

Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola

**Análise espectral de sinais atriais e sua correlação topográfica
com a inervação parassimpática cardíaca.**

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. Eduardo Argentino Sosa.

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rivarola, Esteban Wisnivesky Rocca

Análise espectral de sinais atriais e sua correlação topográfica com a inervação parassimpática cardíaca / Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Eduardo Argentino Sosa.

Descritores: 1.Ablação por cateter 2.Análise espectral 3.Sistema nervoso parassimpático 4.Fibrilação atrial

USP/FM/DBD-209/11

Dedicado aos meus pais, Ana e Daniel, que me ensinaram, desde que nasci, como usar todos meus esforços para ser uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus **pais, Ana e Daniel**, pela confiança e apoio incondicional que me deram ao longo de todo o caminho que percorri, e que me trouxe até aqui.

À **Paula Barreto**. Teu **amor** é um estímulo contínuo que leva à superação.

À minha **irmã Florencia**, que me acompanhou sempre e contribuiu ativamente neste trabalho. Você é uma co-autora.

À minha **irmã Mariana**, por sua companhia contínua e olhar de confiança que lançou sobre todos os momentos importantes que passei.

Ao meu **irmão Diego**, companheiro de toda a vida. Te agradeço pelo exemplo de irmão mais velho que sempre tive para moldar minhas próprias atitudes.

Ao meu **irmão Juan Pablo**, o primeiro médico da família, pelo exemplo que tive para iniciar e crescer na profissão.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Sosa**, orientador deste trabalho. A você, agradeço por viabilizar todos os aspectos deste estudo, por confiar em minha capacidade

de levá-lo a cabo e por me dar total liberdade para desenvolver as idéias que discutimos. Este é, para mim, o verdadeiro papel do mentor.

Ao **Prof. Dr. Maurício Scanavacca**, co-orientador deste trabalho, que me ensinou a técnica da Eletrofisiologia, mas também mostrou, de maneira exemplar, o que significa integrar um grupo de trabalho.

À **Dra. Carina Hardy**. Minha preceptora, minha amiga, e minha companheira de trabalho, com quem sempre posso contar.

Aos colaboradores da **Unidade de Bioengenharia do InCor**, especialmente ao **Dr. Mauro Ushizima** e à **Dra. Idágene Cestari**. Suas contribuições foram absolutamente vitais para a execução deste projeto.

Aos médicos da **Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do InCor**: **Dr. Francisco Darrieux; Dra. Denise Hachul, Dra. Sissy Lara e Dr. Cristiano Pisani**. Vocês me acompanharam ao longo de toda a caminhada e tiveram contribuições fundamentais para minha formação. Agradeço imensamente.

Ao **Dr. Darcy Portolese**, por suas inúmeras contribuições na minha vida pessoal e profissional.

Aos médicos e profissionais da **Unidade Clínica de Emergência do InCor**, especialmente ao **Dr. Múcio Tavares de Oliveira Jr; Dra. Danielle Gualandro; Ana Carolina de Rezende; Mariana Lensi e Célia Regina da**

Rocha. Agradeço a cada um de vocês pelo seu apoio, sua confiança e sua ajuda.

Ao **Dr. Valter Furlan** e todos os **colegas do Hospital TotalCor** que sempre me apoiaram e valorizaram meus esforços no sentido de aprimorar a minha carreira.

Às secretárias **Roberta Simonetti e Vanda Silva**, da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do InCor, pela ajuda constante ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Às secretárias do setor de Pós-Graduação do InCor: **Eva Guiss, Neusa Rodrigues, Juliana Latari e Erika Kohari** pela orientação e paciência que sempre dispensaram.

Se fosse possível classificar os seres por categorias, seria certamente com base nesses desejos profundos que os conduzem para esta ou aquela atividade que exercem durante toda a vida. ...o médico é aquele que aceita tratar de corpos humanos durante toda a vida e com suas consequências. É este acordo fundamental (e não o talento ou a habilidade) que lhe permite entrar numa sala de dissecação no primeiro ano e se tornar médico seis anos depois.

Milan Kundera em "A Insustentável Leveza do Ser".

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

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	ii
LISTA DE FIGURAS e GRÁFICOS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE SÍMBOLOS.....	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1 Introdução	1
2 Métodos.....	6
2.1 População estudada.....	6
2.2 Estudo Eletrofisiológico e Mapeamento Eletroanatômico.....	7
2.3 Análise espectral em RS	8
2.4 Mapeamento com EAF	9
2.5 Análise Estatística	11
3 Resultados	12
3.1 Característica da População.....	12
3.2 Localização da inervação vagal do AE através de EAF.....	14
3.3 Registro de eletrogramas e a avaliação no domínio temporal.....	16
3.4 Análise Espectral	16
4 Discussão.....	21
4.1 Localização dos Gânglios Parassimpáticos	21
4.2 População estudada.....	22

4.3 Técnica de Estimulação com alta frequência.....	23
4.4 Características no domínio temporal.....	23
4.5 Resolução espacial do Mapeamento Eletroanatômico	24
4.6 Implicações Clínicas.....	24
5 Conclusões	26
6 Referências ¹	27
7 Apêndices.....	30

LISTA DE FIGURAS e GRÁFICOS

Figura 1 - Eletrocardiograma de resposta vagal evocada.....	3
Figura 2 - Protocolo de registro e de análise espectral.....	9
Figura 3 - Mapas e distribuição dos gânglios.....	15
Figura 4 - Espectros médios e teste T de Student.....	17
Figura 5a - Eletrogramas das regiões de gânglios.....	18
Figura 5b - Eletrogramas de locais de ' miocárdio normal'.....	19
Gráfico 1 - Curva ROC.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis clínicas	12
Tabela 2 - Variáveis Ecocardiográficas.....	13
Tabela 3 - Mapeamento Eletrofisiológico	14

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	átrio esquerdo
AUC	area under curve
EgA	eletrograma atrial
EAF	estimulação de alta frequência
FA	fibrilação atrial
GP	gânglio parassimpático
ROC	receiver operating characteristic
RS	ritmo sinusal
VP	veia pulmonar
UI	unidades internacionais

LISTA DE SÍMBOLOS

Fr	unidades French
hs	horas
Hz	hertz
mm	milímetros
ms	milisegundos
s	segundos
V	volts
vs	versus

Rivarola EWR. Análise espectral de sinais atriais e sua correlação topográfica com a inervação parassimpática cardíaca [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2011. 36f.

RESUMO

Objetivo. Verificar se as características espectrais dos eletrogramas atriais (EgA) em ritmo sinusal (RS) se correlacionam com a presença de gânglios parassimpáticos cardíacos. **Materiais e Resultados.** Treze pacientes encaminhados para submeter-se a ablação de fibrilação atrial (FA) foram incluídos de forma prospectiva. Previamente ao início da ablação, realizou-se o registro de EgA em RS em uma série de regiões anatômicas pré-determinadas, seguindo-se uma ordem sequencial. Em seguida, aplicou-se estímulos elétricos de alta frequência (20 Hz de frequência, amplitude de 100 V e duração de pulso de 4 ms), nos mesmos locais. Uma resposta vagal evocada foi definida como um súbito aumento no intervalo RR ou a indução de bloqueio na condução átrio-ventricular imediatamente após a aplicação do estímulo de alta-frequência (EAF). Procedeu-se à análise espectral dos sinais atriais em RS registrados, com amostragem de 1000 Hz, janela Hanning. No total, 1488 EgA oriundos de 186 locais anatômicos foram registrados, sendo 129 de regiões com resposta vagal negativa e 57 correspondentes a regiões de resposta vagal positiva. A duração do eletrograma e o número de defleções foram similares nos pontos com resposta vagal positiva e negativa. A densidade de potência espectral em locais de resposta vagal positiva, no entanto, foi menor entre 26 e 83 Hz, e maior entre 107 e 200 Hz, comparados com os locais de resposta negativa. A área sobre a curva entre 120 e 170 Hz normalizada para a área total do espectro foi testada como um novo parâmetro diagnóstico. A análise de curva ROC demonstrou que o valor $area_{120-170} / area_{total} > 0,14$ foi capaz de identificar

locais de inervação vagal com sensibilidade de 70,9% e especificidade de 72,1%. **Conclusão.** A análise espectral de sinais atriais durante RS é um método factível e simples de mapear os locais de inervação parassimpática cardíaca, sem a necessidade de qualquer tipo de estimulação.

Descritores: 1.ablação por cateter; 2.Análise espectral; 3.Sistema nervoso parassimpático; 4.Fibrilação atrial.

Rivarola EWR. Spectral analysis of atrial signals and its topographic correlation with cardiac parasympathetic innervation [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2011. 36f.

ABSTRACT

Objective. To verify whether spectral components of atrial electrograms (AE) during sinus rhythm (SR) correlate with cardiac ganglionated plexus (GP) sites. **Methods and Results.** Thirteen patients undergoing atrial fibrillation (AF) ablation were prospectively enrolled. Prior to radio frequency application, endocardial AE were recorded with a sequential point-by-point approach. Electrical stimuli were delivered at 20 Hz, amplitude 100 V, and pulse width of 4 msec. A vagal response was defined as a high-frequency stimulation (HFS) evoked AV block or a prolongation of RR interval. Spectral analysis was performed on single AE during SR, sampling rate of 1000 Hz, Hanning window. Overall, 1488 SR electrograms were analyzed from 186 different left atrium sites, 129 of them corresponding to negative vagal response sites and 57 to positive response sites. The electrogram duration and the number of deflections were similar in positive and negative response sites. Spectral power density of sites with vagal response was lower between 26 and 83 Hz and higher between 107 and 200 Hz compared with negative response sites. The *area* between 120 and 170 Hz normalized to the total spectrum area was tested as a diagnostic parameter. ROC curve analysis demonstrated that an $area_{120-170} / area_{total}$ value $> 0,14$ identified vagal sites with 70,9% sensitivity and 72,1% specificity. **Conclusions.** Spectral analysis of AE during SR is feasible and simple method of mapping the cardiac autonomic nervous system (ANS), with no stimulation required.

Descriptors: 1.catheter ablation; 2.spectral analysis; 3.parasympathetic nervous system; 4.atrial fibrillation

1 Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais prevalente na prática clínica, afetando aproximadamente 5% da população acima de 65 anos. Descrita no começo do século 20, e inicialmente considerada uma alternativa aceitável ao ritmo sinusal (RS), passou a ser reconhecida como uma causa de acidentes vasculares cerebrais, de piora da qualidade de vida e de insuficiência cardíaca em pacientes com resposta ventricular cronicamente elevada¹. Por isso, o controle do ritmo é, atualmente, a estratégia inicial preconizada para o manejo de pacientes portadores de FA.

Até alguns anos atrás, no entanto, a única estratégia disponível de restabelecer e manter o RS era com o emprego de drogas anti-arrítmicas, que apesar de oferecerem benefício comprovado em uma quantidade significativa de pacientes, tiveram sua eficácia a longo-prazo questionada pelos altos índices de recorrências e pela freqüente necessidade de interrupção do seu uso em virtude dos efeitos colaterais². Em conseqüência disso, estratégias não farmacológicas tornaram-se um dos focos mais importantes de pesquisa dentro da eletrofisiologia.

No final da década de 90, com a descrição do papel das veias pulmonares na gênese e manutenção da FA, e com a demonstração de que a eliminação dos focos de 'gatilho' oriundos destas estruturas vasculares era capaz de prevenir recorrências³, foram lançadas as bases para o desenvolvimento das técnicas atuais de tratamento não farmacológico da FA.

Após importantes aprimoramentos da técnica, a ablação circunferencial e o isolamento das veias pulmonares (VP) tornaram-se o método não-farmacológico padrão de abordagem da FA, praticado amplamente em um número crescente de indivíduos. No entanto, as limitações do Modelo das Veias

Pulmonares em explicar a manutenção dos episódios de FA e o aparecimento de recorrências apesar de um isolamento elétrico bem sucedido tornaram evidente a necessidade de novos métodos que possam levar a melhores resultados clínicos. Atualmente sabe-se que um número significativo de pacientes submetidos à ablação circunferencial apresentam recorrências⁴ e que 50 % dos pacientes com FA paroxística e até 70% daqueles com FA crônica poderiam necessitar de modificação adicional de substrato atrial⁵.

O tônus parassimpático tem, sabidamente, profunda participação na eletrofisiologia atrial. Seus efeitos resultam no encurtamento dos períodos refratários sem modificação da capacidade de condução, e na facilitação de atividade deflagrada, tornando-o um potencial fator de indução de FA⁶. De fato, diversos autores sugerem que a denervação para-simpática do miocárdio atrial durante procedimento de ablação convencional estaria associada com uma redução no índice de recorrências^{7,8,9,10,11}.

Apesar de estudos clínicos não terem sido capazes de comprovar que a ablação seletiva dos gânglios parassimpáticos (GP) está associada a uma melhora clínica significativa^{12,13,14}, questionando assim a relevância dos sistema autonômico cardíaco na patogênese da FA, Pappone¹⁵ e outros autores¹⁰ demonstraram que a eficácia na prevenção de novos episódios de arritmia pode ser maior com a ablação convencional associada à ablação dos gânglios vagais, comparada à eficácia da ablação convencional isolada. O sistema nervoso parassimpático poderia estar envolvido em todas as fases da FA (início, sustentação e término)⁷, especialmente em pacientes portadores de episódios de “fibrilação atrial vagal”, comumente diagnosticados em indivíduos jovens e sem doença cardíaca estrutural¹⁶. Nestes casos, o mapeamento e a ablação dos gânglios vagais poderiam ter utilidade.

O sistema parassimpático intrínseco do coração é composto por neurônios agrupados em pequenos gânglios distribuídos difusamente,

frequentemente encontrados na região posterior dos átrios. Contrariamente a outras estruturas que constituem alvos para ablação, este sistema não tem limites anatômicos bem definidos e seu mapeamento exige a utilização de uma técnica indireta que aplica estímulos elétricos de alta frequência no miocárdio atrial^{8,9,10,11}. Episódios auto-limitados de bradicardia significativa ou a indução de bloqueios átrio-ventriculares (resposta vagal evocada) são prontamente observados ao se aplicar um pulso elétrico de alta frequência sobre a região de um GP, comportamento que traduz o curto período de ativação do sistema vagal. A resposta vagal evocada é considerada arbitrariamente positiva quando se observa um aumento do intervalo RR acima de 50%, ou uma pausa sinusal acima de 2 segundos⁹.

Apesar de reproduzível, útil e amplamente aplicada, a técnica da resposta evocada com estimulação de alta frequência (EAF) exige a utilização de equipamento específico de uso não rotineiro em laboratórios de eletrofisiologia. Além disso, este tipo de mapeamento indireto que interpreta a resposta fisiológica a um estímulo produz uma perturbação elétrica no miocárdio que leva à imediata indução de FA, o que pode significar um inconveniente durante o procedimento.

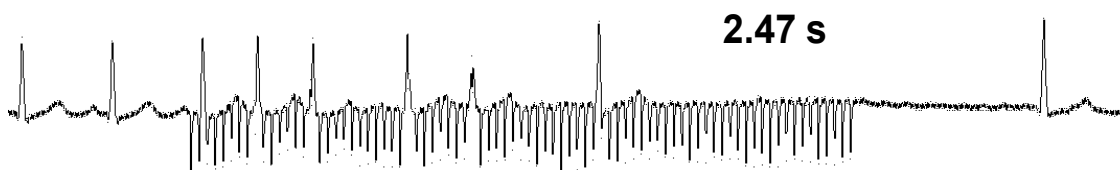


Figura 1 – Eletrocardiograma de superfície ilustrando uma resposta vagal evocada observada após EAF (artefato que se inicia imediatamente antes da inscrição do terceiro complexo QRS). A pausa (intervalo RR > 2s.) caracteriza o local anatômico correspondente a um GP. Note-se que a perturbação elétrica provocada pelo estímulo desencadeia imediatamente um episódio de FA. (s - segundos)

A medida direta do potencial elétrico gerado pelo coração foi descrita inicialmente por Samojloff, Lewis e Gotch⁶, no início do século 20. Samojloff introduziu o termo 'eletrograma', para diferenciá-lo da medida de potenciais elétricos registrados na parede torácica, chamada de eletrocardiograma. Desde 1910, quando Lewis estudou experimentalmente os eletrogramas em RS no intuito de descrever a fisiologia da ativação cardíaca, o uso desta técnica tem contribuído com informações valiosas sobre os mecanismos de arritmogênese. Utilizando-se características de eletrogramas no domínio temporal (com registros unipolares e bipolares) foi possível desenvolver as metodologias clássicas de mapeamento, amplamente utilizadas nos dias de hoje. A análise destes sinais no domínio espectral, no entanto, não foi profundamente estudada até o momento.

Um sinal elétrico originalmente registrado constitui uma função no tempo (amplitude versus tempo), e está representado, portanto, no chamado domínio temporal. Através de uma operação matemática descrita em 1829 pelo matemático francês Jean-Baptiste Joseph Fourier, pode-se decompor qualquer sinal temporal em todas suas freqüências constituintes, resultando assim na sua representação espectral (domínio da freqüência). Por ser mais descritivo, ao expor todas as funções oscilatórias que compõem o sinal original, o domínio espectral pode fornecer informações não evidentes no domínio temporal. Nesta premissa se baseiam os estudos experimentais que utilizam esta ferramenta para criar novas estratégias de mapeamento.

Apesar desta técnica ainda não ter sido amplamente utilizada para mapeamento de substrato arritmogênico em RS, a possibilidade de mapear os GP em RS, através da análise espectral de eletrogramas endocárdicos foi sugerida previamente em outros trabalhos clínicos^{17,18}. Lin e colaboradores¹⁹ descreveram regiões de substrato atrial anormal que teriam um papel na gênese e sustentação da FA, e que poderiam ser detectadas através de análise espectral em RS. Embora estes autores não tenham correlacionado estas áreas

com a presença de tecido parassimpático, trabalhos demonstrando que a liberação local de acetilcolina leva à fragmentação do eletrograma local corroboram com este conceito⁵.

Além disso, a disposição anatômica dos gânglios entremeados nas diversas camadas de tecido muscular poderia modificar as propriedades de condução e, eventualmente, levar a uma mudança qualitativa da ativação elétrica, o que se traduziria num padrão específico de eletrograma atrial (EgA). A técnica de análise espectral de sinais poderia tornar este padrão mais evidente e, assim, representar uma interessante alternativa à EAF para a elaboração de um mapa detalhado do sistema parassimpático cardíaco.

O objetivo deste estudo é o de verificar se características espectrais dos EgA durante RS se correlacionam anatomicamente com a presença de gânglios vagais cardíacos.

2 Métodos

2.1 População estudada

Pacientes portadores de FA paroxística selecionados para realização de tratamento convencional de ablação foram incluídos de forma prospectiva, após assinarem consentimento informado. Os critérios de inclusão foram: documentação de FA paroxística, idade entre 18 e 60 anos, documentação de ecocardiograma estruturalmente normal e com átrio esquerdo (AE) menor que 40 mm. Os critérios de não-inclusão foram: presença de alteração cardíaca estrutural, dilatação de AE, FA persistente, procedimentos de ablação prévios, e outras comorbidades.

Em jejum, durante RS e sob anestesia geral, o acesso às cavidades cardíacas foi obtido por via venosa femoral. Os pacientes foram submetidos a punção transeptal (utilizando-se a técnica de Brockenbrough) e mapeamento eletro-anatômico do AE (Sistema Carto, Biosense Webster). Em seguida, realizou-se o registro de eletrogramas durante RS de regiões anatômicas pré-determinadas de maneira seqüencial, e finalmente foram aplicados os estímulos elétricos de alta frequência para verificação das respostas evocadas. Sete pacientes estavam em uso de cumarínico, que foi suspenso 4 dias antes do procedimento. Fármacos anti-arrítmicos foram interrompidos por ao menos 5 meias-vidas e amiodarona por 30 dias. Ecocardiograma trans-esofágico foi realizado em todos os pacientes dentro das 48hs que antecederam o procedimento, afastando-se assim a presença de trombos intracavitários.

2.2 Estudo Eletrofisiológico e Mapeamento Eletroanatômico

Os cateteres multipolares usados rotineiramente para ablação de FA foram posicionados através de introdutores 8 Fr, via acesso venoso femoral direito. Um cateter decapolar foi posicionado no seio coronário e um cateter quadripolar 8mm (Biosense, Diamond Bar, CA, USA) no AE após realização de punção transeptal com agulha de Brockenbrough. Previamente ao início das aplicações de radiofrequência, procedeu-se com o mapeamento eletroanatômico, registro de EgA em RS e, finalmente, aplicação de pulsos de alta frequência. Heparina não fracionada (10000 UI em bolus) foi administrada, e o Tempo de Coagulação Ativado foi aferido a cada 30 minutos, sendo mantido entre 250 e 300 segundos durante todo o procedimento. Angiografia seletiva das VP foi realizada em todos os pacientes para fins de mapeamento.

Para registro dos sinais endocárdicos atriais, antes do início das aplicações de Radio-frequência, os eletrogramas foram filtrados entre 80 e 500 Hz e estudados simultaneamente com o eletrocardiograma de superfície, utilizando-se um polígrafo de múltiplos canais (EP Tracer, CardioTek, Maastricht, The Netherlands). A análise no domínio temporal dos sinais consistiu:

- na medida da duração do eletrograma, desde a deflecção mais precoce até a ativação mais tardia, numa linha de base estável.
- No número de deflecções negativas que cruza a linha de base, separadas por ao menos 10ms.

Mapas eletro-anatômicos tridimensionais do AE foram confeccionados, usando-se o sistema Carto XP. Inicialmente realizou-se o registro do EgA em RS (em seu estado eletrofisiológico original) e então os pulsos de alta

freqüência foram aplicados para avaliação das respostas evocadas e determinação dos locais de GP (que foram devidamente identificados no mapa).

2.3 Análise espectral em RS

Registros de seis segundos de duração de traçados de EgA durante RS foram sincronizados ao ECG de superfície, gravados e segmentados, batimento a batimento, com o objetivo de obter o sinal contido dentro dos 256ms prévios a cada complexo QRS. Batimentos ectópicos foram excluídos da análise através de inspeção visual.

A seguir, realizou-se a análise espectral dos referidos EgA (programa Matlab, MathWorks Inc. Natick, MA, USA) através da Transformada rápida de Fourier de 4096 pontos, método Welch, intervalo Hanning, retificada, com 50% de sobreposição e freqüência de amostragem de 1000 Hz. Os espectros dos eletrogramas foram normalizados considerando-se o seu desvio padrão e o espectro médio foi usado para efeito e comparação entre os diversos locais anatômicos de registro. Este procedimento de promediação de espectros permite a atenuação da variação da amplitude de eletrogramas provocada pelos ciclos respiratórios. A freqüência dominante foi definida como a maior densidade espectral de potência no intervalo de freqüências¹⁹.

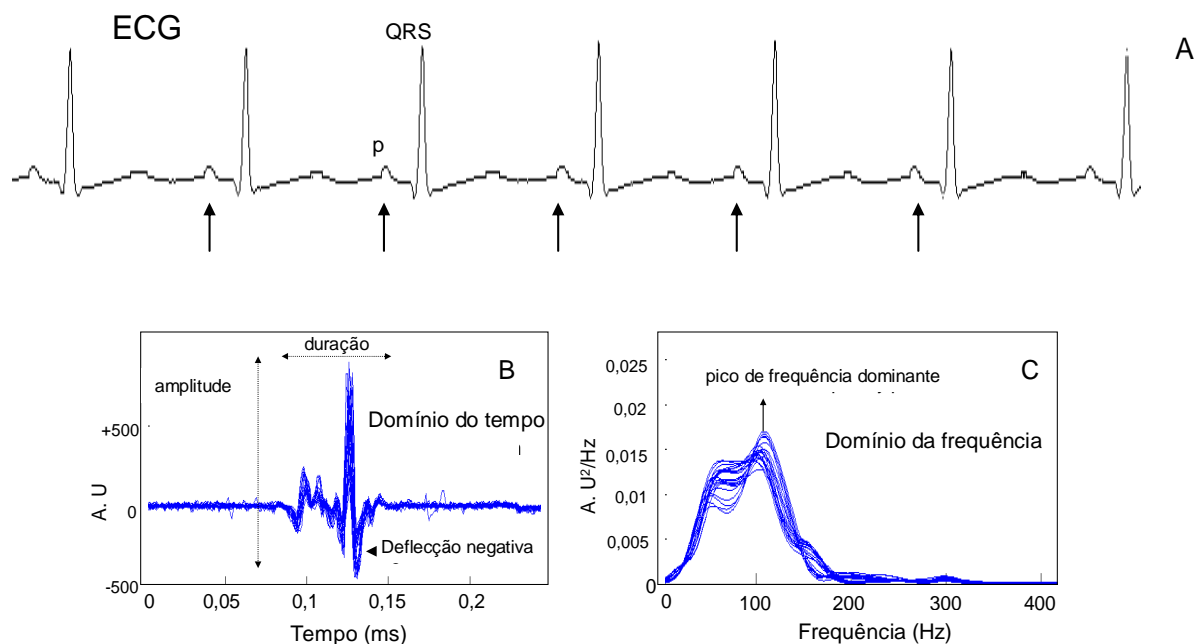


Figura 2- Protocolo de registro de sinais endocárdicos e de análise espectral. **A.** Registros de 6s. de EgA durante RS foram sincronizados ao ECG de superfície, gravados e segmentados, batimento a batimento, com o objetivo de obter o sinal contido dentro dos 256 ms prévios a cada complexo QRS. **B.** O estudo dos sinais no domínio temporal consistiu na medida da duração do eletrograma e do número de deflexões negativas cruzando a linha de base, separada por ao menos 10 ms. **C.** Análise espectral do EgA, intervalo Hanning, frequência de amostragem de 1000 Hz. (AU – arbitrary units; ECG – Eletrocardiograma; Hz – hertz; s – segundos; ms – milissegundos.)

2.4 Mapeamento com EAF

Com o paciente sob anestesia geral, estimulação elétrica de alta frequência foi realizada, utilizando-se o Estimulador Grass (modelo S 48, Astro Med Inc, Grass Instruments Division, West Warwick, RI, USA). Ondas elétricas quadradas foram aplicadas com frequência de 20 Hz, amplitude de 100 V, e duração de pulsos de 4ms. Uma resposta vagal evocada, caracterizando a

presença de um gânglio parassimpático no local, foi definida como uma assistolia maior de 2 segundos ou um prolongamento súbito do intervalo RR maior que 50%. As regiões anatômicas selecionadas para aplicação dos pulsos de alta frequência foram as mesmas descritas em trabalhos previamente publicados^{8,9,10,19}, seguindo-se um roteiro seqüencial, ponto a ponto¹⁹:

- Próximo aos óstios das VP direitas - registros de eletrogramas obtidos externamente aos óstios das VP direitas, ao longo de linhas verticais no aspecto posterior e septal dos ântros.
- Próximo aos óstios das VP esquerdas - o cateter explorador foi retirado de dentro das VP esquerdas e a amostragem de sinais foi realizada ao redor dos óstios esquerdos e na região entre os ântros esquerdos e a parede posterior do AE.
- Parede posterior do AE - o cateter foi defletido inferior e posteriormente numa linha vertical entre as VP superior esquerda e superior direita - linha média do AE.
- Teto do AE - ao longo de uma linha horizontal entre as VP superior esquerda e superior direita.
- Septo interatrial.
- Apêndice atrial esquerdo.

2.5 Análise Estatística

As densidades espectrais de potência e as frequências dominantes dos locais com resposta evocada positiva (locais de GP) e dos locais com resposta negativa (miocárdio normal) foram comparados, assim como a área sobre a curva espectral (integral). As características do domínio temporal dos EgA também foram comparadas. O teste t de Student não pareado foi usado, e o valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. O programa estatístico MedCalc foi usado para a construção da curva ROC (receiver operating characteristic), para avaliação do poder diagnóstico da análise espectral na detecção dos locais de resposta vagal evocada positiva.

3 Resultados

3.1 Característica da População

No total, 13 pacientes com história de FA paroxística documentada em exames de Holter de 24hs ou ECG de 12 derivações foram incluídos neste estudo. As características clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes estão apresentadas nas Tabelas:

Tabela 1 - variáveis clínicas – (n= 13)

Idade	
Média \pm DP	46 \pm 6,54
Valor mínimo-máximo	32-58
Sexo masculino (%)	9 (62,9)
FA paroxística (%)	13 (100)
Duração da FA (meses)	
Média \pm DP	25,15 \pm 5,98
Valor mínimo-máximo	15-36

(DP – desvio padrão; FA – fibrilação atrial.)

Tabela 2 - variáveis ecocardiográficas

Diâmetro do AE (mm)	
Média \pm DP	34,46 \pm 3,12
Valor mínimo-máximo	28-39
Diâmetro diastólico de VE (mm)	
Média \pm DP	46,69 \pm 3,09
Valor mínimo-máximo	40-52
Diâmetro sistólico de VE (mm)	
Média \pm DP	30,07 \pm 2,81
Valor mínimo-máximo	25-36
Fração de ejeção de VE (%)	
Média \pm DP	64,5 \pm 5,5
Valor mínimo-máximo	59-73
Presença de cardiopatia estrutural (%)	0 (0)

(AE – átrio esquerdo; DP – desvio padrão; mm – milímetros; VE – Ventrículo Esquerdo)

Tabela 3 - mapeamento eletrofisiológico

EA registrados / paciente	
Média \pm DP	114,1 \pm 39,24
Valor mínimo-máximo	12-154
GP detectados / paciente	
Média \pm DP	4,38 \pm 3,32
Valor mínimo-máximo	0-13

(DP – desvio padrão; EA – eletrograma atrial; GP – gânglio parassimpático.)

3.2 Localização da inervação vagal do AE através de EAF

A estimulação atrial com pulsos de alta frequência sempre acarretou na indução de episódios auto-limitados de FA, que não requereram cardio-versão elétrica. Doze pacientes (92,3 %) apresentaram ao menos uma resposta vagal positiva, com uma média de 4,38 \pm 3,32 locais com resposta evocada positiva por paciente. A EAF aplicada nestes locais deflagrou uma resposta vagal imediata e de poucos segundos de duração.

Os locais anatômicos nos quais a resposta vagal evocada foi observada com maior frequência foram:

- Próximo aos óstios das VP direitas (49%)
- Próximo aos óstios das VP esquerdas (28%)
- Parede posterior do AE (12%)
- Teto do AE (6%)
- Septo interatrial (5%).

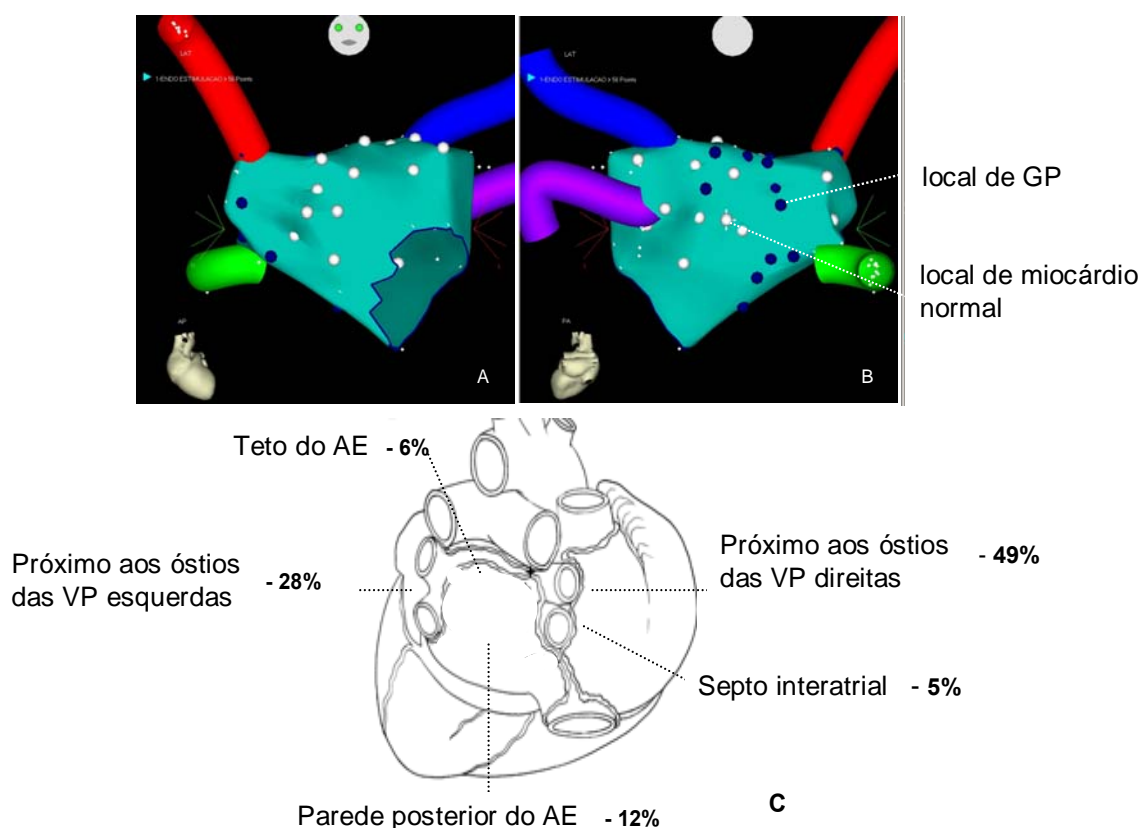


Figura 3 - Mapas eletro-anatômicos em três dimensões do átrio esquerdo, obtidos com o sistema de mapeamento Carto XP (Biosense Webster)- marcas azuis representam sítios de GP; marcas brancas representam locais de *miocárdio normal*. **A.** Aspecto ântero-posterior **B.** Aspecto pósterio-anterior. **C.** Distribuição anatômica dos GP na população estudada. (AE – átrio esquerdo; GP – gânglio parassimpático; VP – veias pulmonares.)

Não foi possível desencadear nenhuma resposta vagal evocada em apenas 1 paciente (que foi estimulado em apenas 12 locais anatômicos), embora a EAF tenha produzido resposta frênica em todos os pacientes.

3.3 Registro de eletrogramas e a avaliação no domínio temporal

No total, foram analisados 1488 eletrogramas, registrados em 184 sítios anatômicos diferentes, sendo 129 deles correspondentes a áreas com resposta negativa à estimulação de alta frequência e 57 a áreas com resposta evocada positiva. A duração do eletrograma foi similar nas áreas com respostas vagais positivas e negativas ($37,84 \pm 14,0$ ms vs $34,4 \pm 8,52$ ms; $p=0,31$), assim como o número de deflecções negativas ($2,1 \pm 1,04$ vs $1,93 \pm 0,83$ ms; $p=0,44$).

3.4 Análise Espectral

A morfologia espectral mostrou importantes diferenças entre essas duas populações. A densidade de potência espectral dos locais com resposta vagal positiva foi menor entre 26 e 83 Hz ($p<0.05$ neste intervalo, alcançando o valor de $p=10^{-4}$ na frequência de 48 Hz) e maior entre 107 e 200 Hz ($p<0.05$ neste intervalo, alcançando o valor de $p=10^{-6}$ na frequência de 134 Hz), comparando com os espectros obtidos em locais com resposta vagal negativa.

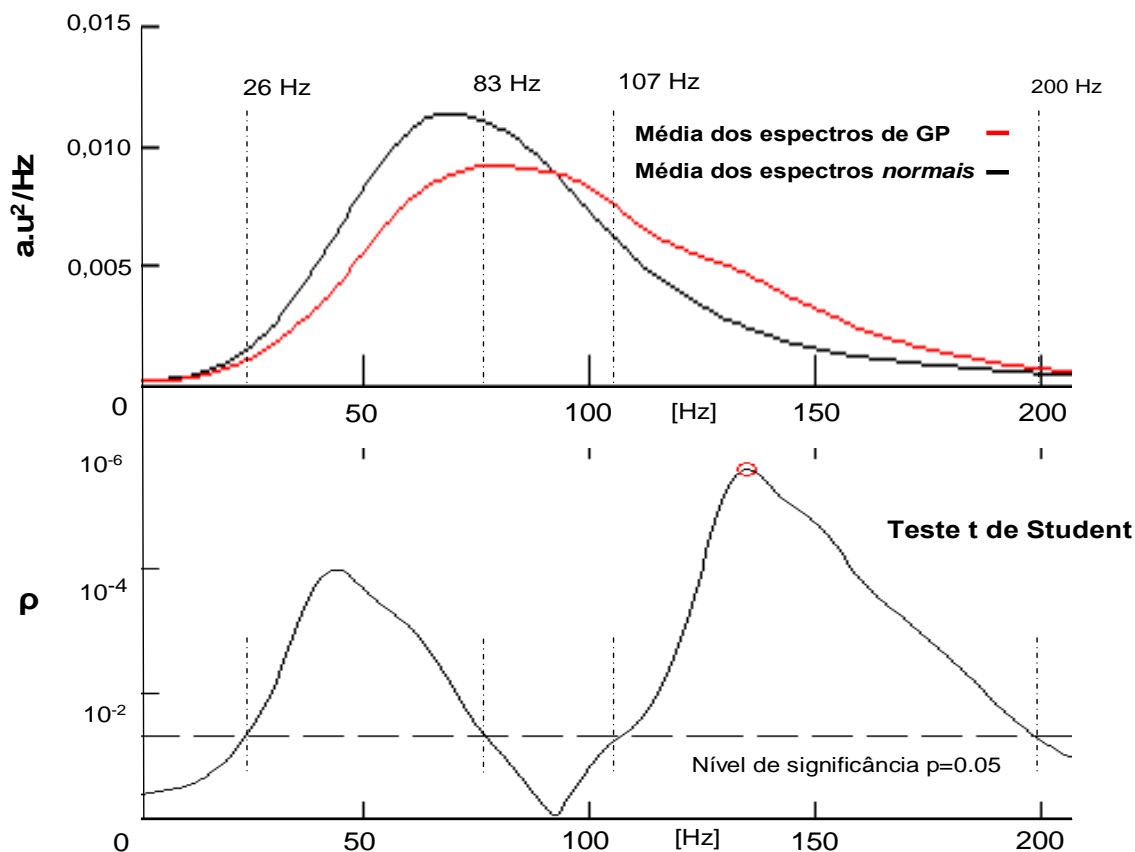
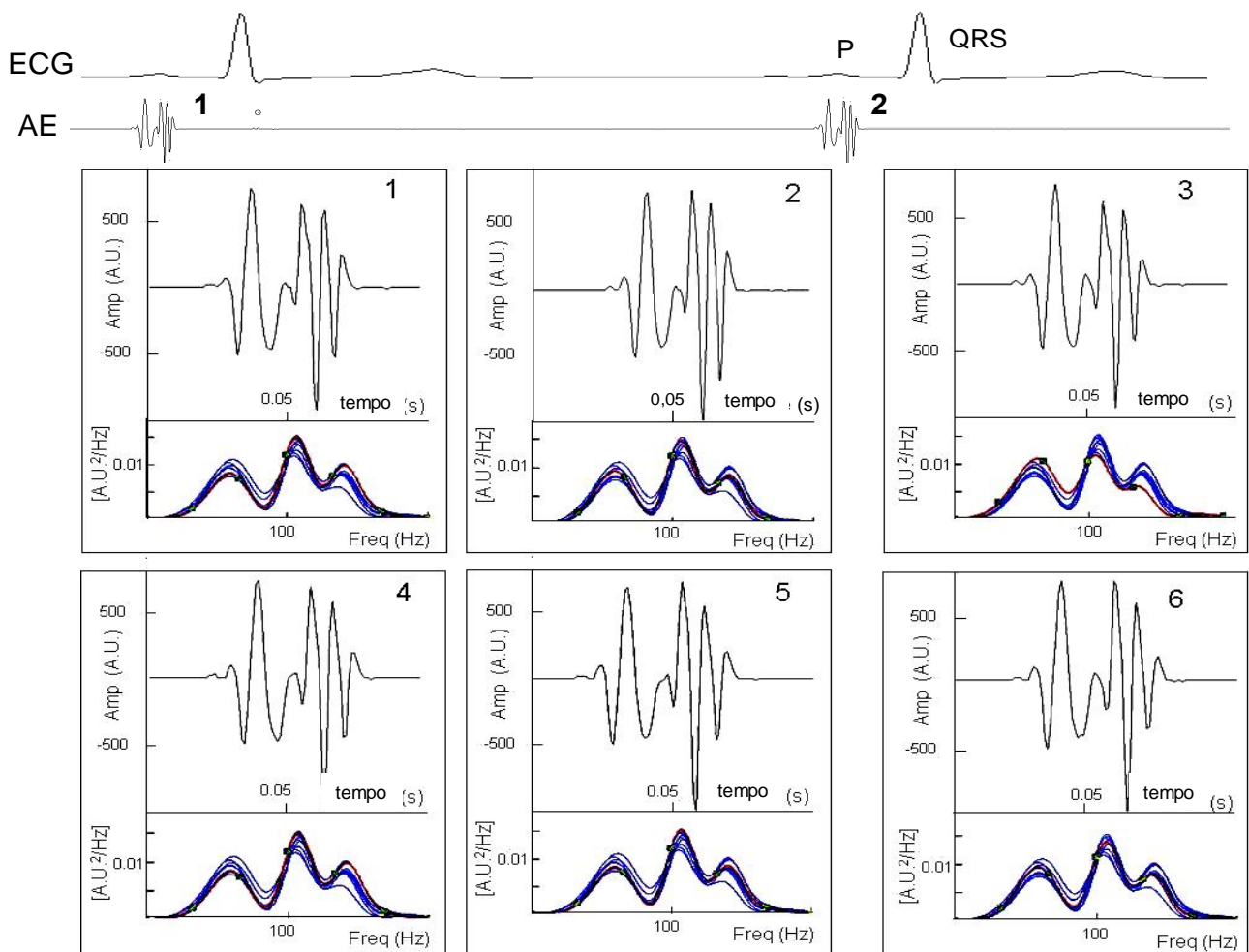


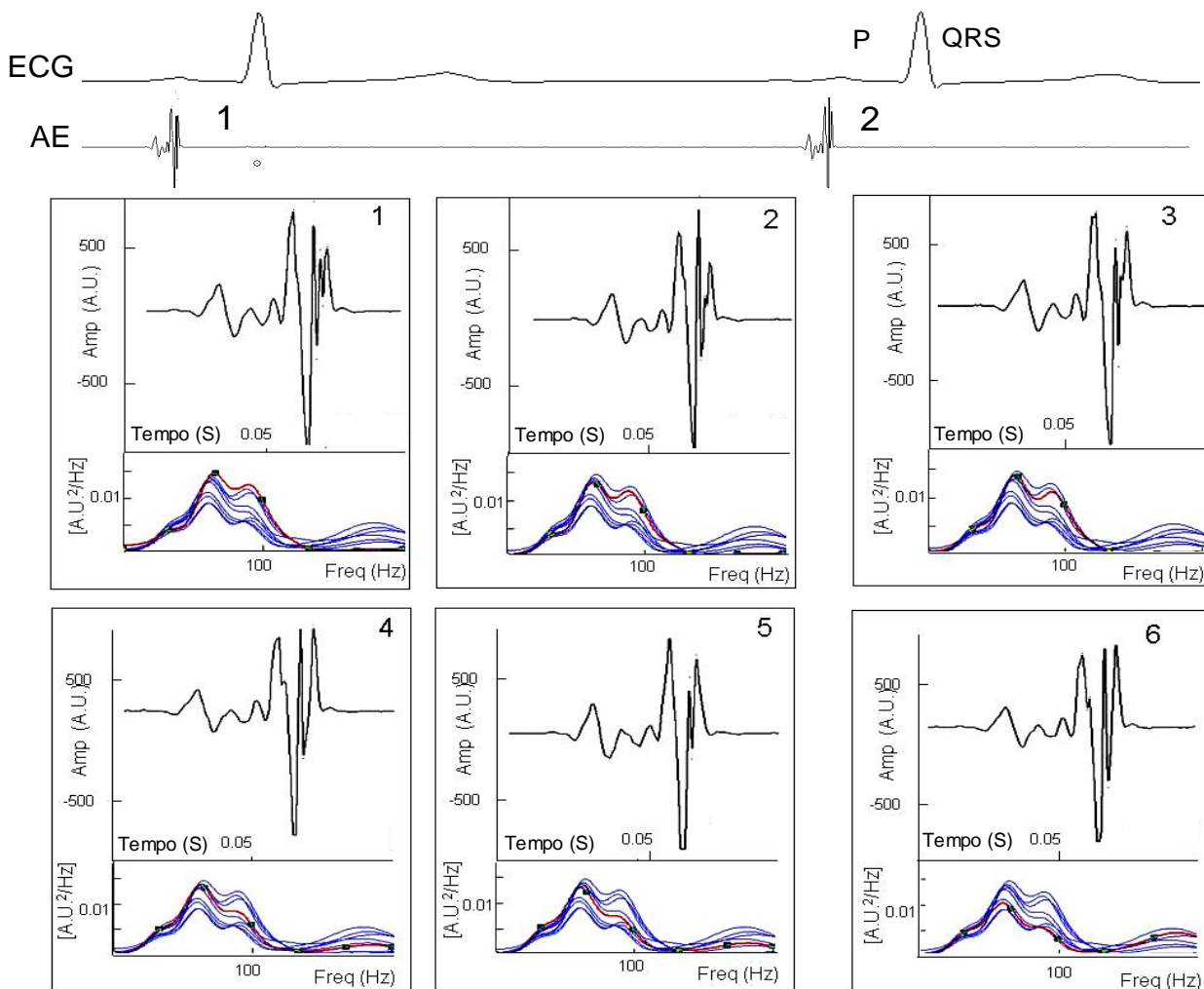
Figure 4 - A. Espectros médios obtido nas regiões com resposta vagal positiva (curva vermelha) e nas regiões com resposta vagal negativa (curva preta). Observam-se densidades de potência espectral desviadas para a direita (em direção às altas frequências) nos locais correspondentes aos GP. **B.** Valor de p do Teste T de Student na comparação entre a média dos espectros correspondentes aos GP e a média dos espectros dos locais de *miocárdio normal*. Os espectros dos locais de GP têm densidades menores entre 24 e 81 Hz ($p < 0,05$ neste intervalo, alcançando $p = 10^{-4}$ aos 48 Hz) e maior entre 105 e 200 Hz ($p < 0,05$ neste intervalo, aproximando-se de $p = 10^{-6}$ aos 134 Hz), comparando-se com os espectros dos locais sem resposta vagal evocada. (a.u.- Arbitrary units; Hz- Hertz)

A frequência dominante também apresentou valores diferentes, sendo maior em locais com resposta vagal positiva ($90,7 \pm 21,3\text{Hz}$ vs $73,71 \pm 17,3\text{Hz}$; $p = 0,015$). Finalmente, foi observado que o número de picos de frequência foi maior nos espectros de locais com resposta vagal positiva ($1,72 \pm 0,91$ picos vs $1,3 \pm 0,37$ picos; $p = 0,01$).

Todas essas observações indicam que a presença de densidades espectrais desviadas para a direita (em direção às altas frequências) é uma característica dos espectros registrados em locais de GP. Este padrão foi observado na amostragem total dos eletrogramas estudados, mas também foi verificado avaliando-se individualmente 9 dos 13 pacientes incluídos.



(A)



(B)

Figure 5 - Registos de 6 segundos de EgA em RS - análise batimento a batimento (1-6). Os eletrogramas foram registrados e segmentados com a intenção de obter-se a despolarização atrial contida no segmento de 256ms previamente a cada complexo QRS.

A análise espectral (curvas inferiores) do eletrograma foi realizada, utilizando-se a Transformada Rápida de Fourier de 4096 pontos, método Welch, intervalo Hanning. **5(A)** – exemplo de um eletrograma registrado no sítio correspondente a um GP, localizado entre o aspecto superior do antro da VP superior direita e a parede posterior do AE (externo ao óstio); **5(B)** – eletrograma registrado em sítio de ‘miocárdio normal’, localizado entre o aspecto superior da VP superior esquerda e a parede posterior do AE. Os batimentos estão ilustrados separadamente (de 1 a 6). O registro é consideravelmente estável, visto que a morfologia do eletrograma não varia significativamente. Observe-se que, embora a duração e o número de defleções sejam similares nestes dois exemplos, o eletrograma correspondente ao GP apresenta espectro desviado para a direita, enquanto o espectro correspondente ao sítio de miocárdio normal apresenta densidades desviadas para a esquerda. Amp - amplitude; A.U. arbitrary unit; EgA- eletrograma atrial; ECG – eletrocardiograma; Hz – Hertz; Freq – frequência; s - segundos.)

A área sobre a curva (integral) dos espectros foi estudada e os intervalos espectrais mais úteis na diferenciação entre *gânglios parassimpáticos* e *miocárdio normal* foram comparados: a área entre 120 e 170 Hz foi calculada em cada espectro individualmente (dos locais com resposta positiva e daqueles com resposta negativa), e normalizada para o valor total da área espectral (*área* $_{120-170}$ / *área* $_{total}$). Este novo parâmetro foi testado como um novo método diagnóstico, utilizando a curva ROC.

A avaliação da curva ROC demonstrou que valores do parâmetro *área* $_{120-170}$ / *área* $_{total}$ acima de 0,14 foram capazes de identificar os locais de GP com 70,9% de sensibilidade e 72,1% de especificidade, AUC (95% C.I.) = 0,732 (0,66-0,79). As análises da frequência dominante e de número de picos de frequência não trouxeram poder estatístico adicional.

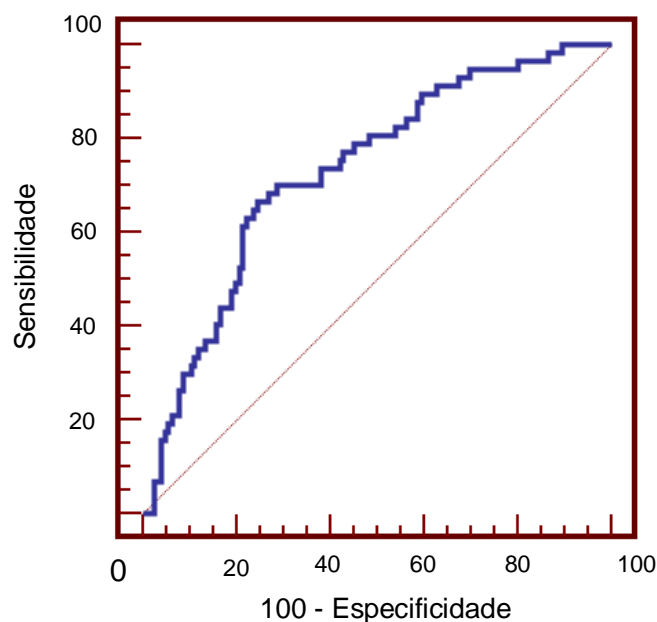


Gráfico 1- Curva ROC (Receiver-operating characteristic) para a identificação de GP através de análise espectral de eletrogramas em RS (usando-se o valor do **área 120-170 / área total** > 1,40). A análise espectral identificou os sítios correspondentes aos locais anatômicos de GP com sensibilidade de 70,9% e 72,1% de especificidade, AUC (95% C.I.) = 0,732 (0,66-0,79).

4 Discussão

A principal informação obtida com este estudo é de que os locais anatômicos dos GP se correlacionam com espectros desviados para a direita. Desta maneira, se torna possível identificar os locais de inervação parassimpática atrial utilizando-se um método simples que analisa características do eletrograma local em RS. Esta técnica possibilitaria a construção de um mapa detalhado da inervação vagal atrial sem a necessidade de qualquer tipo de estimulação, constituindo assim uma interessante alternativa ao método convencional de mapeamento através de EAF.

4.1 Localização dos Gânglios Parassimpáticos

À semelhança de outros estudos clínicos^{9,11,15}, este trabalho utilizou a técnica de estimulação elétrica com alta frequência para identificar os locais de inervação parassimpática, e os resultados obtidos estão de acordo com aqueles apresentados previamente com esta metodologia, demonstrando-se que a distribuição dos gânglios vagais ocorre preferencialmente nas proximidades dos óstios das veias pulmonares, ainda que, com menor frequência, verifique-se a presença de plexos ganglionares difusamente dispostos por todo o território atrial.

De forma similar, estudos histológicos clássicos^{20,21} sobre o sistema nervoso intrínseco do coração em peças anatômicas humanas e em animais, descrevem coleções de gânglios associados a nervos designados *plexos ganglionares*, localizados nas proximidades dos antros das VP, possivelmente

inervando camadas do tecido compreendido pela região da desembocadura das VP e o miocárdio adjacente.

Esta disposição pode causar discretas alterações no padrão histológico que explicaria o fato da ativação elétrica local ser qualitativamente diferente, com rápidas defleções no eletrograma que se traduzem em um desvio das densidades para a direita na análise espectral. No presente estudo, os locais que apresentaram espectros desviados para a direita (regiões de gânglios parassimpáticos) estavam situados em uma topografia muito parecida àquela que os estudos histológicos e clínicos descreveram ^{8,9,10,11,15,20,21}.

- *Porção superior do AE* (teto e próximo às VP superiores),
- *Porção superior e medial do AE* (parede posterior e septo inter-atrial),
- *Porção inferior e póstero-lateral do AE* (próximo às VP inferiores).

4.2 População estudada

Este trabalho estudou uma coorte de pacientes jovens, portadores de FA paroxística e sem cardiopatia estrutural. Por isso, a generalização das observações a indivíduos mais idosos ou com cardiopatia é incerta. Entretanto, 1488 eletrogramas registrados em 186 locais anatômicos diferentes foram analisados, e a uniformidade do comportamento espectral entre os indivíduos permitiu demonstrar a existência de características consistentes capazes de diferenciar “gânglios vagais” de “miocárdio normal”.

4.3 Técnica de Estimulação com alta frequência

A amplitude de estimulação utilizada (100 V) neste estudo foi maior em relação à utilizada por outros autores^{9,11,15}, e o uso de cateter com ponta de 8mm poderia trazer o receio de provocar respostas evocadas inespecíficas, decorrentes da estimulação de áreas adjacentes àquela que realmente se pretende estudar e levando a um erro na localização do plexo vagal, o que seria inadequado para um sistema delicado de mapeamento. No entanto, a estimulação com amplitude de 100V e o cateter de 8mm foram usados de forma irrestrita por outros autores para localizar os GP⁹ e tiveram sensibilidade similar (~4 locais de resposta evocada positiva por paciente) à descrita em estudos que utilizaram amplitudes mais baixas (5-15 V)^{10,11}. Portanto, espera-se que a especificidade também seja semelhante. Além disso, o cateter de 8mm foi utilizado previamente e foi considerado um instrumento confiável na caracterização de eletrogramas em FA²³ e em RS²⁴.

4.4 Características no domínio temporal

Características no domínio temporal, como a amplitude do sinal e o número de deflexões não foram capazes de diferenciar os locais de gânglios parassimpáticos das demais regiões de “miocárdio normal” neste estudo. Porém, estes mesmos parâmetros estão entre os fatores descritos como capazes de prever resposta vagal positiva durante um procedimento de ablação²⁴. Lellouche e colaboradores²⁴ estudaram sinais em locais com resposta evocada por estímulo de Radio-frequência. No presente trabalho, estudou-se as características de sinais em locais de resposta evocada por estímulos de alta-frequência: uma técnica diferente que apresenta maior

sensibilidade (30.6% de respostas vagais positivas versus 11.1 % no trabalho de Lellouche). Isto explica a diferença observada entre as características dos sinais e os resultados destes dois estudos.

4.5 Resolução espacial do Mapeamento Eletroanatômico

A resolução espacial do mapeamento eletro-anatômico também é uma questão relevante, dado que o local testado com EAF deve corresponder exatamente ao local onde o eletrograma em RS foi inicialmente registrado. A capacidade de resolução do Sistema Carto foi testada *in vivo* utilizando-se tecido de ventrículo esquerdo de modelos animais e obtendo-se uma margem de erro espacial de $0.45 \pm 0.05 \text{ mm}^{25}$. Este é um valor aceitável, visto que o diâmetro de um GP pode variar entre 2mm e 1cm²⁰.

4.6 Implicações Clínicas

As mais recentes técnicas de ablação de FA têm como objetivo principal o isolamento elétrico das VP. No entanto, uma quantidade significativa de pacientes necessita de aplicações adicionais de radio-frequência para um adequado controle clínico⁵, e isso pode provocar a formação de extensas áreas de cicatrizes que deprimem a função contrátil atrial e criam substrato para taquicardias atriais reentrantes. A atenuação do sistema parassimpático através da ablação seletiva dos plexos vagais pode não ter grande impacto clínico como estratégia isolada^{12,13,14}, mas tem valor comprovado na prevenção de

recorrências quando combinado à técnica convencional^{10,15}, constituindo assim um tratamento auxiliar da FA.

Através da análise espectral de sinais atriais em RS, é possível identificar os gânglios vagais e criar um detalhado mapa do sistema parassimpático atrial sem a necessidade de qualquer tipo de estimulação. Assim, espera-se que o “mapeamento espectral” possa ser útil na realização de ablações de FA e na obtenção de melhores resultados clínicos.

5 Conclusões

A principal informação obtida com este estudo é de que os sítios anatômicos dos gânglios parassimpáticos se correlacionam com espectros desviados para a direita. Desta maneira, a análise espectral de sinais atriais em ritmo sinusal pode ser considerada um instrumento valioso na identificação dos locais de inervação vagal, tornando possível o mapeamento do sistema nervoso intrínseco cardíaco sem a necessidade de qualquer tipo de estimulação.

6 Referências¹

1. Camm AJ, Waktare JE. Atrial fibrillation begets trouble. *Heart*. 1997; 77: 393-4.
2. Viles-Gonzales JF, Fuster V, Halperin J, Calkins H, Reddy VY. Rhythm control for management of patients with atrial fibrillation: balancing the use of antiarrhythmic drugs and catheter ablation. *Clin Cardiol*. 2011; 34: 23-9.
3. Scheinman M, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103:2120-2125.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666.
5. Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Wongcharoen W, Lo LW, Tuan TC, et al. The efficacy of inducibility and circumferential ablation with pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:607-611.
6. Kusumoto FM. Unipolar recording in cardiac electrophysiologic studies. *J Interv Card Electrophysiol*. 1999; 3:121-7.
7. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pace*. 2006; 29:413-421.
8. Schauerte P, Scherlag B, Pitha J, Scherlag M, Reynolds D, Lazzara R, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; 102:2774-2780.
9. Scanavacca M, Pisani C, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 114:876-885.

10. Scherlag B, Nakagawa H, Jackman W, Yamanashi W, Patterson E, Po S, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;13:37-42.
11. Lemery R, Birnie D, Tang A, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006; 3:387-396.
12. Katriotis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, Goumas N, Paxinos G, Camm J. Anatomic Approach for Ganglionic Plexi Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J. of Cardiol*. 2008; 102:330-334.
13. Katriotis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, Voriadis E, Po S. Complex fractionated atrial electrograms at anatomic sites of ganglionated plexi in atrial fibrillation. *Europace*. 2009; 11:308-315.
14. Pokulshalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirkova S, Turov A, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6:1257-64.
15. Pappone C, Santinelli V, Mangusso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109:327-334.
16. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart Journal*. 1994; 15:9-16.
17. Pachon J, Pachon E, Pachon J, Lobo T, Pachon M, Vargas R, et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF ablation. *Europace* 2004; 6:590-601.
18. Pachon J, Pachon E, Pachon J, Lobo T, Pachon M, Vargas R, et al. "Cardioneuroablation" – New treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF ablation. *Europace* 2005; 7:1-13.

19. Lin YJ, Kao T, Tai CT, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, et al. Spectral analysis during sinus rhythm predicts an abnormal atrial substrate in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; 5:968-974.
20. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkings D. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Record*. 1997; 247:289-298.
21. Burkholder T, Chambers M, Hotmire K, Wurster RD, Moody S, Randall WC. Gross and microscopic anatomy of the vagal innervation of the rat heart. *Anat Record*. 1992; 232:444-452.
22. Miyamoto K, Tsuchiya T, Nagamoto Y, Yamaguchi T, Narita S, Ando S et al. Characterization of bipolar electrograms during sinus rhythm for complex fractionated atrial electrograms recorded in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12:494-501.
23. Miyamoto K, Tsuchiya T, Narita S, Yamaguchi T, Nagamoto Y, Ando S et al. Bipolar electrogram amplitudes in the left atrium are related to local conduction velocity in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11:1597-1605.
24. Lellouche N, Buch E, Celigoj Andrew, Siegerman C, Cesario D, De Diego C, et al. Functional Characterization of atrial electrograms in sinus rhythm delineates sites of parasympathetic innervation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *JACC*. 2007; 50: 1324-31.

Gepstein L, Hayam G, Shpun S, Ben-Haim SA. Hemodynamic evaluation of the heart with a nonfluoroscopic electromechanical mapping technique. *Circulation* 1997; 96: 3672-80.¹

De acordo com: adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

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

7 Apêndices

3051/07/129



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/04/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1221/07**, intitulado: **"SOBRE A ANÁLISE ESPECTRAL DE SINAIS ATRIAIS E SUA CORRELAÇÃO TOPOGRÁFICA COM A INERVAÇÃO PARA-SIMPÁTICA CARDÍACA."** apresentado pela **Comissão Científica do InCor**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").


Pesquisador (a) Responsável: **Eduardo Argentino Sosa**

Pesquisador (a) Executante: **Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola**

CAPPesq, 07 de Abril de 2008

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

03/04/08
Rocca


Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Sobre a Análise espectral de sinais atriais e sua correlação topográfica com a inervação para-simpática cardíaca.**

PESQUISADOR: Esteban Wisnivesky Rocca Rivarola

CARGO/FUNÇÃO: .aluno de pós graduação .. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 101049

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade clínica de Arrimí e Marca-passo.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : entre 2007 e 2011

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O objetivo desta pesquisa é o de estudar a atividade elétrica de diversas partes do coração. O registro desta atividade pode ser feito durante o procedimento normal de ablação de fibrilação atrial. Por isso, os pacientes submetidos a este tratamento podem contribuir com as informações necessárias para o estudo. Serão utilizados os mesmos materiais e equipamentos usados tradicionalmente para a ablação, mas também uma técnica de estimulação do coração que ajuda a identificar as diversas áreas do coração. **Os pacientes submetidos à ablação que participarem deste estudo não ficarão expostos a nenhum desconforto ou risco adicional. Ao aceitar participar deste estudo, o paciente terá o benefício da disponibilidade da tecnologia mais moderna utilizada na ablação de fibrilação atrial, que não é disponível para todos os pacientes que se submetem a este tratamento.**

O paciente participante do estudo terá livre acesso a toda a informação relacionada aos procedimentos e resultados da pesquisa, e terá a possibilidade de tirar dúvidas a respeito dela a qualquer momento. Poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e sem que isso represente nenhum prejuízo de qualquer natureza. Os seus dados estarão mantidos sob total sigilo e privacidade.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP estará disponível para assistir o participante no caso de qualquer complicação decorrente da pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Unidade clínica de Arritmia e marca Passo – Instituto do Coração.
Telefone 011 3069-5312 ; 30695341
Dr Esteban Wisnivesky Rocca Riverola , Dr Eduardo Argentino Sosa

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.