

# **Simpatectomia Cardíaca Esquerda para o tratamento de pacientes com síndrome de QT longo (QTL) resistente a betabloqueadores.**

Lexin Wang, M.D., Ph.D.

Head, Cardiovascular Research

Escola de Ciências Bioquímicas, Universidade de Charles Sturt

Wagga Wagga, NSW

Australia

## **Introdução**

A síndrome do QT longo congênito (SQTL) é uma alteração com prolongamento da repolarização cardíaca, manifestada por aumento do intervalo QT no ECG de superfície e caracterizada por pré-síncope /síncope recorrentes, taquicardia ventricular polimórfica, ou morte cardíaca súbita (1-3). Esta doença hereditária é causada principalmente por mutações nos genes localizados nos cromossomas 3, 4, 7, 11, 12, 17 e 21 que são responsáveis pela síntese e função dos canais de potássio, sódio e cálcio dos miócitos cardíacos. Os estudos de genética molecular revelaram um total de oito formas de SQTL (2,3). As correlações genotípica-fenotípica nos estudos clínicos e experimentais têm sido realizadas em detalhe para os tipos SQTL1, SQTL2, SQTL3 que constituem 90% dos genótipos dos pacientes com SQTL (4,5). Estes estudos nos embasam para a estratificação de risco de morte súbita e para o tratamento efetivo dos pacientes genotipados.

As opções terapêuticas atuais para SQTL incluem terapia anti-adrenérgica, cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e marcapassos permanentes (2, 3). A terapia anti-adrenérgica com betabloqueadores tem sido o principal tratamento, e reduz a frequência de eventos arrítmicos e morte cardíaca súbita em até 70% dos pacientes (6, 7). Contudo, aproximadamente um terço dos pacientes em uso de betabloqueadores ainda experimentam episódios de síncope e mais de 10% apresentam morte súbita ou parada cardíaca durante o curso da terapia (6, 7). Para os pacientes que são resistentes a dose plena de betabloqueadores, a denervação simpática cardíaca esquerda (DSCE) pode ser utilizada como alternativa. DSCE está associada com uma alta taxa de sucesso em prevenir eventos cardíacos e com redução significativa da mortalidade nos pacientes com SQTL (8-11).

As técnicas cirúrgicas para SQTl têm evoluído substancialmente nas últimas três décadas. O advento recente da simpatectomia por toracoscopia vídeo-assistida reduziu significativamente a complexidade da DCSE e encurtou a estadia hospitalar após a cirurgia (10). Todavia, estudos clínicos de grande escala são necessários para avaliação do efeito em longo prazo da DCSE na morte súbita de pacientes com SQTl congênito.

### **Patogênese das arritmias ventriculares na SQTl**

Os principais sintomas clínicos da SQTl, pré-síncope ou síncope, são devidos principalmente a taquicardia ventricular polimórfica (Torsades de Points, TdP) ou fibrilação ventricular. Acredita-se que a disfunção dos canais de potássio, sódio, ou cálcio na membrana das células ventriculares causa o prolongamento não homogêneo da repolarização ventricular e aumento da dispersão da repolarização (12). A dispersão da repolarização aumentada é responsável pela formação do movimento circular ou de reentrada, mecanismo mais comum da TdP na SQTl (13). A SQTl também gera pós despolarizações precoces que disparam batimentos ectópicos ventriculares e iniciam a TdP num coração com a repolarização heterogênea (13).

A atividade simpática tem um papel fundamental no desenvolvimento de arritmias e de episódios de síncope nos pacientes com SQTl. Síncope e pré-síncope geralmente são desencadeadas pela ativação simpática, como susto, medo ou exercício físico (2-3). Além do mais, a terapia anti-adrenérgica com betabloqueadores reduz e previne eventos cardíacos, incluindo TdP, ressaltando a importância da inervação simpática (6, 7).

### **DSCE no tratamento da SQTl resistente a betabloqueadores.**

Os betabloqueadores têm sido a principal terapia para SQTl congênita por mais de duas décadas, prevenindo ou diminuindo o risco de arritmias ventriculares e de episódios de síncope. Num estudo em 869 pacientes com SQTl, e tratados com betabloqueadores, os eventos cardíacos em probands e familiares afetados ocorreram em mais da metade durante um período de 5 anos (6). Contudo, 32% dos pacientes mantiveram pelo menos um evento cardíaco e 14% apresentaram outro episódio de parada cardíaca (abortada ou fatal) durante os 5 anos do uso de betabloqueadores (6). Obviamente existe a necessidade de explorar terapias anti-adrenérgicas alternativas nestes pacientes que falharam com betabloqueadores.

A remoção cirúrgica da inervação simpática nos pacientes com SQTl interrompe o deflagrador da TdP ou fibrilação ventricular e modifica o substrato arritmogênico na SQTl (3, 4). Estudos prévios

em animais demonstraram que a gangliectomia esquerda aumenta o limiar para fibrilação ventricular e prolonga os períodos refratários efetivos (14, 15). Em humanos, a simpatectomia esquerda normaliza o intervalo QT prolongado, reduz a dispersão do QT e diminui a probabilidade de arritmias malignas (8). DSCE reduz a liberação de noradrenalina a nível ventricular e diminui o risco de pós despolarizações precoces e os mecanismos de reentrada da TdP (3, 4).

### **Técnicas Cirúrgicas para DSCE**

A técnica inicial, gangliectomia esquerda, envolvia a ablação do gânglio estrelado esquerdo. A síndrome de Horner era frequentemente produzida devido à interrupção das fibras nervosas direcionadas para região ocular via porção superior do gânglio estrelado (8, 9, 16). A gangliectomia produz somente uma denervação limitada em humanos e não oferece prevenção adequada dos eventos cardíacos (11, 16). Um procedimento aperfeiçoado, a simpatectomia cervico-torácica esquerda, é constituído pela gangliectomia total esquerda e remoção dos 4 ou 5 gânglios torácicos esquerdos. Este procedimento permite uma denervação cardíaca simpática adequada, mas também está associado com a síndrome de Horner (8, 9, 16).

Um advento recente da cirurgia de simpatectomia cardíaca é a simpatectomia torácica esquerda alta (STEA). Com STEA, são removidos a porção inferior do gânglio estrelado e os 4 ou 5 gânglios torácicos esquerdos (9, 11). Este procedimento produz uma denervação simpática adequada e uma incidência baixa de síndrome de Horner, isto porque as fibras oculares são poupadas **spared** (9). Por estas razões, STEA tem se tornado uma opção popular para a DSCE.

A maior desvantagem das técnicas acima é que o procedimento cirúrgico pode ser longo e os pacientes permanecerem internados por vários dias após a cirurgia. Recentemente, a simpatectomia por toracoscopia guiada por vídeo foi desenvolvida para tratar pacientes com SQTl resistentes a medicação (10). Sob anestesia geral, são realizadas duas pequenas incisões no 3º e 5º espaços intercostais na linha axilar média esquerda para o acesso a cavidade pleural. A cadeia simpática torácica esquerda é identificada e ressecada de T1 a T5. O terço inferior do gânglio estrelado esquerdo também é removido. Este procedimento requer somente quinze minutos e não está associado a maiores complicações (10). Os pacientes podem ter alta 2-3 dias após o procedimento (10).

### **Efeitos da DSCE no manejo da SQTl**

Até o momento não existem estudos clínicos randomizados, controlados, para avaliar sistematicamente o efeito terapêutico a longo prazo da DSCE na SQTL. Nosso conhecimento atual sobre DCSE é baseado principalmente em pequenas observações clínicas de vários grupos de cardiologistas ao redor do mundo (9-11). O efeito da DSCE no intervalo QT ou no QTc varia de paciente para paciente. Um terço dos pacientes não apresentará redução significativa do intervalo QT após a cirurgia. Em outros, existe somente uma pequena redução no QTc, mas há melhora importante dos sintomas clínicos (10, 17). Entretanto, para aqueles que têm encurtamento do QTc, a média do decréscimo do QTc é de 30-40ms (11, 17). Os pacientes que mantêm QTC acima de 500ms 6 meses após a cirurgia são de alto risco para eventos cardíacos subsequentes e o implante do CDI deve ser considerado (11).

Uma revisão recente de 147 pacientes que foram submetidos a DSCE mostrou uma redução significativa dos eventos cardíacos sérios, tais como síncope e parada cardíaca (11). Após a DSCE, o risco de parada cardíaca abortada e morte cardíaca súbita em 5 anos é de 8% e 3% respectivamente. A sobrevivência em 5 anos é de aproximadamente 97% (11). Estes resultados sugerem que a DSCE melhora os desfechos clínicos nos pacientes que não respondem a dose plena dos betabloqueadores.

É de interesse notar que a frequência cardíaca, função ventricular esquerda e tolerância ao exercício permanecem sem mudanças após a DSCE (17). Isto pode se dever ao fato de que a inervação simpática cardíaca é interrompida pela cirurgia, mas a produção sistemática de catecolaminas não é afetada, o que mantém a função e a frequência cardíacas normais.

### **DSCE e CDIs**

O uso de CDIs na SQTL tem aumentado substancialmente nos últimos anos. Os CDIs são capazes de terminar efetivamente a TdP ou Fibrilação ventricular e prevenir morte súbita (2, 3) nos pacientes com SQTL. Contudo, é importante perceber que os CDIs não previnem a ocorrência de arritmias ventriculares com risco de vida. Além disso, os CDIs são relativamente caros nos países em desenvolvimento e sua utilização em pacientes com SQTL ainda é incomum (7). Muitos pacientes com CDI também necessitam de terapia anti-adrenérgica, como betabloqueadores, para suprimir a arritmia e reduzir o número de choques do CDI (2, 3). Dados recentes mostram que os pacientes que receberam CDI, DSCE reduziram a média de choques em até 95% (11). Logo, DSCE e CDI podem ser utilizados como complementares para prevenir morte súbita, prolongando o tempo de

vida dos dispositivos e melhorando a qualidade de vida através da redução do número de choques pelo CDI (11).

### **Conclusões**

DSCE é uma terapia anti-adrenérgica efetiva para os pacientes com SQTL congênita resistentes a drogas. A DSCE reduz significativamente a frequência tanto de síncope como de parada cardíaca, melhorando a sobrevida em 5 anos nos pacientes que não tiveram sucesso com a terapia somente com betabloqueadores. A Simpatectomia por toracoscopia guiada por vídeo simplificou o procedimento de DSCE o que melhorou a aceitação do procedimento pelos pacientes e seus médicos. DSCE parece ter vantagens principalmente nos países onde os CDIs não estão disponíveis ou não são financeiramente disponibilizados. O CDI permanece o meio mais efetivo de prevenção de morte cardíaca súbita nos pacientes com SQTL. Quando utilizado em combinação com DSCE, o CDI acrescenta melhora na sobrevida e qualidade de vida nos pacientes resistentes a medicações.

## Referências

1. Jervell A, Lang-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT-interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
2. Wang LX. Congenital long QT syndrome: 50 years of electrophysiological research from cell to bedside. *Acta Cardiol* 2003; 58:133-8.
3. Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67:347-56.
4. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:89-95.
5. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339:960-965.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000; 101:616-623.
7. Li C, Hu D, Qin X, et al. Clinical features and management of congenital long QT syndrome: a report on 54 patients from a national registry. *Heart Vessel* 2004; 19:38-42.
8. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285:903-904.
9. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome: A worldwide report. *Circulation* 1991; 84:503-511.
10. Li J, Wang LX, Wang J. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:870-873.
11. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004; 109:1826-1833.
12. El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996; 79:474-492.
13. El-Sherif N. Mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: On hermeneutic. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:973-976.
14. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37:1034-1040.

15. Schwartz PJ, Verrier RL, Lown B. Effects of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness. *Circ Res* 1977; 40:536-540.
16. Wang LX. Role of left cardiac sympathetic denervation in the management of congenital long QT syndrome. *J Postgrad Med* 2003; 49:179-181.
17. Li C, Hu D, Shang L, et al. Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. *Heart Vessel* 2005; 20:137-141.