DANIEL MOREIRA COSTA MOURA

Estudo piloto, prospectivo e randomizado sobre o efeito do monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar na incidência de lesões esofágicas após ablação do átrio esquerdo para tratamento da fibrilação atrial

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

São Paulo

2022

DANIEL MOREIRA COSTA MOURA

Estudo piloto, prospectivo e randomizado sobre o efeito do monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar na incidência de lesões esofágicas após ablação do átrio esquerdo para tratamento da fibrilação atrial

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Daniel Moreira Costa
Estudo piloto, prospectivo e randomizado sobre o efeito do monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar na incidência de lesões esofágicas após ablação do átrio esquerdo para tratamento da fibrilação atrial / Daniel Moreira Costa Moura. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Maurício Ibrahim Scanavacca.

Descritores: 1.Técnicas de ablação 2.Fibrilação atrial 3.Ablação por cateter 4.Endoscopia 5.Perfuração esofágica 6.Fístula 7.Veias pulmonares 8.Ensaio clínico controlado aleatório 9.Termômetros

USP/FM/DBD-063/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A minha família.

A minha esposa, que apoiou, incentivou, ajudou, sacrificou e compreendeu minhas ausências, a nossa distância, minhas angústias e falhas desde a graduação.

A minha filha, que ela cresça num mundo de paz, igualdade e que saiba a importância e o valor da ciência.

Ao meu pai, que esteve comigo desde sempre, viu o começo dessa jornada, porém não está mais entre nós. Ensinou o certo e o errado, apoiou minhas escolhas e sempre fez questão de defender a liberdade de escolha e a livre determinação.

A minha mãe, exemplo de força e dedicação. A sua busca constante pelo conhecimento e pela qualidade nas suas ações, inspiraram-me e incentivaram-me por toda essa jornada.

A minha irmã, com todas as suas limitações, não me poupou do seu carinho e da sua doçura.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Maurício Scanavacca, meu mentor. Líder e professor por excelência. Lidera uma equipe de excelência, comanda pelo exemplo, respeitado como pessoa e como profissional. O privilégio da convivência permitiu-me ver um médico humano, tecnicamente excepcional, mas com a humildade de saber os limites do conhecimento e querer explorá-los. A busca pela qualidade, por procedimentos mais eficazes e seguros são inspiração e exemplos que sigo com afinco.

Ao meu amigo, Renner, cujo estímulo e apoio no desenvolvimento dessa pesquisa foi essencial.

A Ana Lúcia, enfermeira extremamente capacitada e dedicada, cujo apoio foi inestimável.

Aos assistentes do Laboratório de Eletrofisiologia, Dra. Sissy, Dra. Carina, Dr. Muhiedinne que tanto ensinaram e incentivaram e hoje, tenho a honra de gozar da amizade deles.

Ao Dr. Cristiano, assistente incansável, cujo conhecimento de pesquisa clínica e bioestatística foram essenciais no meu desenvolvimento como médico e pesquisador.

Aos assistentes da Arritmia Clínica: Dra. Denise, Dr. Darrieux, Dra. Luciana, Dra. Tan e Dra. Luciana. A formação de um bom eletrofisiologista começa pelo conhecimento clínico, conhecimento esse, que foi passado intensamente.

As secretárias da arritmia, Roberta e Vanda, pela disponibilidade e suporte em todas as fases do projeto.

Aos funcionários da hemodinâmica do InCor HC-FMUSP, em especial a Dona Sônia (in memoriam), pela dedicação ao paciente.

A todos os estagiários da Eletrofisiologia, em especial a Dra. Maria Dolores, cujo apoio na execução e coleta dos dados foi muito importante.

A equipe da pós-graduação, porto seguro nas dúvidas e anseios ao deparar-me com os meandros regulatórios e burocráticos.

A Júlia Fukushima, pelo apoio desde a concepção até análise dos dados.

A Ximena, Cynthia e Cecília, companheiras dedicadas que caminharam durante o estágio na Eletrofisiologia.

Aos pacientes, motivo e objetivo maior dessa pesquisa.

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

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

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

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

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA
AGRADECIMENTOS
SUMÁRIO
LISTA DE ABREVIATURAS
LISTA DE SIGLAS
LISTA DE SÍMBOLOS
LISTA DE TABELAS
LISTA DE FIGURAS
RESUMO
SUMMARY
1. Introdução 1
1.1 Ablação por cateter de radiofrequência 4
1.2 Lesões esofágicas relacionadas à ablação de fibrilação atrial 6
1.3 Estratégias de proteção esofágica 9
2 Objetivos 12
2.1 Objetivos primários 12
2.2 Objetivos secundários 12
3 Métodos 13
3.1 Recrutamento de pacientes para o estudo 13
3.2 Critérios de inclusão 13
3.3 Critérios de exclusão 14
3.4 Desenho do estudo 15
3.5 Técnica de ablação 20
3.5.1 Grupo 1 22
3.5.2 Grupo 2 22
3.5.3 Grupo 3 23
3.6 Resultados avaliados 25
3.6.1 Segurança 25
3.6.2 Eficácia 25
3.7 Tamanho da amostra 26
3.8 Análise estatística 26
3.9 Processo regulatório 27
4 Resultados 28

4.1 Características clínicas basais 28
4.2 Características e eficácias dos procedimentos 30
4.3 Resultados das endoscopias digestivas altas 34
4.4 Seguimento dos pacientes 41
5 Discussão 43
5.1 Limitações do estudo 48
6 Conclusões 50
6.1 Segurança 50
6.2 Eficácia 50
7 Referências 51
8 Anexos 64
Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido 64
Anexo B – Registro Clinical Trials 70

LISTA DE ABREVIATURAS

FA	Fibrilação atrial
AVE	Acidente vascular encefálico
IC	Insuficiência cardíaca
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM	Diabetes mellitus
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
DAA	Droga antiarrítmica
AE	Átrio esquerdo
Ao	Aorta
VPSD	Veia pulmonar superior direita
VPSE	Veia pulmonar superior esquerda
VPIE	Veia pulmonar inferior esquerda
VPID	Veia pulmonar inferior direita
ICT	Istmo cavo-tricuspídeo
VP	Veias pulmonares
TE	Temperatura esofágica
EDA	Endoscopia digestiva alta
RF	Radiofrequência
PVC	Policloreto de vinila
IMC	Índice de massa corporal
Q1	Primeiro intervalo interquartílico
Q3	Terceiro intervalo interquartílico
CVE	Cardioversão elétrica
ACO	Anticoagulante oral
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo
vs	*versus*
et al	e outros

NS	Não significativo
EUA	Estados Unidos da América
Prof.	Professor
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
InCor HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

LISTA DE SIGLAS

NYHA	New York Heart Association
HRS	Heart Rhythm Society
EHRA	European Heart Rhythm Association
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
SOLAECE	Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología

LISTA DE SÍMBOLOS

W	Watt
°C	graus Celsius
%	por cento
>	maior que
<	menor que
≥	maior igual que
mm	milímetros
g	grama
p	número descritivo de probabilidade estatística
kg/m^2	quilograma por metro quadrado
cm	centímetro
mg/dl	miligrama por decilitro
F	French
ml/min	mililitro por minuto
±	mais ou menos
mg	miligrama

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação clínica da fibrilação atrial

Tabela 2 - Recomendações para indicação de ablação de FA para manutenção do ritmo sinusal (SBC – 2016)

Tabela 3 - Características clínicas basais da população estudada

Tabela 4 - Parâmetros dos procedimentos de ablação de fibrilação atrial da população estuda, por grupos de estratégia de proteção esofágica

Tabela 5 - Distribuição dos achados endoscópicos após ablação de fibrilação atrial, segundo grupos de estratégias de proteção esofágica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relações normais entre o esôfago e o átrio esquerdo visualizados pela tomografia computadorizada de tórax com contraste esofágico..... 6

Figura 2 - Fluxograma do desenho do estudo.....14

Figura 3 - Termômetro esofágico unipolar posicionado na altura do átrio esquerdo e próximo ao cateter de radiofrequência durante ablação de fibrilação atrial..... 16

Figura 4 - Termômetro esofágico multipolar Circa S-Cath™ posicionado na altura do átrio esquerdo durante ablação de fibrilação atrial.....17

Figura 5 - Termômetro esofágico multipolar Circa S-Cath™ pronto para uso e com seu guia rígido retraído..... 18

Figura 6 - Visão posterior do mapa de voltagem do átrio esquerdo antes da ablação para tratamento da fibrilação atrial, evidenciando extensa cicatriz na parede posterior.....30

Figura 7 - Exemplo de mapa do átrio esquerdo, na sua visão posterior, após ablação de fibrilação evidenciando os locais de aplicação de radiofrequência 31

Figura 8 – Lesão grau II em paciente do grupo 1.....35

Figura 9 - Lesão grau III em paciente do grupo 1.....35

Figura 10 - Lesão grau III em paciente do grupo 1.....36

Figura 11 - Lesão grau IV em paciente do grupo 1..... 36

Figura 12 - Lesão grau IV em paciente do grupo 1..... 37

Figura 13 - Lesão grau II em paciente do grupo 2.....38

Figura 14 - Lesão grau II em paciente do grupo 2.....38

Figura 15 - Lesão grau III em paciente do grupo 2.....39

Figura 16 - Lesão grau III em paciente do grupo 2.....39

Figura 17 - Lesão grau III em paciente do grupo 2.....40

Figura 18 - Lesão grau IV em paciente do grupo 2..... 40

Figura 19 - Taxa de recorrência de fibrilação atrial em seis meses, por grupo de proteção esofágica, após ablação por cateter de radiofrequência..... 42

RESUMO

Moura DMC. *Estudo piloto, prospectivo e randomizado sobre o efeito do monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar na incidência de lesões esofágicas após ablação do átrio esquerdo para tratamento da fibrilação atrial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A fístula átrio-esofágica é uma das complicações mais temidas da ablação da fibrilação atrial. Sua fisiopatologia ainda não está completamente elucidada, porém, as lesões térmicas esofágicas são consideradas lesões precursoras. O aumento da temperatura intraluminal esofágica está associado ao seu surgimento. Diversas estratégias de prevenção dessas lesões já foram estudadas. A redução da potência de radiofrequência durante aplicações na parede posterior do átrio esquerdo e a monitorização da temperatura luminal esofágica são as estratégias mais usadas; porém, não há consenso quanto ao uso dessas abordagens. MÉTODOS: Pacientes encaminhados para ablação de fibrilação atrial foram randomizados em três grupos com vinte pacientes cada. Grupo 1: sem monitorização da temperatura esofágica e com redução de potência na parede posterior para 20 W. Grupo 2: termômetro unipolar (Braile Biomedical). Grupo 3 com termômetro multipolar (Circa S-Cath). Nos dois últimos grupos, caso a temperatura esofágica atingisse 37,5°C, a potência era reduzida para até 20 W. Em até três dias após a ablação, todos os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta e classificados de acordo com a presença de lesões esofágicas em quatro níveis. Grau I: hematoma; Grau II: eritema; Grau III: erosão; Grau IV: úlcera. Os pacientes foram seguidos por meio de contato telefônico e avaliados quanto à recorrência de fibrilação atrial por meio de Holter 24 horas e eletrocardiograma. RESULTADOS: As características basais dos pacientes eram semelhantes. Todos os pacientes foram submetidos à ablação de fibrilação atrial com isolamento das veias pulmonares e realizaram endoscopia. No grupo 3, não houve lesões esofágicas. Cinco pacientes

tiveram lesões no grupo 1, sendo uma lesão grau II, duas grau III e duas grau IV. Por fim, seis no grupo 2: duas grau II, três grau III e uma grau IV (P=0,006). No grupo 3, foram atingidas temperaturas maiores do que no grupo 2 (37,9°C x 38,45°C, P=0,018). Não houve diferença entre os grupos no tempo para obter o isolamento das veias pulmonares nem no tempo total de aplicação de radiofrequência (P=0,250; P=0,253). Os pacientes com lesão esofágica foram submetidos a nova endoscopia sete a dez dias após o procedimento, e não foram encontradas lesões esofágicas. Os pacientes foram seguidos por seis meses; em dois pacientes, houve recorrência da fibrilação atrial; porém, sem diferença entre os grupos (P=0,45). CONCLUSÃO: O monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar reduziu a incidência de lesões esofágicas quando comparado ao uso de termômetro unipolar ou a não utilização de monitoramento esofágico durante ablação de fibrilação atrial.

Descritores: Técnicas de ablação; Fibrilação atrial; Ablação por cateter; Endoscopia; Perfuração esofágica; Fístula; Veias pulmonares; Ensaio clínico controlado aleatório; Termômetros.

SUMMARY

Moura DMC. *Pilot, prospective, randomized study on the effect of esophageal temperature monitoring with multipolar thermometer in incidence of esophageal lesions after left atrial ablation for the treatment of atrial fibrillation* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Atrioesophageal fistula is one of the most feared complications of atrial fibrillation ablation. Its pathophysiology is not yet fully elucidated, but esophageal thermal injuries are considered precursor injuries. The increase in esophageal intraluminal temperature is associated with its appearance. Several prevention strategies for these injuries have already been studied. Reduction of radiofrequency power during applications on the posterior wall of the left atrium and monitoring of esophageal luminal temperature are the most used strategies, however, there is no consensus on the use of these approaches. METHODS: Patients referred for atrial fibrillation ablation were randomized into three groups of twenty patients each. Group 1: without esophageal temperature monitoring and with posterior wall power reduction to 20W. Group 2: unipolar thermometer (Braile Biomedical) and group 3 with multipolar thermometer (Circa S-Cath). In the last two groups, if the esophageal temperature reached 37.5°C, the power was reduced to up to 20W. Within three days after ablation, all patients underwent upper digestive endoscopy and classified according to the presence of esophageal lesions at four levels. Grade I: hematoma, grade II: erythema, grade III: erosion and grade IV: ulcer. Patients were followed up by telephone and assessed for recurrence of atrial fibrillation using 24-hour Holter and electrocardiogram. RESULTS: Baseline patient characteristics were similar. All patients underwent atrial fibrillation ablation with pulmonary vein isolation and underwent endoscopy. In group 3 there were no esophageal lesions. Five patients had injuries in group 1, one being grade II, two grade III and two grade IV, and six in group 2: two grade II, three grade III and one grade IV (P=0.006). In group 3

higher temperatures were reached than in group 2 (37.9°C x 38.45°C, P=0.018). There was no difference, between the groups, in the time to obtain the isolation of the pulmonary veins or in the total time of radiofrequency application (P=0.250; P=0.253). All patients with esophageal injury underwent a new endoscopy seven to ten days after the procedure and no esophageal injuries were found. Patients were followed for six months and there was recurrence of atrial fibrillation in two patients, however, there was no difference between the groups (P=0.45). CONCLUSION: Esophageal luminal temperature monitoring with a multipolar thermometer reduced the incidence of esophageal lesions when compared to using a unipolar thermometer or not using esophageal monitoring during atrial fibrillation ablation.

Descriptors: Ablation techniques; Atrial fibrillation; Catheter ablation; Endoscopy; Esophageal perforation; Fistula; Pulmonary veins; Randomized controlled trial; Thermometers.

1. Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais prevalente, com uma incidência global de 77,5 por 100,000 pessoas-ano em homens e 59,5 por cem mil pessoas-ano em mulheres[1]. Além disso, muitos pacientes sofrem de FA oligossintomática, somente sendo diagnosticada quando ocorre uma complicação, tal como o acidente vascular encefálico (AVE)[2–4].

A prevalência da FA no mundo tem aumentado ao longo dos anos. Em 1997, estimava-se uma prevalência de 22,7 milhões de casos. Em 2007, houve um aumento de 17%, chegando a 28,5 milhões, até chegar a 37,6 milhões em 2017[5].

A FA está associada a um aumento significativo na mortalidade, morbidade e nos custos de saúde. Pacientes portadores de FA possuem um risco duas vezes maior de óbito. Está associada ao aumento no risco de AVE, o qual afeta 5% dos pacientes com FA não reumática e quase 7% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a cada ano[6]. Além disso, AVE isquêmico, que ocorre no contexto de FA, tende a ser fatal, ou pelo menos com gravidade moderada à alta, comparado ao AVE que ocorre nos demais pacientes[7].

A FA também pode complicar várias condições cardíacas, incluindo isquemia ou infarto agudo do miocárdio, causar descompensação de IC ou mesmo taquicardiomiopatia, a qual é uma forma de IC relacionada à altas respostas ventriculares[8–10].

A característica básica da FA é a completa desorganização da atividade elétrica atrial, que passa a ser muito rápida com a frequência atrial entre 450 e 700 ciclos por minuto; contudo, a frequência cardíaca final é dependente da condução pelo nó atrioventricular, o qual não permite frequências tão altas[11,12]

É amplamente aceito que a fisiopatologia da FA inclui um gatilho que dará início à arritmia, um substrato que permitirá sua manutenção e fatores de risco moduladores que, em última análise, resultará na progressão para formas mais persistentes de FA[13].

Apesar de alguns pacientes com FA serem assintomáticos, outros pacientes apresentam sintomas, como dispneia, fadiga, pré-síncope, os quais podem afetar a qualidade de vida. Os sintomas são inespecíficos e frequentemente ausentes, principalmente nos idosos[14–17].

O diagnóstico pode ser feito baseado na suspeição clínica decorrente dos sintomas ou incidentalmente por ocasião da realização de eletrocardiograma (ECG) por outro motivo, ou mesmo pela verificação da regularidade do pulso[18].

O ECG é o exame seminal no diagnóstico da FA e é caracterizado por um ritmo “irregularmente irregular”, em que a linha de base pode se apresentar isoelétrica, com irregularidades finas, grosseiras ou por um misto dessas alterações (ondas "f")[11].

A classificação da FA em termos de duração dos episódios possui impacto prognóstico e terapêutico e, atualmente, é a mais utilizada na prática clínica; ela se encontra resumida na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação clínica da fibrilação atrial[19]

Termo	**Definição**
FA primeiro episódio	FA não diagnosticada antes, independentemente de sua duração ou da presença/gravidade de sintomas relacionados à FA
FA paroxística	Revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até sete dias de seu início
FA persistente	Episódios com duração superior a sete dias
FA persistente de longa duração	Episódios com duração superior a um ano
FA permanente	Casos em que tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas

O tratamento da FA envolve controle de frequência cardíaca, controle de ritmo, prevenção de eventos tromboembólicos, tratamento das doenças de base e controle de fatores de risco modificáveis, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, etilismo, síndrome da apneia obstrutiva do sono, hipertireoidismo ou hipotireoidismo[20,21].

1.1 Ablação por cateter de radiofrequência

A ablação por cateter de radiofrequência (RF) é uma alternativa ao tratamento farmacológico e está sendo utilizada, cada vez mais, em pacientes sintomáticos ou naqueles em que o tratamento medicamentoso foi ineficaz ou não tolerado[22,23].

As taxas de manutenção de ritmo sinusal sem uso de drogas antiarrítmicas no seguimento de um ano após ablação variam de 75 - 93% nas FA paroxísticas e 63 - 74% nas persistentes[24–30]. É um procedimento com baixa taxa de eventos adversos, ocorrendo em menos de 5% dos procedimentos[31].

As primeiras abordagens utilizando ablação por cateter de radiofrequência para o tratamento da FA envolviam, primariamente, lesões no átrio direito[32,33]. No ano de 1998, com o trabalho seminal de Haissaguerre et al.[34], as estratégias de ablação de FA passaram a focar no átrio esquerdo, evoluindo para ablação antral e isolamento elétrico das veias pulmonares[26,35,36].

Atualmente, a ablação da FA é um tratamento amplamente aceito e com recomendações e indicações precisas e respaldadas na literatura. Na Tabela 2, encontram-se as recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)[37].

Tabela 2 – Recomendações para indicação de ablação de FA para manutenção do ritmo sinusal (SBC – 2016)[37]

Recomendações	**Classe**	**Nível de evidência**
Pacientes sintomáticos com FA paroxística refratária ou intolerante a pelo menos uma DAA das classes I ou III, quando a estratégia de controle do ritmo é desejada	I	A
Pacientes sintomáticos selecionados com FA persistente refratária ou intolerante a pelo menos uma DAA das classes I ou III	IIa	A
Pacientes com FA paroxística sintomática recorrente como primeira terapia (antes de DAA), sendo essa a opção do paciente	IIa	B
Pacientes sintomáticos com FA persistente de longa duração (> 12 meses) quando refratária ou intolerante a pelo menos uma DAA das classes I ou III e quando a estratégia de controle do ritmo é desejada	IIb	B
Como primeira terapia (antes de DAA classe I ou III) em pacientes com FA persistente quando a estratégia de controle do ritmo é desejada	IIb	C

DAA – Droga antiarrítmica; Classe I – Tratamento recomendado; Classe IIa – Tratamento aceito; Classe IIb – Tratamento pode ser considerado; Nível A – Dados derivados de múltiplos estudos clínicos randomizados ou meta-análises; Nível B – Dados derivados de estudo clínico randomizado único ou de estudos não randomizados; Nível C – opinião comum de especialistas ou dado derivado de casos.

1.2 Lesões esofágicas relacionadas à ablação de fibrilação atrial

A proximidade entre a parede posterior do átrio esquerdo e o esôfago é o substrato central no desenvolvimento de lesões esofágicas, este fica posterior ao átrio esquerdo, separado por uma camada fina e descontínua de um coxim gorduroso e pela membrana pericárdica (Figura 1). A espessura da parede posterior do átrio esquerdo varia de 1,4 até 4,2mm, sendo mais espessa na porção caudal. Em 40% dos casos, a distância máxima entre o endocárdio da parede posterior do átrio esquerdo e a parede anterior do esôfago é menor que 5mm e, na região das veias pulmonares inferiores, a distância média para o esôfago é de 2,8mm quando posicionado a esquerda, o que ocorre em 87% dos casos, e 3,7mm quando posicionado a direita (13% dos casos)[38,39].

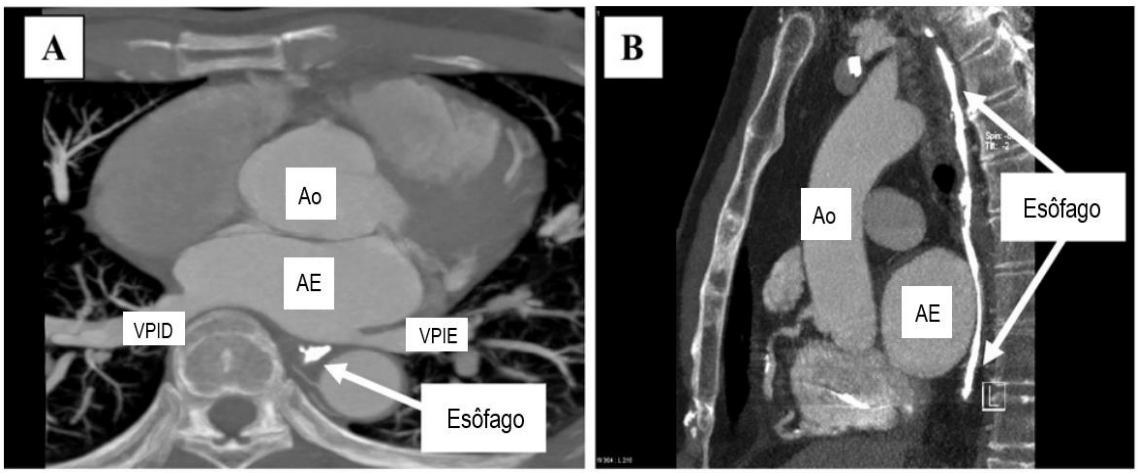

Figura 1 - Relações normais entre o esôfago e o átrio esquerdo visualizados pela tomografia computadorizada de tórax com contraste esofágico. **A:** Corte axial; **B:** Corte sagital. AE = Átrio esquerdo; Ao = Aorta; VPIE = Veia pulmonar inferior esquerda; VPID = Veia pulmonar inferior direita. Fonte: Donaldson et al., 2010 [39]

Desde as suas primeiras descrições[40–42], a fístula átrio-esofágica, apesar de rara, com uma incidência que varia de 0,02 a 0,113%[28,43,44], continua sendo uma, senão a mais temida complicação da ablação de FA. Principalmente devido a sua imprevisibilidade e alta letalidade, atingindo taxas de mortalidade maiores que 80%[21,28,31,43,45–50].

As lesões esofágicas pós-ablação por radiofrequência identificadas por meio de endoscopia digestiva alta (EDA), tais como erosões e ulcerações, são aceitas como lesões possivelmente precursoras da fístula átrio-esofágica, possuindo uma incidência que varia de 1,6% a 60%[28,44,46,51–57]. Um levantamento realizado no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, encontrou uma incidência de aproximadamente 25% de lesões esofágicas[58]. O mecanismo fisiopatológico pelo qual elas ocorrem durante ablação por RF é multifatorial e ainda não está completamente esclarecido. Aceita-se que a lesão térmica gerada pelo aquecimento do esôfago secundário a aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo, como sendo o principal mecanismo para lesão esofágica e, consequentemente, para fístula átrio-esofágica[59,60].

A lesão térmica esofágica inicia uma cascata de eventos fisiopatológicos, os quais irão afetar a microvasculatura do tecido esofágico levando a inflamação, isquemia e distintos graus de necrose isquêmica das camadas de mucosa esofágica. Isso explica o porquê de a fístula átrio-esofágica demorar algumas semanas para se formar. A lesão esofágica é resultado da distância entre a parede posterior do átrio esquerdo e o esôfago, e

da quantidade de energia de RF aplicada nessa região. Por sua vez, a quantidade de energia de RF entregue ao tecido é resultado da interrelação entre potência de RF, tempo e força de contato[51,59,61–66].

Além disso, o esôfago é ricamente inervado e a lesão do plexo anterior periesofágico do nervo vago está implicada na fisiopatologia da úlcera esofágica por meio da diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior e gastroparesia, gerando refluxo gastroesofágico[67,68].

O aumento da temperatura esofágica tem sido descrito como um marcador de lesão esofágica, assim como a potência das aplicações de RF[52,69–71].

A gravidade e o tipo de lesões esofágicas são dependentes do acometimento transmural da lesão, variando de acordo com a extensão, uma vez que ocorre da porção externa em direção ao lúmen esofágico. As lesões mais frequentes são superficiais, pequenas, com alterações eritematosas e, geralmente, possuem um bom prognóstico. Por outro lado, lesão esofágica tipo úlcera, profunda, com sinais hemorrágicos, possuem um risco maior de evoluírem para perfuração esofágica e até mesmo fístula átrio-esofágica[69,72].

Outros fatores foram associados ao risco de lesão esofágica durante ablação de FA. São eles: anestesia geral; uso de tubo nasogástrico; ingestão de contraste baritado; aplicações com potência de RF maiores que 30 W, com duração maior que 20 - 30 segundos e força de contato maior que 15 - 20 gramas; uso de cateter não irrigado; aumento do átrio esquerdo; índice de massa corporal menor que 26 kg/m²; número de lesões de RF na parede

posterior do átrio esquerdo; e temperatura esofágica máxima acima de 38,5°C[73].

A identificação das lesões esofágicas por meio da EDA tem se mostrado como um método de identificação de lesões potencialmente precursoras de fístula átrio-esofágica e a utilização da temperatura esofágica para titular a potência das aplicações de RF tem sido recomendada, principalmente durante aplicações na parede posterior do átrio esquerdo[69,74].

1.3 Estratégias de proteção esofágica

Múltiplas estratégias de prevenção de lesões esofágicas e, em última análise, de fístula átrio-esofágica já foram empregadas. Apesar dessas estratégias, as lesões esofágicas persistem sendo comuns e as fístula átrio-esofágica ainda ocorrem[44,57,60,69,75–78].

A realização de aplicações de RF com duração de até 30 segundos, utilização de cateter irrigado com sensor de contato e força de contato entre 10-15 gramas são estratégias protetoras e que não impactam na eficácia do procedimento[51,52,79–81].

As relações anatômicas entre as estruturas do mediastino e, principalmente, entre o átrio esquerdo e o esôfago são importantes para estimar o risco de lesão esofágica; porém, não foi demonstrado que a visualização do esôfago durante ablação da parede posterior do átrio esquerdo reduz o risco de lesão esofágica[59,82,83].

A utilização de dispositivos ou mesmo injeção de líquidos para resfriamento esofágico tem sido estudada. De Oliveira et al.[84], avaliou a

incidência de lesão esofágica ao comparar três estratégias. Os pacientes foram randomizados em três grupos com quinze pacientes cada: redução de potência de RF, monitorização da temperatura esofágica com termômetro linear e resfriamento contínuo esofágico. Quatro pacientes apresentaram lesão esofágica, todos pertencentes ao grupo com resfriamento ativo.

Mais recentemente, Leung et al[85] publicaram uma revisão sistemática seguida de meta-análise. Foram avaliados nove estudos e incluídos três estudos na análise, num total de 494 pacientes. O resfriamento esofágico não reduziu a incidência de lesão esofágica (razão de chances: 0,6; intervalo de confiança de 95%: 0,15 a 2,38; P=0,4).

O esôfago, por ser uma estrutura relativamente móvel, tem tido o seu deslocamento investigado como estratégia de proteção esofágica, a qual consiste no deslocamento lateral em sentido contralateral a localização do cateter de ablação. Chugh et al[86] demonstraram que era possível o deslocamento esofágico, utilizando a sonda de ecocardiograma transesofágico, alcançando um deslocamento máximo de dois centímetros; contudo, ao retirar a sonda o esôfago retornou a posição original em 83% dos pacientes. A segurança de aplicações de RF na presença da sonda de ecocardiograma transesofágico não foi avaliada nesse estudo.

Foi demonstrado que a utilização de um tubo de PVC associada a uma haste de metal pré-moldada era capaz de deslocar o esôfago; contudo, foram observadas lesões traumáticas causadas pelo dispositivo limitando sua aplicação[87,88].

Novos dispositivos estão sendo desenvolvidos e testados; porém, numa análise mais cuidadosa do deslocamento esofágico, foi observado que o

esôfago não era desviado adequadamente, apenas tinha sua parede esticada sem haver deslocamento eficaz. A despeito de novos materiais, o risco de trauma mecânico promovido pelo dispositivo persiste. Não há estudos randomizados avaliando a segurança e eficácia desses dispositivos[89,90].

A monitorização da temperatura esofágica é a estratégia mais amplamente utilizada para prevenção de lesão esofágica. Os termômetros esofágicos podem ser termômetros unipolares, ou seja, com um termístor na ponta do dispositivo ou multipolares, com vários termístores distribuídos ao longo do termômetro, e esses possuem diferenças nas respostas térmicas incluindo diferenças de respostas entre tipos e fabricantes[6]. Porém, ainda não há evidências que demonstrem a superioridade clara de algum deles[56,91–93].

Diversas estratégias para prevenção de lesões esofágicas têm sido pesquisadas. Porém, somente a redução da potência das aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo e a monitorização da temperatura esofágica são recomendadas amplamente. Contudo, essa recomendação é baseada em opinião de especialistas[74].

2 Objetivos

Os objetivos deste estudo são:

2.1 Objetivos primários

O objetivo primário é avaliar se o monitoramento da temperatura intraluminal do esôfago com termômetro multipolar, durante ablação de FA, diminui a incidência de lesão térmica esofágica em comparação ao não monitoramento e ao monitoramento com termômetro unipolar.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários são avaliar: taxa de isolamento elétrico das veias pulmonares, o tempo total do início das aplicações de RF até o completo isolamento elétrico das veias pulmonares, a duração total das aplicações de RF feitas no átrio esquerdo, avaliação da temperatura esofágica máxima atingida durante a ablação, persistência de lesões esofágicas na segunda EDA, incidência de fístulas átrio-esofágicas e taxa de recorrência de FA em seis meses.

3 Métodos

3.1 Recrutamento de pacientes para o estudo

Foram avaliados pacientes com idade maior que 18 anos e menor do que 75 anos encaminhados para ablação de FA no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com FA paroxística ou persistente, diagnosticada por meio de eletrocardiograma, Holter 24 horas, ou ainda monitores de eventos implantáveis ou não, com pelo menos um episódio de FA até 12 meses antes do procedimento, encaminhados para ablação por cateter de radiofrequência com sistema de mapeamento eletroanatômico CARTO 3 (Biosense Webster). Os pacientes deveriam querer e estarem aptos a assinarem o termo de consentimento livre esclarecido (Anexo A), além de se submeterem a todos os procedimentos descritos tanto no protocolo do estudo como no termo de consentimento.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que tinham trombo no átrio esquerdo, história prévia de ablação de FA, história de cirurgia cardíaca, contraindicação à anticoagulação, classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), AVE nos últimos 3 meses, gravidez, histórico de anomalias da coagulação sanguínea, cirurgia esofágica prévia ou doença renal crônica avançada (Creatinina > 2,5 mg/dl).

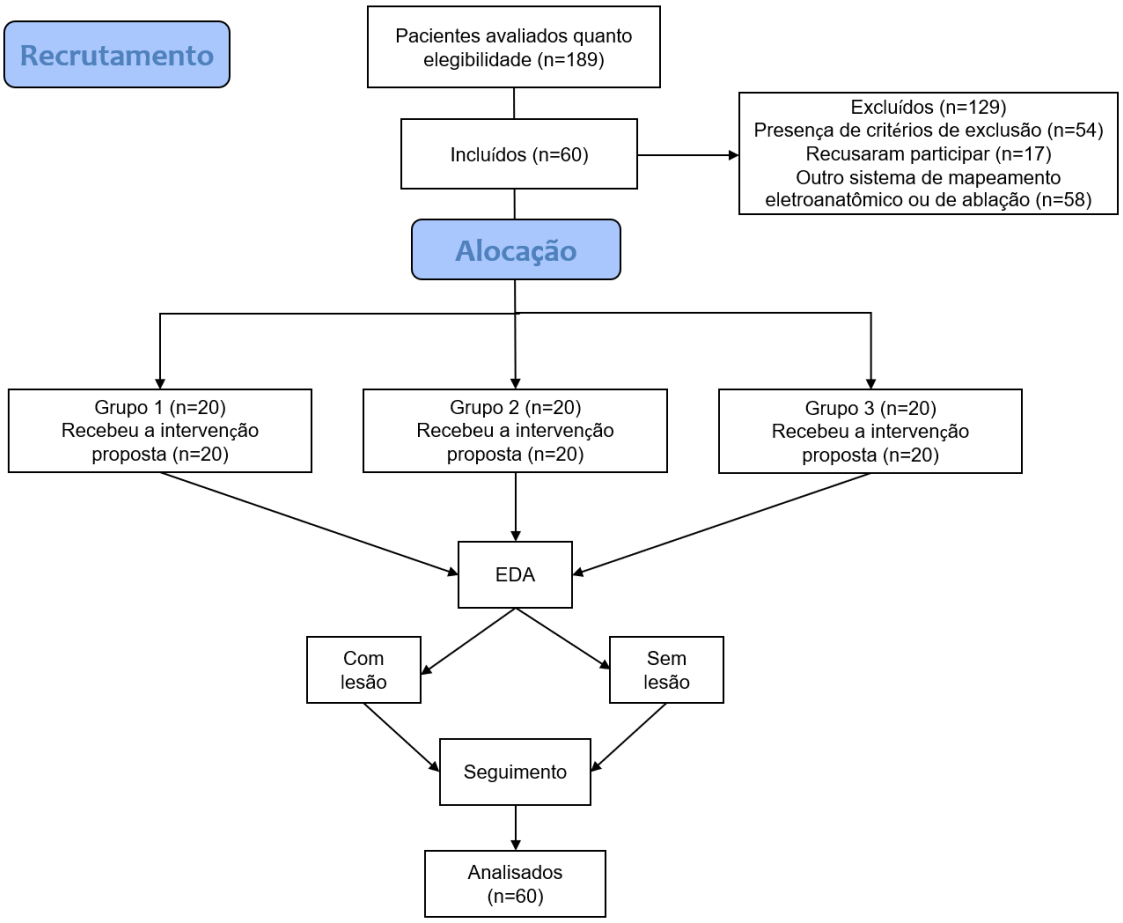

Figura 2 – Fluxograma do desenho do estudo

3.4 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo piloto prospectivo e randomizado, realizado integralmente no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram selecionados pacientes que preenchem critério de inclusão, sem a presença de critérios de exclusão.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram distribuídos de maneira aleatória, utilizando uma lista de alocação da web, para um dos três grupos com diferentes estratégias de proteção esofágica por meio de randomização na proporção de 1:1:1 entre os grupos.

- Grupo 1 (Sem monitoramento de temperatura esofágica): Vinte pacientes foram alocados no grupo 1, sem qualquer técnica de monitoramento de temperatura esofágica, localização ou mesmo de deslocamento esofágico, tais como termômetros esofágicos, deglutição de contraste ou tubo nasogástrico.

- Grupo 2 (Termômetro esofágico unipolar): Vinte pacientes foram alocados no grupo 2, para o monitoramento de temperatura esofágica durante aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo, com termômetro multipropósito 7F, unipolar, (Braile Biomédica), o qual é rotineiramente utilizado no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Figura 3).

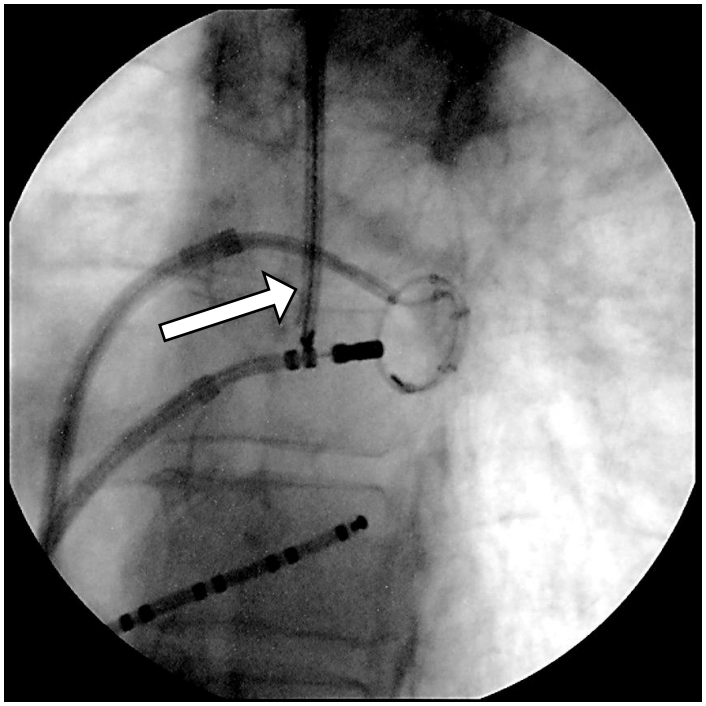

Figura 3 - Termômetro esofágico unipolar posicionado na altura do átrio esquerdo e próximo ao cateter de radiofrequência durante ablação de fibrilação atrial

- Grupo 3 (Termômetro esofágico multipolar): Vinte pacientes foram alocados no grupo 3 para o monitoramento de temperatura esofágica durante aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo, com termômetro esofágico, multipolar, auto expansível Circa S-Cath™ (Circa Scientific), os quais foram doados ao Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A doação não teve qualquer caráter vinculante e não houve participação da entidade doadora em nenhuma fase da pesquisa (Figuras 4 e 5).

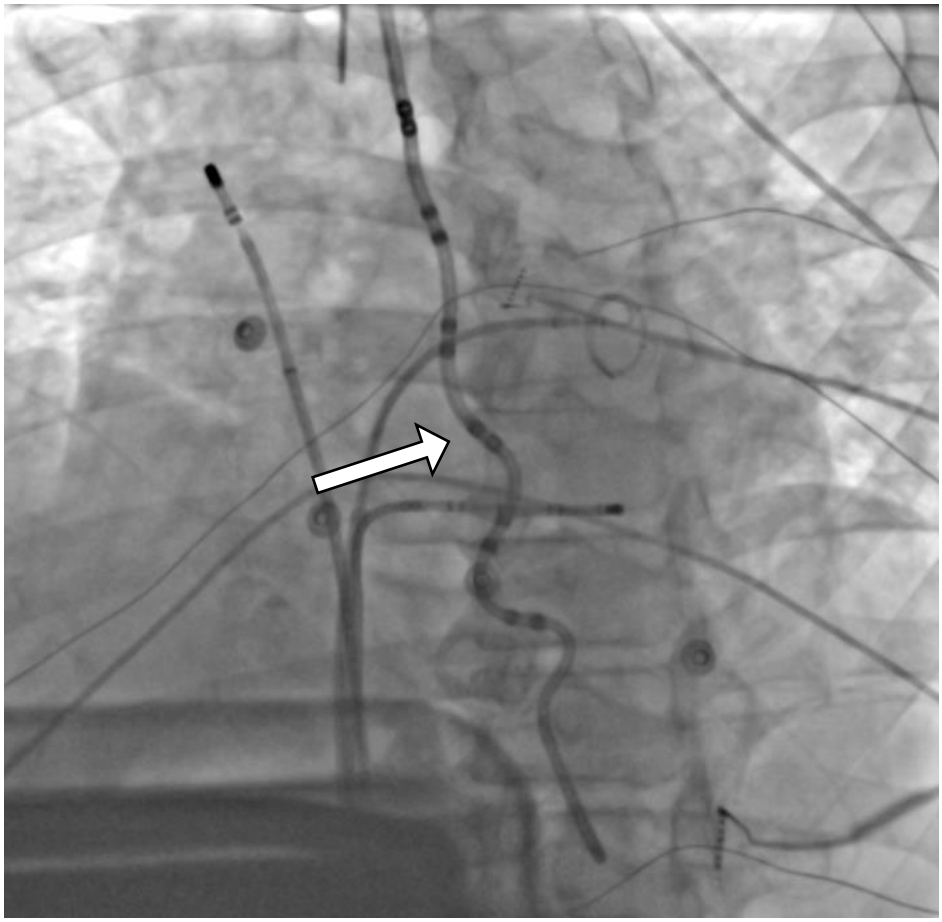

Figura 4 - Termômetro esofágico multipolar Circa S-Cath™ posicionado na altura do átrio esquerdo durante ablação de fibrilação atrial

Após o procedimento de ablação, todos os pacientes realizaram uma EDA em até três dias após a ablação. As lesões esofágicas foram consideradas relacionadas à ablação quando localizadas no terço médio do esôfago e foram classificadas em quatro estágios, conforme classificação previamente utilizada[58]:

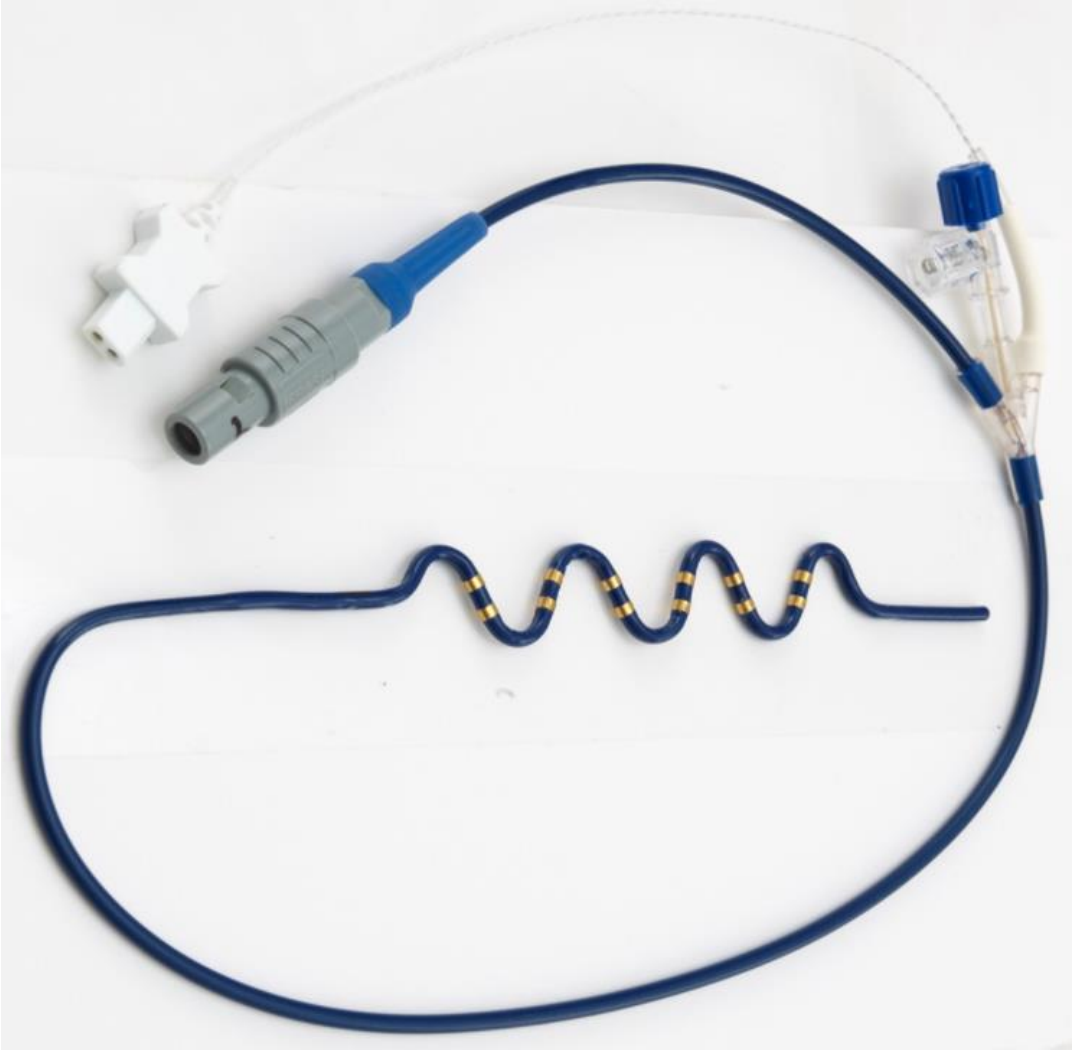

Figura 5 - Termômetro esofágico multipolar Circa S-Cath™ pronto para uso e com seu guia rígido retraído

I. Hematoma: Lesão eritematosa abaulada e sem perda de contiguidade da mucosa.

II. Eritema: Lesão plana e avermelhada sem perda de contiguidade da mucosa.

III. Erosão: Lesão plana ou com leve depressão e com perda da contiguidade da mucosa.

IV. Úlcera: Lesão escavada e com perda da contiguidade da mucosa.

De acordo com o resultado dessa EDA, os pacientes foram divididos em dois grupos:

a) Pacientes sem lesões esofágicas: Realizaram apenas o seguimento clínico.

b) Pacientes com lesões esofágicas: Realizaram uma segunda EDA sete dias após a primeira para reavaliação das lesões iniciais. Caso persistissem lesões esofágicas na segunda EDA, o manejo dessas lesões ficaria a critério da equipe assistente. Porém, seria recomendado manter em observação estrita com monitoramento quanto à febre ou quaisquer sinais de alarme, além da dosagem de marcadores infecto-inflamatórios (proteína C reativa sérica e contagem de leucócitos sanguíneos), por pelo menos sete dias. Realização de exames de imagem, tais como tomografia computadorizada, ressonância magnética, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, ou mesmo novas EDA ficaria a critério da equipe assistente.

Seis meses após o procedimento de ablação, os pacientes foram contatados por telefone, realizaram Holter 24 horas e responderam ao questionário de seguimento.

O uso de drogas antiarrítmicas após a ablação ficou a critério da equipe assistente, bem como a escolha de qual droga. Porém, foi encorajado o uso por três meses e sua suspensão após esse período.

Os pacientes que apresentaram sintomas fora do período de contato médico foram orientados a procurarem o nosso centro ou o seu médico

assistente para obter a documentação eletrocardiográfica e orientação médica pertinente.

3.5 Técnica de ablação

Os procedimentos de ablação por cateter de radiofrequência de FA foram realizados no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por um dos cinco operadores qualificados do serviço. Até três dias antes do procedimento, um ecocardiograma transesofágico foi realizado para avaliação da função ventricular esquerda, além da presença de trombo em átrio esquerdo e do seu tamanho. As drogas antiarrítmicas foram suspensas pelo tempo mínimo de cinco meias-vidas, exceto amiodarona, que foi suspensa por pelo menos trinta dias antes da ablação.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral controlada por um anestesista. Heparina não fracionada foi administrada por via endovenosa durante o procedimento para manter um tempo de coagulação ativada maior que 300 segundos. Foi realizada tripla punção da veia femoral por meio das quais foi inserido cateter decapolar deflectível no seio coronário (St. Jude Medical), seguido de dupla punção transseptal guiada por fluoroscopia por meio de agulha para transseptal (Cook Medical), seguida de passagem de bainhas Swartz (St. Jude Medical) para posicionamento de um cateter decapolar circular 7F (St. Jude Medical) e o cateter de ablação irrigado 8F

SmartTouch ST-SF 3,5mm (Biosense Webster) no átrio esquerdo. Eletrogramas bipolares filtrados na faixa de 80 e 600 Hz foram obtidos e gravados em sistema digital específico.

A técnica de ablação de FA realizada foi a ablação circunferencial por meio de "*dragging*", seguida pelo isolamento elétrico das veias pulmonares guiado pelo cateter decapolar circular. O isolamento da veia pulmonar foi definido pela ausência de potenciais elétricos atriais nas veias pulmonares durante o ritmo sinusal associado a manobras de estimulação atriais e ausência de captura atrial durante estimulação no interior da veia pulmonar, configurando bloqueio elétrico de entrada e de saída. Se, após a realização da ablação circunferencial, o isolamento elétrico das veias não tivesse sido alcançado, o operador poderia, ao seu discernimento, realizar novas aplicações de RF na técnica que lhe conviesse. Ao final do procedimento, foram realizados testes com adenosina objetivando avaliar a persistência de conexão elétrica entre o átrio esquerdo e as veias pulmonares mediado por condução dormente. Foram realizadas linhas de bloqueio no istmo cavo-tricuspídeo nos pacientes com registro de flutter atrial.

Os operadores foram encorajados a manter a força de contato do cateter de ablação na parede posterior do átrio esquerdo em torno de 10 gramas durante as aplicações de RF, independente do grupo para qual o paciente foi designado.

Inicialmente, a anatomia do átrio esquerdo foi reconstruída utilizando o sistema de mapeamento eletroanatômico CARTO 3 (Biosense Webster). Então, aplicações de RF foram realizadas circunferencialmente a

aproximadamente um centímetro de cada óstio das veias pulmonares. O gerador de RF (Stockert EP-Shuttle Generator System, Biosense Webster) foi programado para entregar até 30 W de energia de RF, tendo como limite de temperatura máxima de 43°C e irrigado com cloreto de sódio a 0,9% na vazão de 17ml/min em todos os locais de aplicação de RF, exceto na parede posterior do átrio esquerdo. Neste local, a potência da RF foi aplicada de acordo com a estratégia de proteção esofágica adotada.

3.5.1 Grupo 1

As aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo foram realizadas com potência de 20 W e limitadas em vinte segundos por local de aplicação. Não houve monitoramento da temperatura esofágica nesse grupo

3.5.2 Grupo 2

Um termômetro multipropósito 7F, unipolar (Braile Biomédica), foi inserido no esôfago sob visualização com laringoscópio e sob visualização fluoroscópica; a ponta distal era avançada até o terço médio do esôfago. A inserção do termômetro era realizada com o paciente já sob anestesia geral e antes das punções venosas femorais.

Esse termômetro possui um sensor unipolar na ponta; é feito de um plástico leve, radiopaco e com proteção à prova de desfibrilação. Sua precisão é de ±0,4ºC na faixa de funcionamento de 0º a 70ºC.

O termômetro foi conectado a um monitor multiparamétrico SC 7000 (Siemens), para o monitoramento, em tempo real, contínuo da temperatura. A temperatura esofágica inicial e a máxima, de cada local de aplicação, foram gravadas durante as aplicações de RF. Quando necessário, e objetivando assegurar que a ponta do termômetro estivesse posicionada o mais próximo possível do cateter de ablação por RF, a posição do termômetro era ajustada por meio de movimentos craniocaudais sob visualização fluoroscópica, até o ponto desejado. As aplicações de RF foram iniciadas com 30 W e interrompidas quando a temperatura esofágica atingia 37,5ºC e reiniciadas após a temperatura retornar para valores menores que 37ºC. Nos locais, em que houve aumento da temperatura esofágica, as aplicações foram realizadas com potência de até 20 W e cada aplicação durava no máximo vinte segundos. Após esse período, o cateter era deslocado para novo local de aplicação de RF.

3.5.3 Grupo 3

Nesse grupo, foi utilizado um termômetro esofágico multipolar, autoexpansível Circa S-Cath™ (Circa Scientific). O Circa S Cath™ possui doze sensores de temperatura, que medem a temperatura continuamente e

diretamente, espalhados por sobre sua superfície em duplo “S”. O termômetro é feito de um material leve e elástico, radiopaco, com proteção à prova de desfibrilação, capaz de expandir até uma largura máxima de 18 mm, para que tenha a largura do esôfago de um adulto, possui diâmetro de 10F e um comprimento total de 50 cm. Sua precisão é de ± 0,3ºC na faixa de funcionamento de 25º a 45ºC, o tempo de resposta a transientes de aquecimento é aproximadamente dez segundos e o tempo de resposta a transientes de resfriamento é aproximadamente nove segundos.

Dentro do lúmen do Circa S Cath™, há um guia para retificação dele, permitindo passagem atraumática. Após o posicionamento do termômetro, ele era então conectado a um monitor separado que exibia, individualmente, a temperatura individual de cada sensor, a uma taxa de amostragem de vinte medidas por segundo. O termômetro era inserido no esôfago, sob visualização com laringoscópio e sob visualização fluoroscópica; a ponta distal era avançada até aproximadamente um centímetro acima da junção gastroesofágica. Após o posicionamento, o guia era removido de modo que o Circa S-Cath™ assumisse a configuração de um “S” duplo, e a posição era confirmada por meio de visualização fluoroscópica, objetivando que os sensores ficassem na altura do átrio esquerdo. O termômetro só era movido da posição ao término do procedimento; não houve necessidade de ajustes da posição dele. As aplicações de RF eram iniciadas com potência de 30 W, interrompidas quando a temperatura esofágica atingia 37,5ºC e reiniciadas após a temperatura retornar para valores menores que 37ºC. Nos locais em que houve aumento da temperatura esofágica, a potência das aplicações foi

reduzida para até 20 W e cada aplicação durou no máximo vinte segundos. Após esse período, o cateter foi deslocado para novo local de aplicação de RF.

Todos os pacientes receberam enoxaparina 40mg subcutânea seis e dezoito horas após a ablação, seguida de anticoagulação plena por pelo menos trinta dias. Além disso, receberam omeprazol 40mg duas vezes por dia por pelo menos trinta dias.

3.6 Resultados avaliados

3.6.1 Segurança

Para avaliação de segurança, foram mensuradas a temperatura esofágica durante ablação por cateter, temperatura máxima atingida, a presença de lesão esofágica identificadas na EDA realizadas após o procedimento, bem como a incidência de fístulas esofágicas e a persistência das lesões na segunda EDA. Era esperado que o grupo com monitoramento da temperatura esofágica usando o termômetro multipolar apresentasse menor incidência de lesões esofágicas e maior temperatura máxima.

3.6.2 Eficácia

Para avaliação de eficácia, foram analisadas a taxa de isolamento das veias pulmonares durante o procedimento e a taxa de recorrência da fibrilação

atrial em um seguimento de seis meses. Para tanto, definimos como recorrência o registro eletrocardiográfico ou em Holter 24 horas de fibrilação atrial ou taquicardia atrial macroreentrante com duração maior que 30 segundos ocorrendo após os três primeiros meses, conforme previamente definido [74].

3.7 Tamanho da amostra

A incidência de lesões esofágicas com e sem monitoramento da temperatura esofágica varia amplamente na literatura, de 1,6% a 60%[28,44,46,51–57]. Por haver um número limitado de termômetros multipolares, foi optada pela realização de um estudo piloto e arbitrado o número de sessenta pacientes ao todo, os quais foram divididos igualmente em três grupos; portanto, vinte pacientes em cada grupo.

3.8 Análise estatística

O objetivo primário foi avaliado por meio da presença de lesões esofágicas. A distribuição normal das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas com uso de medidas resumo (média e desvio padrão). As variáveis sem distribuição normal foram apresentadas com mediana e intervalo

interquartílico (1º e 3º quartis), e distribuição de variáveis discretas foram apresentadas usando frequências absolutas e relativas para cada grupo, tendo sua associação avaliada por meio de testes de qui-quadrado de Pearson ou razão de verossimilhança. Estratégias de proteção esofágica foram comparadas usando teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunn.

Os pacientes foram divididos de acordo com a ocorrência de lesões esofágicas e tiveram suas variáveis contínuas descritas com uso de medidas resumo. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar esses grupos. Seguindo essa mesma divisão, variáveis discretas foram descritas conforme já mencionado, e tiveram sua associação avaliada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou por meio de testes de razão de verossimilhança. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3.9 Processo regulatório

Protocolo aprovado na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com número SDC 4450/16/116. Estudo registrado no Clinicaltrials.gov com identificador NCT03645070, na Organização Mundial de Saúde com o UTN: U1111-1213-2478 e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos com o identificador: RBR-2YVGYF.

4 Resultados

4.1 Características clínicas basais

No período de julho de 2017 a outubro de 2018, foram incluídos todos os sessenta pacientes previstos inicialmente como tamanho da amostra do estudo. A maior parte dos pacientes eram do sexo masculino (95% x 85% x 65%, P=0,04), com idade média de 58 a 59 anos (P=0.938), possuíam IMC que os enquadra no grupo de sobrepeso (P=0.116).

Conforme esperado, entre 75% e 90% dos pacientes dos grupos possuíam FA paroxística (P=0,053), sem diferença na associação com hipertensão arterial sistêmica (P=0,75) ou com diabetes mellitus (P=0,789). Observou-se um aumento leve do tamanho do átrio esquerdo (43mm x 42mm x 41mm, P=0,815) e fração de ejeção normal (P=0,65). Os dados das características basais estão apresentados na Tabela 3

Tabela 3 - Características clínicas basais da população estudada

Característica	**Grupo 1 N=20**	**Grupo 2 N=20**	**Grupo 3 N=20**	**P**
Sexo masculino, n (%)	19 (95%)	17 (85%)	13 (65%)	0,04
Idade, anos (Q1; Q3)	59 (52; 63)	58 (46; 64)	58 (51; 65)	0,94
IMC (Q1:Q3), Kg/m^2	27,6(24,6; 29,9)	28,6(26,7; 1,3)	29,5(26,5; 33,1)	0,44
Classificação FA				0,53
FA paroxística, n (%)	15 (75%)	18 (90%)	16 (80%)	
FA persistente < 1 ano, n (%)	3 (15%)	0 (0%)	4 (20%)	
FA persistente > 1 ano, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	
HAS, n (%)	8 (40%)	6 (30%)	8 (40%)	0,75
DM, n (%)	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	0,79
IC, n (%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)	0,24
CHA_2DS_2-VASc > 2, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	9 (45%)	0,35
CVE prévia, n (%)	6 (30%)	3 (15%)	7 (35%)	0,33
Uso atual de ACO, n (%)	13 (65%)	13 (65%)	16 (80%)	0,49
Uso atual de DAA, n (%)	16 (80%)	14 (70%)	13 (65%)	0,56
Uso prévio de DAA, n (%)	10 (50%)	6 (30%)	8 (40%)	0,44
AE, mm (Q1; Q3)	43 (36; 47)	42 (38; 45)	41 (39; 48)	0,82
FEVE, % (Q1; Q3)	64 (60; 66)	64 (59; 68)	65 (62; 67)	0,32

4.2 Características e eficácias dos procedimentos

Todos os pacientes foram submetidos à ablação de FA com sistema de mapeamento CARTO 3 sob anestesia geral. O isolamento das veias pulmonares foi alcançado em todos os pacientes do estudo, sendo que um paciente do grupo 3 possuía uma extensa cicatriz na parede posterior do átrio esquerdo (Figura 6). Portanto, as veias pulmonares foram isoladas em bloco por meio de um grande box na parede posterior do átrio esquerdo. Todos os demais pacientes tiveram suas veias pulmonares isoladas mediante a ablação antral (Figura 7).

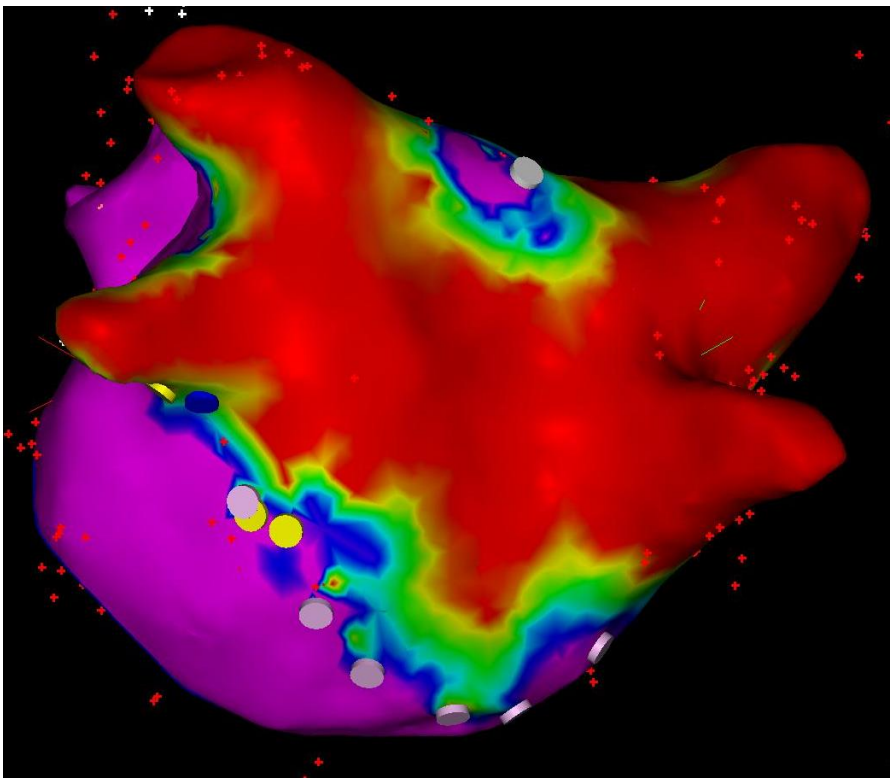

Figura 6 - Visão posterior do mapa de voltagem do átrio esquerdo antes da ablação para tratamento da fibrilação atrial, evidenciando extensa cicatriz na parede posterior.

A critério do operador e como estratégia de isolamento das veias pulmonares, tanto por aumento da temperatura esofágica como por não ter sido conseguido isolamento elétrica somente com aplicações antrais de RF, foram realizadas aplicações de RF nas carinas direitas e/ou esquerdas; isso foi feito em pacientes de todos os grupos e sem diferença entre eles (Carina direita, P=0,333 e carina esquerda, P=0,839).

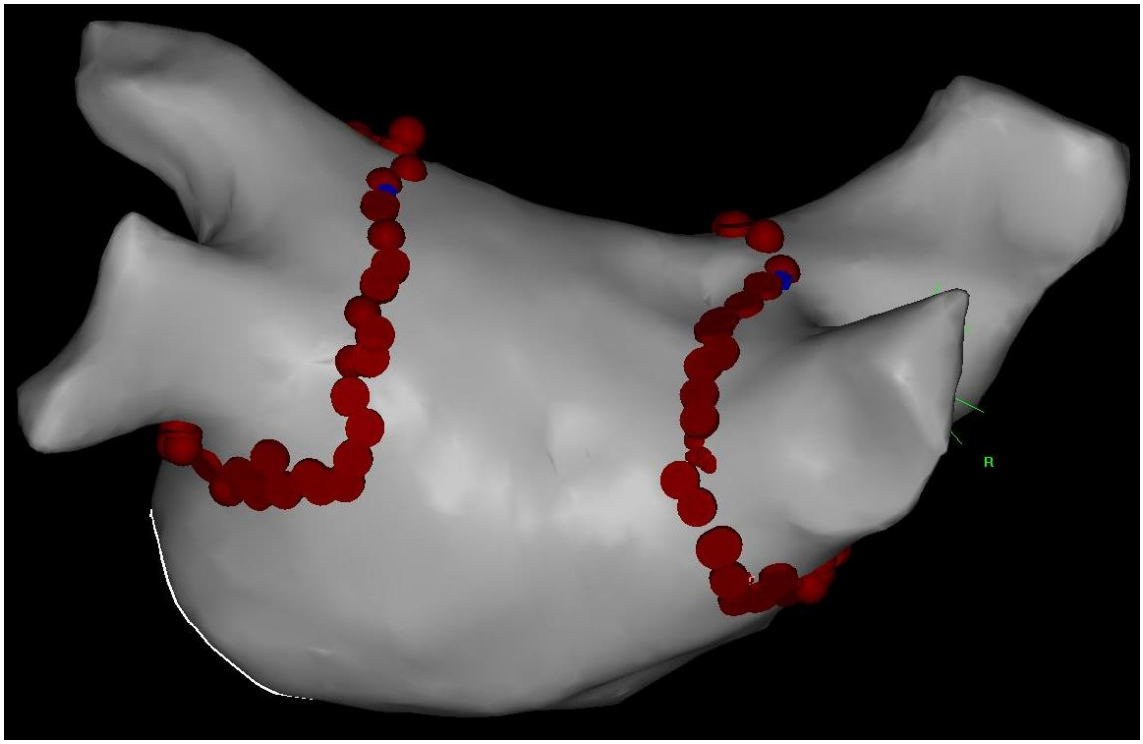

Figura 7 - Exemplo de mapa do átrio esquerdo, na sua visão posterior, após ablação de fibrilação evidenciando os locais de aplicação de radiofrequência

A temperatura inicial foi a mesma em ambos os grupos com monitorização da temperatura esofágica (36,25°C vs 36,35°C P=0,848). Houve aumento da temperatura esofágica em todos os pacientes do grupo 2 e 3, com temperaturas mais altas sendo atingidas no grupo 3 (37,9°C vs 38,45°C, P=0,018).

Em relação ao local de aumento da temperatura esofágica, houve aumento durante aplicações de RF nas veias direitas e esquerdas e em 35% dos pacientes o aumento da temperatura esofágica ocorreu em ambas, sem diferença entre os grupos (P=0,290).

Em três pacientes do grupo 3 e quatro pacientes do grupo 2, devido ao rápido aumento da temperatura esofágica e por opção do operador, a potência da RF foi diminuída para 10 W nos locais de máximo aumento (P=0,677).

Foram medidos o tempo total do início das aplicações de RF até o completo isolamento das veias pulmonares e a duração total das aplicações de RF feitas no átrio esquerdo e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (P=0,250 e P=0,253, respectivamente).

Um paciente do grupo 1 apresentou tamponamento cardíaco com necessidade de drenagem epicárdica percutânea com boa evolução clínica após a drenagem. Não houve outras complicações graves dentre os pacientes do estudo.

Os resultados dos procedimentos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Parâmetros dos procedimentos de ablação de fibrilação atrial da população estuda, por grupos de estratégia de proteção esofágica

Característica	Grupo 1 N=20	Grupo 2 N=20	Grupo 3 N=20	P
Isolamento VPSD, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
Isolamento VPID, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
Isolamento VPSE, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
Isolamento VPIE, n (%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
Aplicações carina direita, n (%)	5 (25%)	2 (10%)	5 (26,3%)	0.333
Aplicações carina esquerda, n (%)	7 (35%)	6 (30%)	5 (26,3%)	0.839
Bloqueio do ICT, n (%)	8 (40%)	6 (30%)	10 (52,6%)	0.355
Isolamento das VP, min (Q1; Q3)	78 (57;105)	68 (61; 91)	63 (55;80)	0.250
Tempo de RF, min (Q1:Q3)	31,8 (26,9; 36,5)	37,5 (28,6; 41,8)	34.7 (28,8; 42,3)	0,253
TE inicial, °C (Q1; Q3)		36,2 (35,9; 36,4)	36,3 (35,6; 36,5)	0.848
Temp. máxima, °C (Q1; Q3)		37,9 (37,5; 38,8)	38,4 (38; 39,4)	0.018
Local de aumento da TE, n (%)				0,290
Veias direitas, n (%)		9 (45%)	5 (25%)	
Veias esquerdas, n (%)		4 (20%)	8 (40%)	
Ambas, n (%)		7 (35%)	7 (35%)	
Aplicações com 10 W, n (%)		4 (20%)	3 (15%)	0,677

4.3 Resultados das endoscopias digestivas altas

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à EDA em até três dias após a ablação. No grupo 3 (Monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar), não houve qualquer lesão esofágica identificada por meio das EDA realizadas (P=0,006). Quando analisamos as lesões mais graves agrupadas (grau III e IV), essa diferença estatística persistiu (P=0,029). A Tabela 5 apresenta os dados das endoscopias.

Tabela 5: Distribuição dos achados endoscópicos após ablação de fibrilação atrial, segundo grupos de estratégias de proteção esofágica

Característica	**Grupo 1 N=20**	**Grupo 2 N=20**	**Grupo 3 N=20**	**P**
Lesão Esofágica, n (%)	5 (25%)	6 (30%)	0 (0%)	0,006
Grau I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Grau II	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0,250
Grau III	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)	0,115
Grau IV	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	0,250
Lesão Grau III ou IV, n (%)	4 (20%)	4 (20%)	0 (0%)	0,029
Alimentos no esôfago, n (%)	5 (25%)	7 (35%)	8 (42,1%)	0.525
Esofagite, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	0,998

No Grupo 1, foram identificadas lesões esofágicas em cinco (25%) pacientes: uma grau II (Figura 8), duas grau III (Figuras 9 e 10) e duas grau IV (Figuras 11 e 12). As lesões grau III possuíam 4 e 2,5 mm de diâmetro e as grau IV possuíam 6 mm e, num mesmo paciente, duas lesões de 1 mm.

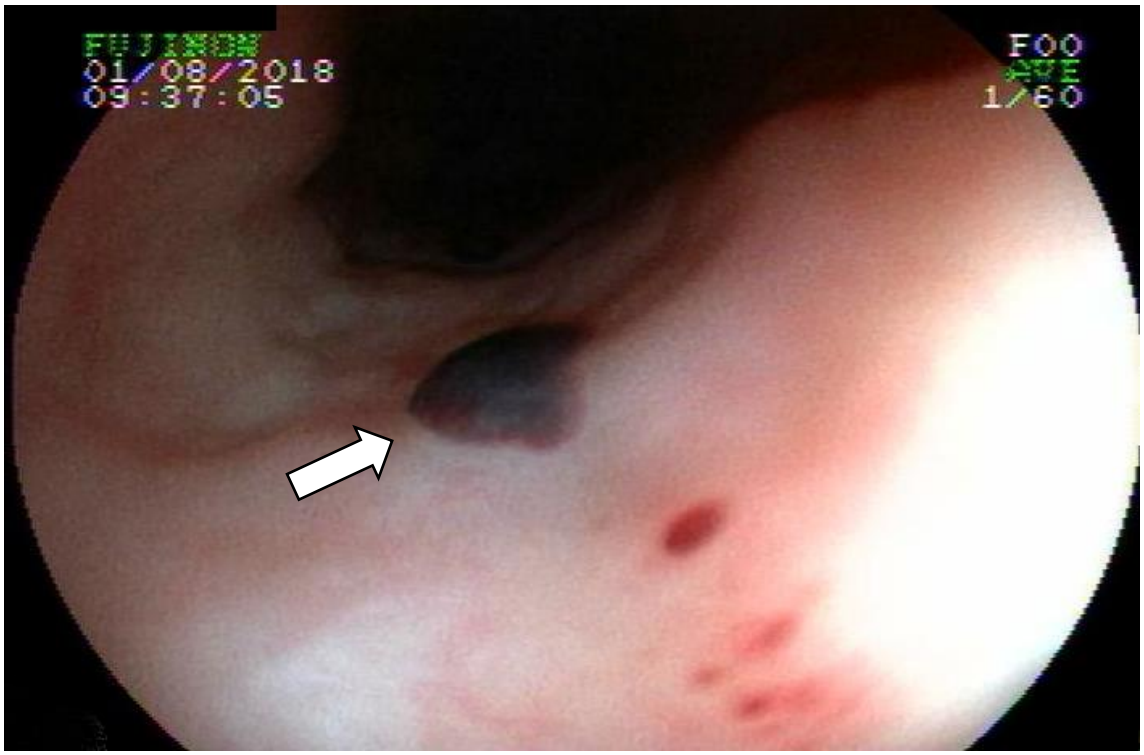

Figura 8 – Lesão grau II em paciente do grupo 1

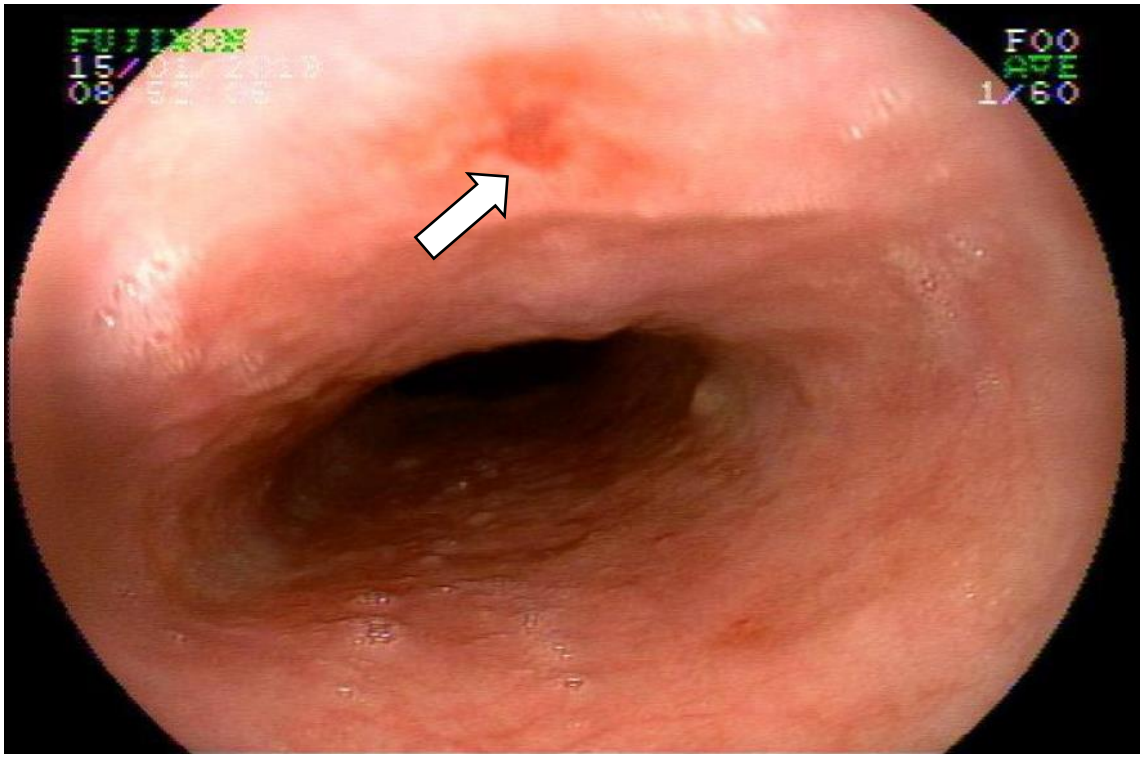

Figura 9 - Lesão grau III em paciente do grupo 1

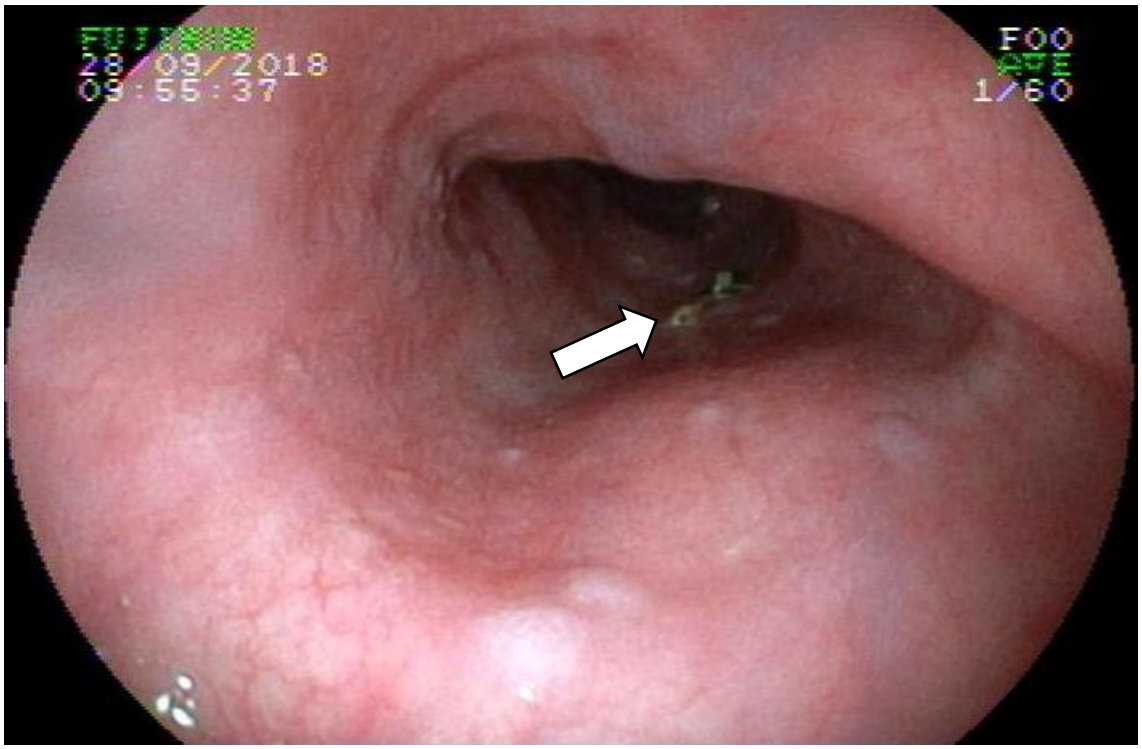

Figura 10 - Lesão grau III em paciente do grupo 1

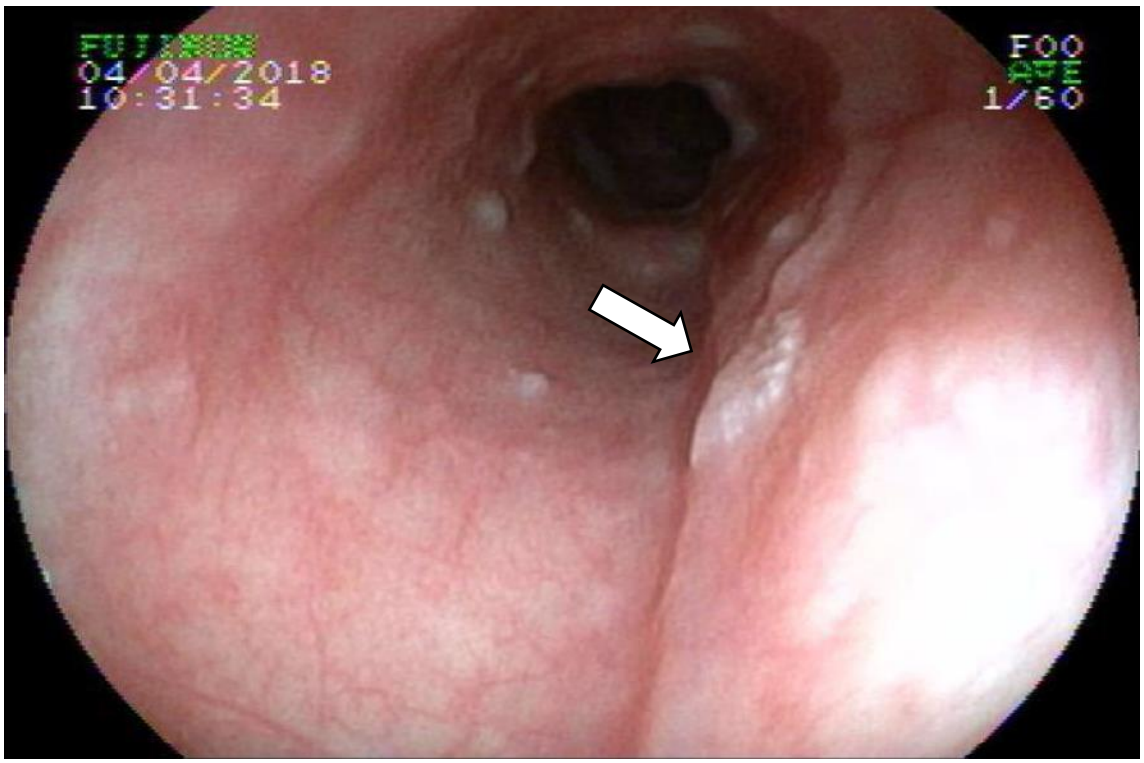

Figura 11 - Lesão grau IV em paciente do grupo 1

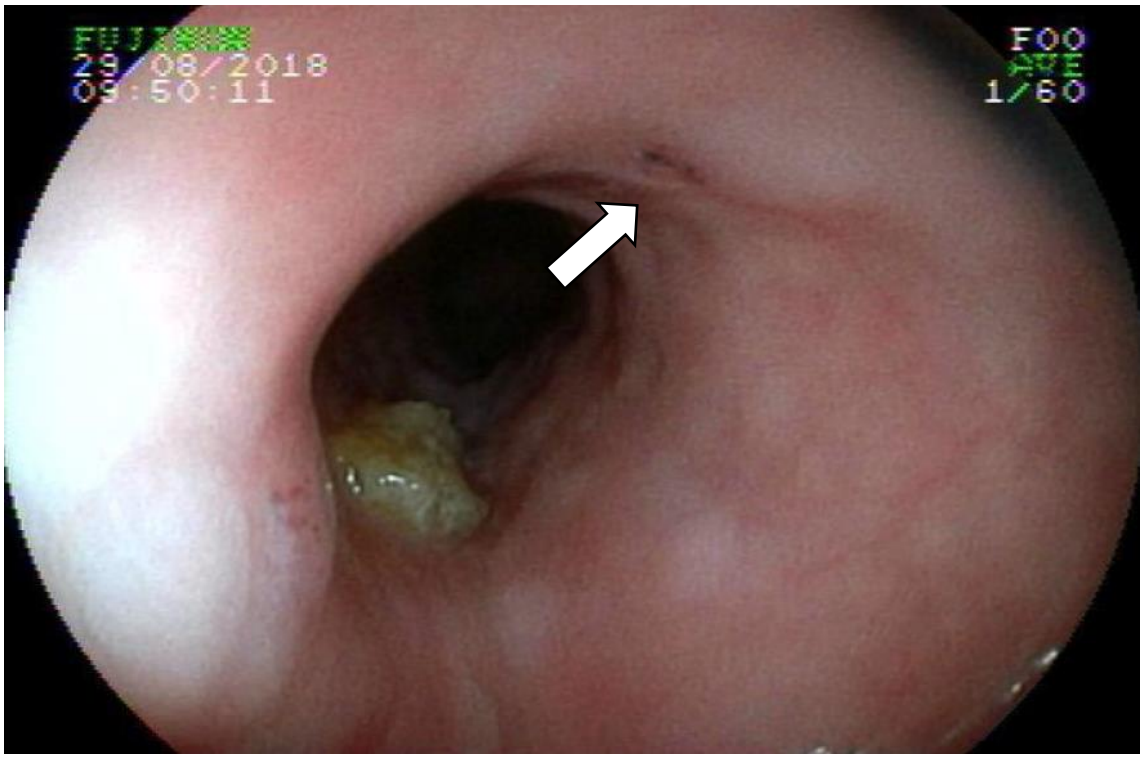

Figura 12 - Lesão grau IV em paciente do grupo 1

Já no grupo 2, foram observadas lesões esofágicas em seis (30%) pacientes: duas grau II (Figuras 13 e 14), três grau III e uma grau IV. Um único paciente apresentou duas lesões grau III medindo 10 e 12 mm (Figura 15); já os demais tiveram lesões grau III, com 4 e 5 mm (Figuras 16 e 17), e grau IV, com 7 mm (Figura 18).

Os pacientes com lesões esofágicas foram mantidos em seguimento ambulatorial com anticoagulantes e inibidores de bombas de prótons, orientados quanto a sinais e sintomas de alarme. Após sete dias, foram submetidos a uma nova EDA e, em todos, houve resolução das lesões esofágicas.

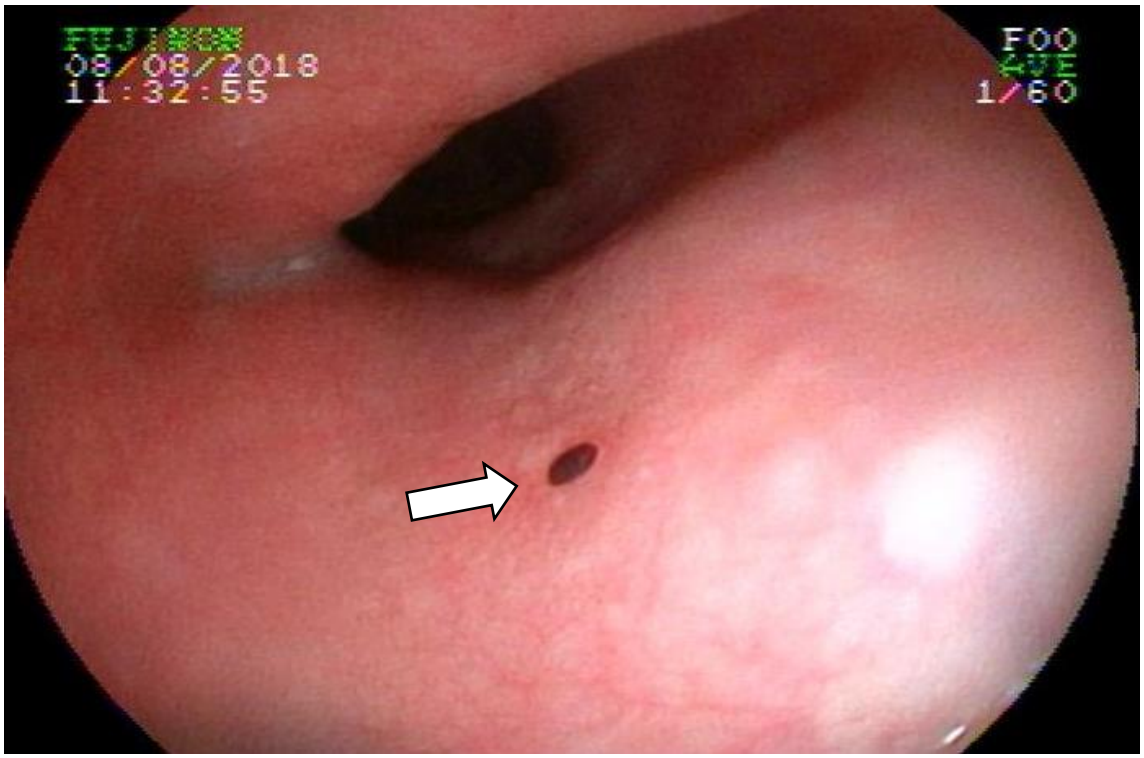

Figura 13 - Lesão grau II em paciente do grupo 2

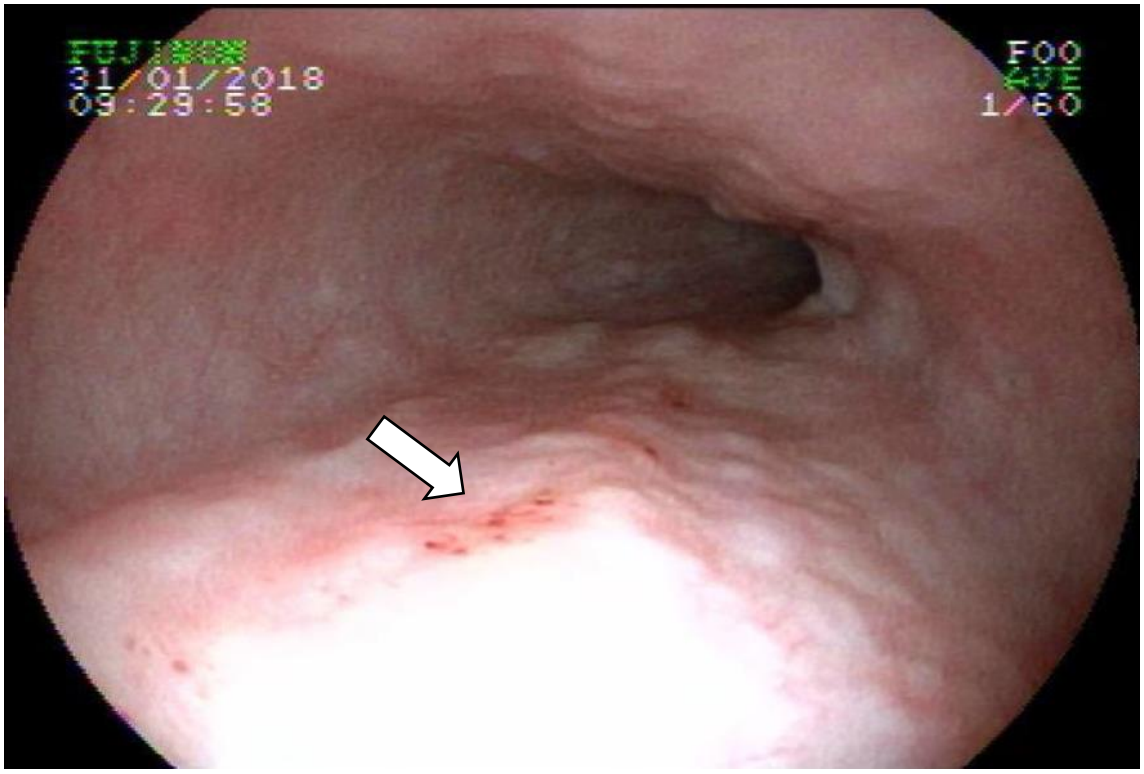

Figura 14 - Lesão grau II em paciente do grupo 2

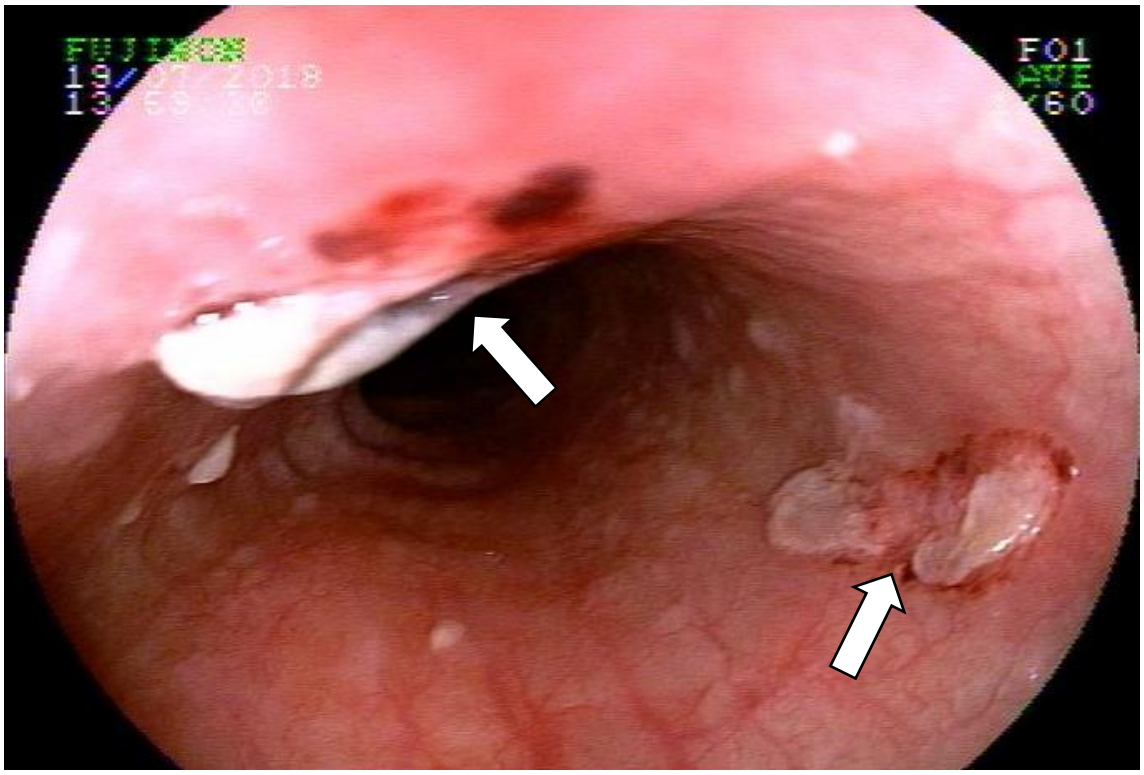

Figura 15 - Lesão grau III em paciente do grupo 2

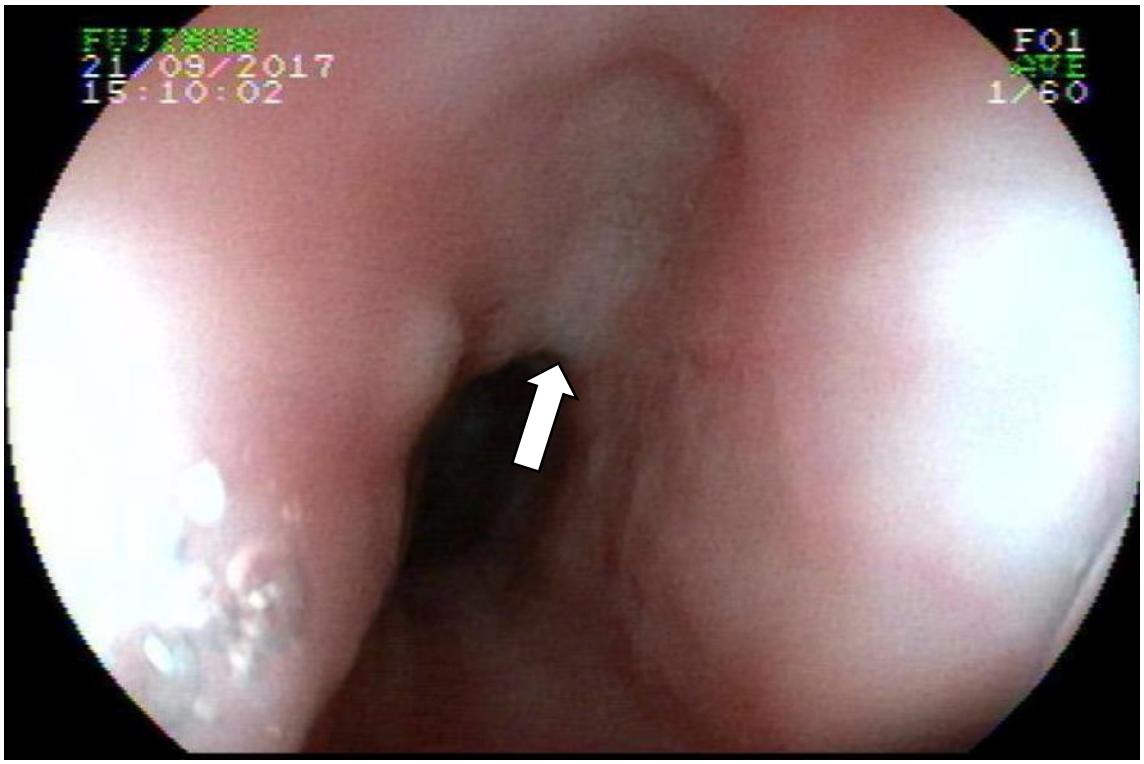

Figura 16 - Lesão grau III em paciente do grupo 2

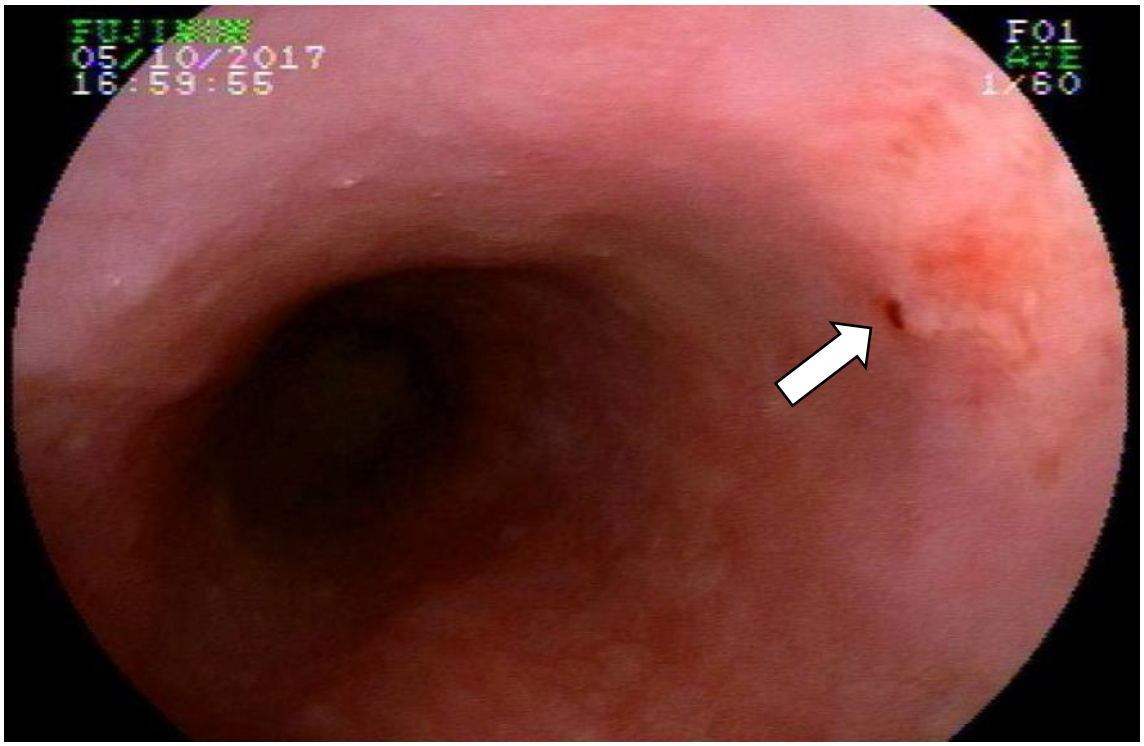

Figura 17 - Lesão grau III em paciente do grupo 2

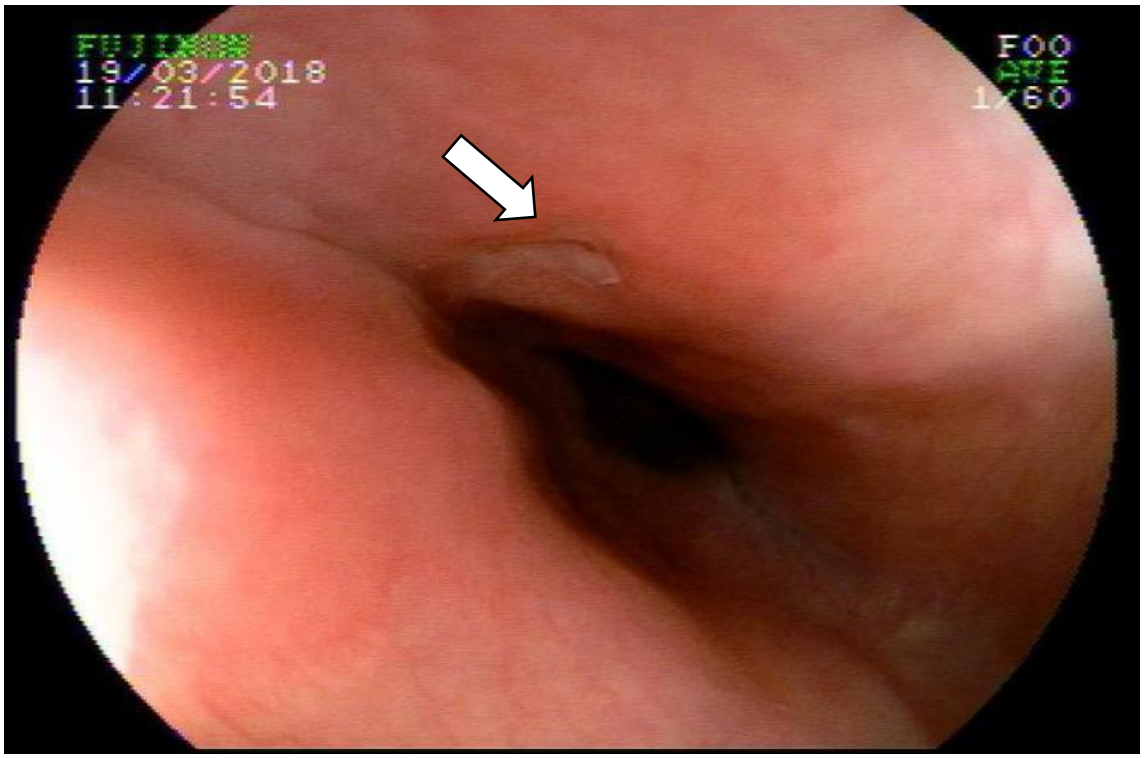

Figura 18 - Lesão grau IV em paciente do grupo 2

A despeito do jejum para realização da EDA, em alguns pacientes de todos os grupos, foram observados alimentos no estômago. Porém, sem diferença entre os grupos (P=0,525), e em dois pacientes de cada grupo foi identificada esofagite.

4.4 Seguimento dos pacientes

Dos sessenta pacientes incluídos inicialmente no estudo, houve quatro perdas de seguimento; dois do grupo 2 e dois pacientes do grupo 3. Todos os demais foram seguidos por seis meses.

Do total de pacientes analisados, dois pacientes (3,6%) apresentaram critérios de recorrência, sendo um no grupo 1 e outro pertencente ao grupo 2. Não houve recorrência da fibrilação atrial no grupo 3 no seguimento analisado de seis meses (P=0,45).

A primeira recorrência da fibrilação atrial ocorreu no 36º paciente incluído no estudo. Trata-se de um paciente do sexo masculino, 57 anos, portador de fibrilação atrial paroxística, átrio esquerdo de 41 mm, randomizado para o grupo 1. Após cinco meses do procedimento apresentou sintomas de palpitações taquicárdicas, realizou Holter 24 horas que identificou fibrilação atrial paroxística.

O segundo paciente que recorreu foi o de número 59. Trata-se de um paciente do sexo masculino, 70 anos, portador de fibrilação atrial paroxística, átrio esquerdo de 44 mm, randomizado para o grupo 2. Após três meses do

procedimento também apresentou palpitações taquicárdicas sendo identificada fibrilação atrial no Holter 24 horas.

Ao analisarmos os pacientes que recorreram, observamos que não houve correlação com tempo para atingir isolamento das veias pulmonares (P=0,45), tempo total de aplicações de RF no átrio esquerdo (P=0,64), classificação da FA (P=0,48), tamanho do átrio esquerdo (P=0,87) ou potência mínima de aplicação de RF (P=0,46).

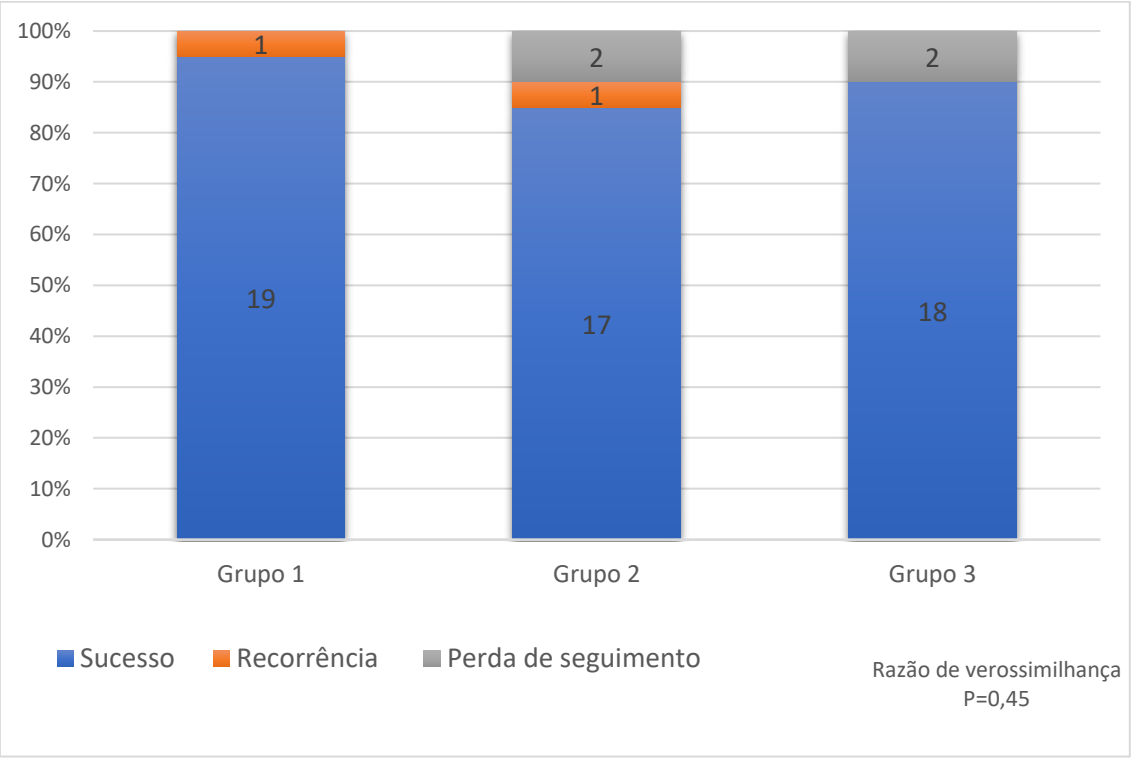

Figura 19 - Taxa de recorrência de fibrilação atrial em seis meses, por grupo de proteção esofágica, após ablação por cateter de radiofrequência

5 Discussão

Este é o primeiro estudo randomizado que compara as três estratégias de proteção esofágica mais comuns: redução de potência das aplicações de RF na parede posterior do átrio esquerdo, monitorização da temperatura luminal esofágica com termômetro unipolar e com termômetro multipolar associada à diminuição da potência das aplicações de RF de acordo com a temperatura esofágica. O principal achado desse estudo é que não ocorreram lesões esofágicas no grupo 3, ou seja, naqueles em que foi utilizado o termômetro multipolar associado à redução da potência de RF na ablação da parede posterior do átrio-esquerdo.

A incidência de fístulas átrio-esofágicas é baixa e as lesões esofágicas pós ablação de FA são consideradas lesões pré-formação de fístula átrio-esofágica. Portanto, uma redução da incidência de lesões esofágicas em última análise, geraria uma redução na incidência de fístulas átrio-esofágicas. Logo, optamos por utilizá-las como desfecho primário do estudo[69].

Apesar de ser um estudo randomizado, ao compararmos às características basais dos pacientes, houve diferença em relação ao sexo dos pacientes (masculino: 95% x 85% x 65%, P=0,04). Isso é justificado pelo tamanho da amostra do estudo. Porém, como sexo não é fator de risco para lesões esofágicas, não é esperado qualquer impacto nos resultados do estudo como consequência dessa diferença e, além disso, nenhum outro dado clínico foi preditor de qualquer desfecho no estudo. A taxa de recorrência de FA foi semelhante entre os grupos e em linha com as taxas encontradas na literatura[69,73,94–96].

A redução da potência da RF nas aplicações na parede posterior do átrio esquerdo e a monitorização da temperatura esofágica são as únicas estratégias de prevenção de lesões esofágicas amplamente recomendadas e utilizadas. Aproximadamente 65% dos membros do comitê de ablação de FA do 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation utilizam alguma forma de monitorização da temperatura esofágica[74].

Diversos estudos compararam a monitorização da temperatura esofágica com estratégia sem monitorização e avaliaram a incidência de lesões esofágicas após ablação de FA. Os resultados foram variados e nenhum desses trabalhos era randomizado[57,69,97–101].

Singh et al[57] avaliaram 81 pacientes consecutivamente; sessenta e sete foram submetidos à ablação de FA com monitorização da temperatura esofágica com termômetro unipolar e os demais sem monitorização. Todos os pacientes foram submetidos à EDA. A incidência de úlceras esofágicas foi maior no grupo sem termômetro (6% vs. 36%, P=0,007).

Em dois outros estudos, Kiuchi et al. e Müller et al[97,98] compararam um termômetro multipolar (SensiTherm™) com a não monitorização da temperatura esofágica, isso num total de 240 pacientes, em que onde todos foram submetidos à EDA. Uma alta incidência de lesão esofágica foi observada no grupo que utilizou o termômetro multipolar no estudo de Muller et al. (30% vs. 2,5%), enquanto no estudo de Kiuchi et al. as lesões esofágicas foram observadas somente no grupo sem monitorização da temperatura esofágica (0% vs. 7,5%).

Deneke et al.[102], utilizando o termômetro multipolar Esotherm (FIAB® SpA, Florença, Itália) e o cateter de ablação decapolar circular PVAC (Medtronic, Carlsbad, CA, EUA), estudaram prospectivamente noventa pacientes: 48 no grupo com termômetro multipolar e 42 no grupo sem termômetro. Todos os pacientes do grupo sem termômetro foram submetidos à EDA; enquanto, no outro grupo, somente aqueles que a temperatura esofágica foi superior a 39°C realizaram EDA. As aplicações de RF eram interrompidas ao atingir temperatura ≥40°C. Houve diferença em favor do grupo sem monitoramento da temperatura esofágica (10% vs 0%, P=0,0077).

Os autores dessa pesquisa consideraram que poderia haver uma mudança no fluxo de energia do tecido em direção ao termômetro e seus sensores térmicos metálicos. Esses por sua vez, produziriam uma distribuição alterada do campo elétrico, criando áreas focais de densidade aumentada de corrente. Pérez et al.[63] realizou um estudo experimental, utilizando modelos computacionais para avaliar esse efeito e demonstrou que o aumento da temperatura esofágica é consequência de condução térmica.

Uma meta-análise foi publicada por Ha et al.[103] analisou seis estudos que compararam ablação de FA com e sem monitorização da temperatura esofágica. Não houve diferença entre as estratégias (razão de chances 1,65, 95%; intervalo de confiança: 0,22 – 12,55). Contudo, há uma heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2 = 81%, P<0,001), com dois estudos favorecendo o uso de termômetro esofágico, um estudo inconclusivo e os demais, que são de um mesmo grupo de pesquisa, favorecendo a não utilização de monitorização esofágica.

O estudo OPERA, publicado por Schoene et al.[104], é um estudo randomizado que comparou o termômetro multipolar (SensiTherm™) ao não monitoramento da temperatura esofágica durante ablação de FA. Não houve diferença estatística na incidência de lesões esofágicas entre os grupos (11,1% vs. 8,9% P=0,62). As aplicações de RF eram interrompidas ao atingir 41°C, a potência máxima no grupo com termômetro multipolar era 30 W e no grupo sem termômetro 25 W. Todos os pacientes foram submetidos à EDA. Contudo, o termômetro multipolar utilizado possuía apenas três sensores de temperatura e, apesar de ser multipolar, exigia ajuste de posição durante o procedimento, além de que o formato linear não cobre toda a superfície biplanar do esôfago[91,105].

Diversos termômetros esofágicos já foram estudados com formatos e tecnologias diferentes. Há diferenças na resposta térmica dos termômetros e o Circa S-Cath™ apresenta um perfil termodinâmico superior. A proximidade entre o sensor térmico e o local de aplicação de RF é essencial para acurácia do procedimento[91,92,106].

Carroll et al.[93], num estudo prospectivo não-randomizado, avaliaram as taxas de lesões esofágicas após ablação de FA por RF em 543 pacientes ao comparar o uso de um termômetro unipolar (Acoustascope, Smiths Medical ASD, Inc, Keene, NH, EUA) e o Circa S-Cath™. Do total de pacientes, 455 foram submetidos ao procedimento com termômetro linear e os demais com termômetro multipolar. Na parede posterior do átrio esquerdo, as aplicações de RF foram realizadas com potência de 25 W, temperatura esofágica limite para interrupção das aplicações de 38°C e todos os pacientes que atingiram temperaturas esofágicas maiores que 39°C foram submetidos a EDA em até

três dias. Houve uma taxa significativamente maior de lesões esofágicas no grupo com termômetro multipolar (46% vs. 29%, P=0.02).

Em um estudo randomizado com cem pacientes, Kuwahara et al.[61] compararam um termômetro esofágico unipolar deflectível com um termômetro multipolar (SensiTherm™). Foi utilizado um cateter de ablação irrigado sem sensor de contato, 25 - 30 W de potência nas aplicações e 42°C como temperatura limite. Não houve diferença na incidência de lesões esofágicas entre os grupos (30% vs. 20%, P=0,25).

A técnica de ablação utilizada nesse estudo reflete a estratégia mais comumente utilizada nos últimos anos. Contudo, recentemente, a ablação com alta potência e curta duração tem se tornado mais popular[104,107,108].

Chen et al.[101] estudou consecutivamente 120 pacientes e comparou monitorização da temperatura esofágica com Circa S-Cath™ a não monitorização. A potência da RF foi programada para 50 W com um fluxo de irrigação de 20ml/min utilizando o Ablation Index (Biosense Webster) e 39°C como temperatura limite para interrupção das aplicações. Houve uma baixa incidência de lesões esofágicas e sem diferença entre os grupos. (3,3% vs. 1,7%, P=0,99).

Um estudo com um desenho semelhante ao estudo OPERA, mas utilizando o Circa S-Cath™ foi publicado recentemente por Meininghaus et al.[109]. Nesse estudo, seis pacientes de um total de 44 no grupo monitorizado tiveram lesões esofágicas e dois pacientes de 42 no grupo sem monitorização tiveram lesões esofágicas (P = NS).

5.1 Limitações do estudo

Este estudo possui várias limitações. Trata-se de um estudo piloto, unicêntrico, com tamanho amostral pequeno e arbitrado em sessenta pacientes. Não se pode excluir que as lesões esofágicas possam ter sido causadas pela sonda do ecocardiograma transesofágico, ou nos pacientes dos grupos 2 e 3, pela inserção e manipulação dos termômetros esofágicos. Como nenhuma EDA foi realizada antes dos procedimentos de ablação, podemos apenas supor que a localização no esôfago anterior, distante da junção gastroesofágica e no terço médio, tornam as lesões esofágicas provavelmente relacionadas à ablação de FA.

Não correlacionamos especificamente o local das lesões esofágicas com as medições de temperatura, com os dados de RF ou mesmo dados de força de contato do sistema de mapeamento eletroanatômico. Usamos apenas um tipo de sistema de mapeamento eletroanatômico. Então, é possível que resultados diferentes possam ser obtidos com outros sistemas de mapeamento eletroanatômico. Todos os procedimentos de ablação foram realizados sob anestesia geral. Em relação à técnica de ablação, utilizamos a técnica usual naquele momento. Técnicas que envolvam alta potência de RF e curta duração das aplicações e módulo Visitag (Biosense Webster) não estavam disponíveis.

Em relação à recorrência de FA, tivemos quatro pacientes que perdemos o seguimento, dois no grupo 2 e dois no grupo 3. A avaliação de recorrência da FA foi feita com avaliação clínica, eletrocardiograma e Holter 24

horas. A utilização de métodos que envolvam monitorização do ritmo cardíaco por períodos mais prolongados pode impactar na taxa de recorrência. Os pacientes foram seguidos por seis meses, portanto, não podemos avaliar o impacto das estratégias de prevenção de lesões esofágicas no longo prazo.

Não há consenso em relação à temperatura esofágica máxima para interrupção da RF e prevenção de lesões esofágicas e não comparamos diferentes pontos de corte de temperaturas esofágicas.

6 Conclusões

6.1 Segurança

A monitorização da temperatura esofágica durante ablação por cateter com radiofrequência para o tratamento da FA, utilizando termômetro multipolar, reduziu a incidência de lesões esofágicas induzidas por RF quando comparada ao termômetro unipolar ou a não monitorização da temperatura esofágica. A temperatura esofágica máxima foi maior no grupo com monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar. Todas as lesões esofágicas estavam cicatrizadas na segunda avaliação com EDA. Não houve fístulas átrio-esofágicas.

6.2 Eficácia

Todos os pacientes tiveram suas veias pulmonares isoladas eletricamente. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo total do início das aplicações de RF até o completo isolamento das veias pulmonares e quanto a duração total das aplicações de RF feitas no átrio esquerdo.

7 Referências

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129(8):837–47.
2. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour holter ecg in patients with ischemic stroke: A prospective multicenter cohort study. Stroke. 2013;44(12):3357–64.
3. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2014;370(26):2467–77.
4. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein R a, Morillo C a, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med. 2014;370(26):2478–86.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2020;0(0):1–5.
6. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study . Stroke. 1996 Oct 1;27(10):1760–4.
7. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. Am J Med. 2016 Jul 31;98(5):476–84.
8. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003 Jul;362(9377):7–13.
9. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003 Jun;107(23):2920–5.
10. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in

patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J. 2005 Mar;149(3):548–57.

11. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JCL, et al. III DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS. Arq Bras Cardiol. 2009 Apr;106(4 Suppl 1):29–47.

12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1–76.

13. Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in “early Persistent” Atrial Fibrillation Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or from a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? JACC Clin Electrophysiol. 2016;2(2):140–2.

14. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. J Am Coll Cardiol. 2000 Oct;36(4):1303–9.

15. Hagens VE, Ranchor A V., Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGPP, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. J Am Coll Cardiol. 2004 Jan;43(2):241–7.

16. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: Results of the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) functional status substudy. J Am Coll Cardiol. 2005 Nov;46(10):1891–9.

17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidel. Circulation. 2011 Mar;123(10):e269-367.

18. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Prim. 2016;2:16016.

19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373–498.

20. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol. 1994 Aug;74(3):236–41.

21. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. Europace. 2012;14(4):528–606.

22. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJGM, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice . Circulation. 2006;114(7):e257-354.

23. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAMM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. Circulation. 2011;123(1):104–23.

24. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation: The APAF Study. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2340–7.

25. Oral H, Chugh A, Good E, Sankaran S, Reich SS, Igic P, et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 2006;113(15):1824–31.

26. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, et al. Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):934–41.

27. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. Circulation. 2008;118(24):2498–505.

28. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2010;3(1):32–8.

29. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol. 2004;43(11):2044–53.

30. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. Heart Rhythm. 2010;7(6):835–46.

31. Chen J, Dagres N, Hocini M, Fauchier L, Bongiorni MG, Defaye P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: Results from the first European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA) Part II. Europace. 2015;17(11):1727–32.

32. Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Haïssaguerre M, Clémenty J. Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 1998 Nov;21(11 Pt 2):2533–8.

33. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Métayer P, Poquet F, Marcus FI, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 1994 Dec;5(12):1045–52.

34. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, 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 Sep;339(10):659–66.

35. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial

fibrillation. Circulation. 2002 Mar;105(9):1077–81.

36. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation. 2000 Mar;101(12):1409–17.

37. Magalhães LP de, Figueiredo MJ de O, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2016 Dec;107(6):501–8.

38. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, De Mendonça MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. Circulation. 2005;112(10):1400–5.

39. Donaldson DM, Shah A, Heist EK, Barrett CD, Holmvang G, Abbara S, et al. Relevance of imaging structures adjacent to the left atrium during catheter ablation for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010;7(2):269–75.

40. Scanavacca MI, D'Ávila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15(8):960–2.

41. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. Circulation. 2004;109(22):2724–6.

42. Sonmez B, Demirsoy E, Yagan N, Unal M, Arbatli H, Sener D, et al. A fatal complication due to radiofrequency ablation for atrial fibrillation: atrio-esophageal fistula. Ann Thorac Surg. 2003 Jul;76(1):281–3.

43. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation. 2005;111(9):1100–5.

44. De Vasconcelos JTM, Filho SDSG, Atié J, Maciel W, De Souza OF, Benchimol Saad E, et al. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The risk still persists. Europace. 2017;19(2):250–8.

45. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: An European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2014;35(22):1466–78.

46. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(19):1798–803.

47. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 procedures. Circulation. 2013;128(19):2104–12.

48. Scanavacca M, Hachul D, Sosa E. Atrioesophageal fistula - A dangerous complication of catheter ablation for atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007;4(11):578–9.

49. Sosa E, Scanavacca M. Left atrial-esophageal fistula complicating radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16(3):249–50.

50. Scanavacca M. Current atrial fibrillation ablation: An alert for the prevention and treatment of esophageal lesions. Arq Bras Cardiol. 2016;106(5):354–7.

51. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Brachmann J, Gunther J, et al. Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. Circulation. 2005 Jul;112(4):459–64.

52. Marrouche NF, Guenther J, Segerson NM, Daccarett M, Rittger H, Marschang H, et al. Randomized comparison between open irrigation technology and intracardiac-echo-guided energy delivery for pulmonary vein antrum isolation: Procedural parameters, outcomes, and the effect on esophageal injury. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18(6):583–8.

53. Schmidt B, Metzner A, Chun KRJ, Leftheriotis D, Yoshiga Y, Fuernkranz A, et al. Feasibility of circumferential pulmonary vein isolation using a novel endoscopic ablation system. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2010;3(5):481–8.

54. Tilz RR, Chun KRJ, Metzner A, Burchard A, Wissner E,

Koektuerk B, et al. Unexpected high incidence of esophageal injury following pulmonary vein isolation using robotic navigation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(8):853–8.

55. Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, Meister T, Wasmer K, Mönnig G, et al. Damage to the esophagus after atrial fibrillation ablation just the tip of the iceberg? high prevalence of mediastinal changes diagnosed by endosonography. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2010;3(2):155–9.

56. Nakagawa H, Seres KA, Jackman WM. Limitations of esophageal temperature-monitoring to prevent esophageal injury during atrial fibrillation ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1(3):150–2.

57. Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, Brugge WR, Bedford RA, Mela T, et al. Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1(3):162–8.

58. Moura DM, Pereira RA, Rosa XF, Rocha CA, Barros CB, Chokr MO, et al. Incidence of esophageal thermal injury after atrial fibrillation catheter ablation. In: Heart Rhythm. 2017;14(5 Suppl 1) S114. (Presented at Heart Rhythm Society Scientific Sessions; 2017 May 10-13; Chicago, USA. Abstracts)

59. Martinek M, Bencsik G, Aichinger J, Hassanein S, Schoefl R, Kuchinka P, et al. Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;20(7):726–33.

60. Halm U, Gaspar T, Zachäus M, Sack S, Arya A, Piorkowski C, et al. Thermal esophageal lesions after radiofrequency catheter ablation of left atrial arrhythmias. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):551–6.

61. Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, Okubo K, Takagi K, Fujino T, et al. Incidences of esophageal injury during esophageal temperature monitoring: a comparative study of a multi-thermocouple temperature probe and a deflectable temperature probe in atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2014;39(3):251–7.

62. Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Lam BK, Birnie DH. Atrioesophageal Fistula in the Era of Atrial Fibrillation Ablation: A Review. Can J Cardiol. 2014;30(4):388–95.

63. Pérez JJ, D'Avila A, Aryana A, Berjano E. Electrical and thermal effects of esophageal temperature probes on radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Results from a computational modeling study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015;26(5):556–64.

64. Berjano EJ, Hornero F. What affects esophageal injury during radiofrequency ablation of the left atrium? An engineering study based on finite-element analysis. Physiol Meas. 2005 Oct;26(5):837–48.

65. Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. Circulation. 2017 Sep;136(13):1247–55.

66. Pappone C, Vicedomini G, Santinelli V. Atrio-Esophageal Fistula After AF Ablation: Pathophysiology, Prevention & Treatment. J Atr Fibrillation. 2013;6(3):860.

67. Yokoyama K, Nakagawa H, Seres KA, Jung E, Merino J, Zou Y, et al. Canine model of esophageal injury and atrial-esophageal fistula after applications of forward-firing high-intensity focused ultrasound and side-firing unfocused ultrasound in the left atrium and inside the pulmonary vein. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2009 Feb;2(1):41–9.

68. Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, Aichinger J, Schoefl R, Bachl A, et al. Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2009 Oct;6(10):1457–62.

69. Halbfass P, Pavlov B, Müller P, Nentwich K, Sonne K, Barth S, et al. Progression from Esophageal Thermal Asymptomatic Lesion to Perforation Complicating Atrial Fibrillation Ablation: A Single-Center Registry. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2017;10(8):1–11.

70. Martinek M, Meyer C, Hassanein S, Aichinger J, Bencsik G, Schoefl R, et al. Identification of a high-risk population for esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Procedural and anatomical considerations. Heart Rhythm. 2010;7(9):1224–30.

71. Schmidt M, Nölker G, Marschang H, Gutleben KJ, Schibgilla V, Rittger H, et al. Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. Europace. 2008;10(2):205–9.

72. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, Dar T, Paleti S, Parikh V, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. Heart Rhythm. 2019;16(2):204–12.

73. Assis FR, Shah R, Narasimhan B, Ambadipudi S, Bhambhani H, Catanzaro JN, et al. Esophageal injury associated with catheter ablation for atrial fibrillation: Determinants of risk and protective strategies. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(6):1364–76.

74. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(10):e275–444.

75. Sause A, Tutdibi O, Pomsel K, Dinh W, Füth R, Lankisch M, et al. Limiting esophageal temperature in radiofrequency ablation of left atrial tachyarrhythmias results in low incidence of thermal esophageal lesions. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10(1):52.

76. Yang E, Ipek EG, Balouch M, Mints Y, Chrispin J, Marine JE, et al. Factors impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation from 2003 to 2015. Europace. 2017;19(2):241–9.

77. Black-Maier E, Pokorney SD, Barnett AS, Zeitler EP, Sun AY, Jackson KP, et al. Risk of atrioesophageal fistula formation with contact force–sensing catheters. Heart Rhythm. 2017;14(9):1328–33.

78. Scanavacca MI. How to prevent, recognize and manage complications of AF ablation? Rev Port Cardio. 2017;36:43–9.

79. Martinek M, Nesser H-J, Aichinger J, Boehm G, Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2007 Oct;30(10):1215–23.

80. Redfearn DP, Trim GM, Skanes AC, Petrellis B, Krahn AD, Yee R, et al. Esophageal temperature monitoring during radiofrequency ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Jun;16(6):589–93.

81. Williams SE, Harrison J, Chubb H, Bloch LØ, Andersen NP, Dam H, et al. The Effect of Contact Force in Atrial

Radiofrequency Ablation: Electroanatomical, Cardiovascular Magnetic Resonance, and Histological Assessment in a Chronic Porcine Model. JACC Clin Electrophysiol. 2015 Oct;1(5):421–31.

82. Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2005 Dec;46(11):2107–10.

83. Kottkamp H, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Dorszewski A, Schirdewahn P, et al. Topographic variability of the esophageal left atrial relation influencing ablation lines in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Feb;16(2):146–50.

84. de Oliveira BD, Oyama H, Hardy CA, de Melo SL, Pisani CF, Chokr MO, et al. Comparative study of strategies to prevent esophageal and periesophageal injury during atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(4):924–33.

85. Leung LW, Gallagher MM, Santangeli P, Tschabrunn C, Guerra JM, Campos B, et al. Esophageal cooling for protection during left atrial ablation: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2020;59(2):347–55.

86. Chugh A, Rubenstein J, Good E, Ebinger M, Jongnarangsin K, Fortino J, et al. Mechanical displacement of the esophagus in patients undergoing left atrial ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2009;6(3):319–22.

87. Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, Patel KK, Coffey JO, Fischer A, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(2):147–54.

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

89. Parikh V, Swarup V, Hantla J, Vuddanda V, Dar T, Yarlagadda B, et al. Feasibility, safety, and efficacy of a novel preshaped nitinol esophageal deviator to successfully deflect the esophagus and ablate left atrium without esophageal temperature rise during atrial fibrillation ablation: The

DEFLECT GUT study. Heart Rhythm. 2018;15(9):1321–7.

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

91. Tschabrunn CM, Silverstein J, Berzin T, Ellis E, Buxton AE, Josephson ME, et al. Comparison between single- And multi-sensor oesophageal temperature probes during atrial fibrillation ablation: Thermodynamic characteristics. Europace. 2015;17(6):891–7.

92. Turagam MK, Miller S, Sharma SP, Prakash P, Gopinathannair R, Lakkireddy P, et al. Differences in Transient Thermal Response of Commercial Esophageal Temperature Probes: Insights From an Experimental Study. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5(11):1280–8.

93. Carroll BJ, Contreras-Valdes FM, Heist EK, Barrett CD, Danik SB, Ruskin JN, et al. Multi-sensor esophageal temperature probe used during radiofrequency ablation for atrial fibrillation is associated with increased intraluminal temperature detection and increased risk of esophageal injury compared to single-sensor probe. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(9):958–64.

94. Zhang P, Zhang YY, Ye Q, Jiang RH, Liu Q, Ye Y, et al. Characteristics of Atrial Fibrillation Patients Suffering Esophageal Injury Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. Sci Rep. 2020;10(1):1–9.

95. Voskoboinik A, Moskovitch JT, Harel N, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Revisiting pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2017;14(5):661–7.

96. Clarnette JA, Brooks AG, Mahajan R, Elliott AD, Twomey DJ, Pathak RK, et al. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2018;20(FI3):f366–76.

97. Kiuchi K, Okajima K, Shimane A, Kanda G, Yokoi K, Teranishi J, et al. Impact of esophageal temperature monitoring guided atrial fibrillation ablation on preventing asymptomatic excessive transmural injury. J Arrhythmia. 2016;32(1):36–41.

98. Müller P, Dietrich J, Halbfass P, Abouarab A, Fochler F,

Szöllösi A, et al. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fi brillation related to the use of esophageal temperature probes. Heart Rhythm. 2015;12(7):1464–9.

99. Halbfass P, Müller P, Nentwich K, Krug J, Roos M, Hamm K, et al. Incidence of asymptomatic oesophageal lesions after atrial fibrillation ablation using an oesophageal temperature probe with insulated thermocouples: A comparative controlled study. Europace. 2017;19(3):385–91.

100. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Wiest S, Sauer BM, Staritz M, et al. Oesophageal temperature monitoring and incidence of oesophageal lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system. Europace. 2010;12(5):655–61.

101. Chen S, Schmidt B, Seeger A, Bordignon S, Tohoku S, Willems F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using ablation index–guided high power (50 W) for pulmonary vein isolation with or without esophageal temperature probe (the AI-HP ESO II). Heart Rhythm. 2020;17(11):1833–40.

102. Deneke T, BÜnz K, Bastian A, PÎsler M, Anders H, Lehmann R, et al. Utility of esophageal temperature monitoring during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using duty-cycled phased radiofrequency ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22(3):255–61.

103. Ha FJ, Han HC, Sanders P, Teh AW, O'Donnell D, Farouque O, et al. Prevalence and prevention of oesophageal injury during atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis. Europace. 2019;21(1):80–90.

104. Schoene K, Arya A, Grashoff F, Knopp H, Weber A, Lerche M, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. EP Eur. 2020;1–8.

105. Scanavacca M, Pisani CF. Monitoring risk for oesophageal thermal injury during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Does the characteristic of the temperature probe matter? Europace. 2015;17(6):835–7.

106. Leite LR, Santos SN, Maia H, Henz BD, Giuseppin F, Oliverira A, et al. Luminal esophageal temperature monitoring with a deflectable esophageal temperature probe and intracardiac echocardiography may reduce esophageal injury during atrial

fibrillation ablation procedures results of a pilot study. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2011;4(2):149–56.

107. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. Heart Rhythm. 2012;9(11):1789–95.

108. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) S. Circulation. 2015;132(10):907–15.

109. Grosse Meininghaus D, Blembel K, Waniek C, Kruells-Muench J, Ernst H, Kleemann T, et al. Temperature monitoring and temperature-driven irrigated radiofrequency energy titration do not prevent thermally induced esophageal lesions in pulmonary vein isolation: A randomized study controlled by esophagoscopy before and after catheter ablation. Heart Rhythm. 2021;18(6):926–34.

8 Anexos

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
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.....
COMPLEMENTO: .....
BAIRRO:.....
CIDADE: .....
CEP:.....TELEFONE:(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: XXXXXXXXXXXXXXXXXX

PESQUISADOR: XXXXXXXXXXXXXXXXX

CARGO/FUNÇÃO: XXXXXXXXXXXXXXXX

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Arritmia e Marcapasso – InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ?☐ RISCO MÉDIO ?☐

RISCO BAIXO ?X RISCO MAIOR ?☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: xxxxx dias

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

Você está sendo convidado(a) para participar de um estudo referente às técnicas de proteção esofágica durante ablação do átrio esquerdo (AE) para tratamento da fibrilação atrial (FA).

Ainda que, por força de sua natureza, este documento contenha expressões pouco comuns para pessoas não ligadas à área médica, é fundamental que o (a) senhor (a) sinta-se esclarecido quanto aos riscos, benefícios e desconfortos dos procedimentos. É imprescindível que, mediante as informações que lhe forem prestadas, possa optar livremente pela realização ou não destes procedimentos. É de extrema importância, que ao ler este documento, todas as dúvidas fiquem devidamente esclarecidas. Para tanto, sinta-se à vontade para fazer todas as suas perguntas diretamente aos profissionais médicos responsáveis pela realização do estudo.

Você sofre de FA, que é um distúrbio do ritmo cardíaco, que faz com que o coração, subitamente, comece a bater de forma irregular e, eventualmente, muito rápido. Quando isto ocorre, você pode sentir cansaço, falta de ar e/ou dor no peito. Quando a FA dura mais que dois dias, ou quando ela ocorre várias vezes ao dia, pode levar à formação de coágulos dentro do coração. Estes coágulos podem sair do coração e obstruir o fluxo de sangue para alguns órgãos como o cérebro, pulmão ou membros (pernas e braços), tendo como consequência a ocorrência de derrames ou tromboses. Uma das maneiras de tratar a FA é através da ablação do AE e das veias pulmonares. A ablação consiste na queima de áreas doentes do coração (AE e veias pulmonares), responsáveis pelo início e manutenção dessa arritmia. Os pacientes submetidos a ablação apresentam boas taxas de controle da arritmia, chegando a 85% de sucesso em 2 anos.

Durante a ablação do AE para tratamento da FA, pela proximidade entre as paredes do AE e do esôfago (órgão digestivo que comunica a boca com o estômago), pode ocorrer aumento da temperatura esofágica em alguns pacientes. Em raros casos, esse aumento de temperatura pode provar lesões por aquecimento na parede do esôfago. Essas lesões podem variar desde leves, ocorrendo hiperemia da parede do esôfago (inflamação leve) até mais graves, em casos bastante raros (0,04%), com formação e fístulas átrio-esofágicas (inflamação severa com perfuração da parede esofágica, formando uma comunicação do esófago com o AE.

O estudo para o qual você foi convidado a participar irá avaliar o papel do monitoramento da temperatura esofágica durante a ablação de FA na prevenção de lesões esofágicas. Até o momento, não há na literatura disponível, nenhuma definição quanto a esse papel, nem quanto a melhor maneira de realizar esse monitoramento. Se você concordar em participar deste estudo e for elegível para o mesmo, você será randomizado para ser submetido a uma das três estratégias de monitoramento da temperatura esofágica que serão estudadas. No primeiro grupo, será utilizada a estratégia de aplicação de baixa energia na parede posterior do AE. No segundo grupo, as aplicações na parede posterior do AE serão guiadas pelo monitoramento da temperatura esofágica com termômetro unipolar, de modo que, havendo aumento da temperatura esofágica, haverá utilização de potência baixa nos locais em que houver aumento da temperatura. Já no terceiro grupo, as aplicações na parede posterior do AE serão guiadas pelo monitoramento da temperatura esofágica com termômetro multipolar, de modo que, havendo aumento da temperatura esofágica, haverá utilização de potência baixa nos locais desse aumento. Nos grupos em que há utilização de termômetro esofágico, o mesmo será inserido, sob anestesia geral, pela boca até o esôfago, com o objetivo de detectar os locais com aumento da temperatura esofágica, guiando assim, a potência de aplicação nestes locais. Todas essas estratégias realizadas durante a ablação, visam diminuir as chances de possível formação de lesões esofágicas por aquecimento.

Como parte do protocolo, você realizará uma endoscopia digestiva alta, em até três dias após a realização da ablação, para avaliação da integridade do esôfago. Se for constatada lesão esofágica, você receberá o tratamento necessário, e repetirá a endoscopia digestiva alta entre sete e dez dias da ablação. Ainda como parte do protocolo, você deverá realizar eletrocardiograma um mês após, e seis meses após o procedimento deverão ser realizados eletrocardiograma e Holter 24 horas. Manteremos contato com você, além do seguimento que você deverá manter com o seu médico assistente, no qual acompanharemos eventuais sintomas seus, além de sinais e sintomas que possam sugerir o retorno da FA.

Os riscos associados à sua participação neste estudo, não acrescentam em nada os riscos inerentes ao próprio procedimento, uma vez que é rotina nos procedimentos de ablação realizados no nosso serviço, a realização do procedimento sob anestesia geral, bem como a passagem de sondas orogástricas após a anestesia. Os riscos de complicações relacionadas à ablação do AE são baixos (4,6% no total), e para todas as possíveis complicações que possam ocorrer a equipe médica dispõe de intervenções (tratamentos) efetivas para resolução das mesmas. São elas: 1. Relacionadas ao vaso sanguíneo em que foram introduzidos os cateteres

(hematomas, tromboflebite, trombose venosa profunda, fístula arteriovenosa, dissecção arterial). Essas são tratadas com remédios e repouso no leito, e só raramente requerem transfusões sanguíneas ou intervenções cirúrgicas. 2. Relacionadas ao esôfago - já citadas previamente. 3. E as complicações cardíacas (<3% do total). As principais complicações cardíacas são: 1. Derrame pericárdico (acúmulo e sangue dentro o espaço entre o coração e a membrana que o envolve), que habitualmente resolve-se em curto período de tempo com tratamento clínico; um derrame de maior volume, consequente a uma perfuração da parede cardíaca, poderá haver necessidade de intervenções cirúrgicas e consequências mais graves como tamponamento cardíaco e morte, ocorrendo este último em menos de 0,5% dos casos. 2. Embolia periférica secundária à mobilização de pequenos trombos, que poderão causas os derrames e tromboses em vários níveis (artérias das pernas, braços, rins, cérebro, retina, intestino). Muito raramente ocorre morte em consequência de uma das complicações listadas acima.

Os tratamentos aqui propostos não são experimentais e fazem parte do arsenal terapêutico utilizado em todo o mundo. Sua participação é voluntária estando você livre para participar ou se retirar do estudo a qualquer momento, sem que haja prejuízo ao seu atendimento, e sem que isso signifique a perda da assistência médica. Qualquer descoberta que ocorra durante a realização do estudo, e que possa influenciar sua decisão de continuar participando do estudo, será comunicada a você.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O XXXXXX pode ser encontrado no seguinte endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – andar AB (ambulatório) na secretaria da arritmia – tel.: 2661-5341 ou 2661-5312. Caso você tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) à Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br????????

As informações obtidas no estudo serão analisadas em conjunto com a de outros pacientes e poderão ser publicadas, mas não será divulgada a identidade de nenhum paciente, e somente pessoal autorizado terá acesso a ela.

Não haverá despesas pessoais extras, pelo fato de estar participando do estudo, para o participante em qualquer fase do estudo. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional será absorvida pelo orçamento da pesquisa. É compromisso do pesquisador utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Declaro ter sido suficientemente informado no texto que li ou que foi lido para mim. Eu discuti com o Dr. XXXXXXXXXXXXXX ou seu representante sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas extras e que tenho garantia ao acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o decorrer do estudo, sem penalidades, prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

_____

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____

Assinatura do responsável do estudo Data ___/___/___

Anexo B – Registro Clinical Trials

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS DRAFT Receipt (Working Version)
Last Update: 01/06/2022 03:35

ClinicalTrials.gov ID: NCT03645070

Study Identification

Unique Protocol ID:	Arrit-Incor-2
Brief Title:	Randomized Study on the Effect of Oesophageal Temperature on the Incidence of Esophageal Lesions After AF Ablation
Official Title:	A Prospective Randomized Study on the Effect of Oesophageal Temperature Monitoring on the Incidence of Esophageal Lesions After Left Atrial Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation.
Secondary IDs:	

Study Status

Record Verification:	January 2022
Overall Status:	Completed
Study Start:	July 11, 2017 [Actual]
Primary Completion:	October 1, 2018 [Actual]
Study Completion:	July 24, 2020 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor:	University of Sao Paulo General Hospital
Responsible Party:	Principal Investigator Investigator: Mauricio Ibrahim Scanavacca [mauricio.scanavacca] Official Title: Arrhythmia Clinical Unit Director Affiliation: University of Sao Paulo General Hospital
Collaborators:	Circa Scientific

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug:	No
U.S. FDA-regulated Device:	Yes
Unapproved/Uncleared Device:	No
Pediatric Postmarket Surveillance:	No
Product Exported from U.S.:	Yes
U.S. FDA IND/IDE:	No
Human Subjects Review:	Board Status: Approved Approval Number: SDC 4450/16/116 Board Name: Comissão Científica - Instituto do Coração - HC - FMUSP

Board Affiliation: Instituto do Coração - HC - FMUSP
Phone:
Email: elaine.lagonegro@incor.usp.br
Address:

Data Monitoring: No

Study Description

Brief Summary: It's a randomized pilot study to evaluate the incidence of esophageal thermal injury after left atrial ablation for the treatment of atrial fibrillation according to three different strategies of esophageal temperature monitoring.

These patients will be divided into 3 groups with different strategies of esophageal temperature monitoring: group 1 without monitoring, group 2 monitoring with single probe thermometer and group 3 monitoring with multi-probe thermometer.

The primary end point will be the incidence of esophageal lesions assessed by upper endoscopy.

Detailed Description: This is a randomized pilot study on the effect of oesophageal temperature monitoring on the esophageal thermal injury after left atrial ablation for the treatment of atrial fibrillation (AF).

Sixty patients with paroxysmal AF or persistent and without previous AF ablation with indication of AF ablation will be selected to be included at the study.

After informed consent, these patients will be randomized in 3 groups with different strategies of esophageal protection for radiofrequency application in the posterior wall of the left atrium, by randomization in a ratio of 1: 1: 1 between groups.

Group I: no esophageal temperature monitoring technique. Group II: monitoring of esophageal temperature during radiofrequency applications in the posterior wall of the left atrium, with unipolar thermometer.

Group III: oesophageal temperature monitoring during radiofrequency applications in the posterior wall of the left atrium, with a multipolar and self expandable thermometer.

The primary end point will be the incidence of esophageal lesions assessed by upper endoscopy that will be done in all patients.

Conditions

Conditions: Cardiac Arrhythmias
Atrial Fibrillation
Esophageal Ulcer

Keywords: atrial-esophageal fistula
radiofrequency ablation
Atrial Fibrillation ablation

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose:	Other
Study Phase:	N/A
Interventional Study Model:	Parallel Assignment
Number of Arms:	3
Masking:	None (Open Label)
Allocation:	Randomized
Enrollment:	60 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
No Intervention: No probe Twenty patients will be allocated to this group, which will have no esophageal temperature monitoring technique	
Active Comparator: Single probe thermometer Twenty patients will be allocated in this group, in which there will be monitoring of esophageal temperature during radiofrequency applications in the posterior wall of the left atrium, with unipolar thermometer.	Device: Single probe thermometer Will be evaluated if a single probe thermometer is superior to a multipolar and self expandable thermometer or to no probe thermometer at prevention of esophageal thermal injury
Active Comparator: Multi-probe Twenty patients will be allocated in this group, in which there will be esophageal temperature monitoring during radiofrequency applications in the posterior wall of the left atrium, with a multipolar and self expandable thermometer.	Device: multipolar and self expandable thermometer Will be evaluated if a multipolar and self expandable thermometer is superior to no probe or to single probe thermometer at prevention of esophageal thermal injury. Other Names: • CIRCA's S-CATH™ Esophageal Temperature Monitoring System

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Incidence of esophageal lesions
   Incidence of esophageal lesions evaluated by upper digestive endoscopy

   [Time Frame: Within three days after the ablation procedure.]

Secondary Outcome Measure:

2. Rate of recurrence of AF
   Rate of recurrence of AF after ablation assessed by ECG, Holter 24 hours or clinically.

   [Time Frame: Six months]
3. Isolation rate of pulmonary veins at the end of ablation.
   Will be assessed the rate of pulmonary veins isolation

   [Time Frame: End of the procedure]
4. Duration of the AF ablation procedure
   Will be assessed the duration of the AF ablation that will start at the time of the first radio-frequency lesion until the last one.

   [Time Frame: End of the procedure]
5. Incidence of atrio-esophageal fistulas
   Incidence of atrio-esophageal fistulas after AF ablation

[Time Frame: Six months]

6. Difference in the size of the esophageal lesions
   Difference in the size of the esophageal lesions evaluated in the upper digestive endoscopy according to the different groups

   [Time Frame: Within three days]

7. Persistence of esophageal lesions in the second upper endoscopy.
   If necessary, the patients with esophageal lesions will be submitted to another upper endoscopy, and the persistence of esophageal lesions will be assessed

   [Time Frame: Between 3 to 30 days of the procedure]

8. Maximum esophageal temperature reached during ablation.
   In the groups with esophageal temperature monitoring, the maximum esophageal temperature will be assessed and evaluated between two arms.

   [Time Frame: During procedure.]

Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age: 75 Years

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Patients with paroxysmal or persistent AF, diagnosed by electrocardiogram, 24-hour Holter, or monitors of implantable or non-implantable events, with at least one episode of AF up to 12 months before the procedure. Patients should be willing and able to sign an informed consent form, and to undergo all procedures described in both the study protocol and the consent form.

Exclusion Criteria:

- Atrial thrombus in the left atrium, history of AF ablation, history of cardiac surgery, contraindication to anticoagulation, permanent AF, New York Heart Association functional class III or IV, stroke in the last 3 months, pregnancy, history blood clotting abnormalities, previous oesophageal surgery, or advanced chronic kidney disease (creatinine > 2.5 mg/dl).

Contacts/Locations

Central Contact Person:

Central Contact Backup:

Study Officials: Mauricio I Scanavacca, MD, PhD
Study Principal Investigator
Instituto do coração - HC/FMUSP

Locations: **Brazil**
Arrhythmia Clinical Unit - Instituto do Coração - HCFMUSP
São Paulo, SP, Brazil, 05403010
Contact: Daniel mc Moura, MD +551126614144 danielmcm@gmail.com

Contact: Mauricio I Scanavacca, MD, PhD +55112661-5341
mauricio.scanavacca@gmail.com
Principal Investigator: Mauricio I Scanavacca, MD, PhD
Sub-Investigator: Cristiano F Pisani, MD
Sub-Investigator: Sissy L de Melo, MD, PhD
Sub-Investigator: Carina A Hardy, MD
Sub-Investigator: Muhieddine O Chokr, MD
Sub-Investigator: Daniel MC Moura, MD

IPDSharing

Plan to Share IPD: No

References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services