cardíaca pela presença de cardiomegalia. A cadeia simpática esquerda era, então, identificada sob a pleura parietal. A pleura parietal era aberta, o gânglio estrelado era localizado no primeiro espaço intercostal. A extensão da clipagem incluía o 1/3 inferior do gânglio estrelado e o espaço intercostal entre T3 e T4. A porção cefálica do gânglio estrelado era poupada e o uso do eletrocautério era evitado ao máximo para evitar-se síndrome de Horner. O nervo era, então, duplamente clipado usando-se um clipador de 10mm (Ethicon, San Angelo, Texas) (Figura 2). Monitorização hemodinâmica invasiva estava disponível durante todo o processo. Após a aplicação do clip, 10 ml solução de bupivacaína a 0,25% era injetada ao longo da dissecação pleural para analgesia pós-operatória. Logo após, o pulmão esquerdo era reinflado sob visão direta e um dreno torácico pequeno

---

---

era posicionado no orifício superior para drenar todo o ar, evitando formação de pneumotórax. Este dreno era removido ao final da cirurgia. Os dois orifícios eram fechados primariamente com fios absorvíveis. Para maximizar a segurança, em caso de qualquer evento adverso como hipotensão ou bradicardia graves, broncoespasmo refratário, síndrome de Horner, ou qualquer tipo de complicação imediata possivelmente associada ao procedimento, estava prevista a remoção endoscópica imediata dos clips e suspensão do protocolo de pesquisa para deliberação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do nosso Hospital. Para isso, os pacientes permaneceram sob monitorização na Unidade de Terapia Intensiva –UTI - cirúrgica do Instituto do Coração do HCFMUSP. Receberam alta da UTI apenas após 24h de observação sem qualquer das complicações citadas acima, com alta hospitalar planejada para o segundo dia de pós-operatório.

### **3.6 Métodos de Avaliação Pré e Pós-operatória – Cronograma**

Após sua seleção, os pacientes tiveram consulta médica antes da randomização e no 1º, 3º e 6º mês após. O seu tratamento clínico estava de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais para tratamento da IC crônica tanto no início do estudo quanto ao longo do seguimento, com ênfase na manutenção das doses iniciais do BB, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e inibidores da aldosterona. Foram colhidas amostras de sangue periférico para realização de determinações basais de hemograma, uréia, creatinina, e peptídeo natriurético do tipo B (BNP), através de fracionamento e posterior congelamento de soro para

determinações *a posteriori*, tanto da fase pré-randomização quanto após o sexto mês. Desta forma, os pacientes foram avaliados no pré-operatório (no máximo 6 meses antes), e entre 6 e 9 meses após o procedimento, através dos seguintes exames:

- A. *Avaliação da qualidade de vida*
- B. Teste Cardiopulmonar de caminhada de 6 minutos
- C. *Ventriculografia radioisotópica com eritrócitos marcados in vivo*
- D. Ecocardiograma transtorácico bidimensional com doppler
- E. Teste de esforço cardiopulmonar (ergoespirometria)
- F. Holter (ECG dinâmico) de 24h
- G. Exames laboratoriais
- H. Barorreflexo
- I. Microneurografia
- J. Cintilografia miocárdica com <sup>123</sup>I Metaiodobenzilguanidina (MIBG)

A seguir descrevemos cada um destes exames em detalhes:

#### **A. Avaliação da Qualidade de Vida**

Foi utilizado o instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para insuficiência cardíaca, o Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) administrado pela técnica de entrevista direcionada. Tem por característica ser um instrumento que avalia a

---

---

qualidade de vida relacionada à saúde, por meio de entrevista individualizada com o paciente.

É composto de 21 questões sobre limitações físicas e emocionais associadas à doença. As alternativas são em escala que vai de 0 ( zero ) – não limitação - a 5 (cinco) – limitação máxima. Foi validado e traduzido para a língua portuguesa recentemente<sup>39</sup>.

Neste instrumento, a qualidade de vida pode ser estratificada em três componentes essenciais: a capacidade funcional, a percepção de sintomas e suas conseqüências. A capacidade funcional deve ser avaliada sob a luz de três aspectos: a habilidade de realizar tarefas da vida cotidiana, interações sociais, funções cognitivas, estado emocional e a condição econômica resultante. A percepção do indivíduo é tida como o valor atribuído e o julgamento dado a cada um dos componentes. São de especial valor, as percepções relacionadas ao estado de saúde global, de bem estar e satisfação com a vida. Os sintomas, sejam induzidos pelo tratamento ou causados pela doença, são componentes que podem influenciar o estado funcional e as percepções. O entrevistador, neste estudo, foi uma enfermeira especializada em IC e amplamente familiarizada com o método.

Dentre as 21 questões, numeradas de forma padronizada em uma sequência que vai de 1 a 21, obtém-se um escore de dimensão física, calculado como a soma de oito questões (as de número 2,3,4,5,6,7,12 e 13) que estão altamente relacionadas a dispnéia e fadiga. Similarmente, o escore da dimensão emocional é composto de cinco questões (de número 17,18,19, 20 e 21) também altamente interrelacionadas entre si. As demais

questões (de número 1, 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16), somadas às dimensões física e emocional, formam o escore total. A entrevista era aplicada em entrevista direta dentro de 5 a 10 minutos. No entanto, para garantir melhor compreensão por todos os participantes, cada questão foi lida e explicada pelo avaliador, tomando-se cuidado em evitar a indução de respostas, que eram registradas pelo avaliador. Para maior homogeneidade das respostas, os pacientes eram entrevistados isoladamente.

#### **B. Teste cardiopulmonar de caminhada de 6 minutos**

Os pacientes foram submetidos a teste cardiopulmonar de caminhada de 6 minutos utilizando escala de Borg, conduzido em esteira, com inclinação zero e com controle da velocidade pelo paciente, sendo que todos foram orientados, no decorrer do teste, a adequar a velocidade da caminhada entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo (entre 11 e 13 da escala de Borg). Foram padronizadas três frases de alerta para os pacientes ajustarem o ritmo entre 11 e 13: “se estiver fácil, aumente a velocidade”; “se estiver entre 11 e 13, mantenha a velocidade” e “se estiver acima de 13, diminua a velocidade”. As variáveis cardiopulmonares foram medidas durante o teste, considerando como valores máximos os obtidos das médias nos últimos 60 segundos. A distância percorrida durante os 6 minutos foi registrada pelo microprocessador do controle manual da esteira.

---

---

### **C. Ventriculografia radioisotópica com eritrócitos marcados in vivo**

Pra cada paciente foi administrado “*stannous pyrophosphate*” intravenoso. Vinte minutos mais tarde, uma segunda injeção intravenosa de <sup>99m</sup>Tc pertecnetato de sódio (925 MBq) foi administrada. A ventriculografia radioisotópica foi realizada em 40° na posição oblíqua anterior esquerda. Foi usada gama câmara (Lem Plus Siemens®) equipada com colimador de energia baixa. As imagens foram registradas dividindo-se cada ciclo cardíaco em 32 intervalos (frames) de tempos iguais, tomando por base o registro eletrocardiográfico.

Cada imagem foi adquirida até atingir 10 milhões de contagens (10.000K). As frações de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito foram calculadas usando-se um *software* padrão.

### **D. Ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler**

Foi realizado de acordo com a rotina do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ênfase foi dada à análise de parâmetros de função diastólica, sistólica (método de Simpson), contratilidade segmentar, valvopatias, trombose intracavitária e dimensões das câmaras cardíacas.

### **E. Teste de esforço cardiopulmonar máximo - Ergoespirometria**

Os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics,

---

---

Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado, pelo menos duas horas após refeição leve e orientados a evitar o consumo de bebidas contendo cafeína no dia do exame. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C).

Após dois minutos em repouso, na posição ereta, os pacientes foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispnéia ou fadiga. Durante o período inicial de repouso, de exercício e de recuperação, eram submetidos a monitoração contínua de ritmo cardíaco, ventilação pulmonar, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono no ar inspirado e expirado, e a medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica. O ritmo cardíaco foi monitorado continuamente através de 12 derivações (Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA). A ventilação e as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono foram medidas, respiração-a-respiração (SensorMedics, modelo Vmax 229, Yorba linda, CA, EUA). O consumo de oxigênio de pico (VO<sub>2</sub> pico) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício. A pressão arterial foi monitorada pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA), empregando-se transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA).

#### **F. Holter (ECG dinâmico ) de 24h**

Os pacientes foram informados da finalidade e duração do exame. Foram orientados a não desligarem o aparelho, realizarem as atividades cotidianas habituais, assim como anotar no diário os fatos pertinentes.

---

---

Os eletrodos foram posicionados de acordo com os padrões convencionais para obtenção de duas derivações bipolares (CM5 e CM1), revestidos com cloreto de prata, e instalados após o preparo da pele com discreta abrasão com lixa ultra-fina (nº 400).

Os registros de eletrocardiograma foram gravados em fita magnética cassete por 24 horas, por gravador portátil, com calibragem fixa de 10 mm para cada mV e registro de onda em AM.

Os registros foram analisados por *softwares* que permitiram a análise da variabilidade da frequência cardíaca na análise dos domínios do tempo e de frequência, após criteriosa revisão do registro do eletrocardiograma e eliminação de artefatos.

Na análise do domínio do tempo foram calculadas as seguintes medidas:

1- Desvio padrão de todos os intervalos R-R, expressos em milissegundos (SDNN).

2- Frequência cardíaca média durante todo o traçado

#### **G. Exames laboratoriais:**

- Hemograma e contagem de plaquetas: foram realizados no analisador de hematologia automatizado XT – 2000i. Este aparelho realiza a análise com base no método de detecção por resistência elétrica, método de focagem hidrodinâmica e método de citometria de fluxo utilizando laser semiconductor e método SLS – hemoglobina.



- BNP (Peptídeo Natriurético Tipo B): o método utilizado foi a quimioluminescência direta (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, EUA) com intervalo de referência de < 100 pg/mL.
- Creatinina sérica: a determinação quantitativa da creatinina no soro humano foi determinada pelo método CREA utilizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, USA). Intervalo de referência de 0,6 a 1,0 mg/dL.

### **3.7 Desfechos**

#### **3.7.1 Desfecho primário**

O desfecho primário deste estudo para avaliação de segurança foi morte no primeiro mês de seguimento ou morbidade grave, atribuíveis ao procedimento, de acordo com critérios previamente estabelecidos: choque cardiogênico, piora dos sintomas da ICS, síndrome de Horner, hipotensão ou bradiarritmias graves secundários ao procedimento.

#### **3.7.2 Desfecho secundário**

O desfecho secundário foi a avaliação de dados preliminares de eficácia através do exame clínico nas consultas ambulatoriais e pelos

exames complementares descritos no item 3.6. Para este fim, as variáveis analisadas neste estudo foram: mudanças na classe funcional (NYHA), capacidade de exercício medida pela distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (em metros) e pelo (consumo de oxigênio) VO<sub>2</sub> pico (ml/kg/min), escore de qualidade de vida pelo MLWHFQ, FEVE (%) e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) medidos pelo ecocardiograma, razão LF/HF (low frequency/high frequency) no teste de barorreflexo, razão coração/mediastino tardia no MIBG, atividade nervosa simpática muscular na microneurografia, nível sérico de BNP, SDNN e FC média medidos pelo Holter de 24h. Todos os parâmetros eram aferidos antes da randomização e após 6 meses de seguimento. Os investigadores eram responsáveis pelo desenho e pela condução do estudo. A comissão Científica do InCor foi informada de eventos adversos atribuíveis ou não ao procedimento, e deliberava sobre a interrupção ou continuidade do estudo. Outros eventos adversos de menor impacto também eram registrados nas consultas ambulatoriais.

### **3.8 Análise estatística**

Os resultados foram tabulados e analisados usando-se o *software Microsoft Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA)*. O *software* utilizado para análise estatística foi o GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc, EUA).

A amostra foi determinada em 10 pacientes destinados ao grupo intervenção (G1) e 5 pacientes alocados no grupo controle paralelo (G2).

Variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. As variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas, em médias mais o intervalo de confiança de 95% entre parênteses, na maior parte do texto. Quando indicado, em tabelas, algumas variáveis foram expressas em médias  $\pm$  desvio-padrão. Assumiu-se a premissa de que as variáveis numéricas analisadas eram de distribuição gaussiana. Comparações de variáveis antes e após o procedimento ou entre os diversos grupos foram realizados com uso do teste T de Student não pareado para estas variáveis contínuas paramétricas. O mesmo teste foi utilizado para comparação entre proporções.

Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) apresentaram-se inferiores a 0,05.

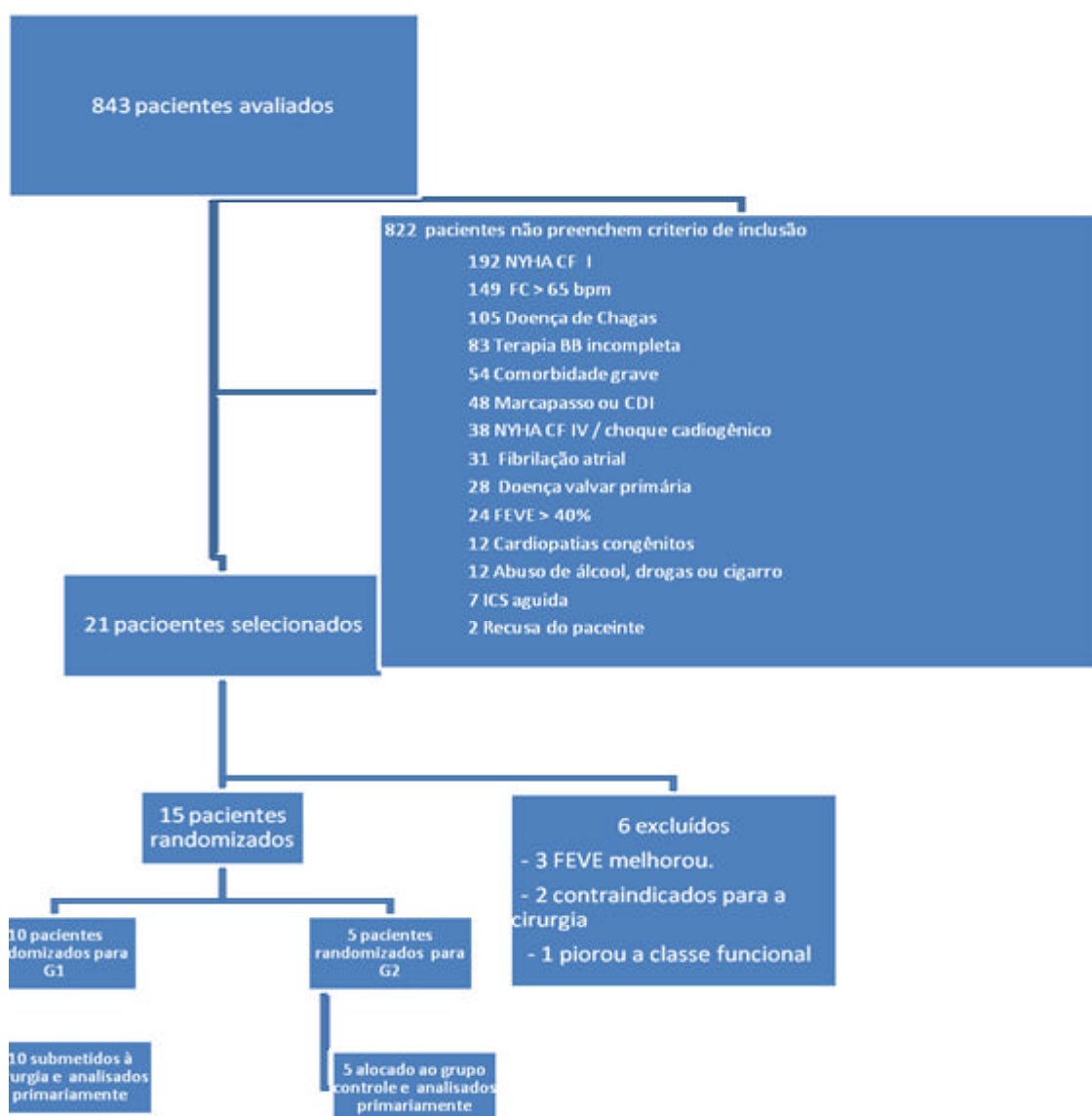
## ***4 RESULTADOS***

---

---

#### **4.1 Exequibilidade e segurança**

Um total de 843 pacientes foi avaliado para possível elegibilidade (Figura 3). Após aplicação dos critérios de exclusão, 21 pacientes foram considerados inicialmente elegíveis. Destes, dois tinham intolerância ao uso de BB por broncoespasmo e 19 mantinham FC > 65 bpm apesar do uso de doses de BB recomendadas nas diretrizes. Enquanto aguardavam a formação do bloco de três pacientes para a randomização, três pacientes foram excluídos por terem apresentado melhora da FEVE nos exames que antecederam a randomização; um paciente evoluiu com piora clínica para CF IV persistente, tendo sido alocado em fila para transplante cardíaco. Os dois pacientes considerados intolerantes a BB por broncoespasmo, apresentavam um grau de pneumopatia tão grave que, após reavaliação da equipe de pneumologia e de cirurgia torácica, foram considerados como contra-indicados para a randomização, pois os seus sintomas eram mais atribuíveis à pneumopatia de base do que pela cardiopatia e seriam considerados contra-indicados para o procedimento cirúrgico, caso fossem para este alocados.



**Figura 3** – Perfil do estudo

NYHA=New York Heart Association. CF= classe funcional. FC=frequência cardíaca. BB=beta-bloqueadores. CDI= cardioversor-desfibrilador implantável. FEVE= fração de ejeção no ventrículo esquerdo. ICS= insuficiência cardíaca sistólica. G1=grupo tratamento cirúrgico e G2= grupo tratamento clínico.

Portanto, 15 pacientes, todos tolerantes, porém resistentes a BB, foram submetidos à randomização tendo sido 10 pacientes alocados para o G1 e 5 pacientes para o G2. A exequibilidade foi estabelecida – todos os pacientes alocados no G1 foram operados com sucesso. Não houve desvios

de protocolo até o fim do estudo. Como houve 2 óbitos em cada grupo em diferentes momentos do seguimento, dados exploratórios completos foram obtidos em 8 pacientes do G1 e 3 pacientes do G2. Em um paciente adicional em cada grupo dados exploratórios incompletos puderam ser analisados, uma vez que ambos faleceram em torno do 6º mês de seguimento. O estudo foi concluído em 30 de junho de 2010. A mediana de duração do seguimento foi de 7.2 meses (variação 6-9 meses).

A descrição das características gerais de cada grupo está disposta na Tabela 2. Os grupos eram semelhantes quando do início do estudo.

**Tabela 2 – Características gerais dos grupos na randomização**

	<b>G1(n=10)</b>	<b>G2(n=5)</b>	<b>p</b>
<b>Características demográficas</b>			
Idade (anos)*	52,3 ± 5,96	46.2 ± 5,63	ns
Sexo masculino(%)	4(40)	2(40)	ns
Tabagismo atual	0	0	ns
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,46 ± 4,15	29,84 ± 4,40	ns
<b>Parâmetros cardíacos</b>			
DDVE (mm)	70,2±5,6	70,4±10,8	ns
FEVE (%)	25,3±6,6	22,6±7,0	ns
FC em repouso (bpm)	81,00(76,90– 85,10)	77,00 (66,48-87,52)	ns
PAS (mmHg)	105 ± 19,51	122,0 ± 15,17	ns
PAD (mmHg)	62 ± 10,41	79,8 ± 15,22	ns
<b>Anamnese</b>			
Etiologia			
Hipertensiva	5(50)	2(40)	ns
Isquêmica	5(50)	3(60)	ns
Obesidade	6(60)	2(40)	ns
Hipertensão	100	100	ns
DPOC	5(50)	2(40)	ns
Diabetes	4(40)	2(40)	ns
Infarto prévio	5(50)	3(60)	ns
RM	2(20)	0(0)	ns

<b>CF NYHA</b>			
II	3(30)	3(60)	ns
III	7(70)	2(40)	ns
<b>Tratamento</b>			
<b>randomização</b>			
Beta-bloqueador	10(100)	10(100)	ns
IECA ou BRA	10(100)	10(100)	ns
Espironolactona	10(100)	10(100)	ns
Diuréticos de alça	10(100)	10(100)	ns
Digital	10(100)	10(100)	ns
<b>Laboratório</b>			
Uréia (mg/dL)*	67,88 ± 45,49	36,00 ± 18,22	ns
Creatinina (mg/dL)*	1,36 ± 0,59	0,95 ± 0,21	ns
Hb (mg/dL)*	12,64 ± 1,68	14,83 ± 1,19	ns
BNP*	259,00 ± 288,07	476,50 ± 656,85	ns

Dados apresentados como número (%) ou média±intervalo de confiança 95%. G1=grupo tratamento; G2=grupo controle; IMC=índice de massa corpórea; DDVE=diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC=frequência cardíaca; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; RM=revascularização miocárdica; CF=classe funcional; NYHA=New York Heart Association; ECA enzima de conversão da angiotensina; BRA=bloqueador de receptor de angiotensina; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; ns=não significativo.

\*Valores expressos em média ± desvio-padrão.

#### 4.1.1 Resultados do perioperatório

Todos os pacientes alocados para tratamento cirúrgico foram operados pela mesma equipe. A duração média do procedimento foi de 48 (com desvio-padrão de 6,0) minutos, com uma variação de duração de 30 a 82 minutos. O tempo de internação (G1) foi de 2 dias para todos os pacientes, conforme previamente estabelecido. Não houve complicações perioperatórias. Não houve necessidade de reversão do procedimento no mesmo período, de acordo com critérios pré-especificados. Todos os pacientes operados foram monitorados com cateter de Swan-Ganz, dosagem de lactato e gasometria venosa e arterial seriadas durante a



cirurgia e nas primeiras 24h de pós-operatório em UTI. Os resultados encontram-se na Tabela 4 (em anexo).

Não houve qualquer evento adverso grave no perioperatório dos pacientes do G1 e nenhum dos critérios de interrupção do estudo ocorreram. O uso de drogas vasoativas foi feito de acordo com o julgamento do anestesiológico. Nenhum dos pacientes recebeu drogas vasoativas por mais de 24h no pós-operatório. Durante a monitorização hemodinâmica invasiva não houve impacto negativo imediato nos parâmetros macro e micro-hemodinâmicos de perfusão tecidual, assim como no débito cardíaco ou nas pressões de enchimento. Todos os pacientes tiveram alta da UTI no dia seguinte ao procedimento e tiveram alta hospitalar no segundo dia, conforme previsto.

Quanto aos efeitos da BSCT no desfecho primário, não houve morte no primeiro mês de seguimento após a cirurgia. Também, não houve desfechos de morbidade atribuíveis ao BSCT que motivassem interrupção do estudo, como choque cardiogênico, piora dos sintomas de IC, síndrome de Horner, hipotensão ou bradicardia graves. No entanto, durante o seguimento de 6 meses, dois pacientes do G1 foram a óbito subitamente, um por infarto agudo do miocárdio no 5º mês de seguimento e o outro por tromboembolismo venoso em torno do 6º mês do procedimento, quando ambos estavam em CF II. No grupo controle, também houve dois óbitos, uma no 4º mês de seguimento e outra no 6º mês ambas por piora progressiva da ICS. Como efeitos colaterais menores atribuíveis ao BSCT, 3 pacientes descreveram sudorese compensatória leve plantar ou torácica

---

---

contralateral e 6 pacientes referiram dor torácica necessitando de analgesia farmacológica; um deles, necessitou de opiáceos (codeína) por 2 semanas no pós-operatório até o controle total da dor torácica. Não houve quaisquer complicações adicionais.

Os efeitos observados na avaliação do desfecho secundário estão dispostos nas Figuras 4 e 5, bem como na Tabela 3. Foi observada melhora dos sintomas de ICS em sete pacientes dos oito pacientes que atingiram o fim do estudo no G1; destes, 5 estavam em CF I e 2 estavam em CF II. Apenas 1 paciente manteve-se em CF III. No G2, um paciente foi hospitalizado enquanto realizava os exames finais no sexto mês de seguimento, devido a choque cardiogênico e foi submetido a implante de balão intra-aórtico e listado para aguardar transplante cardíaco. Os dois pacientes restantes estavam em CF II após 6 meses de seguimento.

Além disso, comparando os dados basais com os dados de seguimento após 6 meses, observamos, no G1, redução do escore do MLWHFQ de  $48 \pm 11$  to  $40 \pm 14$  ( $p=0.01$ ), principalmente à custa de sua dimensão física (Figura 4); o DDVE manteve-se praticamente inalterado ( $70 \pm 5$  versus  $72 \pm 6$  mm,  $p=0.28$ ); a FEVE melhorou de  $25 \pm 6.6$  to  $33 \pm 5.2$  ( $p=0.03$ ) (Figura 5). A Tabela 2 mostra redução da FC média no Holter 24h e melhora na capacidade de exercício medida pelo teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença estatística entre os resultados do VO<sub>2</sub> pico pela ergoespirometria, SDNN do Holter, razão LF/HF no barorreflexo, níveis de BNP, atividade nervosa simpática muscular pela microneurografia, na FEVE pelo Gated e na razão coração/mediastino tardia no MIBG. No G2,

nenhum dos dados exploratórios acima mencionados apresentou melhor após 6 meses de seguimento, exceto o SDNN do Holter 24h. (Tabela 3).

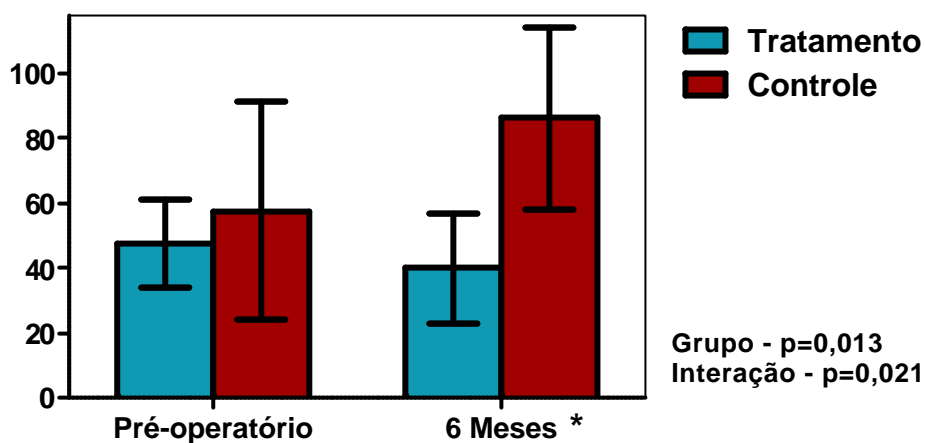
**Tabela 3** – Dados exploratórios em pacientes submetidos a BSCT esquerdo em médias  $\pm$  intervalo de confiança 95%.

	G2		G1		p
	Antes	6 meses	Antes	6 meses	
FC média -Holter 24h (bpm)**	86 $\pm$ 7,8	91 $\pm$ 8,2	77 $\pm$ 5,4	72 $\pm$ 3,6	p=0,0003**
Holter 24h - SDNN**	50,2 $\pm$ 32,3	90,5 $\pm$ 15,4	54 $\pm$ 17,9	74 $\pm$ 15,7	p=0,49**
Teste de caminhada 6-min. (m)*	146 $\pm$ 37	130 $\pm$ 25	167 $\pm$ 56	197 $\pm$ 71	p=0,02*
VO2 pico (ml/kg/min)*	15,2 $\pm$ 3,3	11,6 $\pm$ 3,2	14,9 $\pm$ 3,2	16,2 $\pm$ 3,1	p=0,17*
Razão LF/HF – Barorreflexo **	1,34 $\pm$ 0,42	1,72 $\pm$ 1,21	1,50 $\pm$ 1,07	1,34 $\pm$ 0,67	p=0,39**
BNP (ng/dL)*	308 $\pm$ 361	860 $\pm$ 1439	398 $\pm$ 448	419 $\pm$ 343	p=0,94*
Atividade nervosa simpática muscular (espículas/100 batimentos)*	54 $\pm$ 26	66 $\pm$ 18	72.0 $\pm$ 13	66 $\pm$ 14	p=0,45*
Razão coração/mediasti no tardia - MIBG	1,64 $\pm$ 0,4	1,46 $\pm$ 0,2	1,74 $\pm$ 0,2	1,57 $\pm$ 0.2	p=0,97**
FEVE Gated	21,0 $\pm$ 1,1	20,7 $\pm$ 4,3	25,0 $\pm$ 4,4	28,2 $\pm$ 6,7	P=0,47

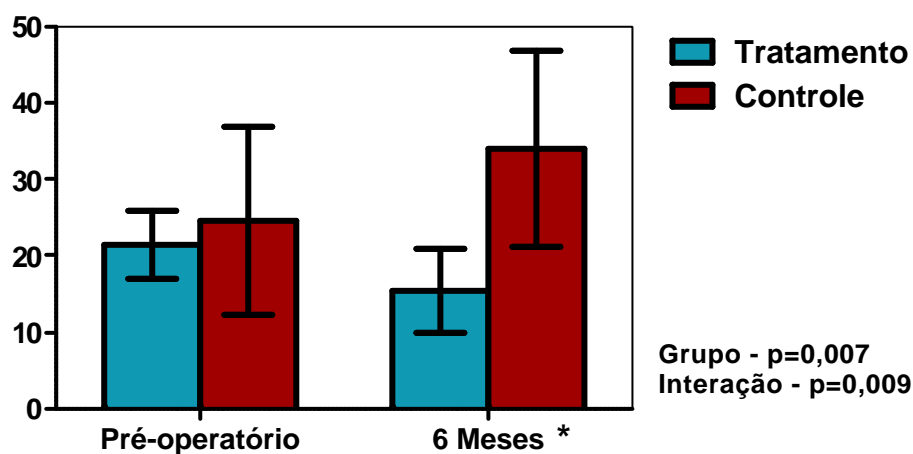
ANOVA=análise de variância; G2=grupo controle; G1=grupo tratamento cirúrgico; FC=frequência cardiac; SDNN=desvio-padrão dos intervalos RR no Holter 24h; VO2=consumo de oxigênio; LF/HF= razão baixa frequência/alta frequência no teste de barorreflexo; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP=peptídeo natriurético do tipo B; MIBG=<sup>123</sup>I-metaiodobenzilguanidina. \* Teste T de Student

não-pareado realizado apenas no G1 (comparação dos dados de antes versus 6 meses depois do procedimento) devido à insuficiência de dados no G2; \*\* ANOVA de duplo fator complementada pelo teste de Bonferroni entre ambos os grupos. , o que também impediu a realização de parte dos exames.

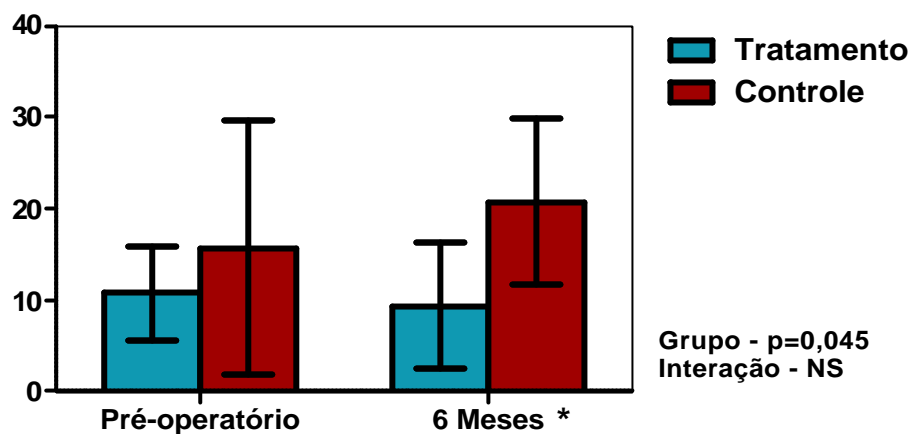
A



B

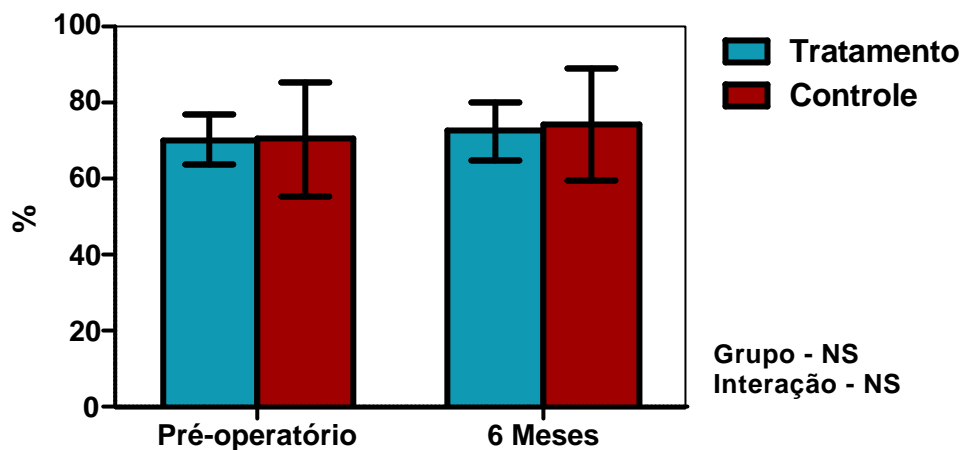


C

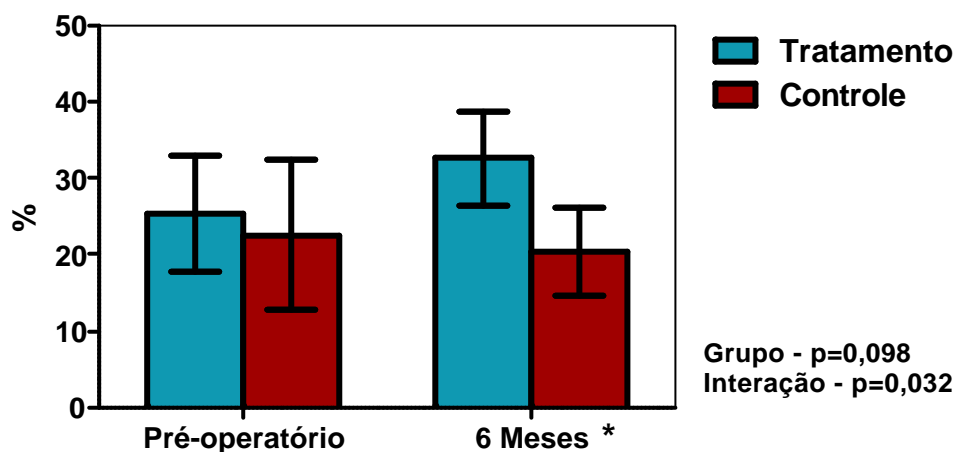


**Figura 4** – Variação do escore Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire score em pacientes submetidos a bloqueio simpático cervico-torácico esquerdo por ANOVA de duplo fator, confirmado pelo teste de Bonferroni. Valores expressos em médias ± intervalo de confiança (95%). **A:** Escore Total. **B:** Escore da dimensão emocional. **C:** Escore da dimensão física.

A



B



**Figura 5** – Variação de parâmetros ecocardiográficos esquerdo por ANOVA de duplo fator, confirmado pelo teste de Bonferroni. Valores expressos em médias  $\pm$  intervalo de confiança (95%). **A:** Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. **B:** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## ***5 DISCUSSÃO***

---

---

Este é o primeiro estudo a estabelecer a exequibilidade e segurança do bloqueio simpático cérvico-torácico esquerdo por clipagem em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica sob terapia clínica otimizada. Nossos resultados mostram que este procedimento cirúrgico é factível e parece ser seguro nestes pacientes, uma vez que não houve qualquer evento adverso grave atribuível ao BSCT durante o seguimento. A incidência de complicações menores também esteve dentro de uma faixa aceitável, em comparação com estudos prévios deste tipo de procedimento, porém em outros cenários clínicos<sup>40</sup>. Além disso, dados exploratórios deste estudo revelaram entre os pacientes submetidos ao BSCT esquerdo, melhora na classe funcional da NYHA, aumento da FEVE, aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6-minutos, redução do escore MLWHFQ, principalmente devido à sua dimensão física e redução da FC média medida pelo Holter 24h, após 6 meses do procedimento.

Procedimentos cirúrgicos anti-remodelamento têm sido propostos como alternativa ao transplante cardíaco no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, porém, sem sucesso.<sup>41,42</sup> Este estudo que avaliou o BSCT esquerdo por clipagem videotoracoscópica representa um novo racional para o tratamento cirúrgico da ICS. Achados de imagens em estudos com MIBG indicam que simpatectomia torácica alta bilateral suprime a ativação do SNS, à semelhança da terapia farmacológica com BB<sup>33</sup>



Redução na densidade da inervação simpática cardíaca medida pela tomografia por emissão de pósitrons 6-[18F] também foi documentada na simpatectomia bilateral, enquanto a simpatectomia unilateral à direita não parece promover esta modificação<sup>34</sup>. A redução da FC média entre os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico no nosso estudo é uma evidência da modulação simpática pelo BSCT esquerdo. O recentemente publicado estudo SHIFT<sup>48</sup> tem destacado a importância da redução da FC com a ivabradina, um inibidor seletivo do nó sinusal, para melhora de desfechos clinicamente relevantes com ICS e confirma o importante papel da frequência cardíaca na fisiopatologia desta síndrome. Isto abre uma nova perspectiva de tratamento, uma vez que a FC tem sido considerada fator de risco independente na ICS e que ela é, por si só, um potencial alvo terapêutico neste contexto clínico. Uma vantagem do nosso estudo é que todos os pacientes estavam em uso de doses máximas recomendadas de BB e mantiveram-se plenamente otimizados até o fim do estudo.

This opens a new perspective of treatment, once resting HR has been recognized as an independent risk factor for SHF patients<sup>46,47</sup> and that this is, itself a potential treatment target in this context.

A segurança observada em nosso estudo está em consonância com aquela observada em estudos prévios que avaliaram o BSCT esquerdo em outros contextos clínicos, como no tratamento da síndrome do QT longo e taquicardia ventricular catecolaminérgica.

The observed safety is in concordance with previous studies demonstrating successful left sympathetic blockade performed for treatment

of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.<sup>27,44</sup> Entretanto, o procedimento cirúrgico utilizado no nosso estudo tem a vantagem de oferecer uma modulação simpática reversível, através da técnica por clipagem, melhorando o perfil de segurança do estudo.

Os mecanismos pelos quais o BSCT esquerdo levou à melhora da FEVE, da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e à melhora na qualidade de vida medida pelo escore de MLWHFQ, persistem obscuros. Em teoria, diversos mecanismos poderiam ser propostos, dentre eles a redução observada na FC média. Resultados de diferentes estratégias terapêuticas para ICS como o estudo SHIFT<sup>48</sup>, uma análise multivariada do estudo CIBIS II<sup>52</sup>, um estudo baseado em diferentes frequências controladas por marcapasso,<sup>53</sup> uma meta-análise recente<sup>54</sup> e o uso de amiodarona<sup>58</sup> dão sustentabilidade a este conceito. No entanto, embora esta interpretação seja apropriada e potencialmente válida, tal associação não necessariamente é oriunda denexo causal. Mais recentemente, procedimentos cirúrgicos que visam estimulação do nervo vago em pacientes com ICS, causaram redução da FC, associada a melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida destes pacientes.<sup>49</sup>

A amostra reduzida limita sobremaneira a realização de inferências definitivas sobre desfechos de eficácia. Além disso, nosso estudo não fornece evidências acerca da extensão ideal de bloqueio simpático cirúrgico para que haja modulação do SNS, com ocorrência mínima de efeitos colaterais.

Outros autores, conforme mencionado acima, descreveram o uso de simpatectomia em pacientes com IC sistólica, tendo sido obtida melhora na função diastólica medida pelo ecocardiograma após 1 mês, em comparação a um grupo controle<sup>36</sup>. No entanto, nesta publicação, não foram especificados detalhes relacionados à segurança do uso da simpatectomia neste contexto clínico, nem foi fornecida descrição pormenorizada da técnica empregada.

Outro estudo avaliou o efeito de um bloqueio simpático para redução de angina refratária<sup>37</sup>. Naquele estudo havia um subgrupo de pacientes com disfunção sistólica do VE. No entanto ele não foi desenhado para estudar os efeitos em variáveis relacionadas à insuficiência cardíaca, e sim para avaliação do dítio da angina. Desta forma, abriu-se um precedente que sugeria segurança na execução de um bloqueio simpático adicional ao tratamento farmacológico nestes pacientes sem, no entanto, termos dados concretos sobre segurança, o que constituiu um racional para o desenho deste projeto.

Como os estudos mencionados utilizaram um bloqueio simpático através de bloqueio epidural torácico o presente estudo foi o primeiro desenhado para avaliar os efeitos de um bloqueio simpático cirúrgico em pacientes com ICS grave.

A FC em repouso é considerada fator de risco independente para piora progressiva do remodelamento ventricular<sup>50</sup>, bem como para eventos adversos em pacientes com ICS<sup>51</sup>. Este estudo selecionou um subgrupo de alto risco para morbimortalidade dentre os pacientes com ICS. Ocorreram,

proporcionalmente, mais óbitos no grupo controle do que no grupo intervenção. Além disso, um terceiro paciente do grupo controle encontrava-se em choque cardiogênico no sexto mês de seguimento em fila de transplante cardíaco. A descrição mais detalhada dos casos de óbito neste estudo encontram-se em Anexo.

Alguns efeitos do BSCT esquerdo por clipagem sobre o sistema cardiovascular destes pacientes também foram avaliados neste estudo. No que concerne aos resultados hemodinâmicos imediatos, observamos aumento significativo no índice cardíaco após o procedimento, enquanto não houve mudança significativa na PAM, SvO<sub>2</sub>, lactato ou na PCP. Na nossa interpretação, este dado pode representar não somente um efeito direto do BSCT esquerdo por clipagem, mas também pode refletir uma otimização terapêutica realizada no perioperatório destes pacientes. Apesar de termos utilizado as medidas hemodinâmicas e laboratoriais na ausência de drogas vasoativas, outras medidas podem ter influenciado estes resultados, como ajuste de volemia, redução ou suspensão temporária, no perioperatório de uma ou mais drogas que o paciente vinha usando por via oral, por exemplo, os BB. Outro fator que pode ter influenciado estas variáveis foi o efeito da anestesia geral, que promove vasodilatação periférica, com conseqüente aumento do índice cardíaco em pacientes com IC. O dado mais importante, no entanto, refere-se à segurança do procedimento já que, definitivamente, não houve qualquer efeito hemodinâmico adverso grave atribuível ao mesmo.

Os pacientes desta amostra referiram, no geral, melhora da CF da NYHA. Isto pode dever-se a um possível efeito placebo do procedimento, ou mesmo melhora à adesão da terapia não-farmacológica oriunda da inclusão no protocolo. Entretanto, todos os pacientes, incluindo-se o grupo controle receberam o mesmo tratamento e tiveram o mesmo acesso à unidade e à equipe responsável pela pesquisa, que se empenhou em administrar o melhor tratamento possível para os pacientes, independentemente do grupo alocado. Apesar deste esforço, o grupo controle não apresentou, em qualquer momento, melhora da CF. Entretanto, é reconhecido que dados relativos à CF são de cunho subjetivo e, por isso, passíveis de críticas.

No entanto, estes dados relacionados à CF estão em consonância com os dados obtidos pela avaliação da qualidade de vida pelo MLWHFQ, que mostrou melhora do seu escore total principalmente à custa de sua dimensão física (intimamente ligada à dispnéia e fadiga), com menor interferência na dimensão emocional.

Outro dado que reforça esta melhora da CF, diz respeito ao desempenho dos pacientes durante o teste de caminhada de 6 minutos. O aumento observado no VO<sub>2</sub> pico no teste não atingiu significância estatística.

Os resultados do ECO mostram, por sua vez, que apesar da manutenção dos diâmetros do VE após o procedimento, houve aumento da FEVE medida pelo método de Simpson após o procedimento, de forma significativa. O aumento na FEVE observado pelo *Gated Blood Pool* não foi significativo. O *Gated Blood Pool* é um instrumento mais preciso para a

análise de FEVE do que o ecocardiograma, que sofre um viés da variabilidade intra e inter-observador, própria do método ecocardiográfico.

Já os dados oriundos da análise do Holter de 24h, mostraram redução significativa da FC média e aumento não significativo da variabilidade da FC medida pelo SDNN.

Neste estudo analisamos, ainda, a atividade nervosa simpática muscular pela microneurografia cuja média subiu no grupo controle e caiu no grupo intervenção, embora não tenha sido significativo. Dados da cintilografia com o MIBG<sup>57</sup> mostraram redução da relação coração/mediastino em ambos os grupos após 6 meses de seguimento. Da mesma forma, a relação LF/HF no teste de barorreflexo tendeu a cair no grupo tratamento e a subir no grupo controle, sem significância estatística.

Isso pode indicar que a doença está progredindo de forma independente do tratamento, apesar da melhora de outros parâmetros. A variabilidade nesta resposta pode dever-se a cruzamento de fibras entre os dois lados, variações anatômicas que são muito freqüentes e a diferentes padrões de inervação cardíaca a partir das cadeias cervico-torácicas direita e esquerda<sup>34</sup>

#### Limitações do estudo

Algumas variáveis de grande interesse nesta exploração inicial do sistema cardiovascular deixaram de ser analisadas. Dentre as variáveis ecocardiográficas, não analisamos, por exemplo, a cavidade atrial esquerda,

as pressões pulmonares estimadas ou dados acerca da função diastólica destes pacientes, que foram alvo do estudo preliminar chinês<sup>36</sup>.

Outro dado não explorado nesta análise foi o efeito do procedimento na FC durante o exercício. Em pacientes com síndrome do QT longo, o bloqueio simpático esquerdo provocou redução no intervalo QT, bem como na incidência de eventos cardiovasculares adversos, principalmente no concernente a arritmias ventriculares e disparos de CD<sup>27</sup>. Este benefício ocorreu não somente por interferência do procedimento na FC, enquanto “gatilho” para um evento arritmico, mas também como modificador do substrato arritmogênico naqueles pacientes através da redução do intervalo QT. Em algumas casuísticas nesta síndrome, o BSCT esquerdo não modificou a FC basal mas reduziu eventos às custas de redução da FC máxima durante o esforço físico<sup>55</sup>.

Não foi realizado, de forma rotineira, um exame que certificasse, de forma imediata, a efetividade do BSCT esquerdo após a clipagem, embora muitos autores dispensem esta atitude diante de um procedimento vídeotoracoscópico. Medidas como a temperatura palmar, medidas de *spillover* de noradrenalina<sup>56</sup> ou a medida da pressão de pulso no membro superior ipsilateral ao bloqueio pode ser útil em futuros protocolos para dirimir esta dúvida.

Finalmente, entendemos que apenas com um ensaio clínico randomizado de longo prazo, com amostra mais robusta e voltado para desfechos clinicamente relevantes, obteremos respostas sobre a efetividade

do BSCT esquerdo por clipagem em pacientes com ICS. Caso haja benefícios com este procedimento, mantendo-se este perfil de segurança aqui apresentado, estaremos diante de uma nova estratégia terapêutica para a ICS. Caso contrário, ainda poder-se-á explorar a possibilidade de novos estudos com outras técnicas cirúrgicas de bloqueio simpático, como o bloqueio simpático bilateral.



## **6 CONCLUSÕES**

---

---

O BSCT esquerdo por clipagem é exeqüível e foi seguro nesta amostra de pacientes com ICS sob tratamento medicamentoso otimizado segundo diretrizes.

Dados exploratórios preliminares oriundos desta amostra sugerem que este procedimento pode vir a representar uma abordagem terapêutica alternativa para pacientes com ICS no futuro. No entanto, um ensaio clínico randomizado de grande porte é necessário para explorar sua potencial efetividade clínica.

## ***7 ANEXOS***

---

---

## **ANEXO I – Descrição dos casos de óbito durante o seguimento do estudo**

### **1. Descrição dos casos de óbito no grupo intervenção**

**Caso 1** – Paciente do sexo feminino de 53 anos, hipertensa e diabética com cardiomiopatia hipertensiva, coronárias previamente normais que vinha em CF III da NYHA antes da cirurgia. Tinha ecocardiograma que mostrava DDVE de 67mm e FEVE 19% (Simpson) sem alterações segmentares na contratilidade miocárdica. Após a cirurgia, evoluiu com dor torácica de leve intensidade que melhorava com analgésicos e sudorese compensatória discreta que não a impedia de realizar suas atividades habituais. Evoluiu com melhora para CF II da NYHA. Ecocardiograma realizado no 2º mês de pós-operatório revelava DDVE de 68mm, FEVE 28% (Simpson) sem alterações segmentares da contratilidade ou trombos intracavitários. No entanto, no 4º mês de pós-operatório deu entrada na emergência do InCor em choque cardiogênico associado a dispnéia refratário ao tratamento habitual em terapia intensiva. Após o óbito, foi realizada necrópsia que revelou infarto embólico para artéria descendente anterior como causa mortis provável.

**Caso 2** – Paciente do sexo masculino, 45 anos, hipertenso, com cardiomiopatia hipertensiva, coronárias angiograficamente normais, que

vinha em CF II antes da cirurgia. Ao ecocardiograma, apresentava DDVE de 80mm e FEVE de 12% (Simpson) com acinesia septal, anterior, segmento basal da parede inferior e hipocinesia das demais paredes. Achados de Doppler eram compatíveis com padrão restritivo com reversão após manobra de Valsalva e o VD tinha função sistólica preservada. Tinha insuficiência mitral acentuada e átrio esquerdo de 60mm. Após a cirurgia, evoluiu sem qualquer complicação. Referia melhora para CF I da NYHA, tendo retornado ao trabalho como mecânico de automóveis. Gated blood pool realizado no 2º mês de pós-operatório mostrou FEVE 21% e FEVD 52%. Ecocardiograma realizado no 6º mês de pós-operatório revelava DDVE de 91mm, diâmetro atrial esquerdo de 53mm, FEVE 17% (Simpson) sem alterações segmentares da contratilidade ou trombos intracavitários com função de VD preservada, além de insuficiência mitral discreta. No entanto, evoluiu com dispnéia súbita na semana seguinte, tendo realizado novo Gated Blood Pool com FEVE 21% e FEVD 21% não tendo procurado atendimento médico por dois dias, apesar dos sintomas recentes. No dia seguinte a este exame, deu entrada na emergência de outro serviço requerendo internação imediata em UTI em choque circulatório, com ritmo sinusal e sem evidências de infecção. Apresentava dispnéia em repouso com escarros hemoptóicos segundo familiares. Foi realizada nova cinecoronariografia que resultou normal e, antes de investigação diagnóstica adicional ou transferência para o InCor-HCFMUSP evoluiu para óbito. Não foi realizada necrópsia e o diagnóstico presumido foi de tromboembolismo venoso com embolia pulmonar.

## 2. Descrição dos casos de óbito no grupo controle

**Caso 1** – Paciente do sexo feminino, 41 anos, hipertensa obesa, com cardiomiopatia hipertensiva, coronárias previamente normais que vinha em CF III da NYHA antes da randomização. Seu ecocardiograma mostrava DDVE de 86mm e FEVE 16% (Simpson) sem alterações segmentares na contratilidade miocárdica. Função diastólica do VE normal e função sistólica do VD preservada. Insuficiência mitral discreta. O Gated Blood Pool pré randomização mostrava FEVE 23% e FEVD 50%. Após a randomização, evoluiu com manutenção da CF III da NYHA. Ecocardiograma do 6º mês pós-randomização mostrava DDVE de 80mm, FEVE 20% e insuficiência mitral acentuada. Gated Blood Pool mostrava FEVE 18% e FEVD de 55%. Entretanto, evoluiu, no 6º mês pós-randomização, com IC descompensada subitamente, tendo sido internada em outro serviço em insuficiência respiratória aguda. O diagnóstico diferencial principal era edema agudo dos pulmões ou tromboembolismo venoso. Antes da elucidação diagnóstica, a paciente evoluiu para óbito, não tendo sido possível a realização de necrópsia.

**Caso 2** – Paciente do sexo masculino, de 50 anos, hipertenso e diabético com cardiomiopatia isquêmica, cinecoronariografia triarterial em tratamento clínico, sem perspectivas de tratamento de revascularização miocárdica, sem angina, com dispnéia em CF III da NYHA, contraindicado para transplante por hipertensão pulmonar. Ecocardiograma mostrava DDVE de

66mm e FEVE 15% (Simpson) sem alterações segmentares na contratilidade miocárdica e com disfunção grave de VD, além de insuficiência mitral discreta. Evoluiu com manutenção da CF III da NYHA. Ecocardiograma realizado no 6º mês pós-randomização revelava DDVE de 85mm, FEVE 17% (Simpson) sem alterações segmentares da contratilidade ou trombos intracavitários e disfunção discreta do VD, além de insuficiência mitral discreta. No mês seguinte, o paciente evoluiu com morte súbita em casa, não tendo sido feita necrópsia.

## **ANEXO II - Dados hemodinâmicos invasivos do perioperatório imediato**

Dentre as variáveis hemodinâmicas analisadas no perioperatório, houve aumento do índice cardíaco após o BSCT esquerdo por clipagem de 2,19L/m<sup>2</sup> (1,76 – 2,62) para 3,56L/m<sup>2</sup> (2,74 – 4,37) com p=0,0002 (Figura 1). As medidas de FC, PAM e PCP não foram diferentes após o procedimento, bem como a dosagem do lactato arterial e da saturação venosa de oxigênio medida pela gasometria venosa mista, embora tenha havido uma tendência de aumento neste último parâmetro (Tabela 4).

**Tabela 4** – Parâmetros hemodinâmicos invasivos obtidos antes e após o bloqueio simpático cérico-torácico esquerdo por clipagem em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

Parâmetro	Antes	Depois	p
IC (L/m <sup>2</sup> )	2,19 (1,76-2,62)	3,55(2,74-4,37)	0,0002
PAM (mmHg)	71,90(65,80-78,00)	76,50(67,79-85,21)	ns
PCP (mmHg)	19,60(12,26-26,94)	17,70(13,08-22,32)	ns
Lactato (mg/dL)	11,90(10,10-13,70)	12,40(9,92-14,88)	ns
SvO <sub>2</sub> (%)	66,07(60,39-71,75)	72,32(64,19-80,45)	ns

IC=índice cardíaco;PAM=pressão arterial média;PCP:pressão capilar pulmonar;SvO<sub>2</sub>:saturação de oxigênio venosa central mista. As medidas estão expressas em média e intervalo de confiança de 95%; ns=não significativo



## **8 REFERÊNCIAS**

---

---

- 
- 
1. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73:615-21.
  2. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1257-63.
  3. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110(Suppl 7A):37S.
  4. McDonald KM, Rector T, Carlyle PF, Francis GS, Cohn JN. Angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-adrenoceptor blockade regress established ventricular remodeling in a canine model of discrete myocardial damage. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1762-8.
  5. Massie BM. Pathophysiology of heart failure. In: *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Saunders; 2001.
  6. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure (editorial). *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:248-54.
  7. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307:205-11.

- 
- 
8. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85:790-804.
  9. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta 1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7059-64.
  10. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:15L-25L.
  11. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeier TJ, Quaife RA, Roden RL, Dutcher DL, Robertson AD, Voelkel NF, Badesch DB, Groves BM, Gilbert EM, Bristow MR. Changes in gene expression in the intact human heart. Down-regulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest*. 1997;100:2315-24.
  12. Kanai AJ, Mesaros S, Finkel MS, Oddis CV, Birder LA, Malinski T. Beta-adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1997;273:C1371-7.
  13. Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1985;109:297-304.
  14. Molina-Viamonte V, Anyukhovskiy EP, Rosen MR. An alpha 1-adrenergic receptor subtype is responsible for delay after depolarizations and triggered activity during simulated ischemia and reperfusion of isolated canine Purkinje fibers. *Circulation*. 1991;84:1732-40.
  15. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98:1329-34.

- 
- 
16. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA*. 2002;287:883.
  17. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA, Charlesworth A, Poole-Wilson PA. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005;21:2259-68.
  18. Krum H, Roecker EB, Mohacsi C, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289:712-8.
  19. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
  20. Krum H. Tolerability of carvedilol in heart failure: clinical trials experience. *Am J Cardiol*. 2004;93:58B-63B.
  21. Pocock S, Wilhelmsen L, Dickstein K, Francis G, Wittes J. The data monitoring experience in the MOXCON trial. *Eur Heart J*. 2004;22:1974-8.

- 
- 
22. Little AG. Video-assisted thoracic surgery sympathectomy for hyperhidrosis. *Arch Surg*. 2005;140:99.
  23. Doolabh N, Horswell S, Williams M, Huber L, Prince S, Meyer DM, Mack MJ. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: indications and results. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:410-4.
  24. Grisanti JM. Raynaud's phenomenon. *Am Fam Physician*. 1990;41:134-42.
  25. Berguer R, Smit R. Transaxillary sympathectomy (T2 to T4) for relief of vasospastic/sympathetic pain of upper extremities. *Surgery*. 1981;89:764-9.
  26. Mannheimer C, Camici P, Chester M, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Lüscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of refractory angina. Report from the ESC joint study group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J*. 2002;23:355-70.
  27. Schwartz J, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1826-33.
  28. Dumont P, Denoyer A, Robin P. Long-term results of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1801-7.
  29. Licht PB, Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:427-31.

- 
- 
30. Denny-Brown D, Brenner C. Lesion in peripheral nerve resulting from compression by spring clip. *Arch Neurol Psychiat.* 1944;52:1-19.
  
  31. Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. Thoracoscopic T2 sympathetic block by clipping – a better and reversible operation for treatment of primary hyperhidrosis palmaris: experience with 326 cases. *Eur J Surg.* 1998;164:13-6.
  
  32. Lin TS, Chou MC. Treatment of palmar hyperhidrosis using needlescopic T2 sympathetic block by clipping: analysis of 102 cases. *Int Surg.* 2004;89:198-201.
  
  33. Noppen M, Dendale P, Hagers Y, Herregodts P, Vincken W, D`Haens J. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathicotomy for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst.* 1996;60:115-20.
  
  34. Moak JP, Eldadah B, Holmes C, Pechnik S, Goldenstein DS. Partial cardiac sympathetic denervation after bilateral thoracic sympathectomy in humans. *Heart Rhythm.* 2005;2:602-609.
  
  35. Wang L, Feng G. Left cardiac sympathetic denervation as the first-line therapy for congenital long QT syndrome. *Med Hypotheses* 2004;63:438-41.
  
  36. Xiu CH, Liu FQ, Wang HQ, Wang X, Qu RH. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006;86(17):1170-3.
  
  37. Moore R, Groves D, Hammond C, Leach A, Chester MR. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(2):183-91.
  
  38. Mulder P, Thuillez C. Heart rate slowing for myocardial dysfunction/heart failure. *Adv Cardiol.* 2006;43:97-105.

- 
- 
39. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the portuguese version of the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):36-41.
  40. Rodríguez PM, Freixinet JL, Hussein M, Valencia JM, Gil RM, Herrero J, Caballero-Hidalgo A. Side effects, complications and outcome of thoracoscopic sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis in 406 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(3):514-9.
  41. Bocchi EA. Cardiomyoplasty for treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:403-406.
  42. Bocchi EA, Bellotti G, Vilella de Moraes A, Bacal F, Moreira LF, Esteves-Filho A, Fukushima JT, Guimarães G, Stolf N, Jatene A, Pileggi F. Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation: short-term results. *Circulation.* 1999;96:165-72.
  43. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl.1):1-71.
  44. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (6): 752-9.
  45. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1370-6.

- 
- 
46. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):784-94
  47. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(1):38-45.
  48. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
  49. Schwartz PJ, De Ferrari GM. Vagal stimulation for heart failure: background and first in-man study. *Heart Rhythm.* 2009;6(11 Suppl):S76-81.
  50. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Kaye GC, Clark AL, Tweddel A, Cleland JG. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J.* 2006;152:713.
  51. Mc Allister FA, Wiebe N, Ezekowitz JÁ, Leung AA, Armstrong PW. *Ann Int Med.* 2009;150:784-794.
  52. Lechat P, Hulot J, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H. Heart Rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation.* 2001;103:1428-33.
  53. Thackray SD, Wright GA, Witte KK, Nikitin NP, Tweddel AC, Clark AL, Cleland JG. The effect of ventricular pacing on measurements of left ventricular function: a comparison between echocardiographic methods and with radionuclide ventriculography. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:284-92.



- 
- 
54. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2008;101;865-9.
55. Li C, Hu D, Shang L, Ma S, Liu W, Li Y, Ma Z, Tang C, Mei Y, Wang L. Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. *Heart Vessels.* 2005;20:137-141.
56. Goldstein DS, Zimlichman R, Stull R, Folio J, Levinson PD, Keiser HR, Kopin IJ. Measurement of regional neuronal removal of norepinephrine in man. *J Clin Invest.* 1985;76:15-21.
57. Toyota S, Takimoto H, Karasawa J, Kato A, Yoshimine T. Evaluation of cardiac sympathetic nerve function by myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy before and after endoscopic sympathectomy. *J Neurosurg.* 2004;100:512-16.
58. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV, Prieto N, Scapin O. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1199-205.