

MUHIEDDINE OMAR CHOKR

**Avaliação da utilização de duas diferentes técnicas para fechar o acesso transatrial ao espaço pericárdico em suínos no período de uma semana: pressão negativa e dispositivo de oclusão**

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

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

São Paulo

2022

MUHIEDDINE OMAR CHOKR

**Avaliação da utilização de duas diferentes técnicas para fechar o acesso transatrial ao espaço pericárdico em suínos no período de uma semana: pressão negativa e dispositivo de oclusão**

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

Área de Concentração: 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

Chokr, Muhieddine Omar

Avaliação da utilização de duas diferentes técnicas para fechar o acesso transatrial ao espaço pericárdico em suínos no período de uma semana : pressão negativa e dispositivo de oclusão / Muhieddine Omar Chokr. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Maurício Ibrahim Scanavacca.

Descritores: 1.Apêndice atrial 2.Próteses e implantes 3.Coração 4.Derrame pericárdico 5.Hemorragia 6.Pericárdio

USP/FM/DBD-477/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Muhieddine Omar Chokr

**Título: Avaliação da utilização de duas diferentes técnicas para fechar o acesso transatrial ao espaço pericárdico em suínos no período de uma semana: Pressão negativa e dispositivo de oclusão**

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. --3. ed. rev. ampl. mod. - - São Paulo: SIBi/USP, 2016. 100p. : il. -- (Cadernos de estudos ; 9)

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

## DEDICATÓRIA

### Bismillah Al Rahman Al Rahim

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dedico essa tese à memória daquele que se faz inesquecível, Omar Kalil Chokr – “pai o senhor me faz conversar mais com os ausentes do que com os vivos, sempre ao meu lado, sou grato pelo exemplo. Quando a vida dá certo sem explicação, você é razão.”

À minha querida mãe Fatme Chokr, sempre presente em minha vida, e em meu coração me abençoando diariamente, sua bondade só se compara ao seu amor pelos seus filhos. Obrigado por tudo.

Ao meu melhor amigo, meu irmão Samir sempre parceiro para todas as horas.

Às minhas irmãs Samar e Nadia, à minha cunhada Bussi, todas queridas em meu coração e que me deram sobrinhos brilhantes e amorosos.

## AGRADECIMENTOS

Minha gratidão a Deus todo poderoso pela dádiva da vida.

Ao professor Dr Mauricio Ibrahim Scanavacca, exemplo de acuidade, técnica e por demonstrar que o amor pela profissão não é apenas um sentimento, mas uma escolha, uma decisão firme que deve ser apreendida sem apegos, um ato de vontade. Sou grato por ter me transmitido muito de seu conhecimento sobre ablação por cateter, pela amizade, e mais além; ensinar “como se faz” diariamente através de insistência, persistência e paciência para se atingir o objetivo. Seu rigor científico mostra que a verdade nos liberta.

À Professora Dra Vera Demarchi Aiello, pela ajuda na realização desse e demais projetos, poucas pessoas possuem um interesse tão genuíno pela ciência, e uma verdadeira paixão por ensinar. Muito obrigado.

Aos colegas do Laboratório de Eletrofisiologia do Instituto do coração Dr. Cristiano Pisani, Dra.Carina Hardy e Dra. Sissy Lara pela cobertura em sala durante a realização desse projeto. Conviver com vocês sempre me foi um estímulo a evoluir tecnicamente.

Ao Dr Francisco Darrieux e a Dra Denise Hachul que me receberam a mais de 10 anos no Instituto do Coração e me iniciaram no estudo de uma fascinante especialidade.

Ao professor Dr Eduardo Argentino Sosa (*in memoriam*), que carinhosamente me recebeu no Instituto do coração no início de minha formação como eletrofisiologista.

Ao Dr Fabio Sândoli de Brito Junior pelo apoio e colaboração em compartilhar seu enorme conhecimento sobre algo novo para mim, que foi trabalhar com dispositivos de oclusão.

Aos amigos e brilhantes eletrofisiologistas que me ajudaram diretamente na produção dessa tese e outros projetos, Dr. Pedro Mario Vandoni, Dr. José Nilo, Dr. Italo Bruno, Dr. Lucas Goyanna de Moura e Dr. Pedro Linhares.

A todos os demais assistentes, colegas e colaboradores do Instituto do Coração que me permitem compartilhar de seu enorme conhecimento assistencial e científico diariamente.

A todos os funcionários do laboratório da Divisão de Experimentação do InCor-HCFMUSP pela ajuda em todas as etapas desse projeto, em especial ao querido amigo Richard Silva.

À equipe da Boynton do Brasil pelo empenho na doação das próteses da Lifetech para realização desse estudo.

Às secretárias da Arritmia Roberta Sbarro e Luciana Eiras, e a enfermeira Ana Lúcia pela ajuda constante no convívio diário.

À Andrea Almeida, amiga que organiza meu trabalho e me ajuda sempre.

A todas as pessoas que passaram pela minha vida me ajudando e contribuindo para eu me tornar um ser humano melhor.

Aos pacientes pela ousadia em me permitir a distinção de tentar ajudá-los através do meu trabalho, uma dádiva e privilégio diário em minha vida, eu agradeço a Deus por isso.

*“If You Give Thanks, I Will Give you More”*  
*Al-Quran, Surah Ibrahim 14, Verse 7, Part 13*

## RESUMO

Chokr MO. Avaliação da utilização de duas diferentes técnicas para fechar o acesso transatrial ao espaço pericárdico em suínos no período de uma semana: pressão negativa e dispositivo de oclusão. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** O Acesso epicárdico transatrial pode ser uma alternativa ao acesso subxifoide para mapeamento e ablação de arritmias que envolvem fibras subepicárdicas. Estudos anteriores não avaliaram a segurança dessa estratégia após a fase aguda. **Objetivos:** Avaliar no período de uma semana a segurança do acesso pericárdico através de punção do apêndice atrial direito em suínos, usando duas diferentes técnicas para evitar sangramento pericárdico ao término do procedimento: manutenção de pressão negativa no espaço pericárdico por aspiração da bainha ou liberação de um dispositivo para oclusão do orifício de acesso ao pericárdio.

**Métodos:** Foi realizada punção transatrial em 20 animais, seguida de mapeamento e ablação da superfície epicárdica por pelo menos 30 minutos com os animais heparinizados que foram divididos em dois grupos ao término do procedimento: grupo A - composto por 10 animais, nos quais foi realizada aspiração da bainha com manutenção de pressão negativa do espaço pericárdico por 30 minutos, após a reentrada do cateter de ablação; e grupo B - composto também por 10 animais, nos quais um dispositivo de para ocluir o orifício atrial na retirada da bainha do espaço pericárdico. Após uma semana de observação, os animais foram sacrificados para verificação da presença de hemopericárdio e avaliação anatômica e histológica do coração. **Resultados:** No grupo A, foi possível atingir a superfície epicárdica em 9/10 animais após a punção transatrial. Um dos animais apresentou hemopericárdio com rápida deterioração da condição hemodinâmica, seguida de parada cardíaca. A análise *post-mortem* revelou laceração do AAD como causa do óbito. Excluindo esse animal, o volume médio de sangue aspirado durante os procedimentos sem acidentes foi de 7,0 ml  $\pm$  5,0 ml após a retirada da bainha e de 60,0 ml  $\pm$  28,0 ml ao seu término. Após um período de observação de 7 dias, pericardite fibrino-hemorrágica foi identificada em 3 animais, e em 6 deles o pericárdio tinha o aspecto usual. No grupo B foi possível atingir a superfície epicárdica em todos 10 animais. Após a punção transatrial, o volume médio de líquido aspirado no espaço pericárdico foi 4,5 ml  $\pm$  1,6

ml e de 5,5 ml  $\pm$  2,0 ml ao término da sessão. O posicionamento adequado da prótese oclusora (Konar-MF VSD) ao final do procedimento foi obtido em 90% (9/10) dos animais. Houve deslocamento da prótese para o espaço pericárdico em um dos animais. Ocorreu um óbito no pós-operatório imediato secundário a pneumotórax maciço (motivo). Após o período de observação de sete dias a análise *post-mortem* demonstrou, pericárdio de aspecto habitual, ausência de sangue ou aderências no espaço pericárdico, com a prótese adequadamente posicionada no apêndice atrial direito em 8 animais. No animal em que ocorreu embolização da prótese houve intensa reação inflamatória, com formação de pericardite fibrino-hemorrágica.

**Conclusão:** O acesso transatrial por punção direta do apêndice atrial direito, na vigência de heparinização, permite o mapeamento e ablação da superfície epicárdica com segurança. A retirada da bainha após a manutenção da pressão negativa adiciona segurança com baixo sangramento no espaço pericárdico, mas não impede sua ocorrência. O uso do dispositivo de oclusão previne o sangramento após a retirada da bainha do espaço pericárdico desde que adequadamente posicionado e evitou a ocorrência da pericardite hemorrágica após uma semana de observação.

**Palavras-chave:** Apêndice atrial, Próteses e implantes, Coração, Derrame pericárdico, Hemorragia, Pericárdio

## ABSTRACT

Chokr, MO. Evaluation of the use of two distinct techniques to close the transatrial access to the pericardial space in swine during a week: negative pressure and occlusion device. [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2022.

**Introduction:** Transatrial epicardial access may be an alternative to subxiphoid access in mapping and ablating arrhythmias involving subepicardial fibers. Previous studies have evaluated the safety of this strategy only acutely. **Objectives:** to assess the safety of pericardial access through the right atrial appendix in pigs during a period of one week evaluation, using two distinct techniques to close the access hole: negative pressure or release of the occlusion device at the end of the procedure. **Methods:** Transatrial puncture was performed in 20 animals, followed by mapping and epicardial surface ablation in heparinized animals. They were divided into the A (10 animals, whose pericardial space sheath was removed, maintaining a negative pressure for 30 min) and B (10 animals, placing the occlusion device in the hole through which the sheath passes through the appendix) groups. After a one-week observation, the animals were sacrificed to assess both the presence of hemopericardium and the anatomy and histology of the heart. **Results:** In Group A (10 animals), reaching the epicardial surface was possible in 9 animals. After transatrial puncture, the mean volume of blood aspirated during the procedure was 7.0 ml  $\pm$  5.0 ml (excluding the animal that died); after sheath removal at the end, the mean volume was 60.0 ml  $\pm$  28.0 ml. After transatrial puncture, one animal evolved with a rapid deterioration of its hemodynamic condition followed by cardiac arrest. *Post-mortem* analysis revealed DAA laceration as the cause of death. After the observation period, fibrino hemorrhagic pericarditis was identified in three animals, and the pericardium had the usual appearance in six of them. In Group B (10 animals), reaching the epicardial surface was possible in all animals. After transatrial puncture, the mean volume of fluid aspirated into the pericardial space was 4.5 ml  $\pm$  1.6 ml. At the end of the mapping, the mean volume of blood aspirated was 5.5 ml  $\pm$  2.0 ml. Proper positioning of the occluding prosthesis (Konar-MF VSD) at the end of the procedure was achieved in nine (90%) of the animals (in one animal, embolization to the epicardium occurred). One death occurred in the immediate postoperative period, secondary to massive

pneumothorax. After the observation period, *post-mortem* analysis showed pericardium with the usual appearance, absence of blood or adhesion in the pericardial space, and the prosthesis properly positioned in the right atrial appendix in eight animals. In the animal in which prosthesis embolization occurred, an intense inflammatory reaction was identified with the formation of fibrino hemorrhagic pericarditis. **Conclusion:** In swine, the transatrial access for mapping and ablation of the epicardial surface is possible by direct puncture of the right atrial appendix in the presence of heparinization with the survival of the animals within a one-week observation. Negative pressure adds security to the control of bleeding after the sheath has been removed from the pericardial space but it does not prevent bleeding to occur. The use of the occlusion device prevents bleeding after the sheath is removed from the pericardial space provided that it is properly positioned, thus preventing hemorrhagic pericarditis occurs within a one-week observation.

**Keywords:** Atrial appendage, Prostheses and implants, Heart, Pericardial effusion, Hemorrhage, Pericardium

## LISTA DE FIGURAS

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Figura 1 -</b>  | Delineamento do estudo experimental.....  | 14 |
| <b>Figura 2 -</b>  | Disposição da sala para realização dos procedimentos no laboratório de experimentação do InCor-FMUSP.....   | 39 |
| <b>Figura 3 -</b>  | Introdutor 7F na veia femoral direita e 6F na artéria femoral esquerda.....   | 39 |
| <b>Figura 4 -</b>  | (A e B) - Troca do introdutor 7F por fio-guia longo e passagem de bainha longa acoplada a bifurcador que permite injetar contraste simultaneamente à progressão do guia.....        | 40 |
| <b>Figura 5 -</b>  | Posicionamento de bainha longa com dilatador dentro do apêndice atrial direito com auxílio de fio-guia 0,35 mm.....   | 40 |
| <b>Figura 6 -</b>  | Injeção contraste através da bainha longa para confirmar o posicionamento do dilatador no interior do apêndice atrial direito.....  | 41 |
| <b>Figura 7 -</b>  | Leve pressão do dilatador contra a parede do AAD, avançando fio-guia simultaneamente à injeção de contraste pelo bifurcador para perfurar o AAD e atingir o espaço pericárdico..... | 41 |
| <b>Figura 8 -</b>  | O fio-guia contornou a silhueta cardíaca confirmando seu posicionamento no espaço pericárdico.....  | 42 |
| <b>Figura 9 -</b>  | Bainha e dilatador avançados para o espaço epicárdico sobre o fio-guia; a seguir o guia foi retirado.....   | 42 |
| <b>Figura 10 -</b> | Mapeamento com cateter decapolar através de toda superfície pericárdica sistematicamente realizado durante 60 min.....  | 43 |
| <b>Figura 11 -</b> | Retirada da bainha do espaço pericárdico para o átrio direito, mantendo o cateter JR 6F e a pressão negativa por 30 min.....  | 43 |
| <b>Figura 12 -</b> | Dispositivo de oclusão Konar-MF VSD (Lifetech Scientific), introdutor de auxílio e cabo de liberação.....   | 44 |
| <b>Figura 13 -</b> | Dispositivo de oclusão sendo introduzido pela bainha de transeptal com auxílio do cabo de liberação.....  | 45 |
| <b>Figura 14 -</b> | Exteriorização do disco externo pela bainha dentro do espaço pericárdico.....   | 45 |

- Figura 15** - Após a liberação do primeiro disco no espaço pericárdico, foi feito o recuo do conjunto em direção à parede do átrio direito, promovendo o acoplamento do disco externo à face epicárdica da parede atrial.....46
- Figura 16** - Em seguida, a bainha foi recuada para o interior do átrio direito, liberando o disco interno dentro do apêndice.....46
- Figura 17** - Prótese adequadamente posicionada em sítio de punção para acesso transatrial. Realizada injeção de contraste para avaliar ocorrência de extravasamento de contraste para o espaço pericárdico.....47
- Figura 18** - Após a eutanásia, a cavidade torácica é aberta permitindo acesso ao saco pericárdico, sendo avaliada a presença e realizada a quantificação de hemopericárdio. Em A, animal 8: Não foram identificados sinais de sangramento. Em B, animal 6: ocorreu óbito min após a punção transatrial que resultou em tamponamento cardíaco por laceração do AAD. Observa-se saco pericárdico ingurgitado e de coloração vinhosa.....47
- Figura 19** - Animal 1: Trombo em base de AAD junto ao orifício de perfuração. Observamos ainda lesões endocárdicas entre as cavas superior e inferior demonstrando transmuralidade das aplicações de radiofrequência pelo epicárdio.....48
- Figura 20** - Animal 6: Análise *post-mortem* revelou laceração do apêndice atrial direito como causa do óbito. Nesse caso, a toracotomia foi realizada sem a retirada da bainha a fim de elucidar o mecanismo de óbito.....48
- Figura 21** - Animal 4: Epicárdio de aspecto habitual, ocorreu adesão localizada do pericárdio parietal ao orifício de perfuração no AAD, associado à formação de coágulo e trombo junto ao sítio de punção.....49
- Figura 22** - Animal 7: Coração com saco pericárdico visto em perfil direito. Nota-se presença de hematoma em base AAD, com pericárdio rebatido, além da presença de trombo no local da perfuração.....49
- Figura 23** - Animal 10: Após fixação em solução de formalina, corte a nível dos ventrículos (eixo curto) demonstrando ausência de sangue ou de sinais de pericardite.....50

- Figura 24** - Animal 2: Após fixação em solução de formalina, corte no AAD demonstra trajeto com trombo, associado à presença de pericardite localizada no local da perfuração.....50
- Figura 25** - Animal 5: Pericardite fibrino-hemorrágica em toda superfície epicárdica associada às áreas de aderência. Na foto o pericárdio parietal foi rebatido, evidenciando a epicardite (pericárdio visceral) difusa.....51
- Figura 26** - Animal 9: Após fixação em solução de formalina, o coração foi aberto pela via de saída do ventrículo esquerdo – Há pericardite difusa, com coleção de sangue ao espaço pericárdico.....51
- Figura 27** - Animal 8: Fotomicrografia do trajeto de perfuração atrial após 7 dias do procedimento, mostrando formação de trombose ao longo desse trajeto, do endocárdio para o epicárdio, além de depósito de fibrina junto ao orifício de perfuração. Observa-se ainda necrose e calcificação próxima ao trajeto da trombose. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva X.....52
- Figura 28** - Animal 5: Fotomicrografia do pericárdio visceral exibindo fibrose crônica associada à neoformação vascular. Coloração pela hematoxilina-eosiana aumento da objetiva X.....52
- Figura 29** - Animal 9: Fotomicrografia do pericárdio visceral mostrando pericardite fibrinosa difusa em toda superfície. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva X.....53
- Figura 30** - Animal 3: Fotomicrografia da parede da aurícula, exibindo na superfície epicárdica reatividade de células mesoteliais (setas) identificada em local distante da perfuração, sugerindo inflamação ativa.. .....53
- Figura 31** - Animal 6: cardioscopia após óbito do animal evidencia desvio do mediastino a esquerda, com atelectasia do pulmão esquerdo secundário a pneumotórax maciço a direita.....54
- Figura 32** - Animal 6: análise macroscópica do coração em vista anterior demonstrou prótese bem posicionada em AAD (sem evidência de sangramento pericárdico). Imagem após 7 dias de fixação em solução de formalina.....54
- Figura 33** - Animal 6: análise macroscópica do coração em vista superior anterior demonstrou prótese bem posicionada em AAD (óbito após 12h de

- implante secundário a pneumotórax). Imagem após 7 dias de fixação em solução de formalina.....55
- Figura 34** - Animal 7: apresentou embolização da prótese para o espaço pericárdico, poucos minutos depois de sua liberação.....55
- Figura 35** - Animal 5: Ecocardiograma transesofágico indicando ausência de derrame pericárdico e prótese adequadamente posicionada em ápice de AAD, sem sinal de deslocamento uma semana após o implante.....56
- Figura 36** - Animal 5: Após fixação em solução de formalina; corte ao nível dos ventrículos (eixo curto), mostrando ausência de sangue, porém com aderência fibrosa entre os folhetos pericárdicos.....56
- Figura 37** - Animal 4: Vista macroscópica da superfície endocárdica da aurícula direita mostrando prótese (disco interno) bem posicionada junto à musculatura trabeculada.....57
- Figura 38** – Animal 8: Prótese bem posicionada; disco externo em face pericárdica e disco interno em face endocárdica do teto do AAD. Pequena coleção localizada de sangue foi observada junto ao disco externo.....57
- Figura 39** - Animal 7: Visão macroscópica do coração de onde foi parcialmente rebatido o pericárdio parietal (saco pericárdico) identificando-se traves de fibrina, com padrão de pericardite fibrino-hemorrágica; foi observada prótese aderida ao pericárdio parietal que embolizou uma semana após o implante (seta vermelha).....58
- Figura 40** - Animais 2 e 9: Foi observado que o disco externo da prótese se projeta para a raiz da aorta, porém, avaliações macroscópica e histológica afastaram lesão em sua parede.....58
- Figura 41**- Animal 2: Visão macroscópica da aorta ascendente seccionada tangencialmente, onde se observa ausência de lesão em toda parede, uma semana após a liberação da prótese.....59
- Figura 42** - Fotomicrografia do segmento intrapericárdico da aorta ascendente do animal P2. Há espessamento fibroso da adventícia. Coloração de hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 2,5x.....59
- Figura 43** - Animal 1: Fotomicrografia da metade externa da aorta ascendente intrapericárdica mostrando reatividade mínima das células mesoteliais e fibrose muito leve. Coloração de hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.....60

- Figura 44** – Animal 2: Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2, mostrando pericardite em organização com fibrina superficial. Coloração de hematoxilina-eosina, ampliação objetiva 20X.....60
- Figura 45** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2 mostrando área de pericardite em organização rica em neutrófilos e deposição superficial de fibrina. Coloração hematoxilina-aumento da objetiva 20X.....61
- Figura 46** - Fotomicrografia da parede ventricular do animal P5 mostrando epicárdio espessado: pericardite em organização com fibrose. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva10X.....61
- Figura 47** - Fotomicrografia do pericárdio parietal (saco pericárdico) do animal P10, mostrando fibrose com células organizadas em camadas paralelas. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 20x.....62
- Figura 48** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P9. O infiltrado inflamatório é leve e há edema intersticial e congestão vascular. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10x.....62
- Figura 49** - Fotomicrografia do pericárdio visceral do animal P7 mostrando um microabscesso com centro necrótico. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 5X.....63
- Figura 50** – Animal 2: Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2. A seção foi submetida a reação imuno-histoquímica contra actina específica do músculo liso.....63
- Figura 51** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2. A seção foi submetida a reação imuno-histoquímica contra actina específica do músculo liso.....64

## LISTA DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| <b>Gráfico 1</b> - Evidência histológica de pericardite difusa..... | 38 |
|---|----|

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Diferentes complicações citadas na literatura durante acesso e ablação epicárdica com suas respectivas frequências de ocorrência nas diversas séries..... | 35 |
| <b>Tabela 2</b> - Características clínicas dos animais (Grupo A) .....  | 35 |
| <b>Tabela 3</b> - Características dos procedimentos (Grupo A).....  | 36 |
| <b>Tabela 4</b> - Características dos animais após uma semana da intervenção inicial (Grupo A).....   | 36 |
| <b>Tabela 5</b> - Características clínicas dos animais (Grupo B).....   | 37 |
| <b>Tabela 6</b> - Características dos procedimentos (Grupo B).....  | 37 |
| <b>Tabela 7</b> - Características dos animais uma semana após a intervenção inicial (Grupo B).....  | 38 |

## LISTA DE SIGLAS

|             |   |
|-------------|---|
| AAD         | Apêndice atrial direito   |
| AAE         | Apêndice atrial esquerdo  |
| aVF         | Derivação eletrocardiográfica (perna esquerda)  |
| aVR         | Derivação eletrocardiográfica (braço direito)   |
| aVL         | Derivação eletrocardiográfica (braço esquerdo)  |
| BPM         | Batimentos por minuto   |
| EV          | Endovenoso  |
| FC          | Frequência cardíaca   |
| HCFMUSP     | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo                         |
| InCor-FMUSP | Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| PAM         | Pressão arterial média  |
| PCR         | Proteína C reativa  |
| RX          | Raios X   |
| TV          | Taquicardia ventricular   |

## SUMÁRIO

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                   | <b>2</b>  |
| 1.1       | Ablação epicárdica em eletrofisiologia.....              | 2         |
| 1.2       | Técnicas para acesso epicárdico (Técnica clássica) ..... | 3         |
| 1.3       | Técnicas adjuntas para o acesso epicárdico .....         | 4         |
| 1.4       | Complicações do acesso epicárdico.....                   | 5         |
| 1.5       | Limitações ao espaço pericárdico.....                    | 6         |
| 1.6       | Acesso transatrial.....                                  | 7         |
| 1.7       | Racional.....  | 9         |
| <b>2.</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                   | <b>11</b> |
| <b>3.</b> | <b>MÉTODOS.....</b>                                      | <b>13</b> |
| 3.1       | Desenho experimental do estudo.....                      | 13        |
| 3.2       | Descrição do procedimento.....                           | 14        |
| 3.2.1     | Período de observação no biotério - 7 dias.....          | 17        |
| 3.2.2     | Reestudo e eutanásia.....                                | 18        |
| 3.3       | Análise estatística.....                                 | 19        |
| <b>4.</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                                   | <b>21</b> |
| 4.1       | Punção transatrial sem ocluser.....                      | 21        |
| 4.2       | Punção transatrial com ocluser.....                      | 23        |
| <b>5.</b> | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                    | <b>27</b> |
| 5.1       | Limitações do trabalho.....                              | 31        |
| <b>6</b>  | <b>CONCLUSÕES.....</b>                                   | <b>34</b> |
|           | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                  | <b>66</b> |



# 1 INTRODUÇÃO

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Ablação epicárdica em eletrofisiologia

A intervenção percutânea epicárdica foi originalmente usada pelo grupo de arritmias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, como estratégia terapêutica no tratamento de pacientes com cardiopatia chagásica<sup>1</sup>. A estratégia de acesso surgiu de uma necessidade, pois a alta taxa de insucesso nos procedimentos de ablação pelo endocárdio (incluindo várias observações realizadas pelo grupo da cirurgia cardíaca) mostraram que as taquicardias nessa população eram resultados de fenômenos de reentrada, que geralmente envolviam a participação de fibras subepicárdicas<sup>2</sup>.

Sendo a intervenção um método não convencional e com potenciais riscos à época, ela foi consolidada ao longo das duas últimas décadas, tendo sua reprodutibilidade e validação reconhecidas mundialmente<sup>3</sup>.

Após a experiência inicial, vários grupos passaram a usar a técnica de acesso epicárdico em diferentes condições clínicas, o que permitiu melhorar os resultados em ablações complexas e entender melhor os diferentes mecanismos responsáveis pela evolução de várias cardiopatias<sup>4</sup>.

Nos últimos 20 anos, diferentes grupos relataram os resultados obtidos com a ablação epicárdica em diferentes cenários clínicos<sup>5</sup>. Os achados desses grupos permitiram tanto o entendimento da melhor forma de tratar pacientes com arritmias ventriculares, como o entendimento da fisiopatologia de outras arritmias com substrato em fibras subepicárdicas<sup>5</sup>.

Com o aumento da experiência na técnica de ablação epicárdica, no decorrer das décadas, a estratégia passou a ser usada em diferentes situações, tais como ablação da fibrilação atrial<sup>6</sup>, síndrome de *Wolff Parkinson-White*<sup>7</sup>, e também para aumentar a segurança do procedimento, por exemplo, afastamento do nervo frênico durante ablações de arritmias ventriculares e atriais<sup>8</sup>.

Nos anos recentes, o desenvolvimento das intervenções para oclusão do apêndice atrial esquerdo aumentou o interesse de novos eletrofisiologistas pela técnica de acesso ao espaço epicárdico. Ao mesmo tempo, estudos experimentais

usando o acesso em outras estratégias terapêuticas, tais como posicionamento de eletrodos de marcapasso, infusão de drogas no espaço epicárdico e terapia gênica, continuaram a ocorrer elevando exponencialmente as possíveis indicações para realizar o procedimento<sup>9, 10</sup>.

Embora o interesse e o número de procedimentos tenham aumentado ao longo dos anos, as complicações decorrentes do acesso, principalmente por punção inadvertida do ventrículo direito, continuam a ocorrer chegando a 25%, considerando os resultados dos serviços mais experientes<sup>11, 12</sup>. Assim, variações na técnica de punção, bem como novas estratégias de acesso ao espaço pericárdico ganharam interesse de uso clínico<sup>13, 14</sup>.

## **1.2 Técnicas para o acesso epicárdico (Técnica clássica)**

O grande desafio e a maior preocupação dos eletrofisiologistas durante o acesso pericárdico é como atingi-lo sem lesar ou mesmo perfurar o ventrículo, pois o espaço é virtual. Usando da técnica inicialmente descrita, que se mantém ao longo dos anos, com uso da agulha de *Tuohy*, concebida originalmente para acesso ao espaço epidural, também um espaço virtual<sup>1</sup>.

A punção deve ser realizada no ângulo entre a borda esquerda do processo xifoide com a costela inferior esquerda adjacente. A orientação espacial da agulha é importante, pois determinará a porção do ventrículo a ser atingida. Usualmente, a agulha é dirigida para o ombro esquerdo, devendo ser introduzida mais horizontalmente, quando o alvo é a porção anterior do ventrículo, ou mais verticalmente, quando a parede inferior é a área de interesse. Depois de atravessar o subcutâneo, o movimento da agulha deve ser monitorado pela fluoroscopia na incidência oblíqua esquerda entre 35 e 45 graus. A agulha deve ser cuidadosamente introduzida em direção à silhueta cardíaca, retirando o estilete quando próximo de atingir a silhueta, sendo colocada solução salina no orifício externo da agulha; em seguida, a agulha é avançada lentamente até que o operador possa sentir os movimentos cardíacos. Assim que o espaço pericárdico é atingido, o soro é aspirado para o interior da agulha; outro aspecto relevante é que se pode sentir um “pop” quando é atravessado o pericárdio parietal. Nesse

momento, um fio-guia longo é introduzido pela agulha, contornando a silhueta cardíaca e confirmando a localização no espaço pericárdico<sup>1</sup>.

### 1.3 Técnicas adjuntas para o acesso epicárdico

O acesso ao espaço pericárdico "virtual" requer habilidades e um conhecimento profundo das estruturas anatômicas, desde o local de entrada da agulha na região subxifoídiana até o pericárdio, para realizar este procedimento de forma eficaz e principalmente segura. A abordagem subxifoide é a mais conhecida; porém, devido ao potencial risco de sangramento pericárdico por lesão inadvertida do ventrículo direito, um grande esforço tem sido feito para desenvolver e testar diferentes técnicas e ferramentas, aumentando assim a segurança do procedimento. Pequenas séries mostraram resultados encorajadores, e variações da técnica originalmente descrita pelo grupo do Incor foram relatadas nos últimos anos.

A micropunção com agulha fina (*Needle-in-needle*) é uma estratégia recentemente descrita, na qual se usa uma agulha 21G, tentando evitar maior gravidade na punção inadvertida de ventrículo direito. Para maior estabilidade, a agulha de micropunção é inserida através de uma agulha de acesso padrão de 7 cm (calibre 18). Quando a agulha está próxima à silhueta cardíaca, a agulha de micropunção é inserida e, quando é atingido o espaço pericárdico, um guia muito fino (0,46 mm) é passado contornando a silhueta cardíaca; com auxílio de um dilatador específico, substitui-se o guia por outro mais espesso (0,89 mm), através do qual se posicionam os introdutores<sup>14</sup>. Um estudo recente comparou os resultados de 316 procedimentos usando a técnica original de Sosa; nos 23 casos realizados com a técnica de micropunção, não foram observadas diferenças significativas nos resultados em relação à segurança e eficácia<sup>15</sup>.

Outra variação da técnica é a realização da punção com a agulha acoplada a um sensor de pressão, capaz de informar a forma de onda de pressão em tempo real. Esse dispositivo (*EpiAccess System*) é conectado à agulha de *Tuohy*, sua pressão varia de +/- 20 mmHg próximo ao ventrículo direito a +/- 5 mmHg dentro do espaço pericárdico. O acesso é confirmado por fluoroscopia e injeção de

contraste. Essa técnica foi avaliada em um estudo prospectivo com 25 pacientes, sendo que a punção inadvertida do ventrículo direito ocorreu em um paciente<sup>16</sup>.

Recentemente a insuflação do espaço pericárdico com dióxido de carbono foi descrita como sendo capaz de reduzir a taxa de acidentes e facilitar a punção do espaço epicárdico. A experiência inicial em humanos foi realizada através da passagem de um pequeno cateter (2.4 F) por acesso transatrial pelo apêndice atrial direito<sup>13</sup>. Outro grupo avaliou essa estratégia usando CO<sub>2</sub> para insuflação, um ramo distal do seio coronário, através do qual um microcateter foi inserido no espaço pericárdico. Essa estratégia foi avaliada em um estudo no qual foi possível puncionar 101 de 102 pacientes, sendo que em cinco deles ocorreu sangramento superior a 80 ml<sup>17</sup>.

#### **1.4 Complicações do acesso epicárdico**

Durante a tentativa de punção do espaço epicárdico, pode ocorrer punção acidental do ventrículo direito; quando isso acontece, deve-se remover lentamente alguns milímetros, geralmente observando a ocorrência de pressão negativa, e então o fio-guia é novamente avançado. Com essa manobra, geralmente se consegue posicionar o fio-guia no espaço pericárdico, resultando em pequeno sangramento, geralmente autolimitado. É muito importante documentar que o fio-guia está no espaço pericárdico, não no ventrículo direito: isto é definido com a movimentação livre do fio-guia na borda da silhueta cardíaca. Se o fio-guia estiver no ventrículo direito ao avançar a bainha para dentro da câmara inadvertidamente, a perfuração aumenta, aumentando o risco de manter o sangramento, podendo levar à necessidade de cirurgia aberta do paciente. Uma alternativa é fazer uma segunda punção epicárdica, mantendo a bainha para aspiração e, na sequência, a bainha do ventrículo direito é retirada; porém, é importante ter a equipe cirúrgica de sobreaviso para essa manobra.

Em relação ao sangramento que corre após a punção epicárdica, ele tende a ser pequeno, geralmente menor que 100 ml e autolimitado, cessando em 10 a 30 min. Em alguns casos, se o sangramento persiste, é necessário reparo cirúrgico; geralmente, indicamos cirurgia quando o sangramento persiste após uma hora de drenagem contínua. Em uma série envolvendo 373 pacientes submetidos à ablação

epicárdica, 10% apresentaram sangramento maior que 100 ml; em três pacientes (0,8%) foi necessário o reparo cirúrgico: em um deles, foi identificada lesão no ventrículo direito; nos outros dois, foi identificada lesão na veia coronária.

Complicações menos comuns, tais como lesão hepática seguida de hemorragia intra-abdominal, lesão da veia cardíaca média, laceração de outros ramos no seio coronário e fístula do ventrículo direito para a cavidade abdominal, já foram descritas requerendo tratamento cirúrgico em todas elas<sup>11</sup>.

Durante a punção anterior, a lesão de ramos da artéria torácica interna é um risco, embora raro<sup>18</sup>, desde que a técnica foi descrita originalmente, esta complicação foi observada pelo nosso grupo em um caso, no qual foi necessária a correção cirúrgica de emergência (estudo ainda não publicado).

A Tabela 1 mostra diferentes complicações citadas na literatura durante acesso e ablação epicárdica com suas respectivas frequências de ocorrência nas diversas séries<sup>19</sup>.

### **1.5 Limitações ao espaço pericárdico**

Pacientes com visceromegalias tais como megacólon, hepatomegalia, histórico de revascularização miocárdica ou mesmo com cirurgias em abdômen superior, podem apresentar limitações ao espaço pericárdico pela técnica clássica de punção. Histórico de ablações com acesso epicárdio prévio podem resultar em aderências que tornam a punção tecnicamente difícil em algumas condições. Especial atenção foi dada à população de pacientes chagásicos, na qual a prevalência de megacólon pode atingir 12%<sup>20</sup>. Foi relatada uma estratégia através da abertura cirúrgica direta de uma janela pericárdica devido ao risco de lesão visceral; porém, como esta população é frequentemente desnutrida (necessitando de ventilação mecânica prolongada após ablação), foi observada uma elevada taxa de óbito (Incor FMUSP; dados não publicados). Como alternativa a essa condição clínica, Carmo et al., descreveram uma técnica guiada por laparoscopia para acesso epicárdico, que torna factível o acesso em presença de megacólon<sup>20</sup>. Sua efetividade e segurança foi demonstrada recentemente em 11 casos, nos quais os pacientes apresentavam dilatação das alças intestinais<sup>21</sup> e, em todos eles, o espaço epicárdico foi atingido.

No que se refere a cirurgia cardíaca prévia, Sosa et al., foram os primeiros a demonstrar (em cinco pacientes com antecedentes de cirurgia cardíaca aberta) que a porção inferolateral do ventrículo esquerdo pode ser atingida através de punção epicárdica posterior<sup>22</sup>. Anos depois, Killu et al., avaliaram a segurança do acesso epicárdico por punção em 18 pacientes com antecedentes de cirurgia cardíaca prévia (a maioria com revascularização miocárdica), sendo possível atingir o espaço pericárdico em 65% desses pacientes; porém, a taxa de sangramento importante nessa população foi de 20%<sup>23</sup>.

## **1.6 Acesso transatrial**

Em 1998, Verrier et al., foram os primeiros a descrever experimentalmente o conceito de acesso transatrial em um experimento com 19 animais<sup>24</sup>. Foi usado um cateter 4F para acessar o espaço pericárdico através da punção do AAD com a possibilidade inicial de usar o acesso para infusão de fármacos ou aspiração do conteúdo pericárdico. Ao término do procedimento, uma inspeção direta do espaço pericárdico não revelou sinais de hemopericárdio ou laceração do apêndice atrial direito. No grupo do InCor, o interesse pela técnica surgiu após dois acidentes de punção transeptal no acesso ao átrio esquerdo durante ablação de fibrilação atrial. Durante a transeptal para acesso ao átrio esquerdo, ocorreu punção inadvertida da parede posterior atrial que resultou na inserção acidental da bainha 8F dentro do espaço pericárdico. Em ambos os casos, foi realizada uma segunda punção transeptal para acessar o átrio esquerdo e, na sequência, o isolamento das veias pulmonares. Embora a condição hemodinâmica tenha permanecido estável, o operador optou, ao término do procedimento, por realizar punção subxifoidiana antes de retirar a bainha do espaço pericárdico. Após a reversão da heparina, a bainha foi tracionada do espaço pericárdico para o átrio direito, mas nenhum sangue foi aspirado pelo acesso subxifoidiano<sup>25</sup>.

Essas observações levaram ao trabalho inicial que avaliou o papel do acesso transatrial em 20 suínos. Em todos eles, foi possível acessar o espaço pericárdico através do apêndice atrial direito; porém, só uma avaliação aguda foi realizada, e os animais não foram observados por um tempo maior<sup>26</sup>. O espaço epicárdico foi acessado por punção transatrial, e em seguida os cateteres eram

manipulados para mapeamento e ablação na superfície epicárdica; ao final, a retirada da bainha foi feita reduzindo progressivamente o diâmetro da bainha 8F para o cateter de *Judkins* 6F, sendo mantida pressão negativa no pericárdio através desse cateter. Ao final de 5 min, o cateter 6F foi retirado, o animal foi observado por 30 min, e sacrificado a seguir. Nos outros três animais estudados, foi usado um dispositivo de oclusão de forame oval patente (*Premere, St. Jude Medical*) para ocluir o orifício no apêndice atrial direito. Em 15 dos 17 animais, com acesso e retirada, não se observou sangramento significativo ou instabilidade hemodinâmica. A análise *post-mortem* demonstrou oclusão da perfuração atrial. Nos outros dois animais, observou-se um sangramento importante associado ao colapso hemodinâmico. Na análise macroscópica *post-mortem*, foi demonstrado que, em um animal, o espaço pericárdico foi acessado acidentalmente através do ventrículo direito; no outro animal, o espaço pericárdico foi acessado através do anel da tricúspide; isso explicaria a persistência do sangramento. Nos outros três animais em que foi usado dispositivo para oclusão do apêndice, não se observou sangramento, embora em um animal a punção tenha sido realizada no ventrículo direito. Além disso, não foi realizada infusão de heparina, o que atualmente é feito nos procedimentos combinados de ablação endo e epicárdica.

Recentemente, uma complicação semelhante àquela que iniciou o interesse pela técnica de acesso transatrial voltou a ocorrer no mesmo grupo; porém, diferente da estratégia descrita anteriormente, durante a transeptal, a própria rota por acesso transatrial associada à manutenção de pressão negativa contínua na bainha que se encontrava no espaço pericárdico, foi usada para manejar a intercorrência ao longo de todo procedimento, sem necessidade de punção subxifoidiana. Ao término do procedimento, foram realizados reversão da heparina, retirada da bainha e do cateter Jota R do espaço pericárdico; o ecocardiograma de controle não mostrou presença de sangue no espaço pericárdico<sup>27</sup>.

Ao encontro desses achados, a pressão negativa também se mostrou útil no laboratório de eletrofisiologia em diferentes cenários clínicos, como no controle do hemopericárdio maciço. A estratégia de manejo do sangramento envolveu o uso de duas bainhas longas de punção transeptal posicionadas dentro do espaço pericárdico, tanto para drenagem do sangramento como para manutenção contínua

da pressão negativa. A hipótese é que a pressão negativa gerada por duas bainhas 8,5F no espaço pericárdico pode permitir um rápido colapso do espaço pericárdico, com adesão do pericárdio parietal ao visceral, selando pequenas lacerações e facilitando a formação de coágulos que ocluem pequenas lesões causadoras do sangramento persistente<sup>28</sup>.

## **1.7 Racional**

O racional deste estudo foi investigar o uso do acesso transatrial com duas diferentes técnicas para oclusão do orifício, pressão negativa ou dispositivo de oclusão, como alternativa ao acesso clássico por punção subxifoidiana, que pode apresentar limitações ou ser inviável em alguns cenários clínicos.



## 2 OBJETIVO

Avaliar no período de uma semana a segurança do acesso pericárdico através de punção do apêndice atrial direito em suínos, usando duas diferentes técnicas para evitar sangramento pericárdico ao término do procedimento: manutenção de pressão negativa no espaço pericárdico por aspiração da bainha ou liberação de um dispositivo para oclusão do orifício de acesso ao pericárdio.

-



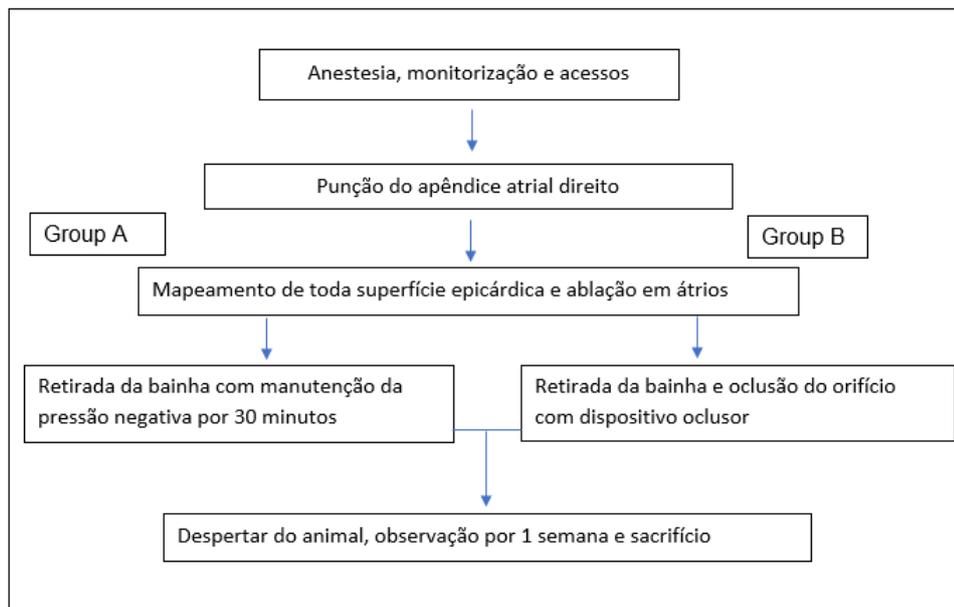
### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho experimental do estudo**

Este estudo pré-clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade de São Paulo e pela Comissão Científica do InCor HCFMUSP. Os experimentos foram realizados de acordo com as diretrizes de boas práticas para o cuidado de animais de laboratório. Suínos de ambos os sexos, da raça Landrace (peso: 18-33 kg), foram adquiridos na Granja RG (Suzano, SP) e recebidos no biotério do Serviço de Apoio à Pesquisa e Experimentação Animal do InCor HCFMUSP para experimentação. Os procedimentos foram executados em salas cirúrgicas para animais de médio porte (equipadas com fluoroscopia digital, sistema de anestesia e monitorização de múltiplas variáveis fisiológicas), aptas para procedimentos complexos em hemodinâmica e eletrofisiologia cardíaca invasiva, com suporte da equipe de medicina veterinária.

Foram usados 20 animais, separados nos grupos A (10 animais; só a bainha do espaço pericárdico foi retirada, mantendo a pressão negativa) e B (10 porcos; posicionando o dispositivo de oclusão no orifício por onde a bainha atravessa o apêndice atrial direito).

Ao término do procedimento, os animais foram despertados da anestesia, encaminhados para observação por 24h no biotério e, na sequência, encaminhados para a granja. Após o período de uma semana, retornaram ao laboratório para serem sacrificados. Na sequência, foi realizada avaliação da presença de hemopericárdio e estudo anatomopatológico de todos os casos (Figura 1).



**Figura 1** – Delineamento do estudo experimental

Fonte: Próprio autor

### 3.2 Descrição do procedimento

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

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

As imagens radioscópicas foram obtidas e gravadas usando o sistema de fluoroscopia da *Phillips*. Os eletrogramas intracardiácos foram registrados usando um sistema de eletrofisiologia multicanal (*EP-Tracer CardioTek, Maastricht, Netherlands*), com filtros de banda (80-500 Hz), registro simultâneo na tela das derivações periféricas (DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF) e eletrogramas bipolares adquiridos via cateteres de eletrofisiologia (Figura 2):

1. Punção de veia jugular, femoral direita e artéria femoral esquerda com posicionamento de introdutor 7F (Figura 3);
2. Posicionamento de introdutor 8F na veia femoral direita e 7F na artéria femoral esquerda;
3. Conexão do introdutor 7F da artéria femoral esquerda com sistema de registro contínuo de pressão arterial;
4. Infusão de heparina em *bolus* (5000 UI) e antibioticoterapia profilática com Cefazolina (1 g);
5. Posicionamento do cateter decapolar no seio coronário por acesso jugular;
6. Substituição do introdutor 8F da veia femoral através da passagem de fio-guia longo por bainha longa acoplada a bifurcador (*SL1 Swartz™; St. Jude Medical*) 8,5F (Figuras 4A e 4B);
7. Posicionamento da bainha longa com dilatador dentro do apêndice atrial direito com auxílio de fio-guia (0,32 mm ou 0,35 mm). Quando ocorria dificuldade na localização, foi usado um cateter deflectível para direcionar a bainha (Figura 5);
8. Injeção de contraste iodado através da bainha longa para confirmar o posicionamento da bainha no ápice do apêndice atrial direito (Figura 6);
9. Pressionamento lento do dilatador contra o AAD e avanço do fio-guia através do dilatador, simultaneamente à injeção de contraste pelo bifurcador (usado só após o animal número 6), para perfurar o AAD e atingir o espaço pericárdico (Figura 7);
10. Após a punção, o fio-guia foi avançado até sua visualização ao redor da silhueta cardíaca, confirmando o seu posicionamento no espaço pericárdico (Figura 8);
11. Avanço da bainha e do dilatador para o espaço epicárdico sobre o fio-guia e, a seguir, retirada do fio-guia (Figura 9);
12. Aspiração através da via lateral da bainha longa para avaliar a ocorrência de hemopericárdio;

13. Após o sucesso no acesso, posicionamento de um cateter decapolar ou terapêutico de ponta sólida no espaço pericárdico iniciando o mapeamento;
14. Mapeamento sistemático através de toda superfície pericárdica (60 min) ao longo de sua superfície, usando eletrogramas intracavitários e incidências oblíquas direita e esquerda, para verificar que todas as áreas da superfície epicárdica foram acessadas pela via transatrial (Figura 10, A-F);
15. Aplicação de radiofrequência (50 W; 55 °C; 60 s) com cateter (8 mm) na parede posterior dos átrios esquerdo e direito; Não realizado aplicações em ventrículos pelo risco de fibrilação ventricular.
16. Em caso de instabilidade hemodinâmica ou redução na contratilidade da silhueta cardíaca, substituição do cateter ablator por cateter *Judkins* 6F com aspiração do conteúdo intrapericárdico após 60 min de mapeamento;
17. No grupo A (pressão negativa), a bainha foi retirada do espaço pericárdico para o átrio direito, mantendo o *cateter de Judkins* 6F e a pressão negativa por mais 30 min; então, o cateter angiográfico foi tracionado para o interior do átrio direito (Figura 11, A-C);
18. No grupo B (dispositivo de oclusão), o conteúdo foi aspirado pelo *cateter de Judkins* 6F e em seguida, foi realizada a passagem do fio-guia longo, liberando o dispositivo de oclusão Konar-MF VSD (*Lifetech Scientific*) no orifício do apêndice atrial direito (Figura 12). O oclisor foi introduzido pela bainha transeptal usando um cabo específico para liberar a prótese; quando o primeiro disco no espaço pericárdico foi liberado, o conjunto foi recuado em direção à parede do átrio direito, acoplando o disco externo à face epicárdica da parede atrial. Estando o primeiro disco posicionado, a bainha foi recuada para o interior do átrio direito e o disco interno foi liberado dentro do apêndice; o conjunto foi então avançado contra a face endocárdica em direção ao disco externo, a prótese foi ajustada e fixada, ocluindo assim o orifício de acesso. Na sequência procedeu-se à liberação da

prótese através de rotação do cabo de liberação (Figuras 13, 14, 15 e 16);

19. No grupo B, assim que a prótese foi liberada, foi injetado contraste para avaliar a oclusão adequada do orifício e eventual extravasamento de contraste para o espaço pericárdico (Figura 17);
20. Ao término do procedimento, em ambos os grupos, o animal foi despertado e encaminhado ao biotério;
21. A heparina não foi revertida;
22. Em ambos os grupos, em caso de sinais mantidos de instabilidade hemodinâmica ou diminuição na movimentação da borda cardíaca, o animal deveria ser submetido a sacrifício com infusão de KCl em *bolus*;
23. Em ambos os grupos, quando possível, foi realizado ecocardiograma transesofágico, no pós-operatório imediato e antecedendo o sacrifício após 7 dias de observação.
24. Os cateteres e materiais utilizados foram reprocessados conforme protocolo da instituição.

### 3.2.1 Período de observação no biotério - 7 dias

Os animais foram mantidos no biotério da unidade experimental por 24h. Após este período, eles foram encaminhados à granja com observação diária em relação ao nível de consciência, sinais de instabilidade hemodinâmica e níveis de atividade e alimentação.

Os cuidados diários dos animais seguiram um padrão institucional com fornecimento de ração uma vez por dia (cerca de 500g), água à disposição através de um sistema de dispensação. O serviço da granja contou com um veterinário para avaliação dos animais.

Em caso de óbito no período de observação, o coração foi retirado para avaliar a “*causa mortis*”, buscando principalmente identificar possíveis tamponamentos tardios ou outras lesões cardíacas.

### 3.2.2 Reestudo e eutanásia

Após o período de observação de sete dias na granja, os animais foram trazidos para o laboratório experimental para reestudo com jejum de 12h. Os animais foram pesados no dia do reestudo, sendo pré-anestesiados no biotério com administração intramuscular de cloridrato de quetamina (22 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg). A dose foi ajustada conforme o peso de cada animal.

O animal foi trazido para a sala de experimentação, monitorado com eletrocardiograma e oxímetro de pulso e foi realizada punção de acesso venoso auricular. A seguir, foi submetido a anestesia geral com tionembutal EV (10 mg/kg) para indução, seguido de intubação orotraqueal e manutenção anestésica com isoflurano.

Após anestesia, foi realizada radioscopia para avaliação e registro da movimentação da borda cardíaca, visando detectar sinais de tamponamento cardíaco avaliação da PAM e FC. Quando possível foi realizado ecocardiograma transesofágico.

Após o registro da borda cardíaca, o animal foi sacrificado. A anestesia foi aprofundada com uma nova infusão de tionembutal (10 mg/kg); a seguir, foi realizada a infusão de 20 ml (*bolus* de KCl 19,1%), observado até ocorrência e registro de assistolia.

Após eutanásia, a cavidade torácica foi aberta permitindo acesso ao saco pericárdico, sendo avaliada a presença e a quantidade de hemopericárdio (Figura 18). A quantidade de sangue coletada no espaço pericárdico foi medida com avaliação das lesões no AAE. A seguir, o coração do animal foi retirado junto com o saco pericárdico e enviado ao laboratório de patologia da instituição. Os dados de volume (peso) do hematoma intrapericárdico, presença ou ausência de trombos no local da punção, macro e microscopicamente, bem como outras lesões atriais foram registrados para posterior análise (Figura 19). As peças foram fixadas em formol, cortadas e coradas com hematoxilina-eosina; em situações específicas, a análise foi complementada com imuno-histoquímica.

A carcaça do animal foi recolhida por um serviço terceirizado para coleta de animais em institutos de pesquisa e clínicas veterinárias conforme protocolo do Laboratório de Experimentação do InCor.

### **3.3 Análise estatística**

Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade da distribuição usando o teste *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão e aquelas com distribuição não-normal foram apresentadas como mediana e interquartis. O teste não-paramétrico *Wilcoxon Signed Rank* foi usado para comparar variáveis pareadas sem distribuição normal. Já o teste *t* de *Student* foi usado para variáveis com distribuição normal. Um valor de  $p < 0,05$  foi usado para indicar significância estatística.

## **4 RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Punção transatrial sem oclisor

Nos 10 animais (Grupo A), foi possível atingir a superfície epicárdica com o tempo médio de procedimento de  $140,0 \pm 9,0$  min. Não ocorreu instabilidade hemodinâmica em 9 animais, com pressão arterial média de  $73 \pm 3$  mmHg no início e  $74 \pm 4$  mmHg ao término. A frequência cardíaca média foi  $97 \pm 4$  BPM no início e  $107 \pm 3$  BPM ao término do procedimento (Tabela 1). Após a punção, foi introduzido um cateter mapeador e foi realizado o mapeamento sistemático de toda superfície epicárdica com auxílio dos eletrogramas intracavitários durante 60 min. Foram realizadas em média 5 aplicações de radiofrequência na parede posterior do átrio esquerdo e direito (50 W; 60 s).

Após a punção transatrial (excluindo o animal que foi a óbito), um volume de líquido foi aspirado no espaço pericárdico ( $7\text{ml} \pm 5\text{ml}$ ). Ao término do mapeamento (60 min), um outro volume de sangue foi aspirado ( $7\text{ml} \pm 6\text{ml}$ ); após a retirada da bainha, e mantendo o cateter *Judkins* JR 6F associado a pressão negativa continua no espaço pericárdico (30 min), mais um volume de sangue foi aspirado ( $60\text{ml} \pm 28\text{ml}$ ). O tempo para interrupção do sangramento após retirada da bainha para o átrio direito com manutenção do cateter de cateter *Judkins* 6F foi  $10 \pm 5$  min (Tabela 2). O animal número 6 evoluiu após a punção transatrial com rápida deterioração da condição hemodinâmica, seguida de parada da movimentação da silhueta cardíaca. Apesar da aspiração rápida de mais de 300 ml de sangue, ocorreu parada cardíaca em assistolia 10 min após a punção transatrial; a análise *post-mortem* revelou laceração do apêndice atrial direito como causa do óbito (Figura 20).

Os nove animais sobreviventes foram encaminhados à granja. Não foi observada mudança comportamental nos animais, com manutenção regular de seu ciclo circadiano, alimentando-se normalmente no período. Todos os animais ganharam peso no período (peso inicial:  $24,1\text{kg} \pm 1,4\text{kg}$ ; peso final:  $27,4\text{kg} \pm 1,65\text{kg}$ ).

Após uma semana, os animais retornaram para o sacrifício, sendo que a contratilidade cardíaca avaliada pela silhueta a escopia foi mantida semelhante à prévia. Na avaliação, a frequência cardíaca foi de  $98 \pm 5$  BPM.

Ecocardiograma transesofágico foi realizado nos animais números 7 e 9 durante o procedimento e antes do sacrifício, sem evidência de derrame pericárdico em ambos.

Excluindo o animal número 6, que foi a óbito logo após a punção, o volume total de sangue aspirado durante o procedimento foi maior nos 3 animais que desenvolveram pericardite fibrino-hemorrágica ( $103,0 \pm 25,0$  e  $50,0 \pm 20,0$  ml;  $p=0,011$ ), Gráfico 1.

Todos os animais ganharam peso em relação ao período de observação na granja. Porém, o grupo sem pericardite teve maior ganho em relação ao grupo com pericardite fibrino-hemorrágica ( $3,6 \pm 1,36$  e  $0,66 \pm 0,57$  kg, respectivamente;  $p=0,009$ ).

Após uma semana de observação, a FC média no grupo com pericardite permaneceu elevada em relação àquela no grupo em que não foi observada inflamação intensa ( $89,0 \pm 7,7$  e  $116,0 \pm 7,2$  BPM, respectivamente;  $p=0,001$ ) (Tabela 3).

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à influência do peso do animal no sangramento, embora o óbito tenha ocorrido no suíno com o menor peso 18,0 kg ( $p=0,183$ ) e com o menor coração (120,0 g).

A análise *post-mortem* demonstrou em 6 animais, ausência ou quantidade mínima de sangue identificada, com espaço pericárdico de aspecto habitual, sem aderências (Figuras 21, 22 e 23) com os animais apresentando trombo no local da perfuração e pericardite localizada ao redor da perfuração (Figura 24). Em 3 animais, foi identificada intensa reação inflamatória (animais números 3, 5 e 9), com padrão de pericardite fibrino-hemorrágica (Figuras 25 e 26). A análise histológica revelou no grupo com pericárdio de aspecto habitual, ocorreu próximo ao sítio de punção formação de trombose com no trajeto do endocárdio para o epicárdio e depósito de fibrina associado à fibrose junto ao orifício de perfuração (Figura 27); no grupo com pericardite fibrino-hemorrágica, foram observadas formação neovascular, pericardite fibrinosa e reatividade de células mesoteliais em áreas distantes da perfuração ( Figuras 28, 29 e 30 ).

## 4.2 Punção transatrial com ocluser

Em todos 10 animais (Grupo B), foi possível atingir a superfície epicárdica, com o tempo médio de procedimento de  $149 \pm 15$  min. A pressão arterial média foi de  $67 \pm 3$  mmHg no início e  $67 \pm 3,5$  mmHg ao término. A frequência cardíaca média foi  $110 \pm 16$  BPM no início e  $106 \pm 16$  BPM ao término do procedimento (Tabela 4). Após a punção, foi introduzido um cateter mapeador e foi realizado o mapeamento sistemático de toda superfície epicárdica com auxílio dos eletrogramas intracavitários ao longo de 60 min. Foram realizadas em média 5 aplicações de radiofrequência na parede posterior do átrio esquerdo e direito (50 W; 60 s).

Após a punção transatrial, o volume médio de líquido aspirado no espaço pericárdico foi  $4,5 \pm 1,6$  ml. Ao término do mapeamento de 60 min, o volume de sangue aspirado foi  $5,5 \pm 2,0$  ml.

O posicionamento adequado da prótese oclusora (Konar-MF VSD) ao final do procedimento foi obtido em 90% (9 de 10) dos animais, em decorrência de sua embolização para o epicárdio no animal número 7.

O animal número 6, ainda no biotério do hospital, evoluiu com rápida deterioração do padrão respiratório, seguido de PCR cerca de 9h após o término do procedimento. A cardioscopia revelou desvio do mediastino à esquerda, secundário a pneumotórax maciço à direita (Figura 31). A toracotomia demonstrou colapso e atelectasia do pulmão esquerdo. A possível razão para o pneumotórax identificado foi a punção jugular para posicionamento do cateter no seio coronário. A análise macroscópica do coração mostrou prótese bem posicionada em AAD, sem evidência de sangramento pericárdico (Figuras 32 e 33)

O animal número 7 apresentou deslocamento da prótese para o espaço pericárdico, poucos minutos depois de sua liberação, com redução na movimentação da borda cardíaca, associada a hipotensão e taquicardia. O animal foi observado por 30 min após o deslocamento, e se optou por finalizar o procedimento com despertar do animal, dando sequência ao protocolo. Nesse caso, não foi realizada injeção de contraste no apêndice para evitar possível aumento no sangramento (Figura 34).

Os nove animais sobreviventes foram encaminhados à granja. Todos eles ganharam peso no período, exceto o animal número 7 (peso inicial:  $20,7 \pm 2,1$  kg; peso final:  $21,9 \pm 1,4$  kg). Com exceção do animal número 7 (que desenvolveu cianose nas extremidades e teve um episódio de febre documentado em dois dias da avaliação;  $37,3$  °C), os outros animais mantiveram o comportamento inalterado, respeitando o ciclo circadiano e se alimentando normalmente.

Após uma semana, os animais retornaram para o sacrifício; a contratilidade cardíaca, avaliada pela silhueta à escopia, foi mantida semelhante à prévia, exceto no animal 7, que estava reduzida. A frequência cardíaca média na avaliação foi de  $101 \pm 19$  BPM (Tabela 7).

O ecocardiograma transesofágico foi realizado logo após a liberação da prótese, e repetido após 7 dias de observação antecedendo o sacrifício dos animais 3, 5, 9 e 10 (Figura 35), não indicando presença de derrame pericárdico e mostrando a prótese adequadamente posicionada em AAD, sem sinal de deslocamento.

A análise *post-mortem* demonstrou a macroscopia em 8 animais, ausência ou quantidade mínima de sangue, com espaço pericárdico de aspecto habitual, sem aderência (Figura 36). Em todos os animais, a prótese estava adequadamente posicionada no apêndice atrial direito, o local de liberação foi o teto do apêndice direito em 5 animais (Figuras 37 e 38) e na ponta em 3 animais. No animal número 7, foi identificada intensa reação inflamatória, com padrão de pericardite fibrino-hemorrágica (Figura 39).

Em três animais, foi observado que o disco externo da prótese se projetava para a raiz da aorta (Figura 40); porém, a análise macroscópica, com cortes sagitais (Figura 41) e análise histológica, não evidenciaram lesão na parede da aorta (Figuras 42 e 43).

Excluindo-se o animal número 6 (que foi a óbito no pós-operatório), o volume total de sangue aspirados durante o procedimento foi semelhante tanto no animal que desenvolveu pericardite fibrino-hemorrágica como nos demais ( $10,0 \pm 7,0$  ml em ambos os grupos;  $p=1,0$ ); porém, o volume do sangramento, após a embolização da prótese para o epicárdio, não pode ser estimado com precisão. Logo após o sacrifício, o peso do hemopericárdio coletado nesse animal foi aproximadamente 150g.

Todos os animais exceto o número 7 ganharam peso em relação ao período de observação na granja; com o grupo sem pericardite apresentado ganho em relação ao animal com pericardite fibrino-hemorrágica (+ 2,1 ± 1,1 e - 1,0 kg, respectivamente;  $p=0,035$ ).

Após uma semana de observação, a FC média do animal com pericardite permaneceu elevada em relação àquela do grupo em que não houve inflamação intensa (140 e 96 ± 13 BPM, respectivamente;  $p=0,016$ ).

No grupo B, o óbito ocorreu no animal de maior peso, e não foi observada relação direta com o acesso transatrial ou mesmo com a liberação do dispositivo.

Embora as peças analisadas apresentassem o aspecto habitual, a análise histológica revelou, semelhantemente ao grupo sem oclusor, que a pericardite é um achado frequente após o acesso pericárdico transatrial e ocorre de forma localizada nos animais analisados (Figuras 44 a 48). Entretanto, no animal em que ocorreu o deslocamento da prótese, e que resultou na pericardite fibrino-hemorrágica, foram identificados micro abscessos (Figura 49). A reação imuno-histoquímica específica contra actina miosina demonstrou a existência de células positivas (cor marrom) nas paredes dos vasos neoformados, bem como infiltração no interior dos vasos inflamatórios (Figuras 50 e 51).

## **5 DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

A principal contribuição desse trabalho foi mostrar que é possível realizar o mapeamento e ablação epicárdica pelo acesso transatrial em suínos por punção direta do apêndice atrial direito, na vigência de heparinização, com sobrevida dos animais ao longo de uma semana de observação. A estratégia da utilização da pressão negativa adiciona segurança no controle do sangramento após a retirada da bainha do espaço pericárdico, mas não impede sua ocorrência. E o uso do dispositivo de oclusão previne o sangramento após a retirada da bainha do espaço pericárdico desde que adequadamente posicionado, evitando a ocorrência da pericardite hemorrágica após uma semana de observação.

O acesso pericárdico com mapeamento e ablação foi obtido com segurança em 19 de 20 animais. Interessantemente, não se observou sangramento importante (<20 ml) ao longo do procedimento apesar de uma hora de duração do mapeamento e ablação. Esse achado mostra que a segurança da técnica consiste basicamente na forma ideal de selar o orifício ao fim do procedimento.

No grupo A, o animal número 6 evoluiu com óbito poucos minutos após a punção transatrial, devido à laceração atrial após punção; vale ressaltar que este animal tinha o menor peso na amostra. O baixo peso do animal e de seu coração, pode estar relacionado com a maior fragilidade do tecido e com sua consequente ruptura. No momento do acidente, a prótese não estava disponível; porém, talvez algumas lacerações possam ser tratadas liberando o dispositivo de oclusão para selar o orifício.

No grupo A, em que foi realizada a manutenção da pressão negativa, a pericardite fibrino-hemorrágica se relacionou ao volume de sangue aspirado (Gráfico 1), tendo ocorrido em 30% dos animais. Na literatura, vários trabalhos relacionaram a presença de sangue no espaço pericárdico como o principal fator para o desenvolvimento de pericardite constrictiva na evolução clínica do paciente<sup>29</sup>. Assim, na estratégia de acesso transatrial ao espaço pericárdico, evitar o sangramento que ocorre após a retração da bainha para o interior do átrio direito é uma etapa fundamental. Por outro lado, a pressão negativa contínua (com cateter JR durante 30 min) evitou um sangramento importante para o

espaço pericárdico em 6 de 9 animais. Após uma semana, o aspecto macroscópico das peças não indicava anormalidade importante. Estes novos achados são coerentes com os trabalhos de Macias et al.,<sup>30</sup> e de nosso grupo, Chokr et al.,<sup>28</sup> os quais mostraram que a pressão negativa pode ser útil no manejo do hemopericárdio maciço no laboratório de eletrofisiologia, permitindo o controle hemodinâmico do paciente, retardando ou mesmo evitando a necessidade de cirurgia.

Estudos prévios demonstraram que a instilação de corticóide no espaço pericárdico ao término de procedimentos que envolvam ablação na face epicárdica dos atrios, pode reduzir de forma importante a reação inflamatória, bem como o desenvolvimento de pericárdite fibrino hemorrágica<sup>31</sup>. Essa estratégia não foi avaliada nesse estudo, pois o objetivo foi avaliar o impacto de duas estratégias em fechar o orifício de acesso, e qual seria o impacto das mesmas no desenvolvimento de pericárdite hemorrágica após uma semana de observação.

No grupo B, a liberação da prótese ocorreu de forma satisfatória em 9 de 10 animais. No animal número 7, ocorreu deslocamento da prótese para o espaço pericárdico poucos minutos depois de sua liberação. Uma semana após a liberação, este animal apresentou extensa pericardite fibrino-hemorrágica e a prótese foi encontrada aderida ao pericárdio parietal (Figura 39). Uma recente revisão descreve que o deslocamento e embolização de dispositivos de oclusão do apêndice atrial esquerdo podem ocorrer em até 4% dos pacientes, tendo como mecanismo principal o tamanho inadequado (*oversize* ou *undersize*) da prótese<sup>32</sup>. Assim, uma possível hipótese é que o maior tamanho da prótese, em relação ao tamanho do apêndice atrial do suíno, pode ter favorecido seu deslocamento para o espaço pericárdico alguns minutos depois de sua liberação.

O animal número 6 evoluiu para óbito (cerca de 12h após a liberação da prótese) secundário a pneumotórax confirmado pela escopia. A avaliação *post-mortem* confirmou ausência de sangramento no espaço pericárdico, com prótese bem posicionada no AAD e completa atelectasia do pulmão esquerdo. Uma possível causa do pneumotórax seria a punção jugular para posicionar o seio coronário no início do procedimento, sendo o mecanismo de óbito não relacionado à liberação da prótese.

No grupo B, o único animal em que houve sangramento para o espaço pericárdico, com desenvolvimento de pericardite fibrino-hemorrágica, foi o animal em que ocorreu o deslocamento da prótese. Essas observações sugerem que o dispositivo de oclusão pode prevenir o sangramento e, assim, o desenvolvimento de pericardite fibrino-hemorrágica, desde que seja bem posicionado.

O ecocardiograma transesofágico foi usado para confirmar o posicionamento da prótese e avaliar a formação de derrame pericárdico nos grupos A (2 animais) e B (4 animais). Em nossa experiência, seu uso para liberar a prótese foi limitado pois o transdutor estava posicionado em frente à área de interesse. Então, escolhemos liberar a prótese usando escopia e avaliação do posicionamento em seguida. Neste sentido, o uso de ecocardiografia intracardiaca pode facilitar seu uso para liberar a prótese.

Em relação ao sangramento que ocorreu em 4 animais (3 no grupo A e 1 no grupo B), a observação ao longo de uma semana permitiu indicar uma possível relação com o menor ganho de peso nesses animais, sugerindo a possível ocorrência de uma resposta inflamatória mais intensa que resultou no acometimento sistêmico mais pronunciado nesses animais.

O trabalho de Verrier et al.,<sup>24</sup> que originalmente descreveu o acesso transatrial, avaliou agudamente a estratégia com introdutores de pequeno diâmetro (4 French) na infusão fármacos dentro do espaço pericárdico em 19 suínos sem observar sinais de hemopericárdio na avaliação anatomopatológica. Dois anos depois, o mesmo grupo avaliou a segurança da estratégia ao longo de duas semanas, usando cateter do mesmo diâmetro. Foi observada reação inflamatória localizada próximo ao sítio de punção, mas foi sugerido que tal achado não tinha relevância clínica no período de observação. É interessante que dois animais (10% da amostra) desenvolveram uma reação inflamatória difusa com formação de adesões identificadas na necrópsia. Mickelsen et al.<sup>33</sup> avaliaram o posicionamento de eletrodos epicárdicos usando bainhas de maior diâmetro para acesso transatrial (8 e 9 French); eles observaram sangramento com instabilidade hemodinâmica em 4 de 8 animais na qual a estratégia foi realizada. Em dois desses animais, que tiveram sangramento importante durante o procedimento, foi observada reação inflamatória moderada na necropsia,

trazendo novamente a preocupação em relação à evolução para formas graves de pericardite quando são usadas bainhas de maior calibre.

Scanavacca et al.,<sup>26</sup> mostraram pela primeira vez a possibilidade de usar o acesso transatrial ao espaço pericárdico para mapeamento e ablação em 17 suínos. Entretanto, o trabalho avaliou agudamente só os animais sem uso de heparina. Em dois suínos, em que a punção ocorreu inadvertidamente no anel tricuspídeo e na via de saída do ventrículo direito, ocorreu sangramento importante seguido de óbito, mostrando a importância do sítio de punção no interior do apêndice atrial nessa população. Em relação à publicação prévia, a principal incerteza está relacionada com o sangramento, que poderia ocorrer em um período maior de observação ou ser ainda aumentado nos animais heparinizados. No presente estudo, foi observado sangramento aumentado após a retração da bainha para o átrio direito nos animais do grupo A (em relação à publicação anterior). Entretanto, os animais estavam heparinizados.

Em relação ao possível mecanismo de oclusão do orifício, similar aos achados encontrados agudamente por Scanavacca et al.,<sup>25</sup> no grupo A; após uma semana de observação, a formação de trombo ao longo do trajeto com deposição de fibrina no orifício de saída parece ser o mecanismo, associado a interrupção do sangramento (Figura 27). No grupo B, a interrupção do sangramento se deve a oclusão mecânica da prótese, no entanto a reação imuno-histoquímica contra actina específica do músculo liso mostra que o processo de reparação celular e inflamação localizada é presente após uma semana da intervenção (Figura 50 e 51).

O uso sistemático do dispositivo de oclusão no grupo B parece evitar o sangramento para o espaço pericárdico e, assim, o desenvolvimento de formas graves de pericardite apesar da infusão de heparina. Recentemente, Da-Wariboko et al.,<sup>34</sup> publicaram uma série usando seis animais submetidos ao acesso transatrial pelo apêndice atrial esquerdo, com liberação do dispositivo de oclusão (Amplatzer, Abbott, Chicago, IL) para fechar o orifício de acesso. Uma hora após a liberação da prótese, os animais foram sacrificados, não sendo identificado sangue no espaço pericárdico. O mesmo autor usou essa estratégia para validar clinicamente o uso de um dispositivo de oclusão (*Amplatz Occluder Evic*) para tratamento de uma perfuração no apêndice atrial esquerdo, que

resultou em sangramento persistente, evitando assim a necessidade de cirurgia cardíaca. Além disso, um estudo de imagem confirmou a manutenção da prótese no sítio de implante 94 dias após o acidente, com o paciente apresentando evolução clínica satisfatória.

Do ponto de vista da estratégia de acesso ao espaço pericárdico, a abordagem transatrial permite que o guia passe tangencialmente ao coração assim que se exterioriza para o epicárdio. Esta abordagem minimiza o risco de lesão de ramos venosos ou arteriais, tornando improvável a laceração ou perfurações cardíacas. Como o procedimento envolve uma perfuração programada no AAD, isso pode causar eventual desconforto ao operador para realizar tal procedimento em humanos. Assim, o presente estudo sinaliza a possibilidade de selar eficazmente o orifício ao término do procedimento. O desenvolvimento de próteses dedicadas à oclusão da perfuração também pode minimizar o risco de deslocamento, tornando o procedimento reproduzível por diferentes operadores. A não familiaridade com a punção subxifoide pode facilitar o aprendizado da rota vascular para acesso epicárdico aos eletrofisiologistas que não se sentem seguros com a estratégia convencional. Entretanto, a necessidade de uma prótese específica pode aumentar o custo do procedimento, sendo mais interessante em condições específicas (por exemplo, megacolon).

A proximidade da prótese com a base da aorta foi observada em três animais do grupo B. Embora as avaliações macroscópica e histológica afastem a lesão na parede da aorta, permanecem as incertezas relacionadas ao contato contínuo da prótese com a raiz da aorta por um período maior de observação. Neste sentido, próteses bioabsorvíveis poderiam minimizar o risco de qualquer lesão ao longo do tempo, bem como viabilizar o acesso se novas intervenções transatriais forem necessárias.

## **5.1 Limitações do trabalho**

Embora alguns trabalhos mostrem que a pressão negativa pode controlar o sangramento em humanos, os resultados experimentais obtidos até o momento mostram que: a pericardite hemorrágica pode ocorrer em até 30% dos animais,

não se podendo extrapolar os resultados para humanos. Nesse estudo não foi realizada uma ablação extensa envolvendo o miocárdio ventricular, o que poderia resultar em uma reação inflamatória maior. Outro aspecto que vale ressaltar é que um período maior de observação poderia mostrar algum grau de acometido da parede da aorta pela prótese. Além disso, as próteses tinham tamanho único, não tendo sido ajustadas ao tamanho do coração do animal.

## **6 CONCLUSÕES**

---

## 6 CONCLUSÕES

O acesso transatrial por punção direta do apêndice atrial direito, na vigência de heparinização, permite o mapeamento e ablação da superfície epicárdica com segurança, com sobrevida dos animais ao longo de uma semana de observação.

A pressão negativa adiciona segurança no controle do sangramento após a retirada da bainha do espaço pericárdico, mas não impede sua ocorrência.

O uso do dispositivo de oclusão previne o sangramento após a retirada da bainha do espaço pericárdico desde que adequadamente posicionado, evitando a ocorrência da pericardite hemorrágica após uma semana de observação.

**Tabela 1 -** Diferentes complicações citadas na literatura durante acesso e ablação epicárdica com suas respectivas frequências de ocorrência nas diversas séries.

| Complicações                          | Frequências (%) |
|---------------------------------------|-----------------|
| Punção de ventrículo direito          | 4-17            |
| Tamponamento agudo                    | 4-21            |
| Tamponamento tardio                   | 0,6-0,9         |
| Perfuração de coronária               | Relato de caso  |
| Espasmo e oclusão coronariana         | 0,4-0,6         |
| Laceração de seio coronário           | 0,3-0,7         |
| Fístula pleuropericárdica             | 0,5             |
| Fistula esôfago pleural               | Relato de caso  |
| Fístula abdominopericárdica           | 0,9             |
| Pseudoaneurisma de ventrículo direito | 0,3             |
| Paralisia de nervo frênico            | 0,5-5,8         |
| Hematoma hepático                     | 0,6-3,0         |
| Pericardite pós ablação               | 21-50           |
| Morte                                 | 1,8-3,0         |

Fonte: Próprio autor

**Tabela 2 -** Características clínicas dos animais (Grupo A).

| Animais | Peso (kg) | Sexo | PAM inicial (mmHg) | PAM final (mmHg) | FC inicial (BPM) | FC final (BPM) | Instabilidade hemodinâmica |
|---------|-----------|------|--------------------|------------------|------------------|----------------|----------------------------|
| 1       | 23        | M    | 72                 | 76               | 84               | 98             | Não                        |
| 2       | 25        | M    | 86                 | 79               | 90               | 106            | Não                        |
| 3       | 26        | F    | 76                 | 85               | 120              | 110            | Não                        |
| 4       | 30        | M    | 62                 | 72               | 110              | 100            | Não                        |
| 5       | 33        | M    | 74                 | 65               | 88               | 126            | Não                        |
| 6       | 18        | F    | 65                 | 0                | 97               | Assistolia     | Sim                        |
| 7       | 22        | F    | 68                 | 70               | 80               | 120            | Não                        |
| 8       | 21        | F    | 91                 | 94               | 90               | 92             | Não                        |
| 9       | 19        | M    | 84                 | 70               | 120              | 100            | Não                        |
| 10      | 24        | M    | 60                 | 55               | 100              | 115            | Não                        |

PAM: Pressão arterial média; BPM: Batimento por minuto; FC: Frequência cardíaca; Kg: Quilograma; mmHg: Milímetros de mercúrio.

Fonte: Próprio autor

**Tabela 3** - Características dos procedimentos (Grupo A).

| Animais | Tempo total de procedimento | Tempo de RX | Sangramento após a punção | Sangramento após o mapeamento de 60 min (ml) | Sangramento após a retirada do introdutor para o AD (ml) | Tempo para parar o sangramento após retirar a bainha (min) |
|---------|-----------------------------|-------------|---------------------------|--|--|--|
| 1       | 170                         | 25          | 8                         | 0  | 40   | 15   |
| 2       | 150                         | 19          | 5                         | 10   | 50   | 12   |
| 3       | 160                         | 22          | 0                         | 20   | 80   | 10   |
| 4       | 140                         | 24          | 0                         | 8  | 60   | 11   |
| 5       | 150                         | 20          | 10                        | 0  | 120  | 22   |
| 6       | 60                          | 12          | 300                       | 0  | 0  | 20 min para óbito  |
| 7       | 130                         | 21          | 10                        | 10   | 20   | 5  |
| 8       | 150                         | 24          | 15                        | 0  | 0  | 0  |
| 9       | 160                         | 18          | 0                         | 10   | 70   | 9  |
| 10      | 140                         | 16          | 15                        | 10   | 40   | 11   |

ml: mililitro; min: minuto; RX: Raios X

**Fonte:** Próprio autor

**Tabela 4** - Características dos animais após uma semana da intervenção inicial (Grupo A)

| Animais | Peso (kg)   | PAM inicial (mmHg) | FC inicial (BPM) | Peso coração (g) | Hemopericárdio na patologia (g) | Sinais de pericardite a macroscopia |
|---------|-------------|--------------------|------------------|------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1       | 27          | 72                 | 90               | 154              | 10                              | Ausente                             |
| 2       | 30          | 80                 | 88               | 190              | Ausente                         | Ausente                             |
| 3       | 27          | 80                 | 122              | 205              | 30                              | Presente                            |
| 4       | 35          | 62                 | 90               | 220              | Ausente                         | Ausente                             |
| 5       | 34          | 70                 | 108              | 180              | 20                              | Presente                            |
| 6       | Óbito agudo |                    |                  | 120              | 250                             | Ausente                             |
| 7       | 24          | 68                 | 76               | 145              | Ausente                         | Ausente                             |
| 8       | 25          | 91                 | 94               | 160              | ausente                         | Ausente                             |
| 9       | 19          | 70                 | 118              | 140              | 20                              | Presente                            |
| 10      | 26          | 60                 | 98               | 150              | Ausente                         | Ausente                             |

BPM: Batimentos por minuto; FC: Frequência cardíaca; Kg: Quilograma; mmHg: Milímetros de mercúrio; PAM: Pressão arterial média.

**Fonte:** Próprio autor

**Tabela 5 - Características clínicas dos animais (Grupo B)**

| Animais | Peso (kg) | Sexo | PAM inicial (mmHg) | PAM final (mmHg) | FC inicial (BPM) | FC final (BPM) | Instabilidade hemodinâmica |
|---------|-----------|------|--------------------|------------------|------------------|----------------|----------------------------|
| 1       | 20        | M    | 65                 | 69               | 90               | 102            | Não                        |
| 2       | 22        | M    | 60                 | 55               | 130              | 110            | Não                        |
| 3       | 20        | F    | 60                 | 90               | 120              | 110            | Não                        |
| 4       | 19        | F    | 75                 | 67               | 130              | 100            | Não                        |
| 5       | 20        | M    | 79                 | 69               | 88               | 94             | Não                        |
| 6       | 26        | F    | 59                 | 74               | 120              | 100            | Não                        |
| 7       | 21        | F    | 84                 | 59               | 120              | 150            | relativo                   |
| 8       | 20        | F    | 72                 | 70               | 93               | 104            | Não                        |
| 9       | 18        | M    | 55                 | 50               | 100              | 92             | Não                        |
| 10      | 21        | F    | 64                 | 68               | 106              | 98             | Não                        |

FC: Frequência cardíaca; BPM: Batimentos por minuto; Kg: Quilograma; mmHg: Milímetros de mercúrio; PAM: Pressão arterial média.

Fonte: Próprio autor

**Tabela 6 - Características dos procedimentos (Grupo B)**

| Animais | Tempo total de procedimento | Tempo de RX | Sangramento               |                                  | Posicionamento adequado da prótese | Vazamento de contraste após implante |
|---------|-----------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|         |                             |             | Sangramento após a punção | após o mapeamento de 60 min (ml) |                                    |                                      |
| 1       | 160                         | 30          | 0                         | 0                                | Sim                                | Não                                  |
| 2       | 140                         | 23          | 10                        | 0                                | Sim                                | não                                  |
| 3       | 150                         | 18          | 0                         | 10                               | Sim                                | não                                  |
| 4       | 170                         | 26          | 0                         | 5                                | Sim                                | não                                  |
| 5       | 140                         | 24          | 10                        | 0                                | Sim                                | não                                  |
| 6       | 150                         | 22          | 0                         | 10                               | Sim                                | não                                  |
| 7       | 140                         | 25          | 10                        | 0                                | Deslocamento para epicárdio        | Não avaliado                         |
| 8       | 170                         | 20          | 5                         | 0                                | Sim                                | não                                  |
| 9       | 150                         | 24          | 0                         | 20                               | Sim                                | não                                  |
| 10      | 120                         | 23          | 10                        | 10                               | Sim                                | não                                  |

RX: Raio X

Fonte: Próprio autor

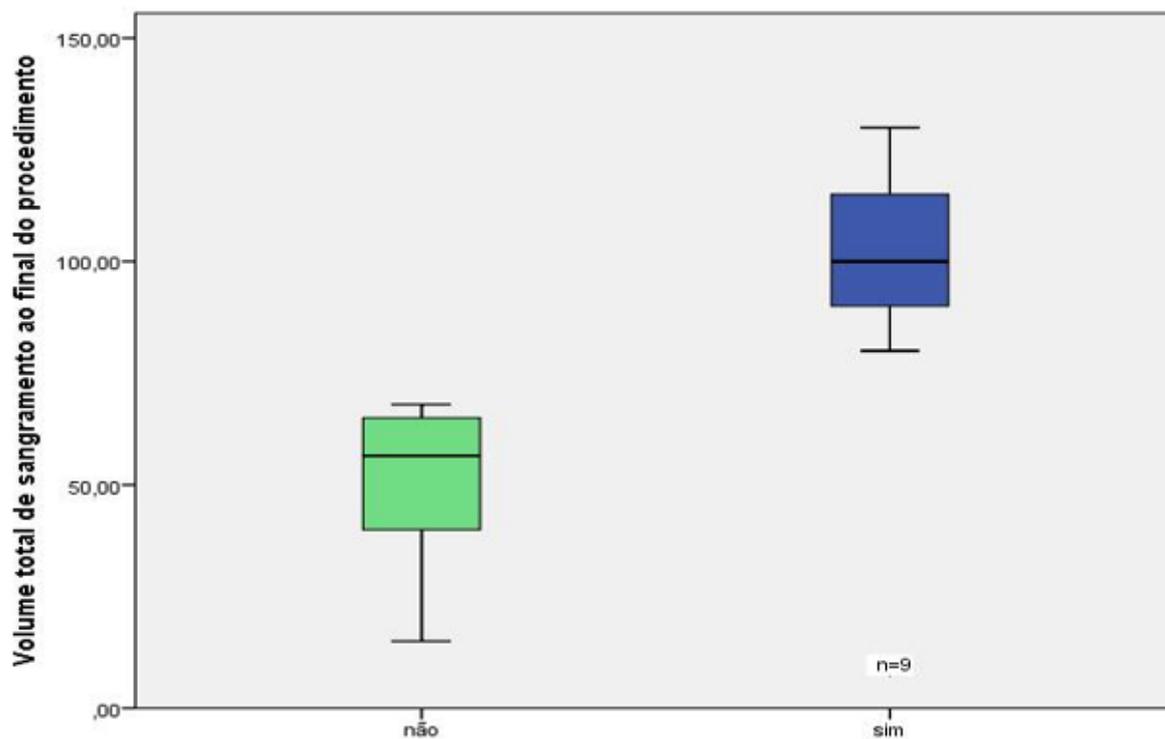
**Tabela 7 -** Características dos animais uma semana após a intervenção inicial (Grupo B)

| Animais | Peso (kg)                   | PAM inicial (mmHg) | FC inicial (BPM) | Peso do coração (g) | Hemopericárdio na patologia (g) | Sinais de pericardite a macroscopia |
|---------|-----------------------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1       | 23                          | 72                 | 93               | 140                 | Ausente                         | Não                                 |
| 2       | 24                          | 60                 | 100              | 166                 | Ausente                         | Não                                 |
| 3       | 20                          | 80                 | 126              | 130                 | 20                              | Não                                 |
| 4       | 22                          | 70                 | 88               | 138                 | Ausente                         | Não                                 |
| 5       | 23                          | 60                 | 90               | 150                 | Ausente                         | Não                                 |
| 6       | Óbito 12 h após intervenção |                    |                  | 170                 | Ausente                         | Não                                 |
| 7       | 20                          | 65                 | 140              | 135                 | 150                             | Presente                            |
| 8       | 22                          | 64                 | 98               | 128                 | Ausente                         | Não                                 |
| 9       | 21                          | 75                 | 92               | 140                 | Ausente                         | Não                                 |
| 10      | 22                          | 74                 | 84               | 150                 | Ausente                         | Não                                 |

BPM: Batimentos por minuto; FC: Frequência cardíaca; Kg: Quilograma; mmHg: Milímetros de mercúrio; PAM: Pressão arterial média;

**Fonte:** Próprio autor

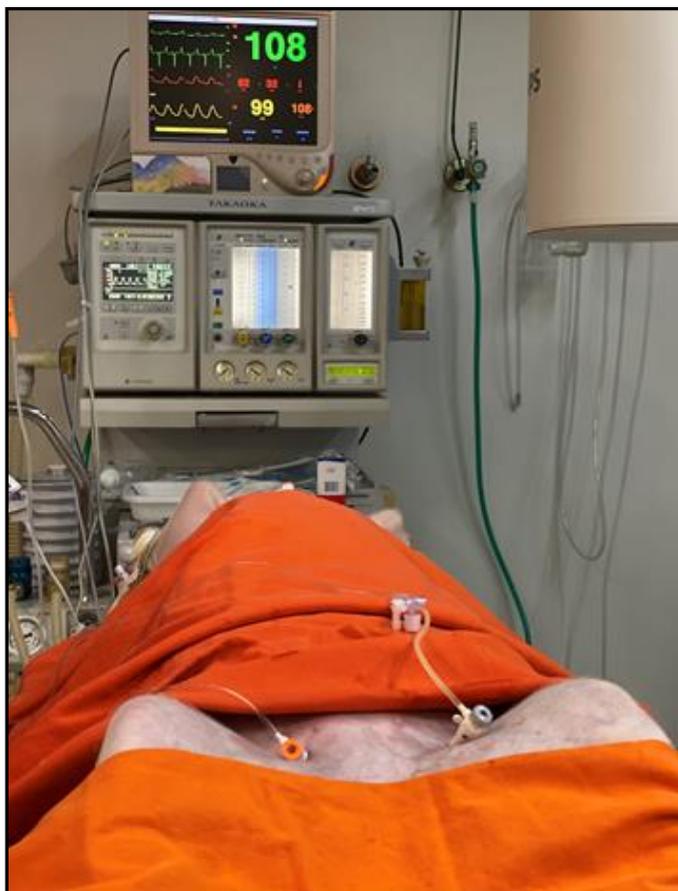
**Gráfico 1 -** Evidência macroscópica de pericardite fibrino-hemorrágica



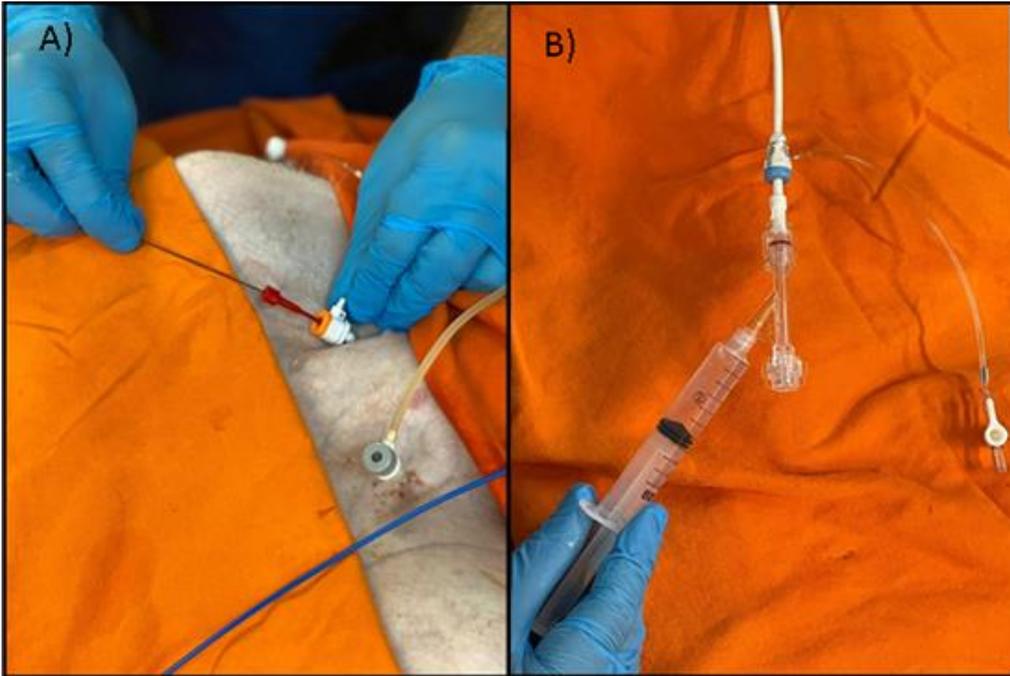
**Fonte:** Próprio autor



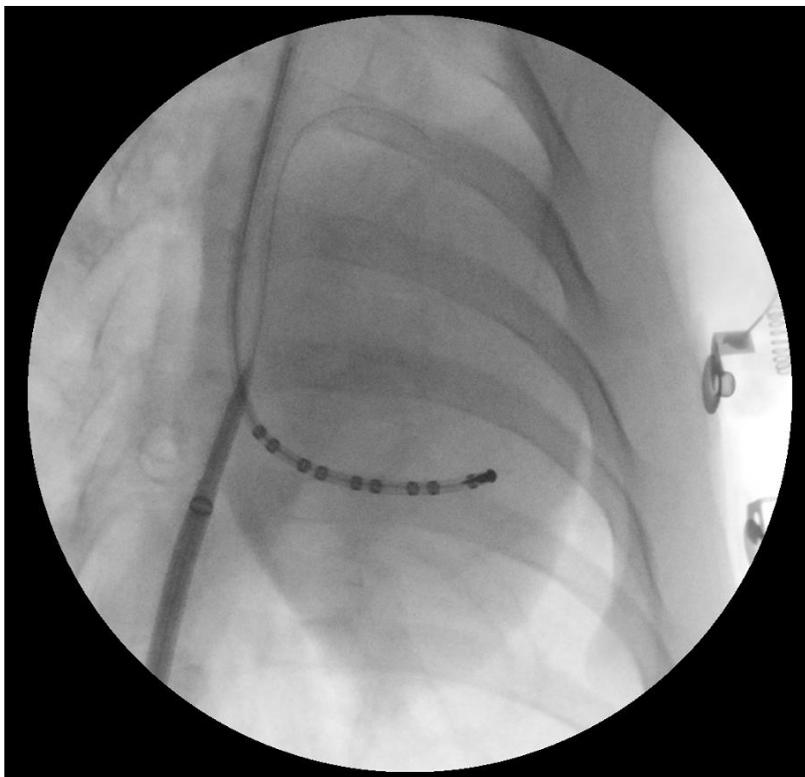
**Figura 2** - Disposição da sala para realização dos procedimentos no laboratório de experimentação do InCor-FMUSP. Animal anestesiado em decúbito dorsal, sob ventilação mecânica. Sistema de fluoroscopia da *Phillips* para registro da cardioscopia. Os eletrogramas intracardíacos foram registrados usando polígrafo *EP tracer*.



**Figura 3** - Introdutor 7F na veia femoral direita e 6F na artéria femoral esquerda.



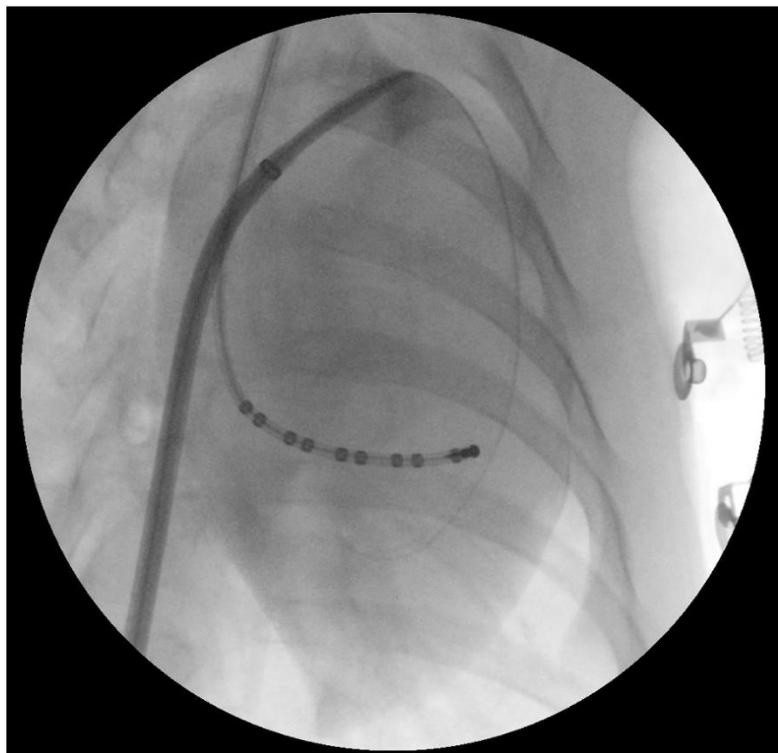
**Figuras 4Ae 4B** - Troca do introdutor 7F por fio-guia longo e passagem de bainha longa acoplada a bifurcador que permite injetar contraste simultaneamente à progressão do guia.



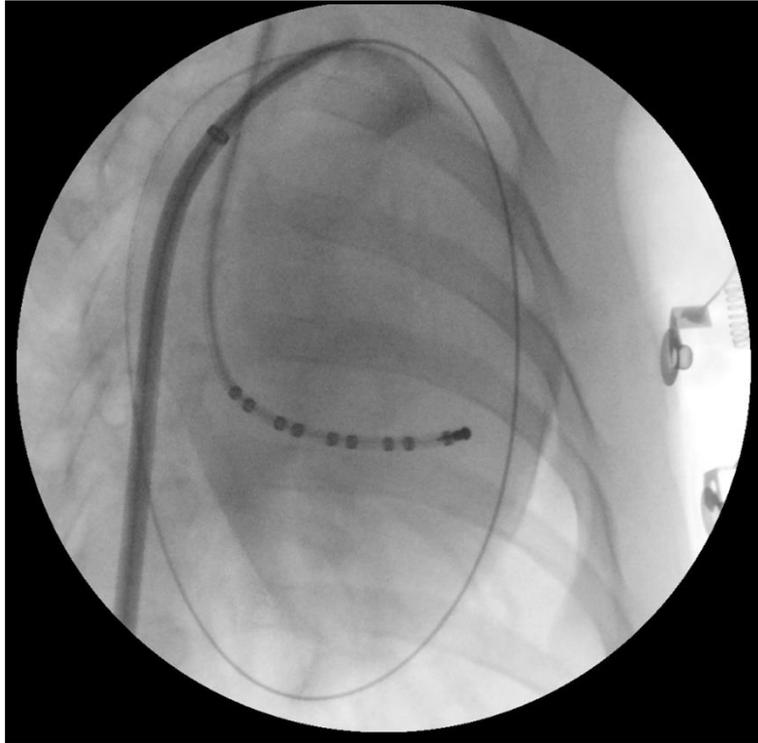
**Figura 5** - Posicionamento de bainha longa com dilatador dentro do apêndice atrial direito com auxílio de fio-guia 0.35 mm.



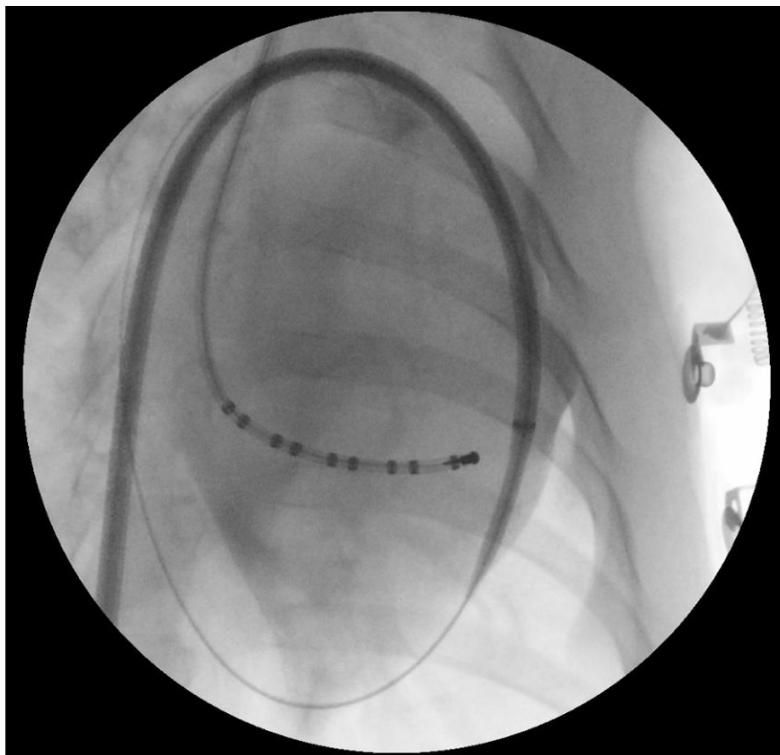
**Figura 6** - Injeção contraste através da bainha longa para confirmar o posicionamento do dilatador no interior do apêndice atrial direito.



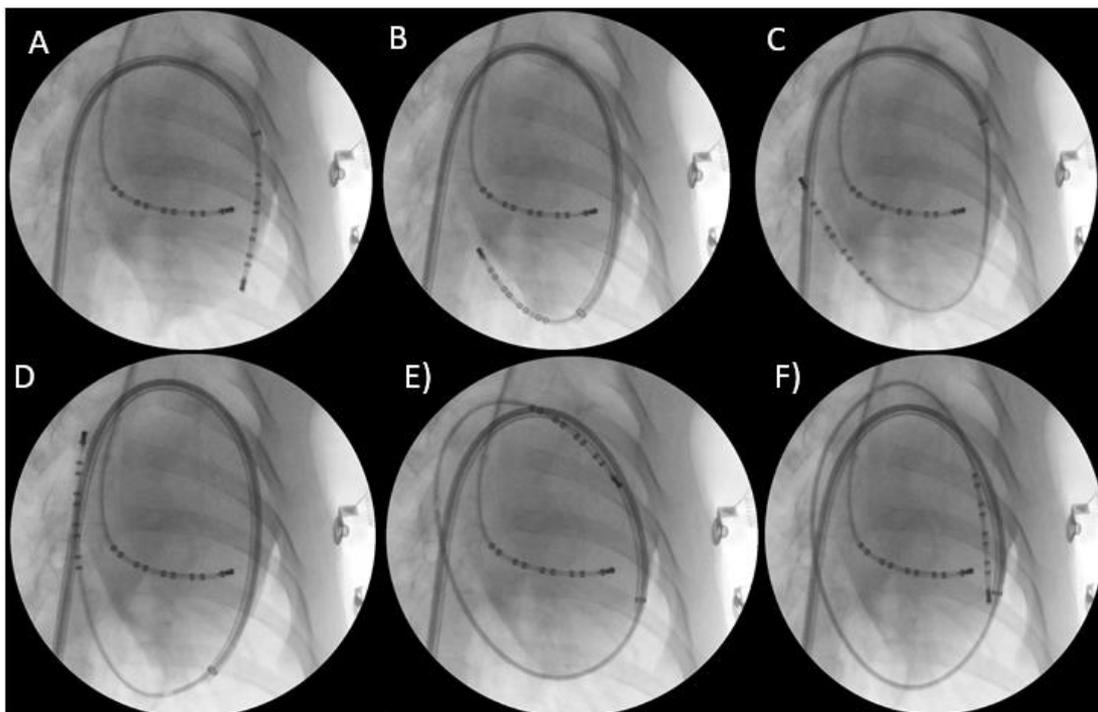
**Figura 7** - Leve pressão do dilatador contra a parede do AAE, avançando fio-guia simultaneamente à injeção de contraste pelo bifurcador para perfurar o AAD para atingir o espaço pericárdico.



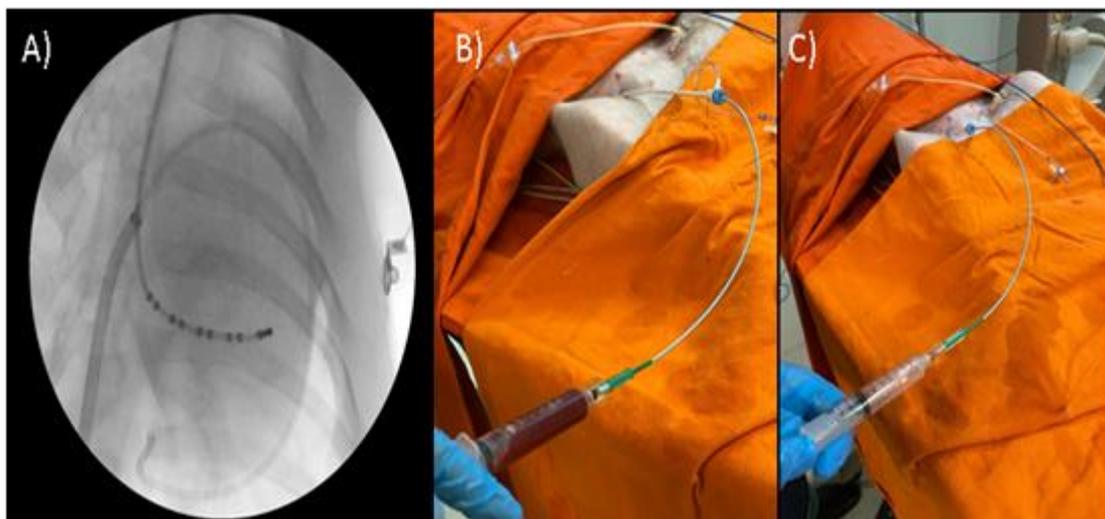
**Figura 8** – O fio-guia contornou a silhueta cardíaca confirmando seu posicionamento no espaço pericárdico.



**Figura 9** - Bainha e dilatador avançados para o espaço epicárdico sobre o fio-guia; a seguir, o guia foi retirado.



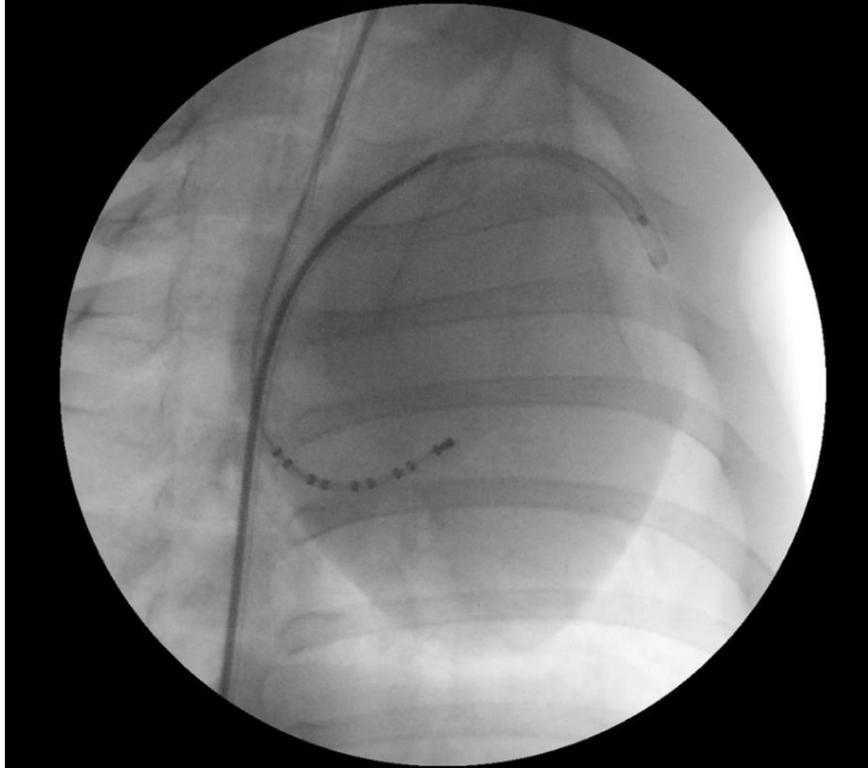
**Figura 10** - Mapeamento com cateter deca-polar através de toda superfície pericárdica sistematicamente realizado durante 60 min. Observar que é possível atingir toda superfície epicárdica sem restrições de mobilidade pelo acesso transatrial.



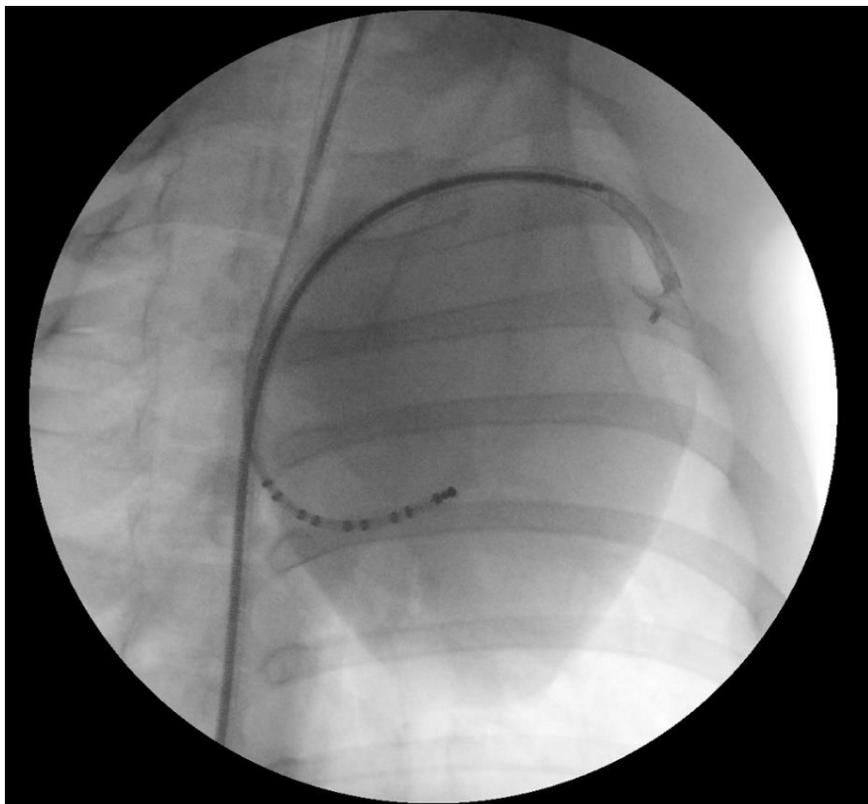
**Figura 11** - Retirada da bainha do espaço pericárdico para o átrio direito, mantendo o cateter JR 6F e a pressão negativa por 30 min. O tempo para interromper o sangramento foi avaliado e o JR foi então tracionado para o interior do átrio direito.



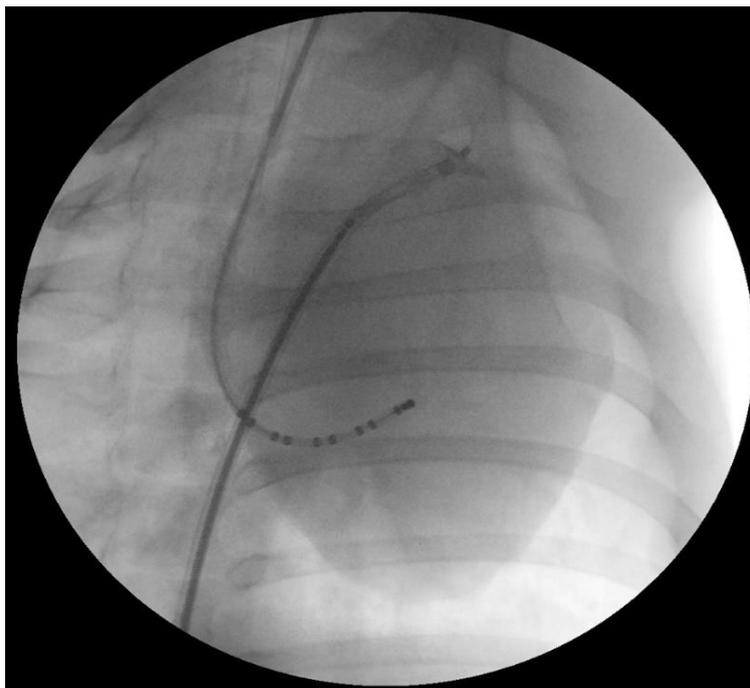
**Figura 12** - Dispositivo de oclusão Konar-MF VSD (*Lifetech Scientific*), introdutor de auxílio e cabo de liberação.



**Figura 13** - Dispositivo de oclusão sendo introduzido pela bainha de transeptal com auxílio do cabo de liberação.



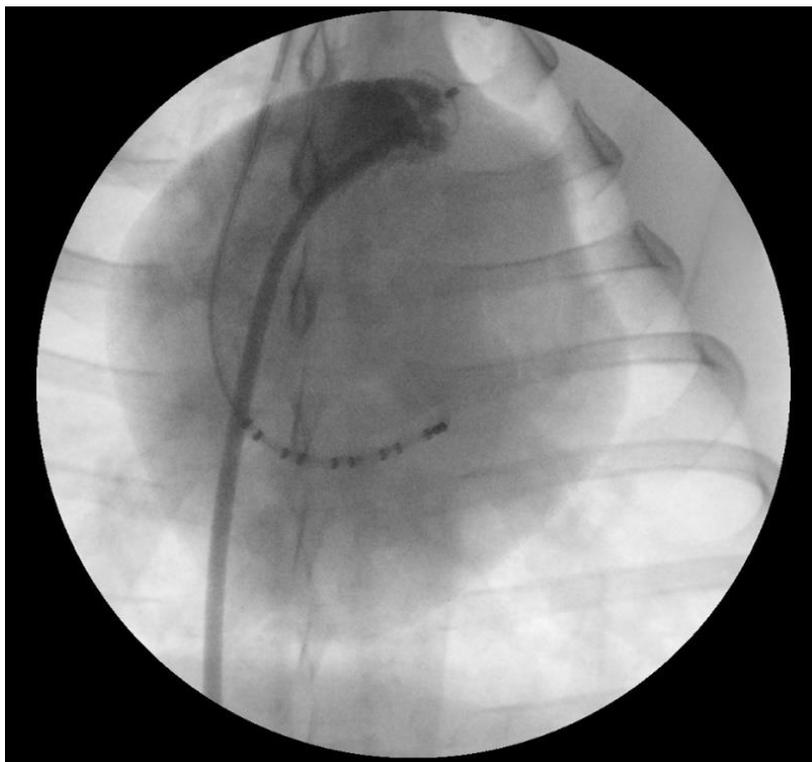
**Figura 14** - Exteriorização do disco externo pela bainha dentro do espaço pericárdico.



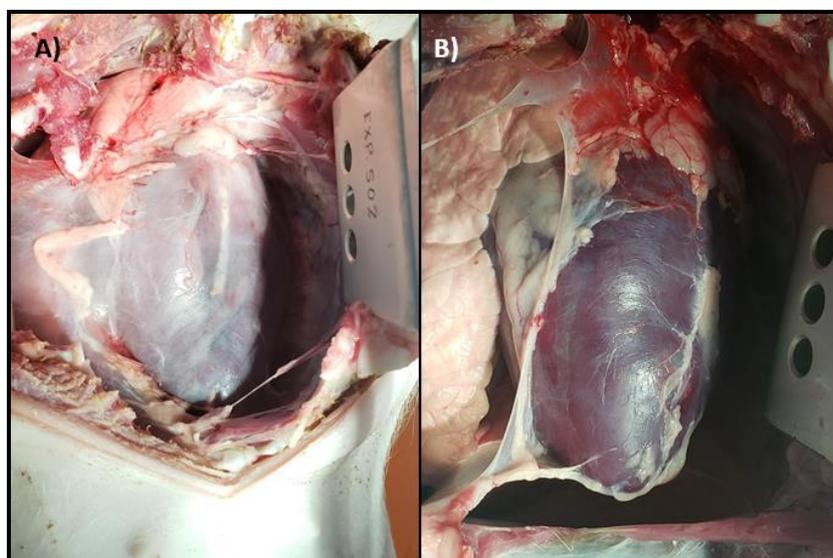
**Figura 15** - Após a liberação do primeiro disco no espaço pericárdico, foi feito o recuo do conjunto em direção à parede do átrio direito, promovendo o acoplamento do disco externo à face epicárdica da parede atrial.



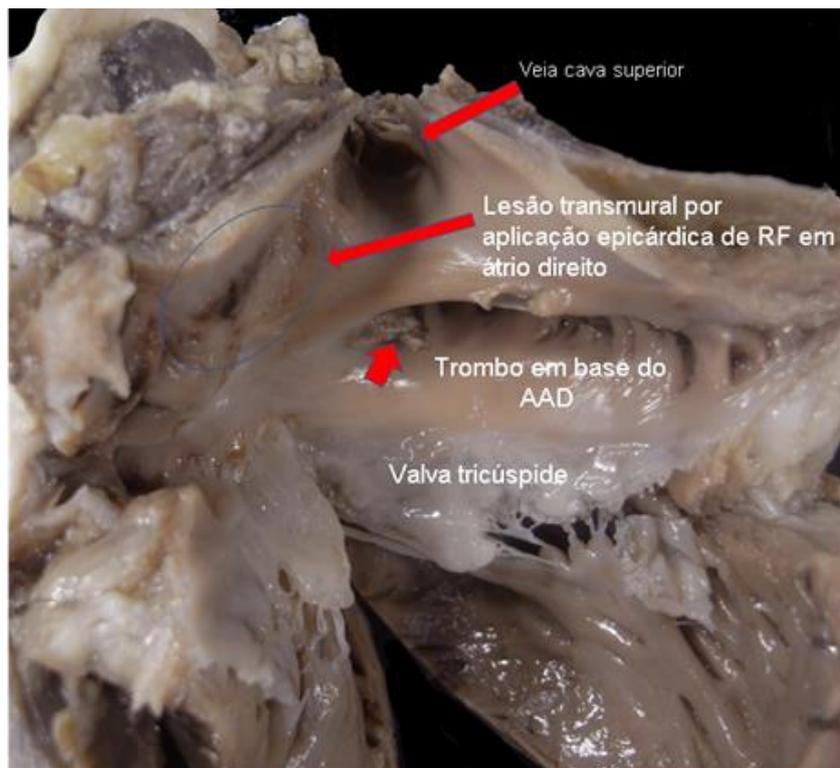
**Figura 16** - Em seguida, a bainha foi recuada para o interior do átrio direito, liberando o disco interno dentro do apêndice. O conjunto foi então avançado contra a face endocárdica em direção ao disco externo, sendo então realizados o ajuste e a fixação da prótese, ocluindo assim o orifício de acesso.



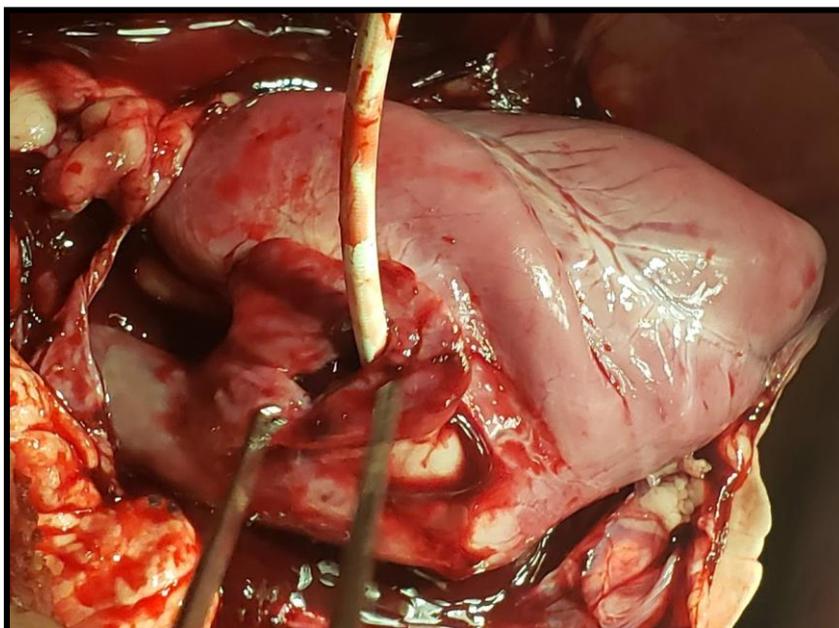
**Figura 17** - Prótese adequadamente posicionada em sítio de punção para acesso transatrial. Realizada injeção de contraste para avaliar ocorrência de extravasamento de contraste para o espaço pericárdico.



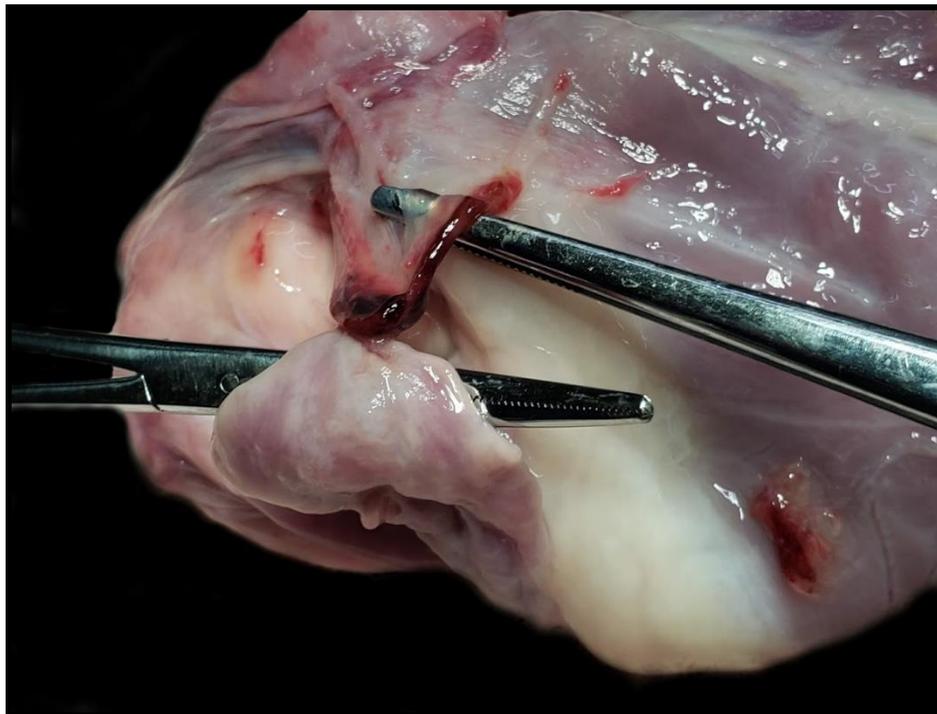
**Figura 18** - Após a eutanásia, a cavidade torácica é aberta permitindo acesso ao saco pericárdico, sendo avaliada a presença e realizada a quantificação de hemopericárdio. Em A, animal 8: Não foram identificados sinais de sangramento. Em B, animal 6: ocorreu óbito min após a punção transatrial que resultou em tamponamento cardíaco por laceração do AAD. Observa-se saco pericárdico ingurgitado e de coloração vinhosa.



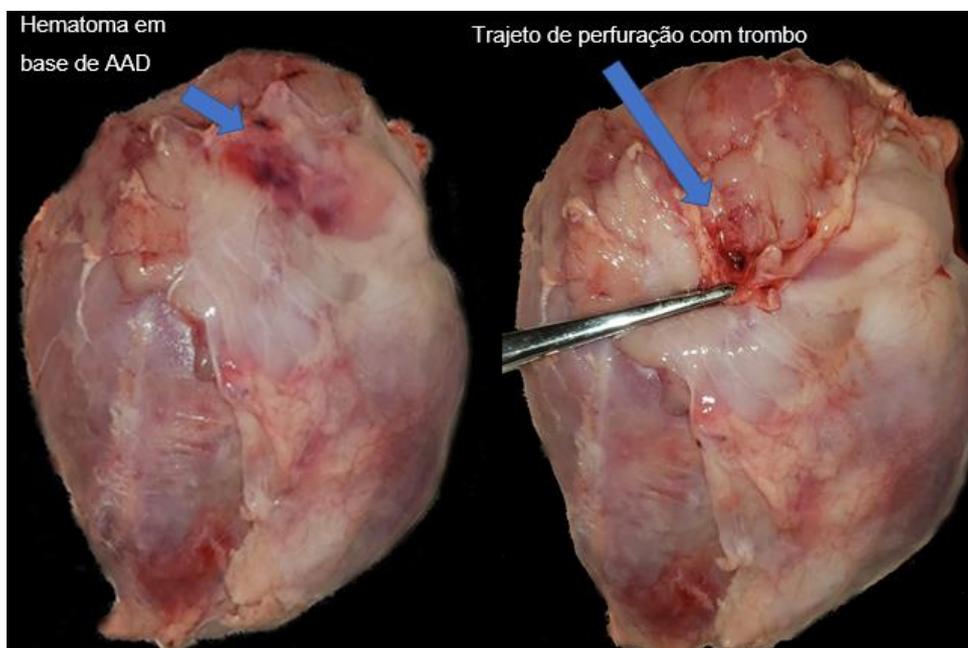
**Figura 19** - Animal 1: Trombo em base de AAD junto ao orifício de perfuração. Observamos ainda lesões endocárdicas entre as cavas superior e inferior demonstrando transmurabilidade das aplicações de radiofrequência pelo epicárdio.



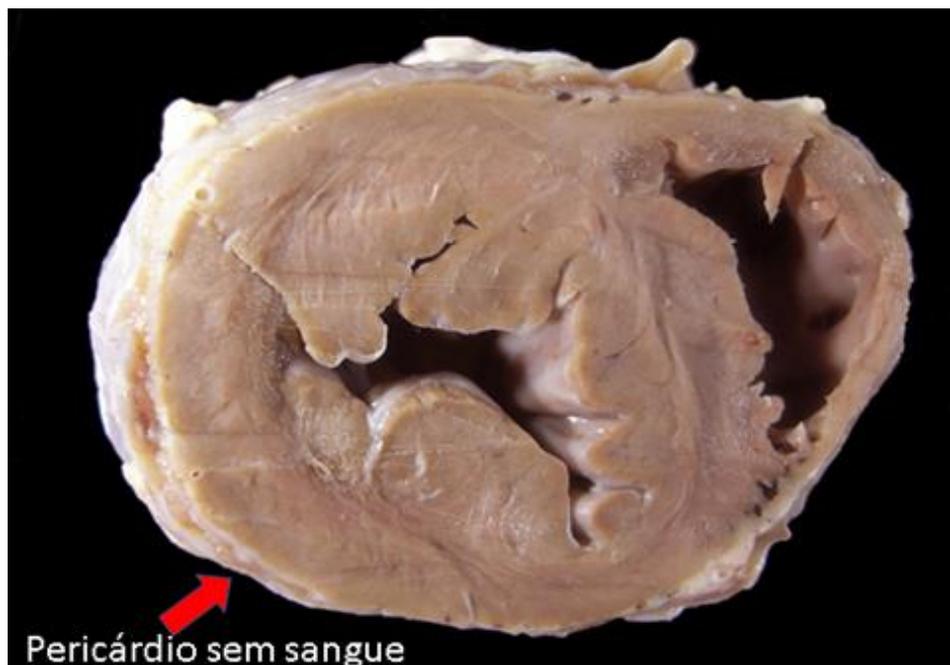
**Figura 20** - Animal 6: Análise *post-mortem* revelou laceração do apêndice atrial direito como causa do óbito. Nesse caso, a toracotomia foi realizada sem a retirada da bainha a fim de elucidar o mecanismo de óbito.



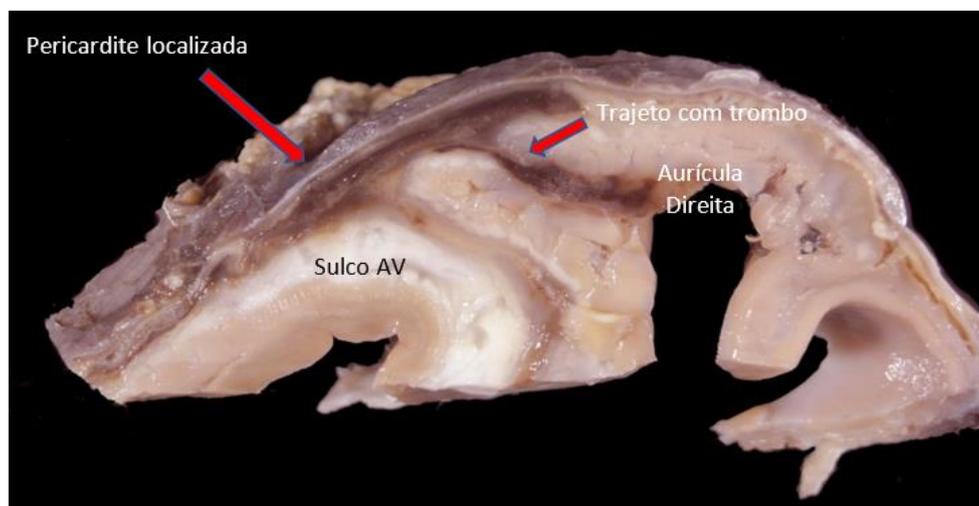
**Figura 21** - Animal 4: Epicárdio de aspecto habitual, ocorreu adesão localizada do pericárdio parietal ao orifício de perfuração no AAD, associado à formação de coágulo e trombo junto ao sítio de punção.



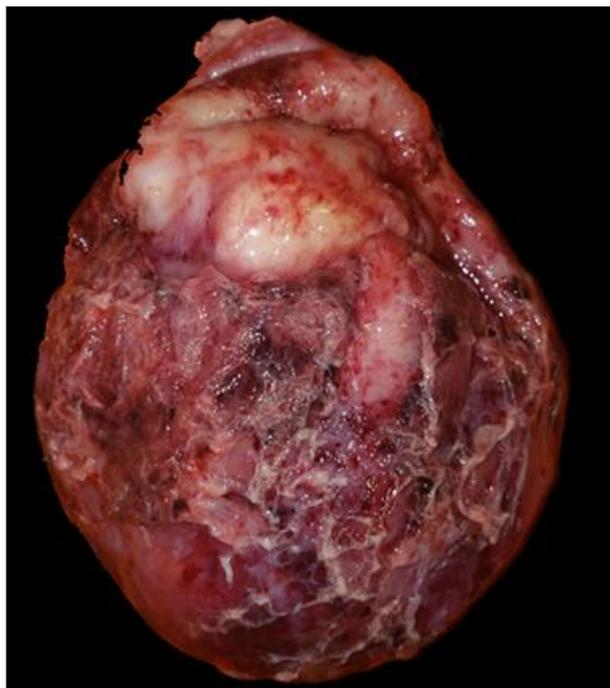
**Figura 22** - Animal 7: Coração com saco pericárdico visto em perfil direito. Nota-se presença de hematoma em base AAD, com pericárdio rebatido, além da presença de trombo no local da perfuração.



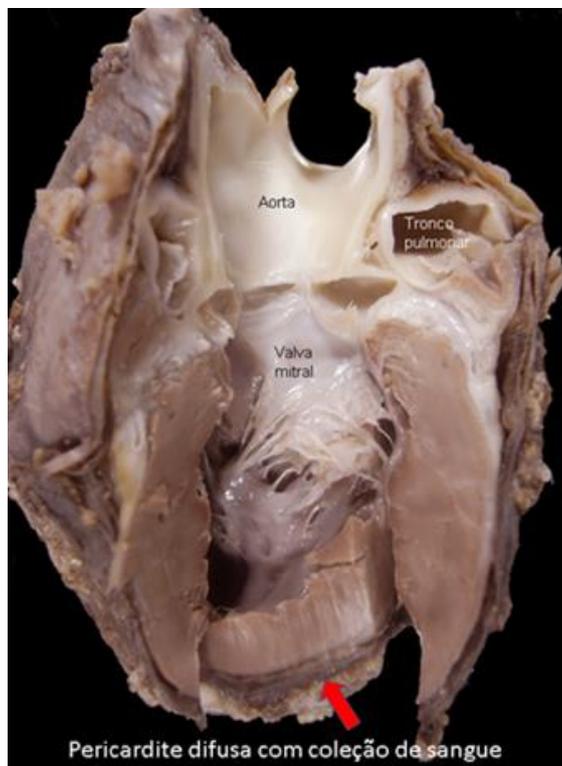
**Figura 23** - Animal 10: Após fixação em solução de formalina, corte a nível dos ventrículos (eixo curto) demonstrando ausência de sangue ou de sinais de pericardite.



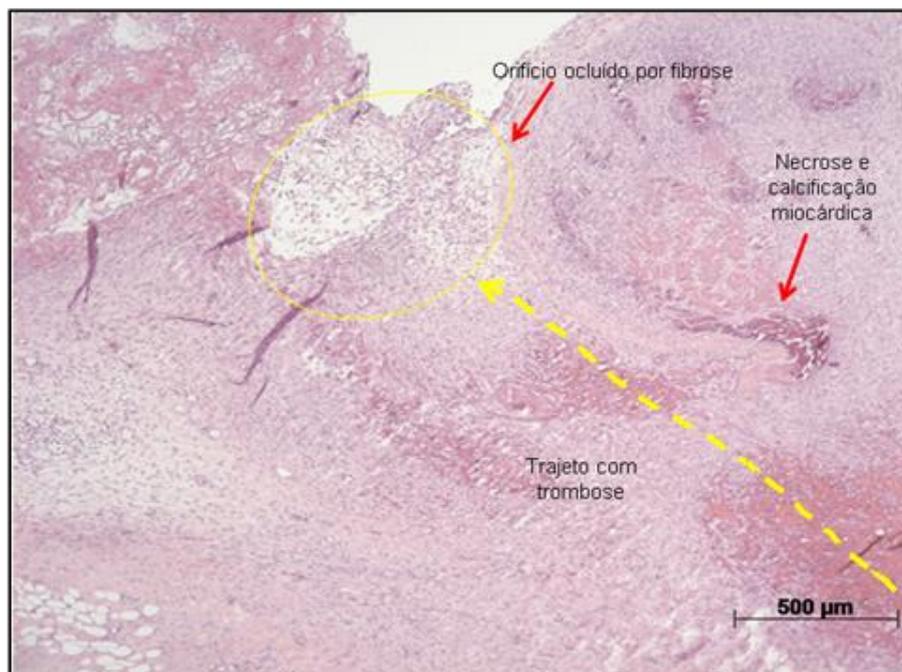
**Figura 24** - Animal 2: Após fixação em solução de formalina, corte no AAD demonstra trajeto com trombo, associado à presença de pericardite localizada no local da perfuração.



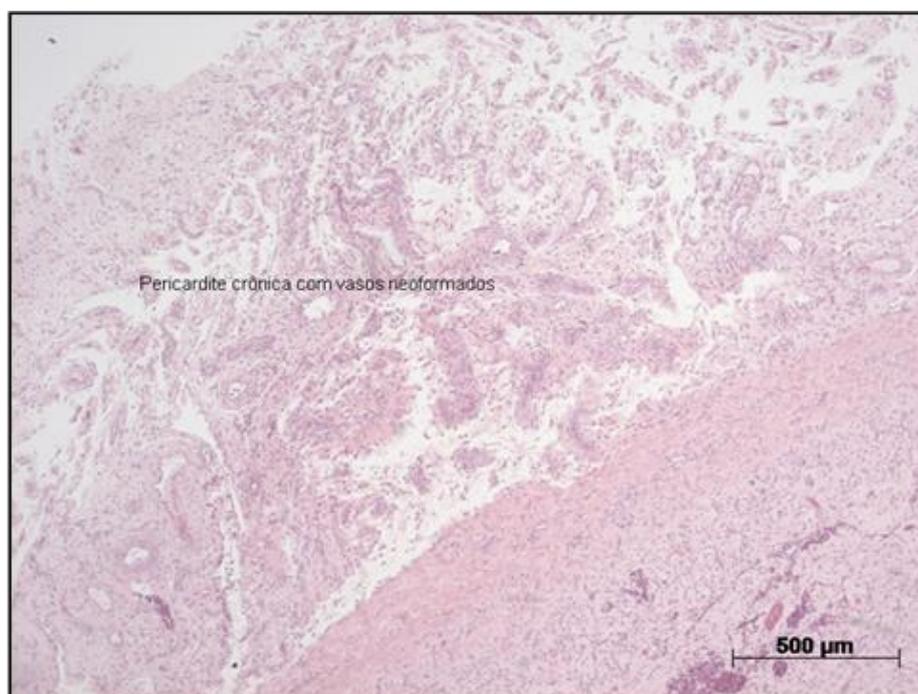
**Figura 25** - Animal 5: Pericardite fibrino-hemorrágica em toda superfície epicárdica associada às áreas de aderência. Na foto o pericárdio parietal foi rebatido, evidenciando a epicardite (pericárdio visceral) difusa.



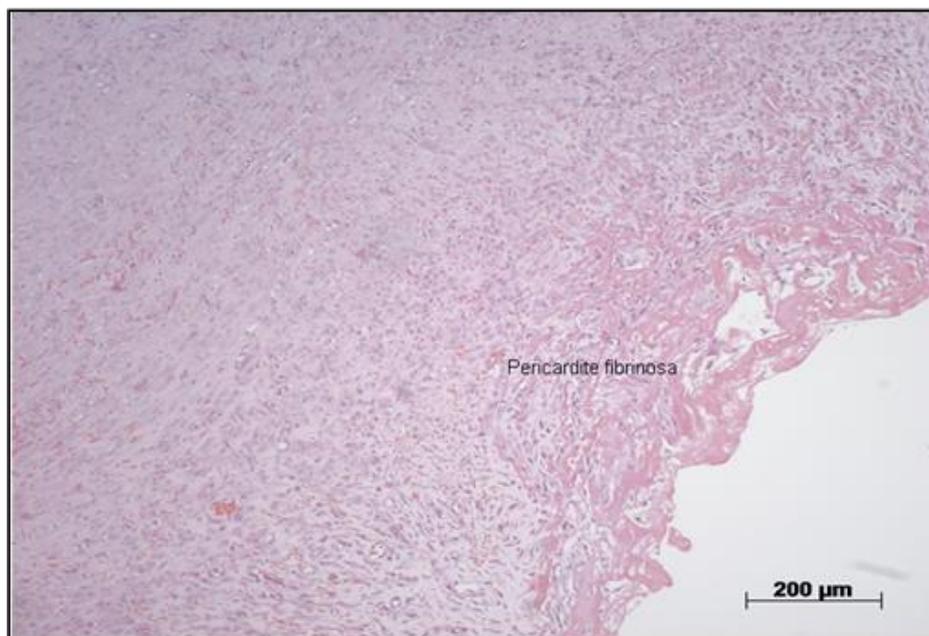
**Figura 26** - Animal 9: Após fixação em solução de formalina, o coração foi aberto pela via de saída do ventrículo esquerdo – Há pericardite difusa, com coleção de sangue ao espaço pericárdico.



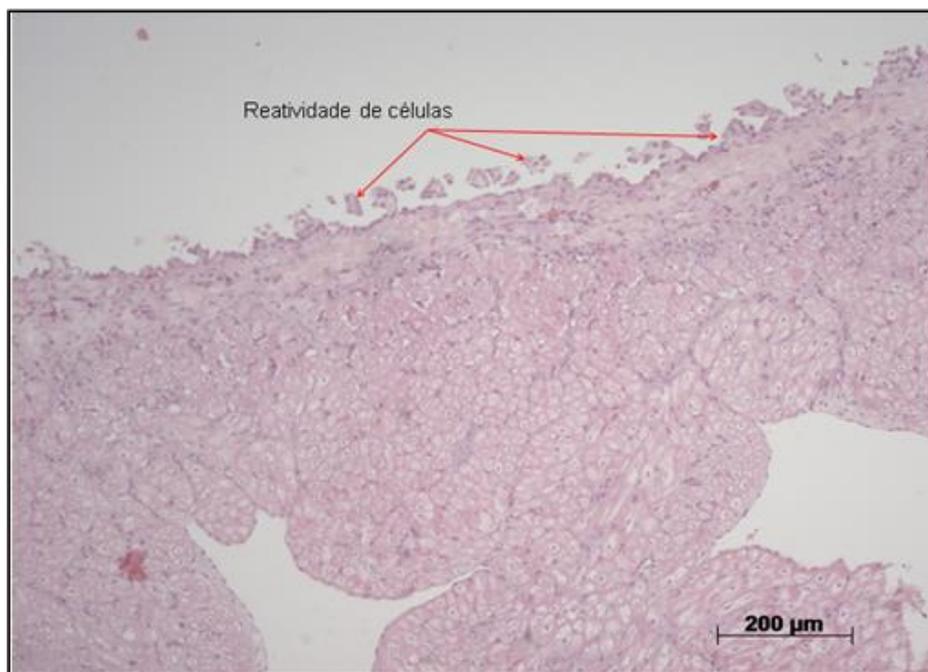
**Figura 27** - Animal 8: Fotomicrografia do trajeto de perfuração atrial após 7 dias do procedimento, mostrando formação de trombose ao longo desse trajeto, do endocárdio para o epicárdio, além de depósito de fibrina junto ao orifício de perfuração. Observa-se ainda necrose e calcificação próxima ao trajeto da trombose. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva X.



**Figura 28** - Animal 5: Fotomicrografia do pericárdio visceral exibindo fibrose crônica associada à neoformação vascular. Coloração pela hematoxilina-eosiana aumento da objetiva X.



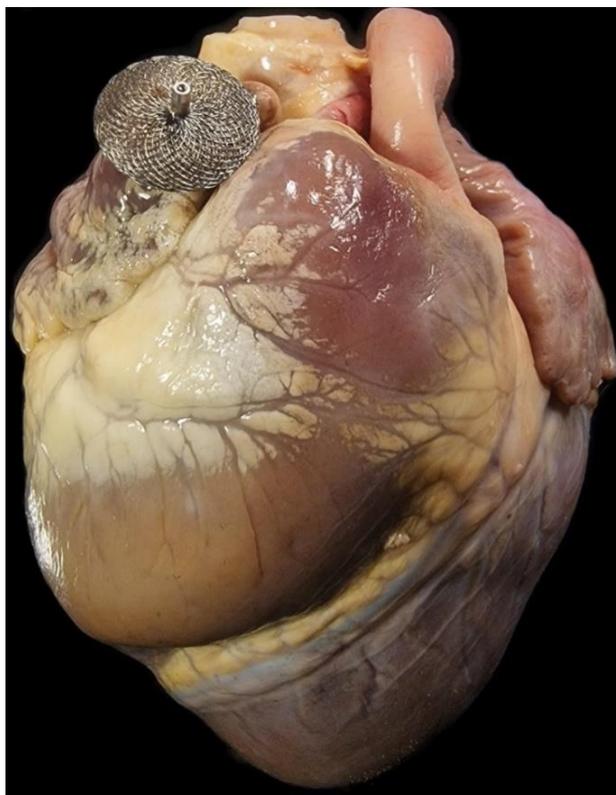
**Figura 29** - Animal 9: Fotomicrografia do pericárdio visceral mostrando pericardite fibrinosa difusa em toda superfície. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva X.



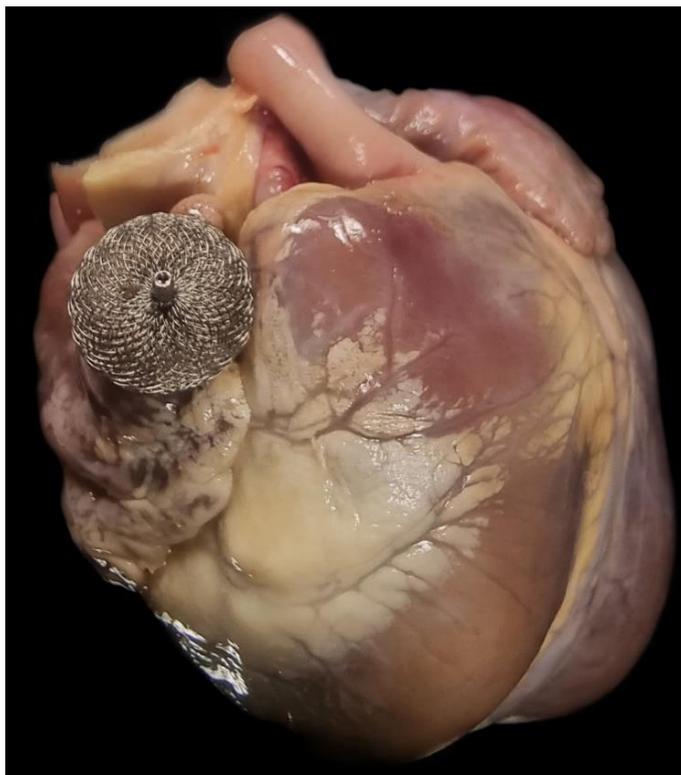
**Figura 30** - Animal 3: Fotomicrografia da parede da aurícula, exibindo na superfície epicárdica reatividade de células mesoteliais (setas) identificada em local distante da perfuração, sugerindo inflamação ativa.



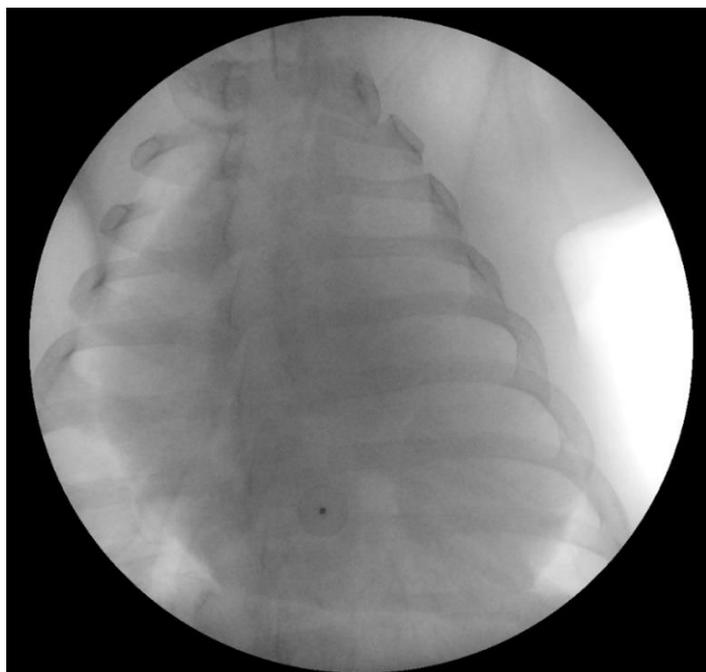
**Figura 31** - Animal 6: cardioscopia após óbito do animal evidencia desvio do mediastino a esquerda, com atelectasia do pulmão esquerdo secundário a pneumotórax maciço a direita.



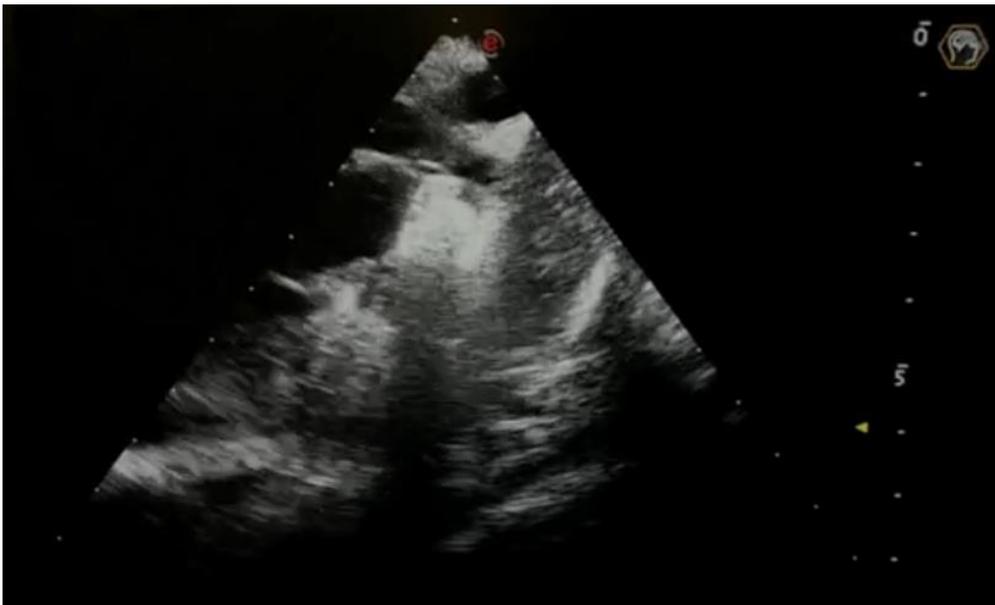
**Figura 32** - Animal 6: análise macroscópica do coração em vista anterior demonstrou prótese bem posicionada em AAD (sem evidência de sangramento pericárdico). Imagem após 7 dias de fixação em solução de formalina.



**Figura 33** - Animal 6: análise macroscópica do coração em vista superior anterior demonstrou prótese bem posicionada em AAD (óbito após 12h de implante secundário a pneumotórax). Imagem após 7 dias de fixação em solução de formalina.



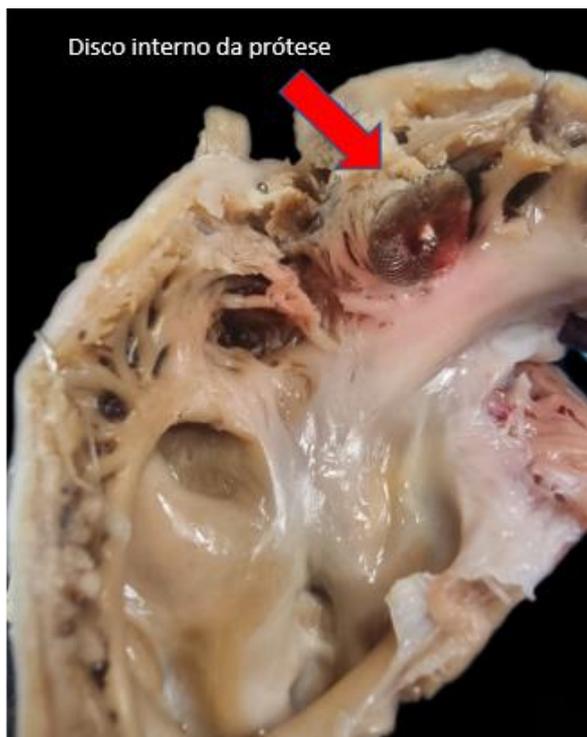
**Figura 34** - Animal 7: apresentou deslocamento da prótese para o espaço pericárdico, poucos minutos depois de sua liberação.



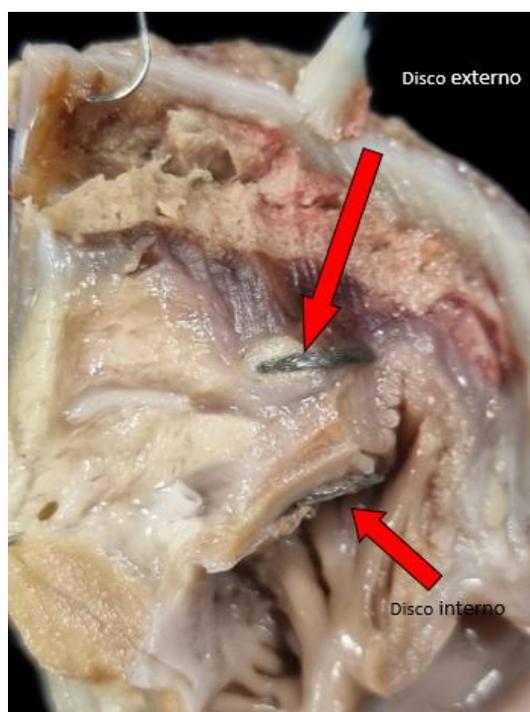
**Figura 35** - Animal 5: Ecocardiograma transesofágico indicando ausência de derrame pericárdico e prótese adequadamente posicionada em ápice de AAD, sem sinal de deslocamento uma semana após o implante.



**Figura 36** - Animal 5: Após fixação em solução de formalina; corte ao nível dos ventrículos (eixo curto), mostrando ausência de sangue, porém com aderência fibrosa entre os folhetos pericárdicos.



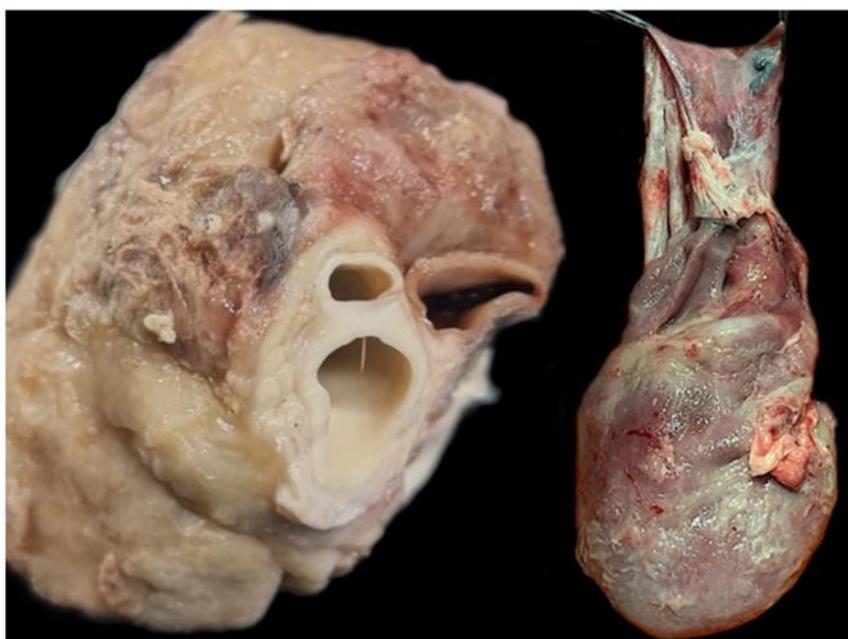
**Figura 37** - Animal 4: Vista macroscópica da superfície endocárdica da aurícula direita mostrando prótese (disco interno) bem posicionada junto à musculatura trabeculada.



**Figura 38** - Animal 8: Prótese bem posicionada; disco externo em face pericárdica e disco interno em face endocárdica do teto do AAD. Pequena coleção localizada de sangue foi observada junto ao disco externo.



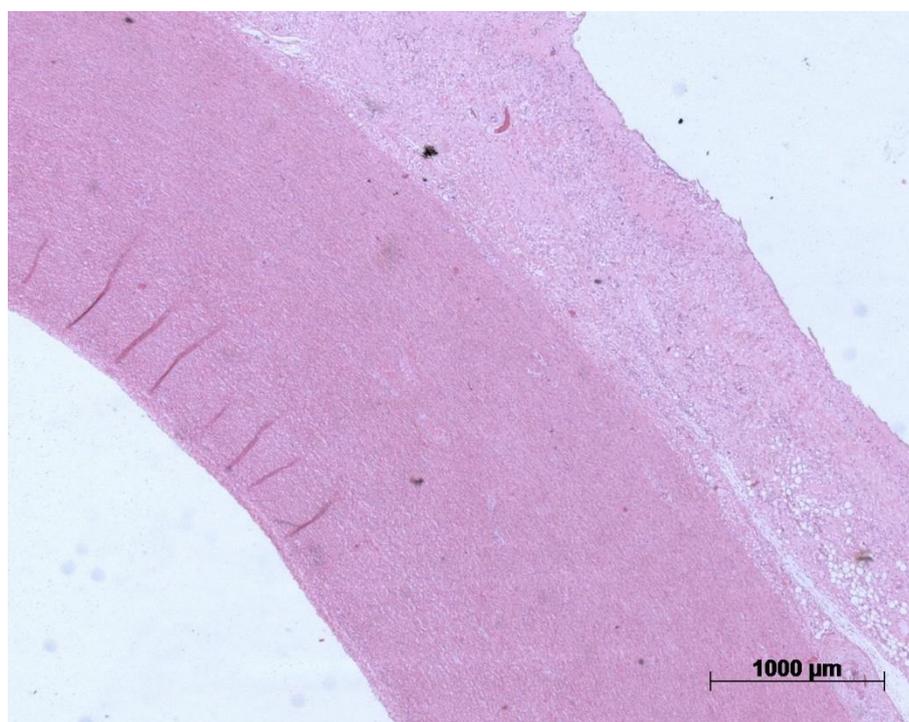
**Figura 39** - Animal 7: Visão macroscópica do coração de onde foi parcialmente rebatido o pericárdio parietal (saco pericárdico) identificando-se traves de fibrina, com padrão de pericardite fibrino-hemorrágica; foi observada prótese aderida ao pericárdio parietal que embolizou uma semana após o implante (seta vermelha).



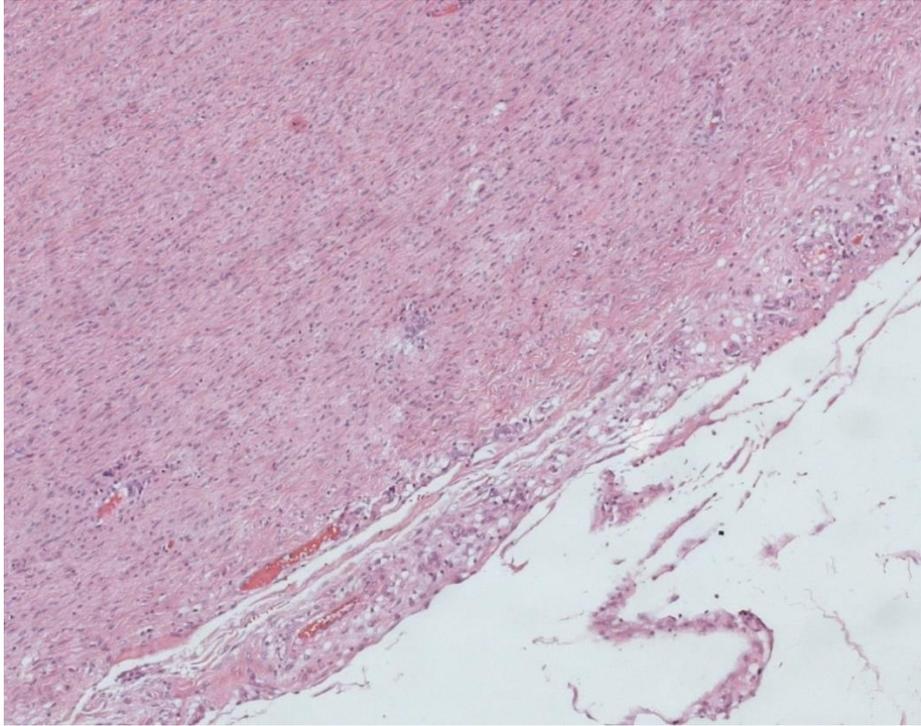
**Figura 40** - Animais 2 e 9: Foi observado que o disco externo da prótese se projeta para a raiz da aorta, porém, avaliações macroscópica e histológica afastaram lesão em sua parede.



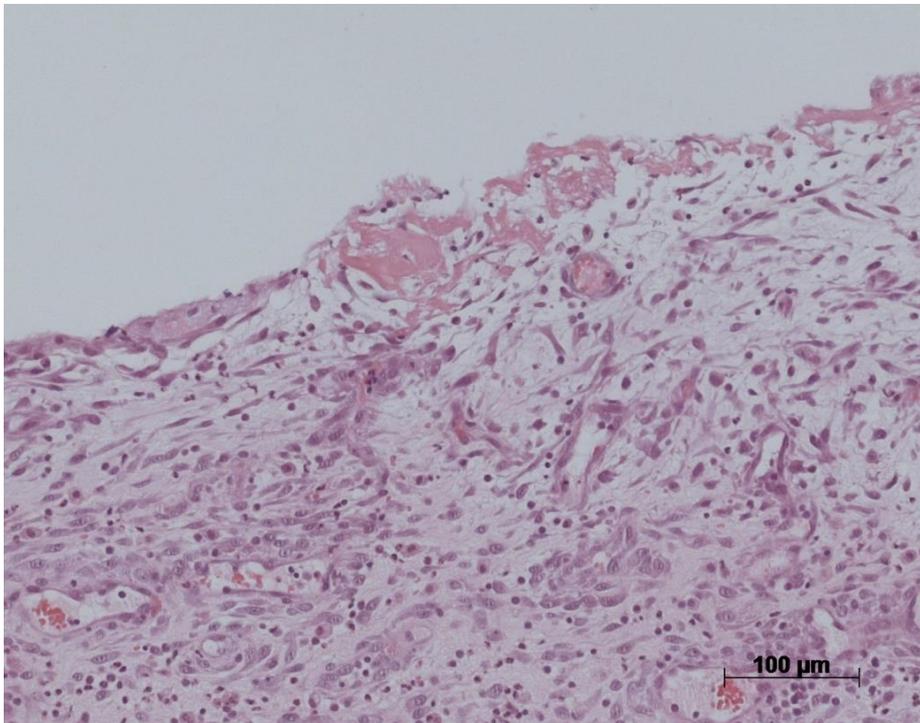
**Figura 41** - Animal 2: Visão macroscópica da aorta ascendente seccionada tangencialmente, onde se observa ausência de lesão em toda parede, uma semana após a liberação da prótese.



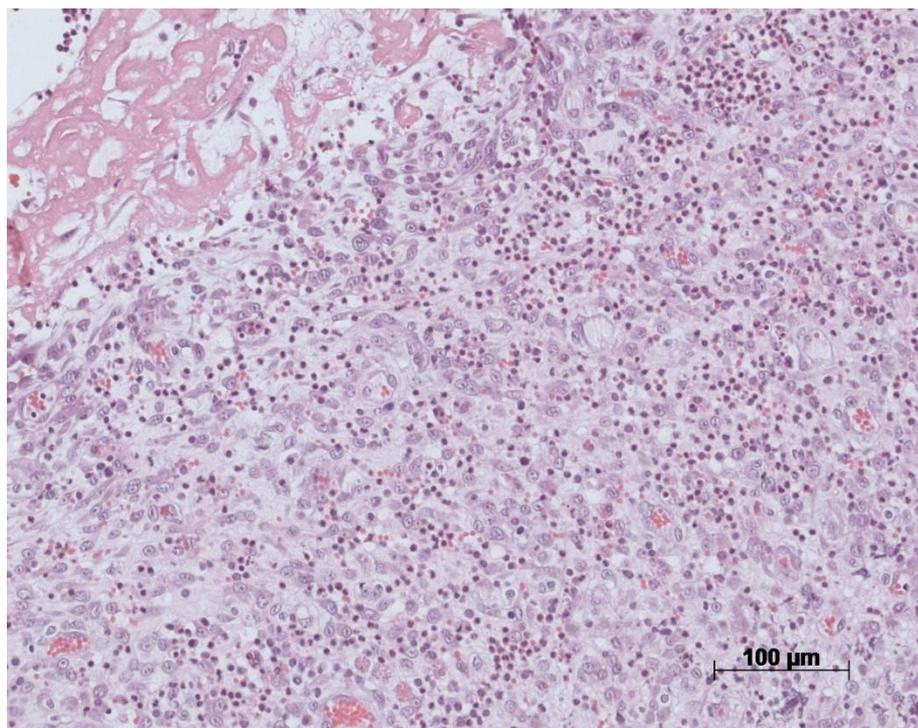
**Figura 42** - Fotomicrografia do segmento intrapericárdico da aorta ascendente do animal P2. Há espessamento fibroso da adventícia. Coloração de hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 2,5x.



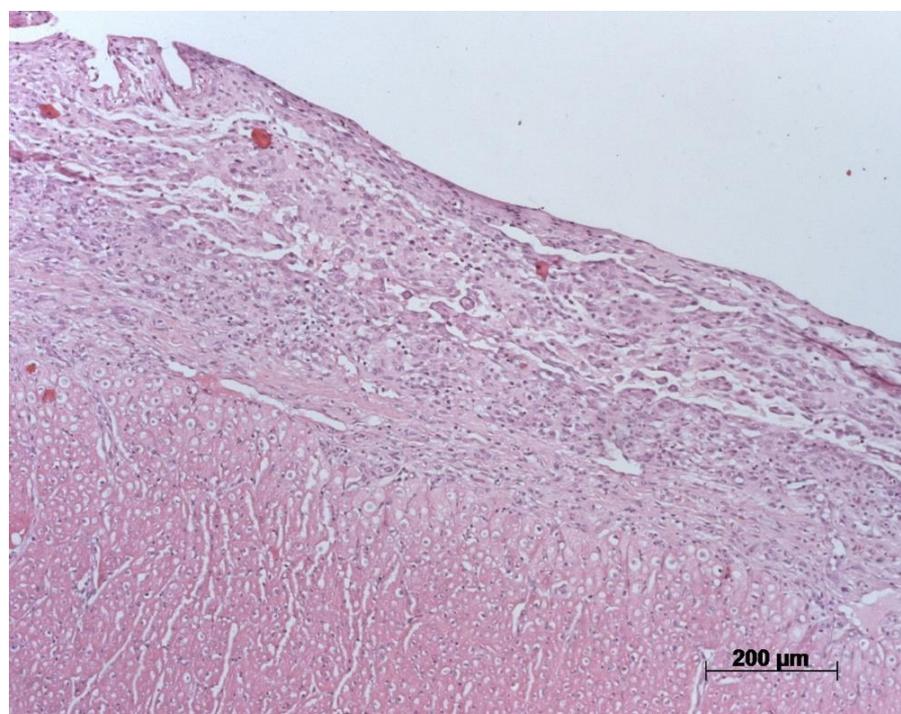
**Figura 43** - Animal 1: Fotomicrografia da metade externa da aorta ascendente intrapericárdica mostrando reatividade mínima das células mesoteliais e fibrose muito leve. Coloração de hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.



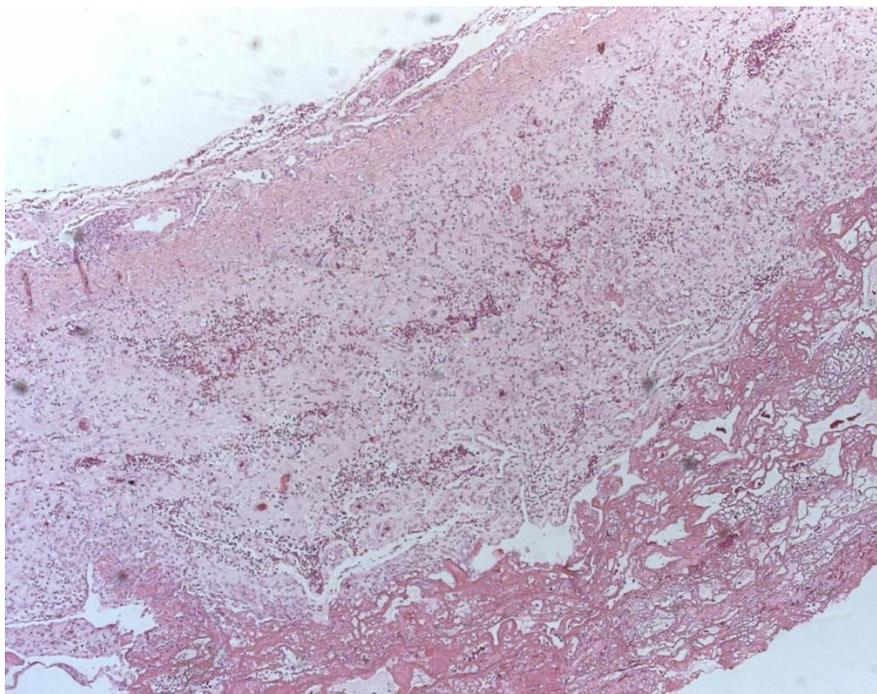
**Figura 44** – Animal 2: Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2, mostrando pericardite em organização com fibrina superficial. Coloração de hematoxilina-eosina, ampliação objetiva 20X.



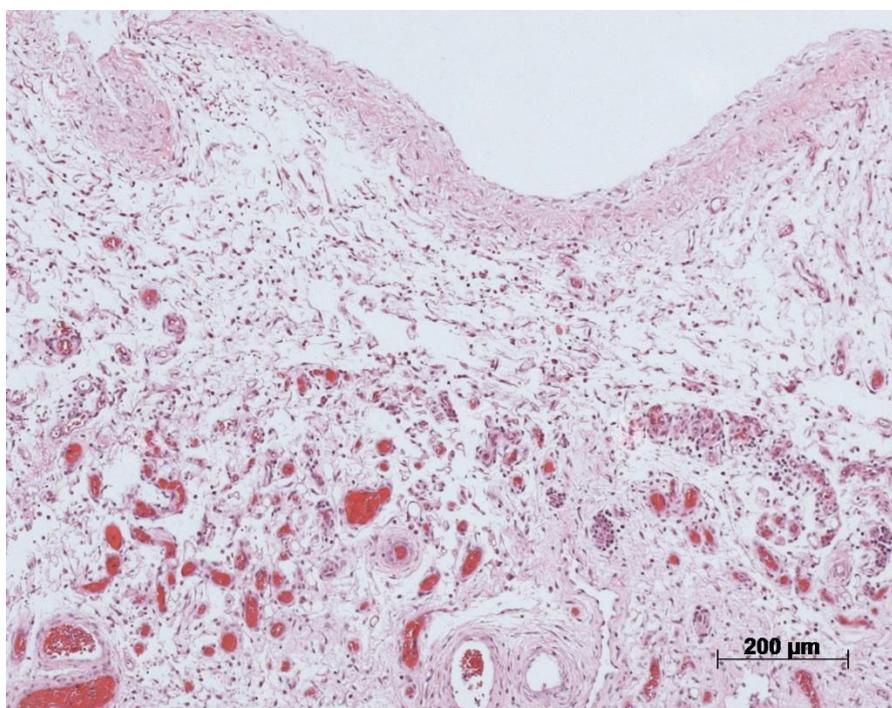
**Figura 45** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2 mostrando área de pericardite em organização rica em neutrófilos e deposição superficial de fibrina. Coloração hematoxilina-aumento da objetiva 20X.



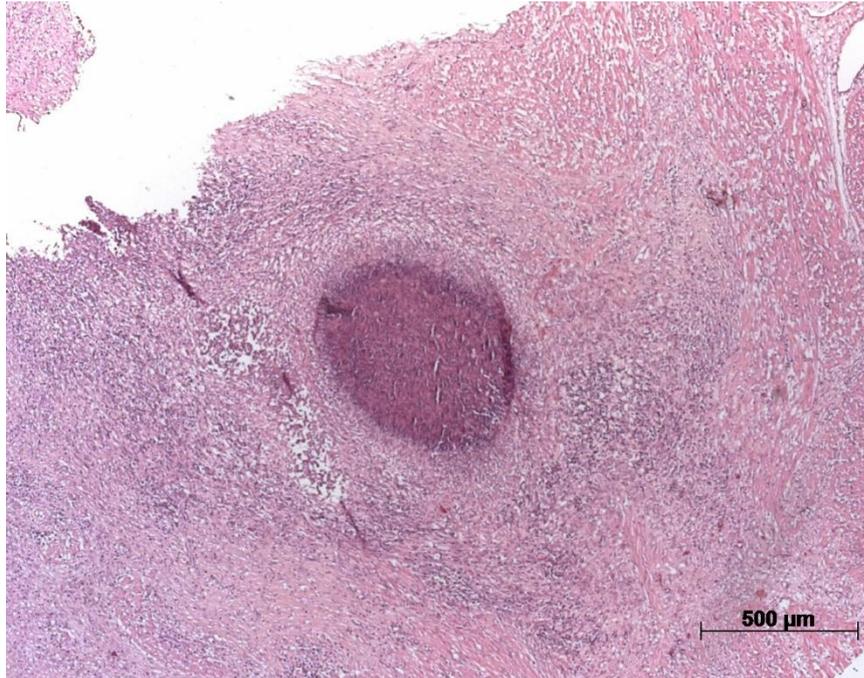
**Figura 46** - Fotomicrografia da parede ventricular do animal P5 mostrando epicárdio espessado: pericardite em organização com fibrose. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10X.



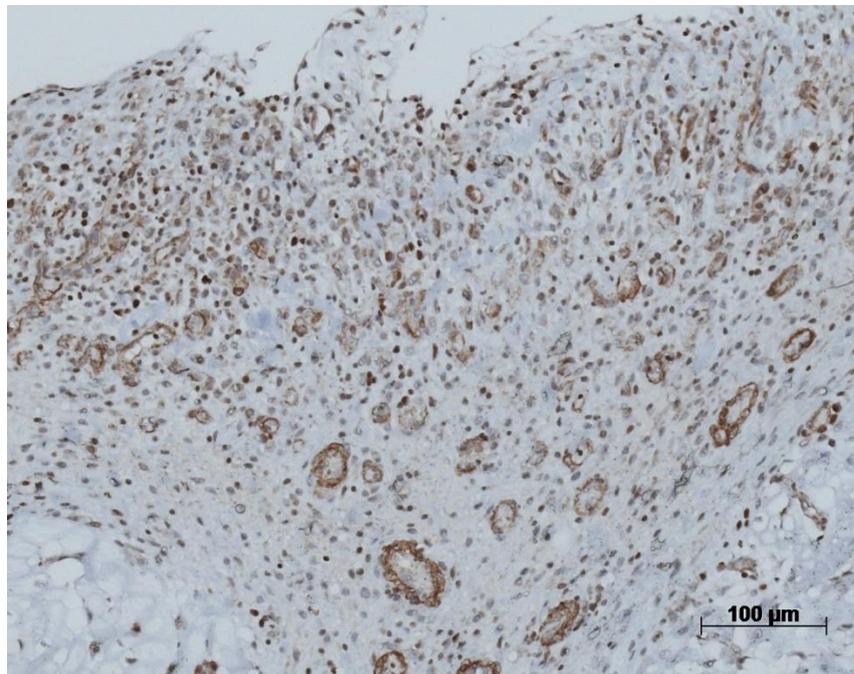
**Figura 47** - Fotomicrografia do pericárdio parietal (saco pericárdico) do animal P10, mostrando fibrose com células organizadas em camadas paralelas. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 20x.



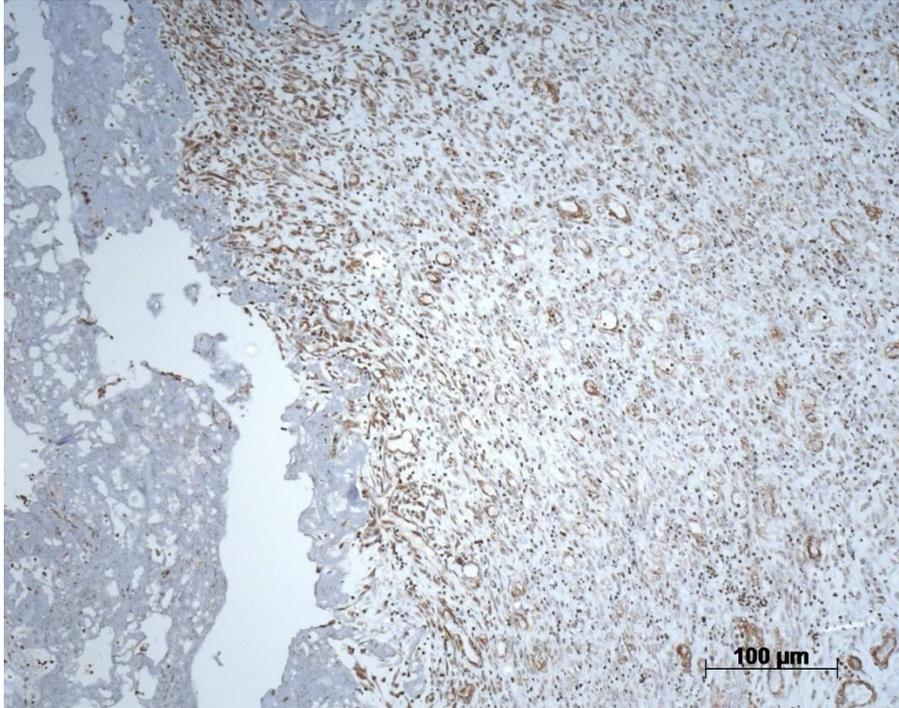
**Figura 48** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P9. O infiltrado inflamatório é leve e há edema intersticial e congestão vascular. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 10x.



**Figura 49** - Fotomicrografia do pericárdio visceral do animal P7 mostrando um microabscesso com centro necrótico. Coloração hematoxilina-eosina, aumento da objetiva 5X.



**Figura 50** – Animal 2: Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2. A seção foi submetida a reação imuno-histoquímica contra actina específica do músculo liso. Existem células positivas (cor marrom) nas paredes dos vasos neoformados, bem como infiltrado no interior dos vasos. Reação imuno-histoquímica contracorada com hematoxilina de Harris, aumento da objetiva 20X.



**Figura 51** - Fotomicrografia do pericárdio parietal do animal P2. A seção foi submetida a reação imuno-histoquímica contra actina específica do músculo liso. Existem células positivas (cor marrom) nas paredes dos vasos neoformados, bem como infiltrado no interior dos vasos. Reação imuno-histoquímica contracorada com hematoxilina de Harris, objetiva aumento da objetiva 10X.

## REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS

1. Sosa E, et al. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(6):531-6.
2. Kaltenbrunner W, et al. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation*. 1991;84(3):1058-71.
3. Romero J, et al. Combined endocardial-epicardial versus endocardial catheter ablation alone for ventricular tachycardia in structural heart disease: A systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1):13-24.
4. Boyle NG, Shivkumar K. Epicardial interventions in electrophysiology. *Circulation*. 2012;126(14):1752-69.
5. Schmidt B, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1746-52.
6. Tung R. Percutaneous Epicardial Ablation of Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(3):371-81.
7. Scanavacca MI, et al. Accessory atrioventricular pathways refractory to catheter ablation: role of percutaneous epicardial approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):128-36.
8. Aryana A, Tung R, d'Avila A. Percutaneous Epicardial Approach to Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(1):1-20.
9. Stanton CM, et al. Future Developments in Nonsurgical Epicardial Therapies. *Card Electrophysiol Clin*. 2010;2(1):135-46.
10. Garcia JR, et al. Minimally Invasive Delivery of Hydrogel-Encapsulated Amiodarone to the Epicardium Reduces Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(5):e006408.
11. Koruth JS, et al. Unusual complications of percutaneous epicardial access and epicardial mapping and ablation of cardiac arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6):882-8.
12. Pisani CF, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: A randomized controlled study. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1510-8.

13. Greenbaum AB, et al. Intentional Right Atrial Exit and Carbon Dioxide Insufflation to Facilitate Subxiphoid Needle Entry Into the Empty Pericardial Space: First Human Experience. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(5):434-41.
14. Kumar S, et al. "Needle-in-needle" epicardial access: Preliminary observations with a modified technique for facilitating epicardial interventional procedures. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1691-7.
15. Gunda S, et al. Differences in complication rates between large bore needle and a long micropuncture needle during epicardial access: time to change clinical practice? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):890-5.
16. Di Biase L, et al. Initial international multicenter human experience with a novel epicardial access needle embedded with a real-time pressure/frequency monitoring to facilitate epicardial access: Feasibility and safety. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):981-8.
17. Juliá J, et al. A New Era in Epicardial Access for the Ablation of Ventricular Arrhythmias: The Epi-Co2 Registry. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7(1):85-96.
18. Nagamatsu Y, et al. Anatomical characteristics of the superior epigastric artery for epicardial ablation using the anterior approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(8):1339-40.
19. Tarantino N, et al. Epicardial Ablation Complications. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(3):409-18.
20. Carmo AA, et al. Laparoscopic guided epicardial access. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):461-2.
21. Carmo AAL, et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic-Guided Epicardial Access for Ventricular Tachycardia Ablation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016654.
22. Sosa E, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial approach in patients with ventricular tachycardia and previous cardiac surgery. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10(3):281-8.
23. Killu AM, et al. Percutaneous epicardial access for mapping and ablation is feasible in patients with prior cardiac surgery, including coronary bypass surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):94-101.
24. Verrier RL, et al. Transatrial access to the normal pericardial space: a novel approach for diagnostic sampling, pericardiocentesis, and therapeutic interventions. *Circulation*. 1998;98(21):2331-3.
25. Scanavacca M, et al. Management of posterior atrial wall perforation during transseptal approach for left atrium ablation. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1222-5.

26. Scanavacca MI, et al. Percutaneous transatrial access to the pericardial space for epicardial mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(3):331-6.
27. Chokr MO, et al. Transatrial management of inadvertent puncture of the posterior wall during transseptal access for atrial fibrillation ablation: technical report. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021.
28. Chokr MO, et al. Management of massive hemopericardium in the electrophysiology laboratory: The double long sheath technique. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(5):583-8.
29. Kim et al. Effusive-constrictive pericarditis after pericardiocentesis: incidence, associated findings, and natural history. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Apr;11(4):534-541.
30. Macias C, Shivkumar K , Tung R. Novel approach to intraprocedural cardiac tamponade: Dual-site drainage with continuous suction. *Heart Rhythm.* 2016 Oct;13(10):2091-4.
31. d'Avila A, Neuzil P, Thiagalingam A, Gutierrez P, Aleong R, Ruskin JN, Reddy VY. Experimental efficacy of pericardial instillation of anti-inflammatory agents during percutaneous epicardial catheter ablation to prevent postprocedure pericarditis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Nov;18(11):1178-83.
32. Aminiam A, et al. Embolization of left atrial appendage closure devices: A systematic review of cases reported with the watchman device and the amplatzer cardiac plug. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Jul;86(1):128-35.
32. Mickelsen SR, et al. Transvenous access to the pericardial space: an approach to epicardial lead implantation for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005; 28:1018–24.
34. Da-Wariboko A , Chun Lin H, Valderrábano M. Simultaneous repair of left atrial appendage perforation and appendage closure by transatrial deployment of a septal occluder device: Preclinical and clinical validation. *Heart Rhythm.* 2022 Jun;19(6):1022-30.