



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Silvia Helena Cardoso Boghossian

**Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da
curva de aprendizado do método**

Rio de Janeiro

2020

Silvia Helena Cardoso Boghossian

**Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da curva de
aprendizado do método**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Corrêa Barbosa

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

B674 Boghossian, Silvia Helena Cardoso.

Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da curva de aprendizado do método / Silvia Helena Cardoso Boghossian. – 2020.

99 f.

Orientador: Ricardo Mourilhe Rocha

Coorientador: Eduardo Corrêa Barbosa

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Fibrilação Atrial. 2. Criocirurgia. 3. Veias Pulmonares. 4. Curva de Aprendizado. I. Rocha, Ricardo Mourilhe. II. Barbosa, Eduardo Corrêa. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12-008.313

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Silvia Helena Cardoso Boghossian

**Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da curva de
aprendizado do método**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de novembro de 2020.

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Corrêa Barbosa
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Roberto Esporcatte
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca
Universidade do Estado de São Paulo

Prof. Dr. Leandro Zimmerman
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Zaven e Ana Amélia, meus maiores exemplos

Ao meu marido José Luis, pela paciência e parceria.

Aos meus filhos Eduardo e Ana Carolina, “razão da minha vida”, meu Amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha, pelos ensinamentos, pela dedicação, precisão em estar presente sempre que necessário, pela tranquilidade com que me guiou durante essa longa jornada e, acima de tudo, por sua amizade. Sem seu incentivo e perseverança, este trabalho não teria sido realizado.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Eduardo Corrêa Barbosa, grande exemplo em minha carreira. Meu amigo e meu parceiro não apenas nesta jornada, mas em toda minha carreira.

A minha fiel amiga Profa. Dra. Marcia Bueno Castier, por dividir comigo os projetos de uma vida inteira e pelo incentivo durante este projeto.

A minha amiga Dra. Olga Ferreira de Souza pela fidelidade e ajuda incondicional, sempre.

Aos meus amigos queridos Prof. Dr. Maurício Scanavacca e Profa. Dra. Denise Hashul, pela amizade, incentivo, apoio e orientação na realização deste projeto.

A Dra Lillian Caristiato, pela amizade e incentivo de sempre.

A Dra. Mônica Alcântara, Dr. Alex, pela amizade e pela colaboração ao realizar e compartilhar todos os ecocardiogramas do estudo.

Ao Dr. Paulo Benchimol Barbosa, pela dedicação e paciência para realizar análise estatística do projeto.

Aos amigos de todas as horas, Prof. Dr. Amélio Godoy Mattos e Dra. Marina Mattos, pela amizade, apoio e incentivo nos diversos momentos dessa trajetória.

Ao Prof. Dr. Roberto Esporcatte, pelos anos de amizade e apoio: OBRIGADA

Aos meus Amigos e parceiros da Ritmograph, Dr. Marcio Luis Alves Fagundes, Dr. Lucas de Assis de Moura Rangel, Dr. Rodrigo Fagundes e Dr. Rodrigo Minatti Barbosa, pela parceria e amizade. Sem vocês este projeto não poderia ser realizado.

Aos meus amigos e parceiros de trabalho Dr. Celso Musa e Dr. Gustavo Duque, pelo apoio e incentivo.

A todos os colegas do serviço de ecocardiografia e da Unidade cardio intensiva do Hospital Vitória e Samaritano-Barra, pelo apoio dado a realização deste projeto.

Meu agradecimento especial ao Prof. Dr. Ivan Gonçalves Maia, que me iniciou no caminho da arritmologia e eletrofisiologia e muito me ensinou ao longo da minha

formação. Pessoa carismática, sensível, versátil e inteligente que brindou a todos nós cardiologistas com a sua presença enquanto esteve entre nós.

Aos meus filhos Eduardo e Ana Carolina, não apenas por seu amor, mas também pela ajuda na versão deste trabalho.

À minha inquestionavelmente maravilhosa família, sempre unida, minha base sólida. Por estar sempre ao meu lado, por nunca me deixar desistir.

Senhor, dai-me força para mudar o que pode ser mudado...

Resignação para aceitar o que não pode ser mudado...

E sabedoria para distinguir uma coisa da outra.

São Francisco de Assis

RESUMO

BOGHOSSIAN, Silvia Helena Cardoso. **Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da curva de aprendizado do método.** 2020. 99 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O isolamento elétrico das veias pulmonares é reconhecidamente base fundamental para o tratamento não farmacológico da fibrilação atrial (FA) e, portanto, tem sido recomendado como passo inicial, na ablação de FA em todas as diretrizes. A técnica com balão de crioenergia, embora amplamente utilizada na América do Norte e Europa, ainda se encontra em fase inicial em muitos países em desenvolvimento, como o Brasil. Os objetivos de nossos estudos foram avaliar o sucesso e a segurança da técnica de crioablação em nosso serviço, em pacientes com FA paroxística e persistente e a curva de aprendizado com esta nova tecnologia. No primeiro estudo, cento e oito pacientes consecutivos com FA sintomática e refratária ao tratamento farmacológico foram submetidos à crioablação para isolamento das veias pulmonares. Os pacientes foram separados em dois grupos, de acordo com a classificação convencional da FA: paroxística (duração de até sete dias); e persistente (FA por mais de sete dias). Dados de recorrência e segurança do procedimento foram analisados respectivamente como desfechos primário e secundário. Considerando a evolução após os 3 meses iniciais, foram observadas 21 recorrências (19,4%) em período de um ano de seguimento. As taxas de sobrevivência livre de recorrência nos grupos paroxístico e persistente foram de 89,2% e 67,4%, respectivamente. O tempo médio do procedimento foi de $96,5 \pm 29,3$ minutos e o tempo médio de fluoroscopia foi de $29,6 \pm 11,1$ minutos. Foram observadas cinco (4,6%) complicações, nenhuma fatal. O nível de significância adotado foi de 5%. O estudo apresentou resultados semelhantes a outros na literatura e concluiu que a crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares é um método seguro e eficaz para tratamento da FA. Em nosso segundo estudo, avaliamos a diferença dos resultados do procedimento, em função da curva de aprendizado da equipe. Para esta análise, os pacientes foram divididos em quartis de acordo com a ordem cronológica de realização dos procedimentos, sendo o quartil um o mais remoto e o quartil quatro o mais recente. A distribuição das variáveis idade, aumento de AE, CHA2DS2VASc, classificação da FA e taxa de recorrência no Blanking foram semelhantes entre os quartis e não apresentaram diferença estatística significativa. Observamos uma diminuição progressiva da taxa de recorrência até um ano, uma diminuição progressiva das variáveis tempo de fluoroscopia e tempo de AE e um aumento progressivo da proporção de pacientes que atingiram critérios estabelecidos de eficácia da lesão tecidual (tempo para isolamento da veia menor 40 segundos e temperatura mínima de resfriamento menor que -40°C). Em nosso segundo estudo a análise evolutiva das variáveis em função das datas dos procedimentos sugeriu uma estabilização da curva de aprendizado a partir de 100 procedimentos realizados.

Palavras-chave: Fibrilação atrial. Ablação. Crioablação. Isolamento de veias pulmonares. Curva de aprendizado.

ABSTRACT

BOGHOSIAN, Silvia Helena Cardoso. **Cryoablation for atrial fibrillation: efficacy, safety and learning curve.** 2020. 99 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

The electrical isolation of the pulmonary veins is recognized as a fundamental basis for the non-pharmacological treatment of atrial fibrillation (AF) and, therefore, has been recommended as an initial step in the ablation of AF in all guidelines. The cryo-energy balloon technique, although widely used in North America and Europe, is still at an early stage in many developing countries, such as Brazil. The objectives of our studies were to evaluate the success and safety of the cryoablation technique in our service, in patients with paroxysmal and persistent AF and the learning curve with this new technology. In the first study, one hundred and eight consecutive patients with symptomatic AF and refractory to pharmacological treatment, underwent cryoablation to isolate the pulmonary veins. The patients were separated into two groups, according to the conventional classification of AF: paroxysmal (lasting up to seven days); and persistent (AF for more than seven days). Procedure recurrence and safety data were analyzed as primary and secondary outcomes, respectively. Considering the evolution after the initial 3 months, 21 recurrences (19.4%) were observed in a period of one year of follow-up. The recurrence-free survival rates in the paroxysmal and persistent groups were 89.2% and 67.4% respectively. The mean procedure time was 96.5 ± 29.3 minutes and the mean fluoroscopy time was 29.6 ± 11.1 minutes. Five (4.6%) complications were observed, none of which were fatal. The level of significance adopted was 5%. The study showed results similar to others in the literature and concluded that cryoablation for electrical isolation of pulmonary veins is a safe and effective method for treating AF. In our second study, we evaluated the difference in the results of the procedure, depending on the team's learning curve. For this analysis, patients were divided into quartiles according to the chronological order of the procedures, with quartile one being the most remote and quartile four being the most recent. The distribution of the variables age, increase in AE, CHA2DS2VASc, classification of AF and recurrence rate in Blanking were similar between the quartiles and did not present a statistically significant difference. We observed a progressive decrease in the recurrence rate up to one year, a progressive decrease in the variables fluoroscopy time and AE time, and a progressive increase in the proportion of patients who reached established criteria for tissue injury efficacy (time for vein isolation less than 40 seconds and minimum cooling temperature below -40°C). In our second study, the evolutionary analysis of variables according to the dates of the procedures suggested a stabilization of the learning curve based on 100 procedures performed.

Keywords: Atrial fibrillation. Ablation. Cryoablation. Pulmonary vein isolation. Learning curve.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Antiarrítmico
AAE	Auriculeta esquerda
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AV	Atrioventricular
AVE	Acidente vascular encefálico
CB	Criobalão
CB-1	Criobalão de 1ª geração
CB-2	Criobalão de 2ª geração
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ETE	Ecocardiograma transesofágico
EUA	Estados Unidos da América do Norte
EVP	Estenose de veia pulmonar
FA	Fibrilação atrial
FAE	Fístula átrio-esofágica
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
HA	Hipertensão arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
INR	<i>Internacional normalized ratio</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PNF	Paralisia de nervo frênico
PRE	Período refratário efetivo
QRS	Despolarização ventricular ao ECG
QT	Intervalo do início da onda Q ao final da onda T
Rec P	Recidiva precoce

Rec T	Recidiva Tardia
RF	Radiofrequência
VP	Veias Pulmonares
VPSE	Veia pulmonar superior esquerda
VPIE	Veia pulmonar Inferior esquerda
VPSD	Veia pulmonar superior direita
VPID	Veia pulmonar inferior direita
VEd	Ventrículo esquerdo diastólico
VEs	Ventrículo esquerdo sistólico

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	16
1.1	Objetivo do 1º estudo	16
1.2	Objetivo do 2º estudo	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
3	MÉTODOS	47
3.1	População do estudo	47
3.2	Protocolo pré-ablação	47
3.3	Ablação	47
3.4	Protocolo pós-ablação	48
3.5	Seguimento	48
3.6	Critérios de inclusão	49
3.7	Critérios de exclusão	49
3.8	Análises estatísticas	49
4	PUBLICAÇÕES	51
4.1	Artigo publicado - Experiência de um Centro Brasileiro com Crioablação para Isolamento Elétrico das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística e Persistente - Resultados Preliminares no Brasil.	51
4.2	Artigo submetido - Importância da curva de aprendizado na crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares na fibrilação atrial paroxística e persistente	58
5	DISCUSSÃO	67
	CONCLUSÕES	72
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXO A - Parecer da comissão Nacional de Ética em Pesquisa	85
	ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE	86
	ANEXO C - Termo de consentimento Livre e Esclarecido	92
	ANEXO D - Comprovação de submissão do 2º artigo científico	94
	ANEXO E - Planilha de Dados	95

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais frequente na prática médica, caracterizando-se por um ritmo atrial irregular e rápido com condução variável aos ventrículos. O nódulo atrioventricular (AV) funciona como um filtro que não permite que as frequências atriais elevadas cheguem aos ventrículos. A irregularidade da condução de estímulos que chegam ao nódulo AV e a capacidade de exercer essa filtragem explicam o caráter irregular da arritmia. A frequência cardíaca (FC) elevada e a irregularidade do ritmo cardíaco são responsáveis pelos sintomas referidos pelos pacientes na vigência de FA. Ocorre nesses casos uma redução da diástole cardíaca, menor enchimento ventricular, com redução do débito cardíaco. Toda essa mecânica alterada gera estase sanguínea nos átrios que favorece a formação de trombos e, consequentemente, fenômenos tromboembólicos.

Um outro aspecto interessante é que a ocorrência de FA aumenta com a idade e com a presença de patologias como: hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), cardiopatias e valvulopatias. Dados obtidos do estudo Framingham¹ relacionaram a presença de FA com a maior ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), de insuficiência cardíaca e mortalidade total, sendo esta o dobro quando se compara com a dos pacientes em ritmo sinusal.

A FA é uma arritmia que causa sintomas de graus variados, está relacionada a doenças que aumentam a sua prevalência, propiciam a formação de trombos nos átrios, aumentando sobremaneira a morbidade e mortalidade.

O tratamento que vinha sendo utilizado nas últimas décadas era voltado para o alívio dos sintomas através do uso de fármacos com ação no nódulo AV, prevenção de recorrência com fármacos antiarrítmicos, prevenção de fenômenos tromboembólicos com a utilização de anticoagulantes.²

Estudos de prevalência¹ já demonstraram que a FA não é uma condição benigna e que a reversão e a manutenção em ritmo sinusal reduzem não só a morbidade por melhora do estado hemodinâmico, como também o risco de complicações tromboembólicas, em especial o AVE.

A terapêutica farmacológica para a prevenção de recorrências tem eficácia limitada em torno de 50% a 60% dos casos, sendo também uma fonte de efeitos colaterais e de pró-arritmia. Esta é causada principalmente por fármacos que atuam na fase 0 e fase 3 do potencial de ação, como a quinidina, procainamida, propafenona,

sotalol e amiodarona. Essa adversidade no tratamento, aliada ao envelhecimento da população, ao aumento da prevalência de cardiopatias geradas pelo avanço da medicina e aos custos elevados no tratamento, têm estimulado nos últimos anos inúmeras pesquisas na busca de opções terapêuticas mais eficazes.

A ablação por cateter da FA é um procedimento invasivo, inicialmente descrito por Haïssaguere,³ e atualmente é uma terapia bem estabelecida no tratamento de fibrilação atrial sintomática e refratária ao tratamento farmacológico⁴. A fibrilação atrial se origina a partir de um foco ectópico nas veias pulmonares em aproximadamente 90% dos casos. O objetivo primário da técnica de ablação é o isolamento elétrico das veias pulmonares. A técnica tradicional para se alcançar o isolamento elétrico das veias é a aplicação de energia de radiofrequência (RF) ponto a ponto, utilizando um cateter irrigado. Esta técnica, embora apresente resultados satisfatórios, é complexa, demorada⁵ e apresenta um risco de complicações relatado em torno de 6%, entre elas, um risco de estenose pulmonar em torno de 1,3%.⁶

O sucesso dessa terapia varia de acordo com a população selecionada, a presença de cardiopatia, o tipo de FA (paroxística, persistente ou permanente), a abordagem técnica utilizada e a experiência do eletrofisiologista que está realizando o procedimento. Em relação à escolha da população, os estudos que apresentaram melhores resultados foram aqueles realizados em pacientes com FA paroxística e sem doença cardíaca estrutural. Nos portadores de cardiopatias e de FA persistente ou persistente de longa duração, os índices de sucesso são menores. Isto se deve, principalmente, ao processo de remodelamento estrutural já estabelecido, com áreas de fibrose nos átrios muito aumentados comprometendo os resultados. Portanto, são menores as chances de reversão do processo de remodelamento e, conseqüentemente, mais difícil o controle da arritmia.

A disparidade de resultados encontrados na literatura tem suscitado o aprimoramento dessas técnicas de ablação.

A busca por melhorar, cada vez mais, o perfil de segurança, levou à experimentação de outras formas de energias já aplicadas em outras áreas médicas.

A utilização do congelamento já era bem estabelecida, principalmente nos procedimentos oncológicos, quando teve o seu início no tratamento das arritmias cardíacas durante a década de 1970. Inicialmente, foi utilizada em ablações do nó atrioventricular, depois foi testada a eficácia na TRN e WPW, até ser utilizada

amplamente no isolamento das veias pulmonares para tratamento da fibrilação atrial paroxística e persistente.

Biofísica e Mecanismo de Lesão

Quando a energia criotérmica é liberada pela ponta do cateter, ocorre uma redução da temperatura local que se expande radialmente formando, literalmente, uma bola de gelo. A temperatura é menor na interface com o eletrodo, aumentando progressivamente enquanto se afasta do local da aplicação, formando fases de temperaturas responsáveis por determinado tipo de alteração estrutural. Os mecanismos formadores da lesão são, principalmente: congelamento e descongelamento, hemorragia e inflamação, apoptose e fibrose.^{7: 8}

Na fase de hipotermia – até 0°C – ocorrem pequenas alterações estruturais e importante redução do metabolismo celular, devido à redução da atividade dos canais iônicos e à acidose intracelular. Essas alterações metabólicas são reversíveis e comprometem as funções eletrofisiológicas, permitindo a realização do “*cryomapping*”, quando ocorre o desfecho eletrofisiológico sem a formação da lesão definitiva. Esta técnica tem grande valor na ablação das vias acessórias para-hisianas quando, antes de se formar a lesão definitiva, é possível avaliar o local exato, que mostrará a perda da condutividade pela via acessória e a preservação da condução atrioventricular.

Quando a temperatura ultrapassa o ponto de congelamento, inicia-se a formação de cristais de gelo no meio extracelular, e posteriormente, no meio intracelular. Os cristais causam diretamente um trauma mecânico nas estruturas celulares, mas parece que o mecanismo principal são alterações causadas no equilíbrio osmótico, gerando inatividade permanente de enzimas e nos componentes lipoproteicos da membrana celular.

Após a fase de congelamento, ocorre o descongelamento, quando o aumento da temperatura promove a fusão dos cristais de gelo, acentuando os efeitos osmóticos lesivos às estruturas intracelulares. Além deste efeito, o aquecimento leva à vasodilatação, que acompanhada do aumento da permeabilidade vascular e edema tecidual, leva o tecido a um estado pró-inflamatório e hemorrágico com aumento da agregação plaquetária e formação de microtrombos, culminando no achado histopatológico chamado de necrose de coagulação. Essa atividade inflamatória tem

a importância de estender a lesão radialmente além dos limites onde os cristais de gelo foram formados.

Na fase final, ocorre a inflamação reativa, que promove a maturação da lesão com a substituição do tecido original por tecido fibrótico. Em relação à radiofrequência, as lesões produzidas pela crioablação são mais delimitadas, tornando-se menos pró-arrítmicas por não produzir substrato para reentrada. Outras vantagens são a preservação do endotélio, diminuindo a chance de formação de trombos intracavitários, e a preservação da estrutura extracelular, reduzindo a deformidade anatômica e a chance de perfuração de cavidades.

Inicialmente, o isolamento das veias pulmonares para tratamento da fibrilação atrial foi realizado usando a técnica semelhante à da ablação por radiofrequência, ou seja, ponto-a-ponto. Como a aplicação focal efetiva demora em torno de 4 minutos, o tempo total do procedimento tornou-se inviável (maior que 7 horas), e, além disso, obteve resultados de eficácia muito inferior. Posteriormente, foi desenvolvido o cateter-balão de primeira geração, que promove uma aplicação simultânea em toda a circunferência do óstio da veia pulmonar. Além da redução do tempo de procedimento, a interrupção temporária do fluxo na veia pulmonar diminui o aquecimento do balão, permitindo formação de lesão mais extensa e conferindo maior taxa de sucesso. Identificando-se que uma possível limitação deste cateter seria o congelamento de apenas uma estreita faixa circular na superfície do balão, foi desenvolvida a segunda geração do cateter-balão, que permitia o congelamento em toda a sua superfície. Essa atual geração tornou o procedimento mais eficaz, quando comparado à geração anterior (84% vs 64%).⁹

Com a intenção de avaliar a eficácia e segurança da técnica de crioablação para tratamento da FA, o potencial preditivo pré-intervenção de variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais no desfecho clínico e a evolução cronológica da curva de aprendizado nessa experiência inicial de um centro brasileiro, foram realizados dois estudos com objetivos definidos.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo do 1º estudo:

Avaliar a eficácia e segurança da técnica de crioablação para tratamento da FA, determinar possíveis influências preditivas de variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais no desfecho clínico, e a reprodutibilidade dos resultados comparados à literatura.

1.2 Objetivo do 2º Estudo:

Determinar a curva de aprendizado nos resultados obtidos com o uso dessa nova tecnologia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A primeira descrição ou referência à fibrilação atrial (FA) foi feita na obra *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine* pelo imperador chinês e também médico, Huang Ti Nei Ching Su Wen.¹⁰

A partir do século XV, a FA começou a ser reconhecida cientificamente e com várias denominações (*delirium cordis*, *pulsus irregularis* perpétuos, “palpitações revoltosas”, etc.). Em 1628, Willian Harvey¹¹ fez a primeira descrição de “fibrilação das aurículas” em animais. Einthoven¹² publicou, em 1906, o primeiro registro eletrocardiográfico de um caso de *pulsus inaequalis et irregularis* que mostrava complexos QRS que ocorriam de forma irregular, entremeados com uma interferência elétrica. Em 1909, Lewis¹³ provou que as ondas eletrocardiográficas irregulares observadas na diástole só ocorriam na presença de fibrilação nas aurículas. À luz da eletrocardiografia atual, essas ondas irregulares são sinais de alta frequência que variam em amplitude e morfologia e representam as ondas “f” observadas no eletrocardiograma (ECG) basal de paciente em FA.

Epidemiologia e Etiologia:

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente e acomete aproximadamente 2,2 milhões de pessoas com idade média de 75 anos nos Estados Unidos da América e cerca de 4,5 milhões de pessoas na Europa¹⁴ e segundo Feinberg et al.,¹⁴ ocorre em 2,3% da população acima dos 40 anos, aumentando para 5,9% naqueles com idade superior a 65 anos. Aproximadamente 70% dos pacientes com FA têm entre 65 anos e 85 anos de idade. Acima de 75 anos, é mais prevalente no sexo feminino, acometendo cerca de 60%¹ dos indivíduos.

A incidência de FA eleva-se com o envelhecimento da população, numa projeção de 3,1 novos casos (entre os homens) e 1,9 (nas mulheres) a cada 1000 pessoas por ano na faixa etária de 55-64 anos; de 38 casos e 31,4 casos, para homens e mulheres, respectivamente, nas idades entre 85 anos e 94 anos.^{15, 16} Psaty et al.¹⁷ observaram que negros têm metade do risco de desenvolver FA em comparação com os brancos.

O avanço da medicina e o envelhecimento da população têm aumentado a prevalência da FA, sendo motivo de preocupação com os custos de saúde pública no Brasil e demais países.

A presença de fatores clínicos como idade avançada, HA, DM, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto agudo do miocárdio (IAM), valvopatia (reumática ou não) e cirurgia cardiotorácica estão associados à maior prevalência de FA.^{14, 18}

No estudo Framingham,¹ HA foi a condição clínica mais relacionada com ocorrência de FA, sendo 37% no sexo masculino e 50% no sexo feminino. A presença de hipertrofia ventricular esquerda no ECG ou no ecocardiograma tornava mais significativa essa associação.

Cardiopatias congênitas, síndromes restritivas e pericardite são também condições clínicas associadas à FA.¹⁹

FA pode ocorrer em até 29,4% dos indivíduos sem cardiopatia estrutural, conforme demonstrado no estudo ALFA.²⁰

Phillippe Coumel²¹ relatou as influências autonômicas sobre as taquiarritmias atriais, descrevendo dois padrões distintos de FA neurogênica (vagal e adrenérgica). Em corações normais existe predomínio da ação vagal, o que explicaria o padrão clínico das chamadas FA vago mediadas, que ocorrem, principalmente, em homens jovens. Os surtos são desencadeados em situações com predomínio do tônus parassimpático, como: durante o sono, em repouso e após as refeições. A FA mediada por influência adrenérgica é menos frequente, ocorrendo em momentos de estresse físico ou emocional. Pode também se manifestar em pacientes com corações estruturalmente normais, porém é mais comum nos cardiopatas. Ocasionalmente pode estar associada a doenças como o hipertireoidismo e o feocromocitoma. O recente conhecimento da interação e função dos genes tem permitido a pesquisa da origem de várias doenças, incluindo a FA. A grande prevalência de FA em indivíduos jovens e sem cardiopatia e a sua ocorrência em membros de uma mesma família suscitou a busca da origem genética dessa arritmia e dos determinantes moleculares. Essas pesquisas incluem estudos do perfil genético de pacientes com FA e da mudança na expressão de certos genes que causariam remodelamento elétrico e estrutural dos átrios.²²

Dois grandes estudos demonstraram as bases genéticas para a ocorrência de FA. Brugada et al.²³ identificaram um locus gênico (10q22-24) das formas familiares da doença, que possui um padrão de herança autossômica dominante nas famílias estudadas. Chen et al.²⁴ demonstraram uma mutação do gen KCNQ1 que codifica parte da subunidade alfa dos canais cardíacos de potássio, em três gerações de uma mesma família com FA sem doença cardíaca estrutural. Nesse trabalho, a análise da

sequência genética mostrou a substituição de um único nucleotídeo (glicina por serina) no códon 140, resultando em um efeito de “ganho de função” nas correntes de potássio I_{Ks}. Assim, segundo os autores, essa mutação (S140G) seria a responsável pelo desencadeamento e manutenção da FA por redução na duração do potencial de ação e do período refratário de miócitos atriais.

Classificação da FA:

Em 2003 foi publicado um Consenso²⁵ pelas Sociedades Europeia (The European Society of Cardiology) e Norte-americana (The North American Society of Pacing and Electrophysiology) com a finalidade de uniformizar a terminologia e classificação da FA. A classificação se baseou na duração e na forma como termina o episódio de FA. Esta classificação foi revisada e publicada também nas diretrizes norte americanas de 2014²⁶, na Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016²⁷ e na Diretriz da Sociedade Brasileira de cardiologia²⁸. Baseado na apresentação, duração e término dos episódios, a FA foi didaticamente classificada em cinco tipos:

FA de início recente: quando a fibrilação atrial foi pela primeira vez diagnosticada;

FA Paroxística: quando a duração do episódio é de até 7 dias, independente da forma de reversão;

FA Persistente: quando os episódios duram de 7 dias a um ano;

FA Persistente de longa duração: quando tem duração maior que uma ano;

FA Permanente: quando existe uma decisão conjunta entre médico e paciente de desistir de restaurar o ritmo sinusal.^{26, 27, 28}

Mecanismos envolvidos na Gênese da FA:

Vários estudos em modelos animais buscaram o entendimento dos mecanismos envolvidos na gênese da FA. Esses modelos foram desenvolvidos através de estimulação elétrica atrial rápida e prolongada, dilatação atrial ou regurgitação mitral ou o modelo de congestão da ICC. Um outro modelo animal que contribuiu muito para o conhecimento do papel do SNA foi desenvolvido através da estimulação vagal e de agonistas colinérgicos com o uso de metilcolina.²⁹

O trabalho de Wijffles et al.³⁰ utilizou estimulação elétrica atrial rápida (400bpm) por várias semanas, induzindo FA por períodos curtos. Esses episódios se prolongavam por períodos cada vez mais longos até que se tornavam permanentes. Nesse estudo ficou bem demonstrado que a própria arritmia poderia gerar FA de caráter sustentado (FA perpetua FA). Esse processo foi denominado de

remodelamento elétrico, caracterizado por um encurtamento da refratariedade atrial com perda da adaptação do período refratário efetivo (PRE) atrial a mudanças de FC e, assim, aumentando a vulnerabilidade atrial. O remodelamento elétrico acontece em humanos, porém o exato mecanismo ainda não está totalmente esclarecido. Alterações específicas dos canais iônicos de cálcio, com redução da corrente de influxo de cálcio tipo-L voltagem dependente (I_{CaL}), que contribui significativamente para a fase de platô do potencial de ação, podem explicar as anormalidades eletrofisiológicas no processo de remodelamento elétrico.^{31, 32} Essa corrente de cálcio é também fundamental para desencadear o acoplamento excitação-contração; portanto, sua atenuação contribui para a redução da contratilidade atrial.

As alterações fisiopatológicas que acontecem no átrio em consequência da FA são chamadas de remodelamento, e podem ser observadas do ponto de vista elétrico, anatômico e contrátil.³³

As alterações estruturais e eletrofisiológicas decorrentes dos surtos frequentes e cada vez mais prolongados da FA ocasionam um maior estiramento atrial com aumento da complacência e dos diâmetros atriais. A evolução desse processo reduz a produção da conexina 40, levando a uma menor velocidade de condução e ao estabelecimento de áreas de fibrose, mudando o substrato inicial que causou a FA.

A FA é uma doença progressiva, tendo início com a forma paroxística, evoluindo para a persistente e, por fim, a permanente. O fenômeno de remodelamento é responsável por essa evolução, ocasionando alterações estruturais (dilatação, fibrose, infiltração gordurosa, hipertrofia dos miócitos atriais, etc.) e bioquímicas (mudanças na distribuição, densidade e funcionamento de canais iônicos). O fenômeno de apoptose (morte celular programada) também já foi identificado em pequeno número de células de pacientes com FA permanente.³⁴

A reversão do processo de remodelamento pode ocorrer com o término da FA com reorganização espacial e temporal, porém na fase avançada com fibrose estabelecida não se observa mais a regressão desse fenômeno. A importância clínica deste conhecimento é que, para se ter sucesso na manutenção do ritmo sinusal, é necessário reversão da arritmia antes da instalação das alterações estruturais que geram fibrose.

A FA pode ser iniciada por um ou vários estímulos deflagradores, porém a sua manutenção depende do substrato no momento em que o estímulo ocorre. Os gatilhos da FA podem ser ectopias atriais isoladas ou repetitivas que se originam no tecido

atrial ou nas VP. Na presença de um substrato, de um ambiente autonômico alterado, esses gatilhos podem induzir FA ou gerar novos focos por atividade trigada.³⁵

A gênese da FA pode ser explicada por duas teorias baseadas em estudos experimentais: a teoria do mecanismo reentrante, que engloba um ou mais circuitos elétricos (múltiplas frente de ondas reentrantes) através de rotores no tecido atrial; e pela teoria focal, em que a arritmia seria desencadeada por descargas elétricas rápidas de um ou mais focos ativos no tecido atrial ou nas VP.

O padrão eletrocardiográfico de surtos de FA desencadeados por ectopias ou taquicardias atriais tem se mostrado de grande utilidade para a identificação do mecanismo focal responsável pela arritmia com origem desses focos, preferencialmente, nas VP.

Múltiplas frentes de onda reentrantes:

A primeira descrição da possibilidade de atividade elétrica reentrante foi descrita por Mayer,³⁶ em 1906. Em 1913, Mines,³⁷ utilizando essas informações conseguiu reproduzir reentrada atrial. Lewis³⁸ também aceitou a teoria reentrante e sugeriu que a FA fosse causada por um único circuito reentrante de duração variável. Em 1962, Moe et al.³⁹ relataram que múltiplas frentes de ondas reentrantes eram a expressão fisiopatológica de perpetuação da FA. Cerca de 20 anos depois, Allesie et al.,⁴⁰ através de mapas de alta densidade em modelos animais, confirmaram o modelo matemático proposto por Moe et al.³⁹ Eles concluíram que para sustentar a FA era necessária uma massa crítica de tecido atrial para suportar o número de quatro a cinco múltiplas ondas reentrantes.

Teoria dos Rotores:

Pesquisas recentes em modelos experimentais^{41,42} identificaram pequenos circuitos reentrantes, formando os chamados rotores (ondas espirais rotacionais com periodicidade temporal e organização espacial estáveis), principalmente na parede posterior do AE, como fontes genuínas de FA. O ritmo atrial fica mais lento e menos organizado com o aumento da distância a partir dos rotores, indicando perda da condução 1:1 para o átrio e gerando condução fibrilatória. Isso sugere que a atividade elétrica atrial esquerda seja a causa de FA. A ativação do átrio direito (AD) é mais lenta que a esquerda durante a FA. Segundo Mansour et al.,⁴³ esse fenômeno ocorre porque a propagação de impulsos da cavidade atrial esquerda para a direita encontra obstáculos anatômicos e eletrofisiológicos, criando um gradiente de frequência e favorecendo a propagação desorganizada das frentes de onda.

Focos nas Veias Pulmonares:

Os fascículos musculares das VP geram potenciais elétricos de alta frequência, atualmente denominados potenciais das VP. Caracterizam-se, segundo demonstraram Chen et al.,⁴⁴ por ativação atrial inicial rápida, curta duração (<50ms), amplitude >0,05mV e inscrição logo após o potencial atrial em ritmo sinusal ou durante estimulação atrial. Já foram detectados em até 4cm do óstio no interior das VP superiores e representam a ativação dos feixes musculares miocárdicos por impulsos provenientes do AE.⁴⁵

Em 1876, Brunton e Fayer (citados por Chen)⁴⁴ fizeram as primeiras inferências de que as VP seriam dotadas de atividade elétrica espontânea. Vinte anos depois, Engelmann (citado por Tieleman)⁴⁶ propôs que a FA poderia ter origem a partir de um foco atrial isolado, ativando o átrio com alta frequência. Moe e Abildskov⁴⁷ sugeriram que o foco de disparo atrial era importante para o desencadeamento da arritmia, mas não o suficiente para a sua perpetuação.

Nathan e Eliakim⁴⁸ demonstraram que as maiores extensões de feixes musculares para o interior das VP estão localizadas nas veias superiores esquerdas, seguidas, respectivamente, pela superior direita, inferior esquerda e inferior direita. Essa também foi a ordem decrescente do número de focos ectópicos mapeados no estudo pioneiro de Haïssaguerre et al.³⁵, com a observação de que tais focos poderiam desencadear FA espontânea.

Os focos nas VP nascem a partir dos feixes de tecido atrial que se estendem de dentro da veia para o AE. Embriologicamente, os primórdios das VP originavam-se nas células atriais e fundiam-se com os plexos venosos pulmonares, resultando uma composição mista do óstio das VP com a túnica média com células atriais e células musculares lisas.^{49,50} Ho et al.⁵¹ observaram que as camadas de miócitos são mais espessas na região justaostial, tornando-se progressivamente mais finas nas porções mais distais. Essa heterogeneidade estrutural acaba por propiciar a formação de zonas de condução lenta, facilitadoras de arritmias por reentrada, principalmente nas regiões de transição entre as fibras musculares orientadas longitudinalmente, localizadas mais externamente, próximas ao epicárdio.

Arora et al.⁵² estudaram as características eletrofisiológicas das VP usando mapeamento óptico de alta resolução em preparações de corações caninos. Nesse estudo, os autores constataram a presença de condução lenta na porção mais proximal das veias, importante dispersão da repolarização (mais longa no endocárdio)

e capacidade de, sob provas elétricas e farmacológicas, desencadear atividade ectópica focal e fenômeno de reentrada.

Análise do período refratário no interior das veias revelou que o período refratário efetivo (PRE) nas porções proximais das VP superiores era maior que nas porções distais.⁵³ Quando comparados os PRE das VP com os do AE em indivíduos com FA paroxística, Oral et al.⁵⁴ concluíram que os PRE venosos são menores que os atriais e também significativamente mais curtos do que em pessoas saudáveis. Há também evidências da presença de condução decremental nos fascículos musculares das VP de pacientes com FA. As correntes iônicas das VP em humanos ainda não foram descritas. Entretanto, os conhecimentos adquiridos com o estudo em cães mostram as diferenças nas densidades de canais entre AE e VP que poderiam explicar a menor duração do potencial de ação das VP.⁵⁵ Períodos prolongados de FA também poderiam alterar a expressão e função desses canais iônicos e colaborar para a perpetuação da arritmia, definindo o conceito de remodelamento iônico. Pesquisas com esse enfoque foram feitas por Chen et al.⁵⁶ em modelos caninos submetidos à estimulação atrial rápida e incessante. Eles demonstraram que as VP contêm miócitos com propriedades eletrofisiológicas distintas e que estas podem se modificar com a estimulação atrial rápida, acentuando suas características arritmogênicas.

Portanto, os mecanismos arritmogênicos das VP incluem aumento do automatismo, induzindo atividade deflagrada e múltiplos circuitos reentrantes. Devido à complexa arquitetura das VP, todo cuidado deve ser tomado ao se isolar o tecido das VP e da junção justaostial para evitar lesões no AE e estenoses de veias.

Outras estruturas venosas intratorácicas, tais como veia cava superior^{57,58} e inferior,⁵⁹ ligamento de Marshall⁶⁰ e seio coronariano⁶¹ também têm sido apontados, desde 1994, como sítios de focos ectópicos deflagradores de FA.

O estudo de Jais et al.⁶² demonstrou a relação causal entre focos ectópicos com alta frequência de disparo e o desencadeamento de FA em pacientes sem cardiopatia estrutural, reforçando o conceito de FA de origem focal e a possibilidade de controle da arritmia pela ablação por radiofrequência (RF) através do isolamento do foco ectópico.

Tratamento da FA:

O conhecimento adquirido através dos dados epidemiológicos pelo estudo de Framingham⁽¹⁾ e o seu profundo impacto na morbimortalidade da população têm sido

objeto de várias pesquisas clínicas na busca da melhor opção de tratamento para os pacientes com FA.

Durante décadas, até final dos anos 90, a opção terapêutica disponível e mais utilizada na reversão e prevenção de recorrências da FA eram os fármacos AA e a cardioversão elétrica. Em casos selecionados, como na doença do nódulo sinusal, o implante de marca-passo associado ao uso de fármacos AA se mostrava eficaz. O uso de anticoagulantes orais tem grande impacto na redução da morbimortalidade. Vários estudos já demonstraram que pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos devem permanecer anticoagulados independente do controle da arritmia.

O tratamento clínico com fármacos AA, demonstrado em vários estudos, tem sido pouco eficaz na manutenção do ritmo sinusal, com índice de recidiva da ordem de 50% a 60%.^{63, 64} O estudo AFFIRM comparou duas estratégias de tratamento de pacientes com FA, não sendo observada redução da morbimortalidade: a estratégia de controle da resposta ventricular sem reversão da FA, e a de controle do ritmo através da utilização de fármacos AA.⁶⁴ Algumas hipóteses foram discutidas a partir desse estudo, em que o benefício da manutenção do ritmo sinusal estaria neutralizado pelos efeitos secundários indesejados dos fármacos AA, como a pró-arritmia, ou pela exacerbação de sintomas anginosos e descompensação da ICC. A metodologia do estudo, em especial os critérios de seleção da população, que incluiu pacientes jovens com um único episódio de FA e pacientes com cardiopatia e FA refratária, certamente influenciaram esses resultados. Esse estudo, contudo, demonstrou maior morbidade e mortalidade nos pacientes que suspenderam o uso do anticoagulante oral, ressaltando a importância de manter os pacientes com fatores de risco, anticoagulados independente, do controle clínico da FA. O estudo AFFIRM não utilizou estratégias não farmacológicas para a manutenção do ritmo sinusal, como a ablação por cateter, portanto não é possível extrapolar seus resultados para a população geral.

O entendimento dos mecanismos envolvidos na gênese da FA, através da tecnologia de mapeamento atrial, bem como a pouca efetividade dos fármacos AA e a elevada prevalência da FA geraram pesquisas na busca de novas opções terapêuticas, como a ablação por cateter, para controle dessa arritmia.

A descoberta de que focos ectópicos situados no interior das VP poderiam deflagrar e perpetuar a FA inaugurou uma nova era no tratamento dessa arritmia.³⁵

O conhecimento dos mecanismos de ação que podem gerar a FA e a ineficácia do tratamento com fármacos AA suscitaram os primeiros estudos de ablação por cateter com RF para tratamento da FA.

Os trabalhos iniciais procuravam reproduzir a cirurgia de Cox-Maze através da confecção de lesões lineares transmuralis no epicárdio e/ou endocárdio atriais com o intuito de interromper o substrato atrial das múltiplas ondas reentrantes.

A experiência com a ablação linear evidenciou o papel do AE e principalmente das VP como áreas deflagradoras para a ocorrência de FA.⁶⁵

Jais et al.⁶² publicaram os primeiros resultados de sucesso de ablação com cateter utilizando RF para tratamento de FA através da eliminação dos focos ectópicos com alta frequência de disparo, localizados no interior das VP, em pacientes com FA paroxística refratária ao uso de fármacos AA. Após seguimento médio de oito meses, 62% dos pacientes estavam sem fármacos AA e sem FA. A técnica inicial consistia no mapeamento e na eliminação da atividade ectópica mais precoce no interior das VP; entretanto, essa tecnologia trazia alguns inconvenientes: necessidade da ocorrência espontânea das ectopias para localizar o foco deflagrador, indução de FA e de múltiplas cardioversões elétricas durante o procedimento, com elevado índice de recidiva pela emergência de focos quiescentes durante o mapeamento. Além das dificuldades metodológicas de mapeamento e de avaliação do momento de interrupção do procedimento, era alto o risco de complicações, como a estenose de VP. Nas séries iniciais algum grau de estenose de VP foi observado em 40% das veias abordadas, sendo esse o principal motivo para a modificação da técnica.⁶²

Chen et al.⁴⁴ divulgaram a sua experiência com o método, chamando atenção para as complicações observadas: estenoses focais e oligossintomáticas de VP, hemopericárdio e ataque isquêmico cerebral transitório.

A ablação por cateter com radiofrequência (RF) por abordagem segmentar, técnica desenvolvida por Haïssaguerre et al.,⁶⁵ ou por ablação circunferencial dos óstios das VP, por mapeamento eletroanatômico utilizada por Pappone et al.,^{66, 67} demonstraram resultados positivos em termos de morbimortalidade, qualidade de vida e superioridade na manutenção do ritmo sinusal, quando comparado ao tratamento farmacológico com AA.^{68, 69}

Baseados nos conhecimentos adquiridos com a nova técnica e as complicações inerentes ao procedimento, Haïssaguerre et al.⁷⁰ aprofundaram os estudos e apresentaram uma nova técnica via ablação por cateter para tratamento da FA:

aplicação de energia de RF na região ostial das VP, afastando-se o máximo possível dos óstios das veias e aplicando energia no tecido atrial esquerdo com a finalidade de minimizar os riscos de estenose venosa. A técnica consistia no isolamento das VP através do mapeamento dos potenciais elétricos registrados dentro das veias, observando-se o desaparecimento ou redução significativa desses potenciais, impedindo assim a propagação da ectopia para os átrios e o início da FA. Com a observação de que a extensão do miocárdio atrial para o interior das VP parece não envolver toda a circunferência do óstio, Haïssaguerre et al.⁽⁷⁰⁾ demonstraram que a identificação e a ablação de potenciais de VP com maior precocidade durante o mapeamento por cateter decapolar circular da sequência de ativação perimétrica eram suficientes para o isolamento elétrico da veia, limitando a aplicação a 40%-60% da desembocadura da mesma. Inicialmente, apenas as veias envolvidas na gênese da FA eram abordadas, porém os índices de recorrências permaneciam elevados. Por se tratar de uma técnica segura, estendeu-se o procedimento de isolamento para todas as quatro veias. Essa técnica podia ser utilizada naqueles pacientes que não apresentavam focos elétricos muito ativos e demonstrou ser amplamente eficaz para os casos de FA paroxística com taxas de sucesso de 80%.

Oral et al.⁷¹ utilizando a técnica de isolamento de três a quatro VP, obtiveram em cinco meses de observação um sucesso de 83% para os pacientes com FA paroxística e de apenas 22% para os portadores da forma persistente, sugerindo que na FA persistente já possa ter ocorrido os remodelamentos elétrico, contrátil e estrutural, não sendo eficaz, nesses casos, apenas o isolamento elétrico das veias pulmonares.

O conhecimento do potencial arritmogênico de todas as VP, bem como dos rotores que causam alterações eletrofisiológicas, favorecendo o desenvolvimento de FA, permitiu o surgimento de variações na técnica do isolamento elétrico, estendendo a ablação para a parede atrial. Duas tecnologias passaram a ser utilizadas: o mapeamento eletroanatômico utilizando o sistema CARTO e o mapeamento elétrico utilizando o cateter circular decapolar Lasso.

Explorando essa vertente, Pappone et al.^{67, 68} procuraram combinar a utilização do mapeamento eletroanatômico tridimensional (CARTO system, Biosense Webster) com as estratégias de lesões lineares contínuas para compartimentar o átrio e elaborar linhas em torno das VP, o que viria a se concretizar na técnica de ablação circunferencial.^{72,73} Nesse procedimento é feita a reconstrução anatômica tridimensional do endocárdio atrial esquerdo e das VP através de cateter mapeador

inserido por punção transeptal. Ao mesmo tempo em que faz a leitura de amplitude e a sequência temporal dos potenciais elétricos locais, são criados os mapas tridimensionais de ativação e voltagem em tempo real. As aplicações de RF obedecem estritamente ao critério anatômico de confecção de linhas por lesões focais contíguas com distância maior ou igual a 5mm do óstio das VP, circundando as veias isoladamente ou em bloco.⁶⁷ Um dos desafios desse método é assegurar a continuidade dessas linhas, uma vez que os gaps (feixes de miocárdio eletricamente preservados) podem ser arritmogênicos e desencadear outras arritmias como flutter atrial. Em pacientes com FA persistente e fatores de risco para recorrência (diâmetro do AE > 5,5cm, FE < 40%, cardiopatia estrutural associada e idade > 65 anos), Pappone et al.^{67, 68} preconizaram a confecção de linhas adicionais no teto do AE entre os pares de veias superiores e inferiores, e entre as inferiores e a VM. Utilizando esta abordagem, os autores relatam que, em 519 indivíduos submetidos à ablação circunferencial das VP, 80% dos pacientes não apresentaram recidiva em 29 meses de acompanhamento.⁶⁸ Essa incidência é três vezes menor quando comparada ao grupo submetido a tratamento clínico (com controle do ritmo com fármacos AA) no mesmo período. Nesta casuística não houve relato de estenose significativa de VP e não foram observadas complicações importantes, tais como óbito, AVE ou outros eventos tromboembólicos diretamente relacionados ao procedimento. Cinco pacientes necessitaram de pericardiocentese de urgência por tamponamento cardíaco.⁶⁸

A técnica de mapeamento elétrico é baseada no isolamento circunferencial das fibras musculares conectadas às VP e ao tecido atrial, prevenindo assim a saída das descargas elétricas oriundas das VP ao AE. Essa técnica utiliza um cateter decapolar circular (Lasso, Biosense Webster) ancorado no óstio da VP, através de fluoroscopia ou ultrassom intracardíaco. Os eletrodos captam os sinais das fibras musculares ao redor das veias, na parede atrial, sendo esses os pontos de ablação.^{74,75} As vantagens dessa técnica incluem: tempo de procedimento menor, realização da ablação em ritmo sinusal em áreas que mostram o potencial mais precoce das VP, monitorizando o potencial da VP durante aplicação de RF. Marrouche et al.⁷⁴ utilizaram essa técnica e compararam a eficácia com cateteres com diferentes dimensões distais dos eletrodos. A utilização do cateter com eletrodo distal medindo 8mm estava associada com maior eficácia do procedimento.

Scanavacca et al.⁷⁵ realizaram o isolamento elétrico de três a quatro VP em 49 pacientes com FA paroxística. Para mapeamento da junção do AE com as VP foi utilizado o cateter decapolar circular Lasso. Ao final do seguimento médio de 12±5 meses, 71% dos pacientes permaneciam em ritmo sinusal sem complicações de estenose de VP.

No ano de 2004, dois trabalhos demonstraram novas perspectivas para o tratamento da FA por ablação com RF: Nadmanee et al.⁷⁶ mostraram que eletrogramas atriais fragmentados e complexos, inicialmente descritos por Konings et al.⁷⁷ como regiões de condução lenta ou zonas críticas no circuito das ondas reentrantes da FA, representariam alvos ideais para a aplicação de RF e, assim, conversão imediata da FA em ritmo sinusal. Isto ocorreu em 95% dos casos em que utilizaram essa técnica. Em um ano de acompanhamento, 91% dos pacientes não apresentaram recorrência da arritmia.

Complicações:

A ablação por cateter para tratamento de FA é um procedimento complexo que envolve uma a duas punções transeptais e grande manipulação de cateter dentro do AE.

As complicações podem ser divididas em três categorias:

a) *Complicações inerentes ao procedimento invasivo:* sangramento, hematomas, complicações vasculares, perfuração cardíaca e tamponamento.

b) *Complicações por estar realizando ablação no AE:* lesão pela punção transeptal, infarto do miocárdio embólico, AVE, lesão do aparelho valvar mitral e perfuração do AE.

c) *Complicações referentes à técnica de ablação:* pericardite por injúria térmica, lesão do esôfago com formação de fistula atrioesofagiana, estenose de VP e surgimento de novas arritmias (taquicardia atrial ou *flutter* atrial decorrentes das cicatrizes geradas pelas ablações lineares.

A complicação mais grave com alta mortalidade é a ocorrência da fístula átrio-esofageana. Scanavacca et al.⁷⁸ foram os primeiros a relatar um caso de óbito por esta complicação, em paciente de 72 anos submetido à ablação circunferencial das VP com cateter com eletrodo distal de 8mm; em seguida, Pappone et al.⁷⁹ também relataram três casos de fístula átrio-esofageana.

Crioablação:

Na técnica convencional, o isolamento é realizado através de cauterização por radiofrequência, vários pontos ao redor das veias pulmonares com objetivo de criar uma barreira e impedir que estímulos oriundos destas veias cheguem ao átrio esquerdo, criando múltiplas frentes de onda que provocam uma desorganização elétrica nos átrios. Na Crioablação, o isolamento é feito através do resfriamento da área com temperaturas abaixo de -40°C .⁴

A Crioablação foi aprovada na Europa em 2006 e nos EUA em 2010, e desde então a tecnologia vem evoluindo até chegar à segunda e à terceira gerações do balão, atualmente em uso.⁸⁰

Em 2007 Lewalter e cols.⁸¹ apresentaram uma série de 10 pacientes nos quais utilizaram a primeira geração do balão de crioenergia (Artic Front Cryo Cath Technologies Inc) para isolamento elétrico das veias pulmonares. Em 2011, Defaye e cols.⁸² publicaram a experiência com a primeira geração do balão em 117 pacientes com FA paroxística e persistente. Os autores relataram 87% de sucesso no isolamento elétrico das veias com apenas uma aplicação de crio e, no seguimento de um ano, 69% dos pacientes com FA paroxística e 49% dos pacientes com FA persistente encontravam se em ritmo sinusal. A complicação mais frequente foi a paralisia transitória do nervo frênico, observada em 4 pacientes que obtiveram resolução espontânea do quadro em poucos minutos. Nesse estudo, os autores concluíram que esta nova tecnologia era viável, segura e eficaz comparada aos resultados já conhecidos da radiofrequência.

Metanálise publicada em 2011 no Heart Rhythm⁸³ demonstra um sucesso imediato de 98% e um sucesso em 12 meses de 73%, não havendo diferença na taxa de recorrência em 6 e 12 meses entre pacientes submetidos a crioablação e ablação por radiofrequência. Nesta metanálise, foi reportado 6,38% de paralisia do nervo frênico, 4,73% persistindo após o procedimento e 0,37% persistindo por um período maior que 1 ano. Estenose de veia pulmonar ocorreu em 0,9% e 0,17%, necessitando de intervenção.

Em 2013, Packer e cols.⁸⁴ publicaram o primeiro grande estudo norte americano – STOP AF Trial. Foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado, desenhado para testar a hipótese de superioridade da ablação com balão de crio, comparado ao uso de drogas AA, no tratamento da FA paroxística. Este estudo, realizado com a 1ª geração do balão, incluiu 245 pacientes randomizados 2:1 para

crio ablação (163 pacientes) ou drogas AA (82 pacientes). Entre as complicações observadas, a paralisia do nervo frênico foi observada em 22 pacientes (11,2%), mas foi reversível na maioria dos casos (19 pacientes). Nenhum caso de fístula átrio-esofágica foi observado, e as demais complicações tiveram índices semelhantes aos reportados com a ablação de radiofrequência. Os autores concluíram que a crioablação era uma alternativa segura e eficaz ao uso de drogas AA nesta população.

No mesmo ano, estudo prospectivo com 605 pacientes, avaliando os resultados a longo prazo do isolamento das veias pulmonares utilizando a primeira geração do balão de crioablação, foi publicado por Vogt e cols. no JACC,⁸⁵ e demonstrou 91% de sucesso no isolamento das veias, e em um seguimento maior do que 12 meses 451 pacientes (61%) permaneciam em ritmo sinusal e sem drogas antiarrítmicas. Este estudo concluiu que os resultados de crioablação com a primeira geração do balão foram similares aos resultados relatados com a ablação de radiofrequência.

A segunda geração do balão, aprovada pelo FDA nos Estados Unidos em 2012, apresenta um resfriamento mais uniforme e mais distal, ocupando toda a metade distal do balão “polo norte”. Estas mudanças permitiram realizar de lesões mais homogêneas e contíguas, e também atingir uma faixa mais extensa do antro das veias pulmonares.

Estudos realizados com a segunda geração do balão demonstram redução no tempo de procedimento, redução no tempo de fluoroscopia e melhora da eficácia do procedimento com redução do número e do tempo de aplicação para atingir o isolamento da veia.^{80,86} Estudos com *follow-up* de 12 meses após a ablação com a segunda geração do balão também demonstram maior taxa de sucesso, variando entre 80 e 84%.^{80,87}

Ciconte e cols.⁸⁸ realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia em um ano do tratamento da FA persistente com isolamento da veia pulmonar como procedimento índice usando o CB-2. Como desfecho primário, foi avaliado o desfecho de um único procedimento em um ano de acompanhamento. Os desfechos secundários incluíram potenciais preditores de recorrência de arritmia e complicações relacionadas ao procedimento. Todos os episódios documentados com duração maior que 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência de taquiarritmia atrial. No total, 63 pacientes consecutivos (45 do sexo masculino, média de idade de $62,7 \pm 9,7$ anos) foram incluídos. Um total de 247 veias pulmonares foram identificadas e isoladas com sucesso, com tempo médio de congelamento de $1,7 \pm 0,4$ minutos. Os

tempos de procedimento e de fluoroscopia foram de $87,1 \pm 38,2$ minutos e $14,9 \pm 6,1$ minutos, respectivamente.

Entre 26 pacientes (41,3%) com FA no início do procedimento, sete (26,9%) converteram para ritmo sinusal durante a ablação. Paralisia do nervo frênico ocorreu em quatro pacientes (6,3%). No acompanhamento de um ano, após um período de *blanking* de três meses, 38 pacientes (60,3%) apresentavam ritmo sinusal.

Devido às recorrências de taquiarritmias atriais, nove pacientes foram submetidos a um segundo procedimento de ablação por RF mostrando reconexão da veia pulmonar em quatro veias pulmonares do lado direito (44,4%) e três veias pulmonares do lado esquerdo (33,3%). A análise multivariada demonstrou que a duração da FA persistente ($p=0,01$) e recorrências durante o período de *blanking* ($p=0,04$) foram preditores independentes das recorrências taquiarritmias atriais. Os autores concluíram que, em um ano de acompanhamento, a ausência de taquiarritmias atriais após ablação como tratamento da FA persistente foi de 60% com CB-2. A paralisia do nervo frênico foi a complicação mais comum. A duração e a recorrência de FA persistente podem ser preditores da recorrência de arritmia.

Irfan e cols.⁸⁹ realizaram um estudo retrospectivo de centro único com o objetivo de avaliar o uso do CB-2 em pacientes com FA refratária ao tratamento farmacológico. Foram considerados elegíveis pacientes consecutivos com FA refratária a medicamentos que realizaram isolamento da veia pulmonar com CB-2 de junho de 2012 a dezembro de 2014 em um hospital na Bélgica. Todos os episódios documentados com mais de 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência de taquiarritmia atrial.

Um total de 393 pacientes (122 do sexo feminino, média de idade de $57,7 \pm 12,9$ anos) foram incluídos. Um total de 1.572 veias pulmonares foram identificadas e isoladas com sucesso, com um tempo médio de congelamento de $1,2 \pm 0,3$ minutos. A média dos tempos de procedimento e fluoroscopia foram de $87,1 \pm 38,2$ e $14,9 \pm 6,1$ minutos, respectivamente.

Durante uma média de acompanhamento de 12 meses, a ausência de casos de taquiarritmias atriais após um procedimento único foi alcançada em 85,8% dos pacientes com FA paroxística e em 61,3% dos pacientes com FA persistente. Foram observadas taxas de sucesso semelhantes entre as estratégias de congelamento bônus e de congelamento único (82,5 e 81,8%, respectivamente; $p=0,9$). A análise multivariada demonstrou que FA persistente ($p=0,04$) e recorrência durante o período

de *blanking* ($p < 0,0001$) foram preditores independentes de recorrências taquiarritmias atriais.

Os autores concluíram que a ausência de taquiarritmias atriais pode ser alcançada por 81,9% dos pacientes após um único procedimento de ablação com CB-2 em uma grande coorte. O congelamento bônus não influenciou o resultado clínico. FA persistente e recorrência de arritmia durante o período de *blanking* foram fortes preditores de recorrência de FA.

Koektuerk e cols.⁹⁰ publicaram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia em médio prazo do CB-2 em pacientes com FA persistente. Foram incluídos 100 pacientes com FA persistente sintomática (63 ± 10 anos, 80% do sexo masculino), apesar de tratamento com um ou mais medicamentos antiarrítmicos submetidos ao isolamento de veia pulmonar com CB-2. Todos os episódios documentados com mais de 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência.

No total, 393 veias pulmonares (7 pacientes com óstio comum) foram isoladas com sucesso. Os tempos médios de procedimento e fluoroscopia foram $96,2 \pm 21,3$ e $19,7 \pm 6,7$ minutos, respectivamente.

Paralisia do nervo frênico ocorreu em 3% (3/100) dos pacientes. Em uma média de acompanhamento de $10,6 \pm 6,3$ meses, 67% dos pacientes permaneciam em ritmo sinusal. A análise de regressão multivariada de risco proporcional de Cox mostrou que a recorrência precoce de FA (HR: 3,83, IC 95%: 1,91-7,68, $p < 0,001$) foi o único preditor independente para recorrência tardia da FA, além de outras variáveis clínicas e ecocardiográficas.

Os autores concluíram que o uso de CB-2 está associado com resultados favoráveis em pacientes com FA persistente. A recorrência de FA no período de *blanking* foi o único preditor de recorrência de FA em longo prazo.

Em 2016 Jiang e cols.⁹¹ publicaram revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do da segunda geração do balão de crio ablação (CB-2) em comparação com a RF para ablação no tratamento da FA paroxística. O desfecho primário incluiu a taxa de recorrência de taquiarritmia atrial, e os desfechos secundários incluíram tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia e complicações. Neste artigo, foram incluídos nove estudos observacionais (2.336 pacientes) com um período médio de acompanhamento de 8,8 a 16,8 meses. Para o desfecho primário, foi observada uma taxa de recorrência de taquiarritmia atrial

significativamente menor após um único procedimento no grupo CB-2 em comparação com o grupo RF (20,8 versus 29,8%; OR: 0,64; IC 95%: 0,45 a 0,92; Z = 2,44; p = 0,01).

Na análise de subgrupo, o uso de CB-2 reduziu significativamente a incidência de taquiarritmia atrial (22,0 versus 38,5%; OR: 0,46; IC 95%: 0,33 a 0,64; p<0,00001) em comparação com cateter de radiofrequência sem força de contato. No entanto, a diferença não foi significativa com CB-2 versus cateter com força de contato (18,3 versus 19,5%; OR: 0,92; IC 95%: 0,64 a 1,33, p= 0,65).

A taxa de complicações foi ligeiramente maior no grupo CB-2 versus o grupo RF, no entanto, não foi observada significância estatística (8,8 versus 4,4%; OR: 2,01; IC: 95%: 0,91 a 4,43; Z = 1,72; p=0,08). Quase todos os casos de paralisia do nervo frênico ocorreram no grupo CB-2, com exceção de um caso no grupo RF (6,6 versus 0,1%; OR: 17,35, IC 95%: 6,57 a 45,85, p <0,00001).

Os autores concluem que o CB-2 tende a ser mais eficaz em comparação com o cateter sem força de contato e pelo menos não-inferior ao cateter com força de contato, com menor tempo de procedimento e desfecho de segurança semelhante.

No mesmo ano, Liu e cols.⁹² publicaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança da ablação por CB e RF para o tratamento da FA.

Quarenta estudos foram incluídos na análise, totalizando 11.395 pacientes (4.535 no grupo CB e 6.860 no grupo RF). O período de acompanhamento variou de três meses a 25 meses. A análise agrupada demonstrou uma redução significativa no tempo de procedimento com a crioablação (diferenças médias padrão: = -0,39, IC 95%: -0,62 a -0,15; p <0,00001). Para os subgrupos, observou-se que tanto o balão de primeira geração (CB-1) quanto o CB-2 poderiam reduzir significativamente o tempo de procedimento (diferenças médias padrão: -0,38, IC 95%: -0,67 a -0,09; p <0,00001) e (diferenças médias padrão: -0,67, IC 95%: -1,15 a -0,18; p <0,00001), respectivamente.

No geral, o procedimento de CB foi associado com um menor risco de recorrência de FA (OR: 0,84; IC 95%: 0,73 a 0,96; I²= 54%, p =0,004). Também foi observada uma diferença nos subgrupos CB-2 versus cateter de RF com ponta irrigada (OR: 0,63; IC 95%: 0,48 a 0,83; I²= 70%, p= 0,03).

A análise agrupada de complicações maiores demonstrou uma redução no risco relativo de 28% no grupo CB em comparação com o grupo RF (razão de risco [RR]:

(RR = 0,72, IC 95%: 0,58 a 0,90; I^2 = 13%, p = 0,27). O CB-2 poderia reduzir significativamente a taxa de complicações sem lesão do nervo frênico (RR: 0,39; IC 95%: 0,24 a 0,64; I^2 = 9%, p = 0,36).

Entre os estudos incluídos, o tempo de fluoroscopia foi semelhante nos dois grupos (diferenças médias padrão: -0,15, IC 95%: -0,42 a 0,13; p < 0,00001). O CB-2 apresentou menor tempo de fluoroscopia (diferenças médias padrão: -0,76, IC 95%: -1,36 a -0,16; p < 0,00001).

Foi observada uma redução relativa no tempo de ablação no grupo CB-2 (diferenças médias padrão: -1,31, IC 95%: -1,49 a -1,13; I^2 = 25%, p = 0,25).

Entre as 11.092 veias pulmonares tratadas com ablação por CB, 98,3% obtiveram isolamento agudo da veia pulmonar em comparação com 18.428 veias pulmonares tratadas com ablação por RF, das quais 97,9% obtiveram isolamento agudo da veia pulmonar (RR: 1,00; IC 95%: 1,00 a 1,01; p = 0,02). Resultados semelhantes foram observados para CB-2 versus ablação por RF (RR: 1,00, IC 95%: 0,99 a 1,01; p < 0,00001).

O estudo demonstrou que, em comparação com a ablação por RF, a ablação por CB foi associada a uma menor recorrência de FA, menor tempo de procedimento e menor taxa de complicações maiores. Os pacientes que realizaram crioblação com CB-2 aparentaram receber um maior benefício clínico (tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia, tempo de ablação, recorrência de FA e menos complicações).

Ainda naquele mesmo ano, Kuck e cols.⁹³ publicaram o *Estudo FIRE AND ICE*. Foi um estudo multicêntrico, randomizado, de não-inferioridade, com cegamento na avaliação do desfecho, com o objetivo de comparar a performance da crioblação versus ablação por RF em uma ampla população de pacientes com FA paroxística.

Foram incluídos pacientes com FA paroxística sintomática refratária ao tratamento com antiarrítmicos de classe I ou III ou beta-bloqueadores.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para ablação com isolamento da veia pulmonar realizada com o uso de um criobalão (grupo criobalão) ou por RF (grupo RF). No grupo do criobalão, foram utilizados cateteres de 1ª e de 2ª gerações; e no grupo de RF foram utilizados cateteres com e sem força de contato (de acordo com cada centro).

O desfecho primário de eficácia em uma análise de tempo-evento foi a primeira falha clínica documentada, ocorrida após 90 dias – “*blanking period*” – do procedimento índice de ablação. Falha clínica foi definida como recorrência de FA

(com duração maior que 30 segundos), ocorrência de *flutter* atrial ou taquicardia atrial, uso de drogas antiarrítmicas ou ablação repetida. Os desfechos secundários incluíram morte por qualquer causa, morte por arritmia, duração total do procedimento, tempo total de fluoroscopia, e primeira hospitalização por causas cardiovasculares. A margem de não-inferioridade foi pré-especificada como razão de risco (RR) de 1,43. Para segurança, foi considerado o desfecho composto, que incluiu morte por qualquer causa, acidente vascular encefálico (AVE) ou isquemia transitória por qualquer causa, e eventos adversos sérios relacionados ao tratamento.

Um total de 769 pacientes foram incluídos no estudo. A população por intenção de tratar (ITT) modificada incluiu 750 pacientes que foram randomizados para um grupo de tratamento (376 no grupo RF e 374 no grupo criobalão) e receberam tratamento.

Na análise por ITT modificada, o desfecho primário ocorreu em 138 e 143 pacientes no grupo criobalão e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 34,6% e 35,9%, respectivamente, Hazard ratio [HR] 0,96; IC 95%: 0,76 a 1,22; $p < 0,001$ para não-inferioridade).

Na análise por protocolo, o desfecho primário de eficácia ocorreu em 118 e 131 pacientes nos grupos criobalão e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 31,9% e 35,0%, respectivamente; HR: 0,91; IC 95% 0,71 a 1,17; $p < 0,001$ para não-inferioridade).

Um teste de superioridade pré-especificado realizado para o desfecho primário de eficácia não indicou uma diferença significativa entre os grupos de tratamento ($p=0,74$). A análise de subgrupo pré-especificada do desfecho primário não revelou interações significativas. A comparação pré-especificada do desfecho primário entre os quatro tipos de cateter não revelou heterogeneidade significativa ($p=0,25$)

Foram observadas duas mortes no grupo criobalão, sendo uma no dia 366 por causa desconhecida, e uma no dia 95 associada com sepse e não relacionada a eventos cardiovasculares, segundo a autópsia. O tempo de procedimento total médio foi mais curto no grupo criobalão do que no grupo RF (124 vs. 141, $p < 0,001$), bem como o tempo de átrio esquerdo (período de tempo em que o cateter estava presente no átrio esquerdo durante o procedimento), que foi um desfecho *post-hoc* (92 vs. 109 minutos, $p < 0,001$). O tempo total de fluoroscopia total foi menor no grupo RF do que no grupo crio balão (17 vs. 22 minutos, $p < 0,001$).

O desfecho primário de segurança ocorreu em 40 e 51 pacientes dos grupos criobalão e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 10,2% e 12,8%, respectivamente, HR: 0,78; IC 95%, 0,52 a 1,18; $p=0,24$). Os eventos de segurança mais comuns foram complicações no local da inserção do cateter (16 no grupo RF e 7 no grupo criobalão) e lesão no nervo frênico (10 no grupo criobalão [2,7%]). Não foram observadas fístulas átrio-esofágicas, estenoses da veia pulmonar ou mortes relacionadas ao procedimento.

Arritmia atrial relacionada ao procedimento ocorreu em 2,7% dos pacientes no grupo RF e em 0,8% dos pacientes no grupo criobalão ($p=0,09$).

Os autores concluíram que a crioablação foi não-inferior à ablação por RF em relação à eficácia no tratamento de pacientes com FA paroxística refratária ao tratamento medicamentoso, e não foram observadas diferenças significativas entre os dois métodos em relação à segurança.

Luik e cols.⁹⁴ realizaram um estudo prospectivo, randomizado, controlado, de não-inferioridade com o objetivo de apresentar dados em longo prazo sobre a eficácia da ablação por CB em comparação com a ablação por RF.

O desfecho primário foi definido como ausência de FA em combinação com ausência de complicações persistentes durante o período de seguimento 30 meses (após um período de “*blanking*” de três meses).

Dos 315 pacientes que foram randomizados e receberam ablação por cateter, 92,7% completaram o seguimento de 30 meses (147 no grupo RF e 145 no grupo CB).

O sucesso do procedimento único foi alcançado em 40% dos pacientes no grupo RF e 42% no grupo CB ($p<0,001$ para não-inferioridade). Ao incluir os procedimentos refeitos na análise, a taxa de sucesso do procedimento múltiplo foi de 72% no grupo RF, e 76% no grupo CB.

O uso de CB-2 aparentou ser um preditor de eficácia melhorada. No entanto, devido à pequena disponibilidade e ao pequeno número de procedimentos ($n=22$), o IC foi muito amplo (OR: 9,77; IC 95%: 0,30-320,56; $p=0,20$).

Dos 22 procedimentos realizados com CB-2, 17 foram bem sucedidos, enquanto apenas 42 dos 120 procedimentos com CB-1 foram bem sucedidos após o primeiro procedimento. Com o CB-2, o tempo médio de procedimento foi reduzido de 170,5 min para 103,2 min, o que corresponde a uma diferença média de 67,3 min (IC 95%: 49,7-84,9 min; $p<0,0001$). Também foi observada uma redução da duração da

fluoroscopia (27,2 vs. 18,6 min; diferença média de 8,6 min; IC 95%: 3,8-13,2 min; $p=0,0004$).

Os autores concluíram que os dados em longo prazo mostram que a ablação por CB é não-inferior à ablação por RF, com uma grande proporção de pacientes reportando ausência de FA 30 meses após o procedimento índice.

Kardos e cols.⁹⁵ realizaram um estudo retrospectivo, não randomizado e de centro único com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da crioablação com CB-2 com a ablação por RF por força de contato.

O estudo incluiu 98 pacientes com FA paroxísticas refratários ao tratamento com medicamentos que realizaram isolamento da veia pulmonar por ablação usando CB-2 ($n=40$) ou RF ($n=58$). A média de idade foi de 60 anos, sendo 63% do sexo masculino.

A duração do procedimento foi menor para o grupo CB-2 (74 ± 17 versus 120 ± 49 minutos $p < 0,05$). O tempo de fluoroscopia foi semelhante em ambos os grupos (14 ± 17 versus 16 ± 5 minutos, $p = 0,45$). O isolamento da veia pulmonar completo foi alcançado por 96% dos pacientes no grupo RF e 98% no grupo CB-2.

Foram observadas paralisias do nervo frênico (duas transitórias e uma persistente) exclusivamente no grupo CB-2. Foi observada uma complicação grave não-letal (tamponamento cardíaco) no grupo RF.

No acompanhamento de 24 meses, a taxa de sucesso, definida como a ausência de taquiarritmia atrial/FA após um único procedimento sem medicamento antiarrítmico, foi comparável nos grupos RF e CB-2 (65,5% versus 67%, resp., *log rank* $p=0,54$).

No grupo RF, entre 60 veias pulmonares, 37 (61%) apresentaram *gaps* de condução em 15 pacientes (2,5 por paciente), enquanto no grupo CB-2, entre 28 veias pulmonares, 10 (35%) apresentaram reconexão em seis pacientes (1,4 por paciente) ($p=0,01$).

Os autores concluíram que ambos os procedimentos de ablação aparentaram ser seguros. O isolamento de veia pulmonar para FA paroxística é mais rápido com CB-2 e resulta em uma taxa de sucesso de procedimento único semelhante ao procedimento com RF no acompanhamento de dois anos.

Ciconti et cols.⁹⁶ publicou estudo não prospectivo, não randomizado de centro único com o objetivo de avaliar a incidência da reconexão tardia da veia pulmonar com ablação por RF por força de contato versus ablação por CB-2.

Foram incluídos 56 pacientes (41 homens, 73,2%; média de idade $60,8 \pm 11,8$ anos) que tiveram que realizar novamente o procedimento de ablação por cateter devido à recorrência de taquiarritmia atrial após isolamento da veia pulmonar inicialmente alcançado com ablação por RF com cateter de força de contato (n=30) ou CB-2 (n=26) para o tratamento de FA paroxística e persistente. Todos os procedimentos repetidos foram realizados usando ablação por RF com força de contato.

No grupo RF, entre as 119 veias pulmonares, 43 (36,1%) apresentaram *gaps* de condução em 24 pacientes (1,8 por paciente), enquanto no grupo CB-2, entre 103 veias, 21 (20,4%) apresentaram reconexão de veias pulmonares em 18 pacientes (1,2 por paciente) ($p=0,01$).

A veia pulmonar superior esquerda foi reconectada com menos frequência após a crioablação com CB-2 em comparação com a ablação por RF (2/25 [8%] *versus* 11/29 [37,9%], respectivamente; $p=0,01$).

No grupo RF, a força de contato média por veia foi menor nas veias reconectadas quando comparadas com aquelas persistentemente isoladas ($10,9 \pm 2,7$ *versus* $18,6 \pm 3,1$ g; $p < 0,001$). No grupo CB-2, a reconexão tardia das veias pulmonares foi associada à temperatura mais elevada do nadir ($-48,9 \pm 5,1$ *versus* $-51,2 \pm 4,7$ °C; $p=0,05$) e maior tempo até o isolamento ($71,1 \pm 20,2$ *versus* $50,2 \pm 32,9$ segundos; $p=0,03$).

Os autores concluíram que a taxa de reconexão das veias pulmonares é significativamente menor após a ablação com CB-2 em comparação com a ablação por RF com força de contato como procedimento índice. Valores menores de força de contato e temperaturas maiores de nadir com mais tempo até o isolamento da veia foram associadas com reconexões de veia pulmonar.

Aryana e cols.⁹⁷ realizaram um estudo retrospectivo, não randomizado e multicêntrico com o objetivo de avaliar a incidência e os padrões de reconexão das veias pulmonares após ablação no tratamento da FA.

Foram incluídos pacientes que realizaram um procedimento repetido após período de três meses de *blanking* pós-ablação por cateter com CB-2 ou RF sem força de contato para o tratamento da FA.

Dos 2.002 pacientes que realizaram ablação por cateter pela primeira vez, 186/1.126 (16,5%) dos que usaram CB-2 e 174/876 (19,9%) dos que usaram RF sem força de contato precisaram repetir o procedimento em 11 ± 5 meses.

Durante o acompanhamento, a incidência de *flutter* atrial/ taquiarritmia foi menor (19,9 *versus* 32,8 %; $p=0,005$) e menos pacientes apresentaram reconexão da veia pulmonar (47,3 *versus* 60,9%; $p=0,007$) com CB-2 em comparação com RF. Além disso, menos veias pulmonares foram reconectadas com CB em comparação com RF (18,8 *versus* 34,6 %; $p < 0,001$).

Straube e cols.⁹⁸ realizaram um estudo observacional e prospectivo com o objetivo de avaliar os desfechos clínicos ≥ 12 meses após um procedimento inicial de ablação com CB-2 para isolamento das veias pulmonares, em uma grande coorte de pacientes consecutivos com FA persistente. Além disso, foram avaliados dados dos procedimentos e o perfil de segurança no período perprocedimento.

Foi incluído no estudo um total de 173 pacientes consecutivos (29% do sexo feminino) com FA persistente que realizaram crioablação com CB-2. O desfecho primário foi ausência de FA, taquiarritmia atrial ou sintomas relacionados após período de *blanking* de três meses. O desfecho secundário incluiu a ocorrência de complicações perprocedimento.

O isolamento agudo de veia pulmonar foi alcançado em 100% das veias pulmonares por meio da técnica de CB. O tempo do procedimento no átrio esquerdo foi de 112 ± 30 minutos. As complicações maiores ocorreram em 1,7% (3/173) dos pacientes, incluindo duas paralisias do nervo frênico (1%) que foram resolvidas até a alta dos pacientes, e uma efusão pericárdica (0,6%).

No total, 91% (157/173) dos pacientes foram acompanhados por ≥ 12 meses. O acompanhamento mediano foi de 14 meses. No 12º mês, o desfecho primário foi alcançado por 82% (129/157) dos pacientes. No entanto, cerca de 17% (22/129) dos pacientes de maior risco ainda estavam em tratamento com antiarrítmicos. Uma recorrência durante o período de *blanking* foi identificada como o único preditor independente para a recorrência de FA.

Concluiu-se que o CB-2 é uma opção segura e eficaz para o tratamento da FA persistente refratária ao tratamento, com uma taxa favorável de ausência de FA e uma baixa taxa de complicação.

Padeletti e cols.⁹⁹ publicaram um estudo de mundo real com o objetivo de avaliar características clínicas, demográficas e desfechos de procedimento em uma grande coorte de pacientes submetidos à crioablação.

Um total de 903 pacientes (73% do sexo masculino, média de idade 59 ± 11) realizaram isolamento da veia pulmonar por crioablação. Foram avaliadas as

correlações entre o tempo de inclusão do paciente e as características clínicas, a duração do procedimento, a taxa de sucesso imediato e as complicações do procedimento.

No total, 77% dos pacientes com FA apresentaram a forma paroxística e 23% apresentaram a forma persistente. CB-2 foi usado em 96,6% dos procedimentos. A taxa de sucesso imediato foi de 97,9%, e complicações peroperatórias foram observadas em 35 (3,9%) pacientes, dos quais 13 (1,4%) foram classificadas como complicações maiores.

A taxa de complicações maiores foi extremamente baixa (1,4%); não houve morte, fístula átrio-esofágica, acidente vascular encefálico ou outras grandes complicações peroperatórias ou complicações tardias.

Concluiu-se que a crioablação apresentou um perfil de segurança excelente em mundo real, com uma taxa de sucesso satisfatória e, no geral, tempos de procedimento reduzidos.

Providencia e cols.¹⁰⁰ avaliaram a reprodutibilidade da crioablação comparada à radiofrequência. Nesse estudo, 860 pacientes submetidos ao procedimento *index* para ablação de FA Paroxística (467 com radiofrequência e 393 com balão de crio) foram selecionados do registro multicêntrico francês (FrenchAF). As tecnologias foram comparadas com relação à eficácia a médio prazo e a segurança. Em um seguimento de 14 meses, os pacientes submetidos a crioablação apresentaram taxas livres de arritmias atriais similares entre os diversos centros (60-80%), entretanto, nos centros em que se utilizou a radiofrequência, foi observado uma maior heterogeneidade nos resultados (46-79%). Em uma análise multivariada a crioablação (HR = 0.47, 95% CI 0.35-0.65, P < 0.001) e número anual de procedimentos (HR = 0.87 para cada 100 procedimentos de FA por ano; 95% CI 0.80-0.96, P = 0.003) foram preditores independentes do sucesso do procedimento. Entretanto, na análise de sensibilidade, de acordo com o método de ablação, o número anual de procedimentos foi capaz de prever a manutenção de ritmo sinusal, apenas no grupo de radiofrequência. A análise dos resultados entre diferentes operadores com crioablação e radiofrequência confirma menor reprodutibilidade no grupo de RF.

Os autores concluem que a crioablação parece ser menos operador-dependente e mais reprodutível que a radiofrequência, no cenário da ablação de FA paroxística.

Tondo e cols.¹⁰¹ avaliaram em um estudo prospectivo, multicêntrico, a segurança e eficácia a longo prazo em pacientes portadores de FA persistente e persistente de

longa duração, submetidos apenas ao isolamento elétrico das veias pulmonares com o crio balão. O estudo avaliou 486 pacientes com idade média de $60,8 \pm 9,3$ anos, 80% do sexo masculino, 434 pacientes com FA persistente (89,3%) e 52 pacientes com FA persistente de longa duração (10,7%). O tempo médio de procedimento pele a pele foi de $109 \pm 52,9$ minutos, e o tempo médio de fluoroscopia de $29,6 \pm 14,5$ minutos. Complicações menores foram observadas em 21 pacientes (4,3%). Nesse estudo, obtiveram um sucesso imediato de 97,6%, e a estimativa de sucesso livre de eventos após um único procedimento foi de 63,9% em 12 meses e de 51,5% em 18 meses pela curva de Kaplan-Meier. Os autores concluem que o procedimento foi seguro, eficiente e eficaz considerando a população estudada. A razoável taxa de sucesso a médio prazo está consoante com estudos clínicos que estabelecem o isolamento elétrico das veias pulmonares a pedra fundamental na estratégia do procedimento index de ablação da fibrilação atrial.

Em 2019, Andrade e cols.¹⁰² publicaram os resultados do estudo **CIRCA-DOSE**, o primeiro grande estudo multicêntrico randomizado que avaliou exclusivamente as tecnologias mais modernas. Foi um estudo realizado em 8 centros canadenses e incluiu 346 pacientes submetidos ao primeiro procedimento de ablação de FA. Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para o uso de radiofrequência com cateter irrigado com força de contato (CF-RF), crioablação com aplicação de 2 minutos de duração (CRYO-2) ou crioablação utilizando a aplicação padrão de 4 minutos (CRYO-4). Todos os pacientes receberam o monitor de eventos implantável para monitorização de arritmias.

O desfecho primário foi o tempo até o primeiro episódio (sintomático ou não) documentado de recorrência de FA, *flutter* atrial ou taquicardia atrial, entre os dias 91 e 365 pós ablação, ou um segundo procedimento de ablação.

Os desfechos secundários incluíram a carga de arritmia, procedimentos repetidos de ablação e segurança do procedimento.

Os resultados demonstraram que, no geral, não houve diferença entre as tecnologias de ablação. A taxa livre de eventos em um ano avaliada pela monitorização contínua foi de 53,9% no grupo CF-RF, 52,2% no grupo CRYO-4 e de 51,7% no grupo CRYO-2 ($p = 0,87$). As complicações per-procedimento também ocorreram com frequências similares entre os grupos. A única diferença significativa entre os grupos foi uma duração de procedimento mais longa, mas um tempo de fluoroscopia menor no grupo CF-RF.

O grande diferencial deste estudo foi a forma rigorosa em que foi feita a avaliação de arritmias pós-procedimento.

Este estudo demonstrou que ambas as tecnologias são eficazes no tratamento da fibrilação atrial e que não existe vantagem em um resfriamento mais prolongado durante crioablação. Outra informação extremamente relevante tirada deste estudo foi a redução significativa na carga de fibrilação atrial, avaliada pelo monitor de eventos. A redução média da carga de FA foi maior que 99%, com a maioria dos pacientes apresentando uma carga de FA de 0% nos 12 meses de monitorização.

O contraste gritante entre o desfecho primário (tempo para primeiro evento) e a redução da carga de FA destaca a necessidade de reavaliar o “*end-point*” ideal na avaliação dos resultados da ablação de FA.

Complicações da Crioablação:

As complicações maiores da ablação percutânea da FA incluem: derrame / tamponamento pericárdico, eventos tromboembólicos, estenose de veias pulmonares (EVP), fístula átrio-esofágica (FAE), paralisia do nervo frênico (PNF) e complicações relacionadas ao acesso vascular.^{26,27,28}

Felizmente, as taxas de complicações relacionadas ao procedimento de ablação têm diminuído ao longo do tempo.

Estudo de centro único, publicado em 2015 por Mugnai e cols.¹⁰³ avaliando a taxa de complicações da ablação de FA utilizando tanto a radiofrequência quanto o criobalão, demonstrou que a taxa de complicações reduziu de 4,67% em 2008 para 1,55% em 2014. Estes achados foram atribuídos ao avanço tecnológico e ao aumento da experiência da equipe envolvida.

A incidência relatada de complicações maiores com a crio ablação varia de 2,2 a 7,0%.^{104,105} A paralisia do nervo frênico é a complicação mais frequente na crioablação; entretanto, a grande maioria dos casos se resolve no período de 1 ano.

O estudo mais recente é o registro prospectivo de 450 pacientes de um único centro.¹⁰⁴ Complicações maiores, como paralisia persistente do nervo frênico, derrame pericárdico sintomático e trombose venosa profunda, ocorreram em 10 pacientes (2,2%). Em 49 pacientes (10,8%), observou-se paralisia transitória do nervo frênico, e entre estes, apenas 5 (1,1%) persistiram após o procedimento e todos estes se resolveram em até 48 dias.

Em um outro estudo,¹⁰⁶ com 500 pacientes consecutivos, os autores relatam 2,0% de complicações maiores. A paralisia do nervo frênico foi observada em 7,2% dos pacientes e foi persistente em 2,2% dos pacientes.

Em 2016, Cardoso R e cols.¹⁰⁷ publicaram metanálise (22 estudos e 8.668 pacientes), comparando a eficácia e segurança da RF e do CB na ablação de FA. Nesta análise, as incidências de derrame pericárdico (OR 0.44; 95%CI 0.28-0.69; $P < 0.01$), tamponamento cardíaco (OR 0.31; 95%CI 0.15-0.64; $P < 0.01$), e taquicardia atrial (OR 0.46; 95%CI 0.26-0.83; $P < 0.01$), foram significativamente menores no grupo da crioblação, enquanto a paralisia transitória do nervo frênico foi maior neste grupo (OR 7.40; 95%CI 2.56-21.34; $P < 0.01$).

Metanálise publicada em 2017¹⁰⁸ comparou segurança e eficácia da Crioblação com a radiofrequência no tratamento da FA paroxística. Esta metanálise incluiu 38 estudos, e um total de 15.496 pacientes (6.218 com crio balão e 9.278 com RF). A Crioblação teve menor número de complicações quando excluída a paralisia do nervo frênico (OR) = 0.79; 95% CI, 0.67–0.93; $p = 0.004$], entretanto, o total de complicações foi maior no grupo com crio balão (OR = 1.37; 95% CI, 1.19–1.57; $p < 0.0001$).

Outra metanálise publicada no mesmo ano,¹⁰⁹ avaliando a segurança e eficácia da crioblação comparada a radiofrequência na ablação da FA paroxística, incluiu 9 estudos observacionais (2.336 pacientes). O total de complicações neste estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as duas tecnologias (8.8 vs. 4.4 %, OR 2.01, 95 % CI 0.91- 4.43, $p = 0.08$). Não houve relato de estenose de veia pulmonar ou de fístula átrio-esofágica em ambos os grupos. A maioria dos casos de PNF ocorreu no grupo de crioblação, apenas um caso no grupo de RF (6.6 vs. 0.1 %, OR 17.35, 95 % CI 6.57 para 45.85, $p < 0.00001$). No entanto, o tamponamento cardíaco foi mais frequente no grupo da RF (0.4 vs. 1.5%, OR 0.32, 95%CI 0.13 para 0.78, $p = 0.01$).

Ainda no mesmo ano, mais uma metanálise foi publicada¹¹⁰ com objetivo de comparar as duas tecnologias em relação à eficácia e à segurança na ablação da FA paroxística. Esta metanálise incluiu 10 estudos e um total de 6.473 pacientes (CB = 2.232 e RF = 4241). O risco de complicações relacionadas ao procedimento foi similar entre ambas as tecnologias (4.7 vs. 4.3%; RR [95% CI]= 0.92 [0.66–1.28], $p = 0.61$). Mais uma vez a crioblação demonstrou maior risco de PNF (RR [95% CI]= 13.60 [3.87–47.81], $p < 0.01$) e um menor risco de tamponamento (RR [95% CI]= 0.48 [0.25–

0.89], $p= 0.02$). Embora o risco de PNF tenha sido significativamente superior no grupo da crioablação, todos os casos foram resolvidos dentro de um ano do procedimento.

Fístula átrio-esofágica:

O primeiro caso de fístula átrio-esofágica pós-ablação de FA foi relatado em 2004 por Scanavacca MI e cols.⁷⁸ Embora os relatos apontem uma incidência aproximada de 0,01-0,2%, a mortalidade chega a 63%.¹¹¹

Apesar de ser mais frequente na ablação com RF, alguns casos foram relatados com a crioablação.¹¹²⁻¹¹⁵ Autores sugerem que temperaturas muito baixas (-60°C), tempos mais longos de resfriamento e queda abrupta da temperatura nos primeiros 30 segundos são fatores associados à formação de ulcera e conseqüentemente fístula átrio-esofágica.¹¹⁶

Utilizando a primeira geração do balão de crioablação, dois estudos avaliaram a capacidade da monitorização da temperatura esofágica em prevenir a formação de lesões esofágicas induzidas pelo resfriamento térmico. Nenhum dos estudos foi capaz de demonstrar um limiar de temperatura associado à formação de lesões.

O estudo de Fürnkranz¹¹⁷ não demonstrou a presença de lesões esofágicas em 38 pacientes submetidos à crioablação de FA, em que se utilizou um protocolo de 300 segundos de aplicação com 1 ou 2 aplicações adicionais por veia. Ao contrário, o estudo de Ahmed¹¹⁸ encontrou 17% de lesões esofágicas em 67 pacientes com um protocolo de 240 segundos de aplicação da crioterapia com 0, 1 ou 2 aplicações de reforço; entretanto, o estudo não foi capaz de determinar um limiar de temperatura capaz de determinar a presença de lesões esofágicas. Nenhum destes estudos relatou a presença da FAE.

Em 2013, dois outros estudos publicados, avaliaram a monitorização da temperatura esofagiana, com a utilização da segunda geração do balão de crioablação.

O estudo de Fürnkranz,¹¹⁹ com 32 pacientes, relatou uma incidência de 19% de lesões esofágicas, utilizando um protocolo com duas aplicações de 240 segundos de duração, mais uma aplicação adicional. Este estudo determinou que uma temperatura esofágica menor ou igual a 12°C foi capaz de prever a lesão esofágica, com uma sensibilidade de 100%, especificidade de 92%, um valor preditivo negativo de 100% e valor preditivo positivo de 71%.

O estudo de Metzner,¹¹⁴ com 50 pacientes, e com o mesmo protocolo de 2 aplicações de 240 segundos, relatou incidência de 12% de lesões esofágicas (2% de

lesões térmicas e 10% de ulcerações). Todos os pacientes que tiveram lesões apresentaram uma temperatura esofágica menor ou igual a 2,9°C. Embora não tenham observado lesões com temperatura esofágica acima de 3°C, os autores sugerem que se estipule uma temperatura de corte em 10°C, devido a contínua queda da temperatura após interrupção da aplicação da terapia.

Em 2017, John e cols.¹²⁰ publicaram estudo retrospectivo com objetivo de avaliar a incidência e características associadas as FAE pós-crioablação. Os autores levantaram todos os casos de FAE desde o lançamento da tecnologia em 2011, e identificaram um total de 10 casos (5 publicados na literatura e os demais do banco de dados da empresa fabricante do balão – Medtronic Inc.). Neste estudo, não houve diferença significativa na temperatura mínima atingida entre os pacientes que apresentaram FAE e o grupo controle ($-58.5^{\circ}\text{C} \pm 7.2^{\circ}\text{C}$ vs $-56^{\circ}\text{C} \pm 2.6^{\circ}\text{C}$, P 1/4 NS); no entanto houve diferença significativa com relação ao tempo de insuflação do balão entre os grupos (238.8 ± 54.8 segundos vs 178.1 ± 37.5 segundos no grupo com FAE, P ≤ 0.001). Os autores concluem que a FAE relacionada à criablação é uma complicação rara. Nesta série limitada de casos, todos os casos foram relacionados às veias esquerdas, principalmente a veia pulmonar inferior esquerda, e nestas veias, o tempo de insuflação do balão foi mais prolongado.

Estenose de Veias pulmonares:

A estenose das veias pulmonares é uma complicação mais comum na ablação com RF do que com a criablação. No estudo STOP AF,⁸⁴ os autores relatam uma incidência de 3,1% associada à primeira geração do balão de frio.

A EVP é uma complicação frequentemente assintomática, e a severidade da apresentação clínica depende do grau de estenose e do número de veias envolvidas.¹²¹ A severidade da estenose é definida como leve (<50%), moderada (50-70%) ou severa (>70%), de acordo com o percentual de redução do diâmetro da luz do vaso.

Em 2017, Matsuda e cols.¹²² publicaram estudo avaliando a incidência, as características e a severidade da EVP em pacientes submetidos à ablação de FAP com a segunda geração do balão de frio. Em um total de 103 pacientes, 406 veias foram analisadas por tomografia computadorizada antes e em torno de seis meses

após o procedimento. Os autores detectaram algum grau de estenose em 10 veias (2,5%) de 8 pacientes. A Estenose foi considerada mínima (<25%) em 6 veias e leve (25-50%) em 4 veias. Com a EVP definida como uma redução de diâmetro maior 25%, a incidência foi de 0,98% (4/406, sendo 3 na VPSE). Os autores concluem que, embora rara, a EVP pode ocorrer com apenas uma aplicação de crio e ocorre predominantemente na VPSE. Temperaturas mínimas de -60°C e desinsuflação rápida do balão não foram associados à EVP.

Estudo publicado em 2018 por Miyazaki e cols.¹²³ avaliou a incidência de EVP pós-isolamento das veias pulmonares com a segunda geração do criobalão. O estudo incluiu 276 pacientes submetidos ao procedimento de crioablação, utilizando o balão de 28 mm de segunda geração e com uma única aplicação de 3 minutos de duração. Tomografia computadorizada foi realizada antes e 3 meses após o procedimento. Durante o procedimento, o resfriamento era interrompido caso a temperatura atingisse -60°C ou caso houvesse suspeita de lesão do nervo frênico. Um total de 1.101 veias foram incluídas na análise. Estenose leve e assintomática foi detectada em 16 (1,4%) veias pulmonares, (5 VPSE, 5 VPIE e 6 VPSD). Os autores concluem que o risco de EVP é extremamente baixo com a estratégia atual de uma aplicação de curta duração e que exames de imagem no segmento não parecem ser necessários.

3 - MÉTODOS

3.1 População

Foram avaliados 142 pacientes consecutivos, portadores de fibrilação atrial paroxística ou persistente, sintomáticos e refratários a tratamento farmacológico que foram encaminhados para isolamento elétrico das veias pulmonares. A FA foi classificada como paroxística se sua duração fosse menor do que 7 dias, independentemente de reversão espontânea, química ou elétrica; e como persistente, se a arritmia permanecesse por mais de 7 dias.

3.2 Protocolo pré-ablação

Após assinatura do termo de consentimento informado, todos os pacientes realizaram um ecocardiograma transtorácico, para avaliação do tamanho do AE e função ventricular. Os pacientes em uso de anticoagulante oral de ação direta foram orientados a suspender uma dose da medicação previamente ao procedimento.

3.3 Ablação

O procedimento foi realizado sob anestesia geral em todos os pacientes. Após afastar a presença de trombos intracavitários através do ecocardiograma transesofágico, foram realizadas as punções venosas de veia jugular direita e veia femoral direita. Um cateter decapolar foi introduzido através da veia jugular direita e posicionado em seio coronariano. Através da punção femoral foi introduzida a bainha longa e agulha para realização da punção transeptal. Após infusão de um “bolus” de 5.000 UI de Heparina, foi realizada a punção transeptal para acesso ao átrio esquerdo guiada pelo ecocardiograma transesofágico. Mais 5.000 UI de Heparina foram infundidas após o acesso ao mesmo. Os pacientes que chegaram à sala de eletrofisiologia em vigência de FA foram submetidos à cardioversão elétrica antes do procedimento.

O balão de crioablação de 28 mm e o cateter guia de mapeamento circular (Achieve) foram introduzidos no AE através da bainha flexível específica para o sistema (FlexCath, Medtronic, Inc.). O posicionamento do balão e a oclusão das VP foram confirmados por fluoroscopia e pelo ecocardiograma 3D. O número de aplicações de crioenergia e a duração do procedimento variaram em função do tempo para atingir o isolamento elétrico em cada veia; se o isolamento fosse observado em

até 60 segundos, era feita apenas uma aplicação de 180 segundos. Se o isolamento fosse observado entre 60 e 90 segundos, era realizada uma segunda aplicação de 120 segundos. Quando o tempo de isolamento não podia ser mensurado devido à necessidade de se avançar o cateter para melhor posicionamento e oclusão do balão, eram liberadas duas aplicações de 180 segundos. A temperatura mínima admitida para as veias esquerdas foi de -60°C e, para as veias direitas, de -55°C . Se esses valores fossem ultrapassados, a aplicação de crioenergia era interrompida. Após o congelamento, a eficácia do isolamento elétrico das veias foi confirmada pelo bloqueio bidirecional nas mesmas.

3.4 Protocolo pós-ablação

Os pacientes permaneceram internados até a manhã seguinte ao procedimento, quando foi reiniciada anticoagulação oral. A recorrência de FA foi definida como qualquer registro, após um período de latência de 3 meses, de FA em ECG convencional ou um episódio com duração maior que 30s no Holter de 24 h.

Os pacientes foram orientados a procurar serviço de emergência e realizar ECG em caso de sintomas. As drogas antiarrítmicas (amiodarona ou propafenona) foram mantidas durante o período de latência.

A anticoagulação oral foi mantida em todos os pacientes durante 3 meses pós-procedimento ("*blanking period*") independente do escore CHADSVASc.

3.5 Seguimento

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de visitas médicas e Holter de 24 horas após 30, 60 e 90 dias, seis, nove e 12 meses. Em caso de relato de sintomas, foi indicado Holter prolongado ou monitor de eventos externo.

Nos primeiros 3 meses de seguimento ("*blanking period*"), as drogas antiarrítmicas (DAA) foram mantidas em todos os pacientes. Após este período, foram suspensas nos portadores de FA paroxística. Nos pacientes com FA persistente prévia ao procedimento, a decisão sobre suspensão ou não das drogas foi individualizada e variava em função de diversos fatores, como o tempo de evolução da FA, o tamanho do AE e a presença de comorbidades.

A anticoagulação oral foi mantida em pacientes com escore $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ maior ou igual a 2, conforme diretrizes,⁽¹⁾ e suspensa após 3 meses em pacientes com escore $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ menor que 2.

Recidiva foi definida como o registro eletrocardiográfico de FA com mais de 30 segundos de duração, independente do uso de DAA.

3.6 Critérios de Inclusão

- Indivíduos maiores de 18 anos com fibrilação atrial sintomática, paroxística ou persistente com duração inferior a um ano e refratária ao tratamento farmacológico.
- Fibrilação atrial comprovada por ECG ou Holter
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido

3.7 Critérios de exclusão:

- Indivíduos menores de 18 anos
- Evidência prévia de estenose de veias pulmonares
- Fibrilação atrial permanente
- AE maior ou igual a 5,0 cm no ecocardiograma transtorácico
- Evidência de patologia valvar no ecocardiograma transtorácico.
- Presença de quaisquer outras contraindicações ao uso de anticoagulação plena durante o procedimento.
- Presença de quaisquer outras contraindicações ao uso de anticoagulante oral pós-procedimento
- Insuficiência renal (definidos por nível sérico de creatinina superiores a 2.5mg/dl ou *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/kg/min)

3.8 Metodologia de análise de dados

Variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio padrão e analisadas pelo teste-t de Student não pareado após constatação de distribuição normal pelo teste Shapiro-Wilkis. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem e analisadas pelo teste X^2 . Taxas livres de eventos de fibrilação atrial foram calculados pelo método de Kaplan-Meier e analisados utilizando-se o modelo preditivo de risco proporcional de Cox. Foram utilizados os aplicativos MedCalc versão 10.3.2 (MedCalc Software baba) e MS-Excel 2010 (Microsoft Corporation). O nível de significância estatística foi estabelecido em **5%**.

Para análise da curva de aprendizado no segundo artigo, foi realizado, entre os quartis, teste de homocedasticidade das variáveis idade, aumento de AE,

CHA₂DS₂VASc, tipo de apresentação da FA. Foram comparadas variáveis relativas ao procedimento: TTI < 40 seg, T_{min} < -45°C, T_{min} < -40° C, tempo de fluoroscopia, tempo de AE, a recorrência de FA no período de “*blanking*” e a recorrência de FA até um ano de acompanhamento.

As variáveis numéricas foram comparadas entre os quartis pelos testes *one way anova* ou Kruskal Wallis e Test-T, quando apropriados.

As variáveis categóricas foram comparadas pelas tabelas de contigência (qui-quadrado) e análise de tendência. O nível de significância alfa foi de 0,05.

4 - PUBLICAÇÕES

4.1 Artigo publicado - Experiência de um Centro Brasileiro com Crioablação para Isolamento Elétrico das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística e Persistente - Resultados Preliminares no Brasil

Artigo Original



Experiência de um Centro Brasileiro com Crioablação para Isolamento Elétrico das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística e Persistente – Resultados Preliminares no Brasil

Experience in a Brazilian Center with Cryoablation for Electric Isolation of the Pulmonary Veins in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation – Preliminary Results in Brazil

Silvia Helena Cardoso Boghossian,^{1,2,3,4} Eduardo Barbosa,^{1,2,3,4} Eduardo Boghossian,² Lucas Rangel,² Paulo Roberto Benchimol-Barbosa,² Mônica Luiza de Alcantara,² Marcio Fagundes,² Alex Felix,² Ricardo Mourilhe-Rocha^{1,4}

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Vitória e Hospital Samaritano Barra,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,³ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O isolamento elétrico das veias pulmonares é reconhecidamente base fundamental para o tratamento não farmacológico da fibrilação atrial (FA) e, portanto, tem sido recomendado como passo inicial na ablação de FA em todas as diretrizes. A técnica com balão de crioenergia, embora amplamente utilizada na América do Norte e Europa, ainda se encontra em fase inicial em muitos países em desenvolvimento, como o Brasil.

Objetivo: Avaliar o sucesso e a segurança da técnica de crioablação em nosso serviço, em pacientes com FA paroxística e persistente.

Métodos: Cento e oito pacientes consecutivos com FA sintomática e refratária ao tratamento farmacológico foram submetidos à crioablação para isolamento das veias pulmonares. Os pacientes foram separados em dois grupos, de acordo com a classificação convencional da FA paroxística (duração de até sete dias) e persistente (FA por mais de sete dias). Dados de recorrência e segurança do procedimento foram analisados respectivamente como desfechos primário e secundário. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Cento e oito pacientes, com idade média de 58 ± 13 anos, 84 do sexo masculino (77,8%), foram submetidos ao procedimento de crioablação de FA. Sessenta e cinco pacientes apresentavam FA paroxística (60,2%) e 43, FA persistente (39,2%). O tempo médio do procedimento foi de $96,5 \pm 29,3$ minutos e o tempo médio de fluoroscopia foi de $29,6 \pm 11,1$ minutos. Foram observadas cinco (4,6%) complicações, nenhuma fatal. Considerando a evolução após os 3 meses iniciais, foram observadas 21 recorrências (19,4%) em período de um ano de seguimento. As taxas de sobrevivência livre de recorrência nos grupos paroxístico e persistente foram de 89,2% e 67,4%, respectivamente.

Conclusão: A crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares é um método seguro e eficaz para tratamento da FA. Nossos resultados estão consoantes com demais estudos, que sugerem que a tecnologia pode ser utilizada como abordagem inicial, mesmo nos casos de FA persistente. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PR0-0)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Crioablação; Congelamento; Veias Pulmonares.

Abstract

Background: Electrical isolation of the pulmonary veins is recognized as the cornerstone of non-pharmacological treatment of Atrial Fibrillation (AF), and therefore, has been recommended as the first step in AF ablation according to all guidelines. Even though the cryoballoon technology is widely used in North America and Europe, this experience is still incipient in many developing countries such as Brazil.

Objective: To evaluate initial results regarding success and safety of the new technology in patients with persistent and paroxysmal AF.

Correspondência: Silvia Helena Cardoso Boghossian •
Hospital Universitário Pedro Ernesto - Bh. 28 de Setembro, 77. CEP 20551-050, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: sbogho@gmail.com
Artigo recebido em 10/05/2019, revisado em 05/07/2019, aceito em 18/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200320>

Methods: One hundred and eight consecutive patients with symptomatic AF refractory to pharmacological treatment were submitted to cryoablation for isolation of the pulmonary veins. Patients were separated into two groups according to AF classification: persistent (AF for over one week); or paroxysmal (shorter episodes). Recurrence and procedural safety data were analyzed respectively as primary and secondary outcomes. The level of significance was 5%.

Results: One hundred and eight patients, with mean age 58 ± 13 years, 84 males (77.8%), underwent cryoablation. Sixty-five patients had paroxysmal AF (60.2%) and 43 had persistent AF (39.2%). The mean time of the procedure was 96.5 ± 29.3 minutes and the mean fluoroscopy time was 29.6 ± 11.1 minutes. Five (4.6%) complications were observed, none fatal. Considering a blanking period of 3 months, 21 recurrences (19.4%) were observed in a one-year follow-up period. The recurrence-free survival rates of AF in the paroxysmal and persistent groups were 89.2% and 67.4%, respectively.

Conclusion: Cryoablation for electrical isolation of the pulmonary veins is a safe and effective method for the treatment of AF. Our results are consistent with other studies suggesting that this technology can be used as an initial technique even in cases of persistent AF.

Keywords: Atrial Fibrillation; Cryoablation; Freezing; Pulmonary Veins.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

O isolamento elétrico das veias pulmonares (IEVP) é considerado fundamento básico para o tratamento ablativo da fibrilação atrial (FA). Estudos relatam uma taxa de sucesso ao redor de 80%, em seguimento de longo prazo, de pacientes com FA paroxística submetidos a esse procedimento.¹

Nas atuais diretrizes de conduta, brasileiras e internacionais, o IEVP é a estratégia recomendada para ablação de FA paroxística sintomática e refratária a tratamento farmacológico.^{2,3} Inicialmente, essa estratégia era utilizada apenas nos casos de FA paroxística. Porém, estudos recentes envolvendo pacientes portadores de FA persistente compararam o IEVP isoladamente ao IEVP associado a técnicas mais complexas e demonstraram eficácia semelhante.⁴⁻⁸ Assim, o isolamento elétrico das veias pulmonares tem sido considerado, atualmente, o passo inicial da ablação mesmo nos casos de FA de mais longa duração.⁹

Além disso, estudos que avaliaram a técnica de isolamento por meio da crioablação com balão tiveram resultados semelhantes aos obtidos com o uso da energia de radiofrequência. Pela sua eficácia, segurança, além de superioridade em relação ao número de reintervenções e hospitalizações, a crioenergia tem sido bastante utilizada na atualidade.^{5,10,11}

Tondo et al.,¹² num estudo multicêntrico, de mundo real, sobre a utilização do balão de crioenergia em pacientes com FA persistente e eficaz de longa duração, concluíram que a segurança e eficácia do método são semelhantes ao IEVP por meio da radiofrequência.

Objetivos

Os objetivos desse estudo foram avaliar a eficácia e a segurança da técnica de crioablação para tratamento da FA na experiência inicial de um centro brasileiro.

Métodos

Foram realizados 108 procedimentos consecutivos no período de dezembro de 2015 a abril de 2018. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. Em todos os pacientes, o procedimento foi realizado com a segunda geração do balão de crioenergia (Arctic Front Advance, Cardiac Cryoablation Catheter System; Medtronic, Inc Minneapolis, MN).

A FA foi classificada como paroxística se sua duração fosse menor que 7 dias, independentemente de reversão espontânea, química ou elétrica, e persistente se a arritmia permanecesse por mais de 7 dias. Os critérios de exclusão contemplaram pacientes com doença cardíaca estrutural (insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia hipertrófica, valvopatia) e átrio esquerdo (AE) maior que 5,5 cm.

Os pacientes em uso de anticoagulante oral de ação direta foram orientados a suspender uma dose da medicação previamente ao procedimento.

A crioablação foi realizada sob anestesia geral e após infusão de bolus de 5000 UI de Heparina. A punção transeptal para acesso ao átrio esquerdo foi guiada pelo ecocardiograma transesofágico (Figura 1). Mais 5000 UI de heparina foram infundidas após o acesso ao mesmo. Os pacientes que chegaram à sala de eletrofisiologia em vigência de FA foram submetidos à cardioversão elétrica antes do procedimento.

O balão de crioablação de 28 mm e o cateter guia de mapeamento circular (Achieve) foram introduzidos no AE através da bainha flexível específica para o sistema (FlexCath, Medtronic, Inc.). O posicionamento do balão e a oclusão das VP foram confirmados por fluoroscopia e pelo ecocardiograma 3D (Figura 2). O número de aplicações de crioenergia e a duração do procedimento variaram em função do tempo para atingir o isolamento elétrico em cada veia; se o isolamento fosse observado em até 60 segundos, era feita apenas uma aplicação de 180 segundos. Se o isolamento fosse observado entre 60 e 90 segundos, era realizada uma segunda aplicação de 120 segundos. Quando o tempo de isolamento não podia ser mensurado devido à necessidade de se avançar o cateter para melhor posicionamento e oclusão do balão, eram liberadas duas aplicações de 180 segundos (Figura 3). A temperatura mínima admitida para as veias esquerdas foi de -60 °C e, para as veias direitas, de -55 °C. Se esses valores fossem ultrapassados, a aplicação de crioenergia era interrompida. Após o congelamento, a eficácia do isolamento elétrico das veias foi confirmada pelo bloqueio bidirecional nas mesmas.

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de visitas médicas e Holter de 24 horas após 30, 60 e 90 dias, seis, nove e 12 meses. Em caso de relato de sintomas, foi indicado Holter prolongado ou monitor de eventos externo.

Artigo Original

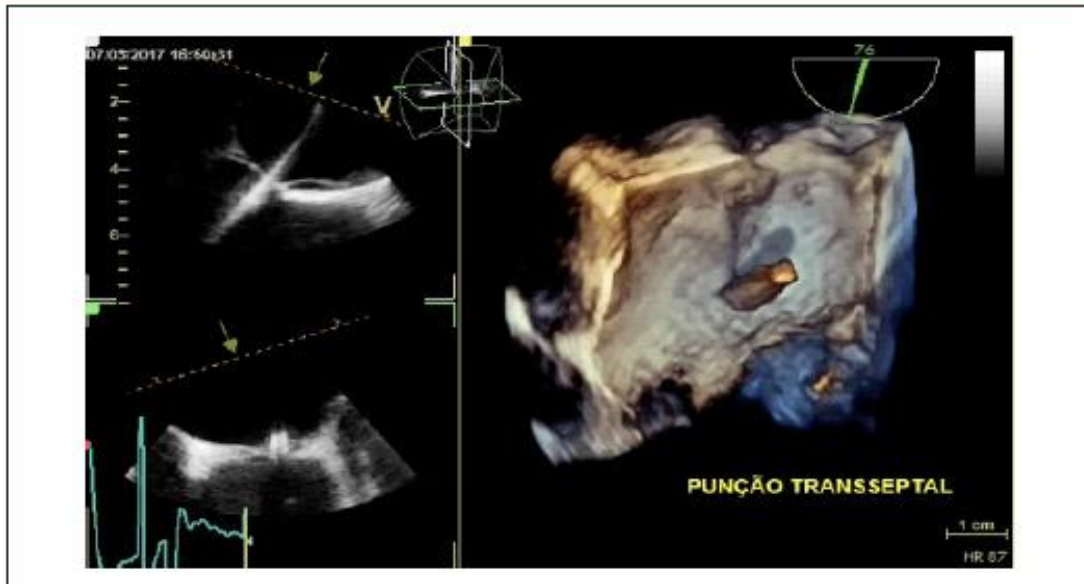


Figura 1 – Punção transseptal guiada pelo ecocardiograma transesofágico 3D.

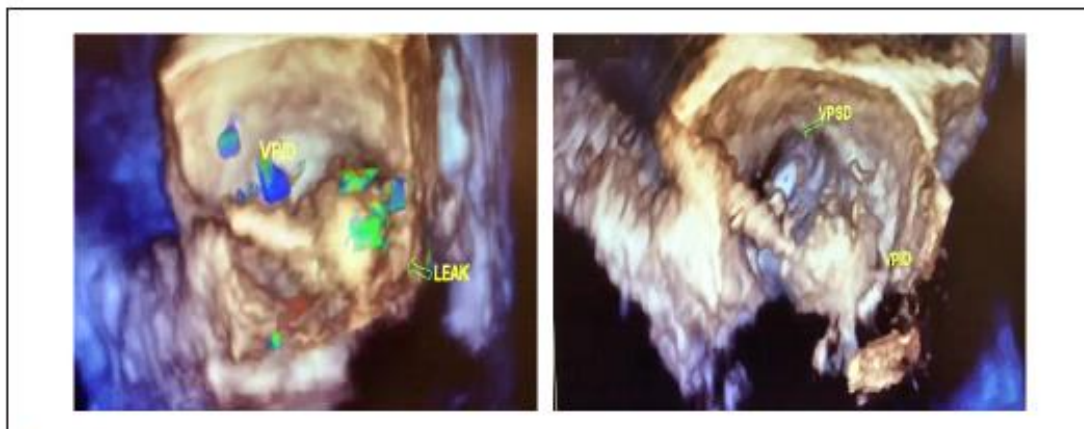


Figura 2 – Posicionamento do balão guiado pelo ecocardiograma transesofágico 3D. À esquerda: oclusão insatisfatória. Observe-se o vazamento do contraste em torno do balão. À direita: oclusão satisfatória. Não se observa vazamento do contraste.

Nos primeiros 3 meses de seguimento (*blanking period*), as drogas antiarrítmicas (DAA) foram mantidas em todos os pacientes. Após esse período, foram suspensas nos portadores de FA paroxística. Nos pacientes com FA persistente prévia ao procedimento, a decisão sobre suspensão ou não das drogas foi individualizada e variava em função de diversos fatores, como o tempo de evolução da FA, o tamanho do AE e a presença de comorbidades.

Definiu-se recidiva como o registro eletrocardiográfico de FA com mais de 30 segundos de duração, independentemente do uso de DAA.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio padrão e analisadas pelo teste *t* de Student não pareado após constatação de distribuição normal pelo teste Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e analisadas pelo teste χ^2 . Taxas livres de eventos de fibrilação atrial foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e analisadas utilizando-se o modelo preditivo de risco proporcional de Cox. Foram utilizados os aplicativos MedCalc versão 10.3.2 (MedCalc software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016) e MS-Excel 2010 (Microsoft Corporation). O nível de

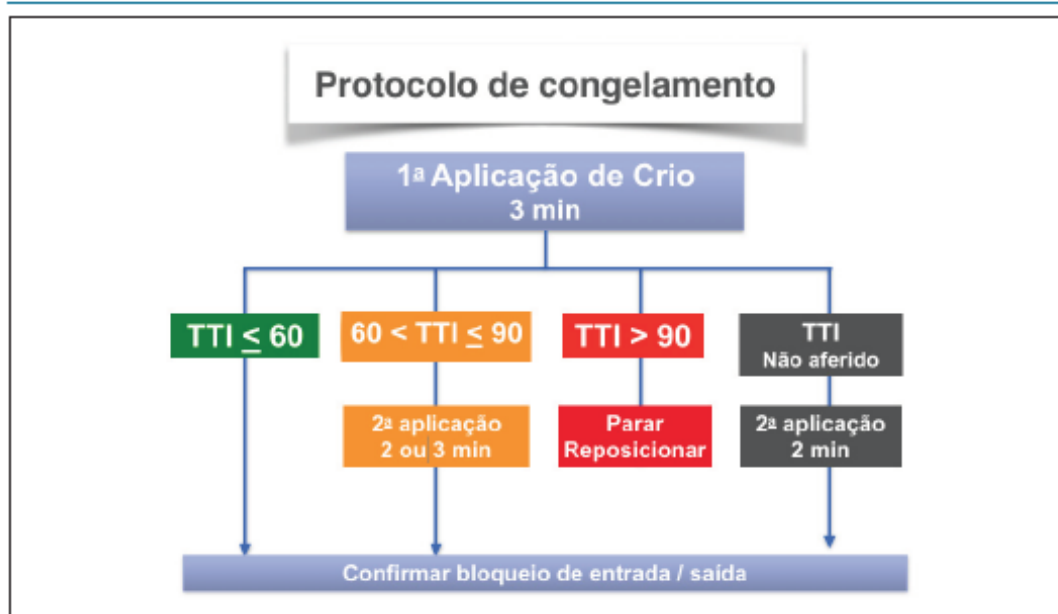


Figura 3 – Protocolo de liberação de crioenergia. TTI: tempo total para isolamento elétrico de veia.

significância estatística foi estabelecido em 5%. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%.

Resultados

Dos 108 pacientes submetidos ao procedimento de crioablação, 65 (60,2%) eram portadores de FA paroxística e 43 (39,2%), de FA persistente. A idade média foi de 58 ± 13 anos (entre 28 e 84 anos) e 84 pacientes eram do sexo masculino (77,8%). O tempo médio do procedimento, medido a partir da punção transeptal (tempo de AE) até o isolamento das quatro veias pulmonares foi de $96,5 \pm 29,3$ minutos, e o tempo médio de fluoroscopia, de $29,5 \pm 11,1$ minutos. O tempo médio de seguimento foi de 367 ± 20 dias.

Finalizados os três primeiros meses após a ablação (*blanking period*), 21 (19,4%) pacientes apresentaram recidiva da FA. O grupo de pacientes com FA paroxística apresentou menor taxa de recorrência em relação ao grupo com FA persistente, respectivamente sete (10,8%) e 14 (32,5%) pacientes: $p=0,007$, HR: 3,48 (1,41 a 8,59). (Figura 4).

O grupo com FA persistente tinha idade mais avançada, maior número de pacientes com átrio esquerdo dilatado e escore de $CHA_2DS_2VASc \geq 3$ (Tabela 1). Contudo, essas variáveis não foram preditivas do desfecho primário na análise univariada (Tabela 2).

A recorrência no *blanking period* foi observada em 18 pacientes (16,7%) e foi fator preditivo de recorrência tardia no grupo de pacientes com FA persistente (Figura 5).

Entre os oito casos com recorrência precoce no grupo com FA paroxística, nenhum apresentou recorrência durante o seguimento clínico tardio, enquanto nos 10 casos do grupo com FA persistente, oito apresentaram recorrência tardia.

Foram observadas complicações menores em cinco (4,6%) pacientes: um caso de derrame pericárdico com resolução espontânea; 2 casos de paralisia autolimitada do nervo frênico (PNF), recuperada espontaneamente em 15 minutos, um caso de PNF persistente após a alta hospitalar e um caso de pseudoaneurisma de artéria femoral, tratado e resolvido clinicamente. Não foram observados sangramentos maiores, acidentes encefálicos ou morte durante ou após o procedimento.

Discussão

A FA é a arritmia sustentada mais comum na população em geral e, independentemente do tipo de energia ou da técnica utilizada, o isolamento completo das veias pulmonares é a estratégia mais eficaz, tendo se tornado o principal objetivo do tratamento ablativo da FA.³⁻¹⁰ Inicialmente, essa técnica era indicada apenas na FA paroxística, até que estudos subsequentes demonstraram sua não inferioridade em relação a outros procedimentos mais complexos e abrangentes, especialmente em pacientes com FA persistente.⁴⁻⁹

O Estudo Fire and Ice foi o primeiro grande estudo multicêntrico randomizado que comparou os resultados do uso do criobalão e da energia de radiofrequência na ablação da FA paroxística e demonstrou sua não inferioridade, tanto em relação à eficácia quanto à segurança do procedimento.^{10,11} A análise dos objetivos secundários do estudo demonstrou benefícios do balão quando consideradas as taxas de internação hospitalar, necessidade de cardioversão e reintervenção.¹¹ Esses benefícios foram confirmados por Mörtzell et al.,¹² que publicaram recentemente os resultados de eficácia e segurança do procedimento baseado nos registros de ablação do ESC-EHRA e no registro sueco.

Artigo Original

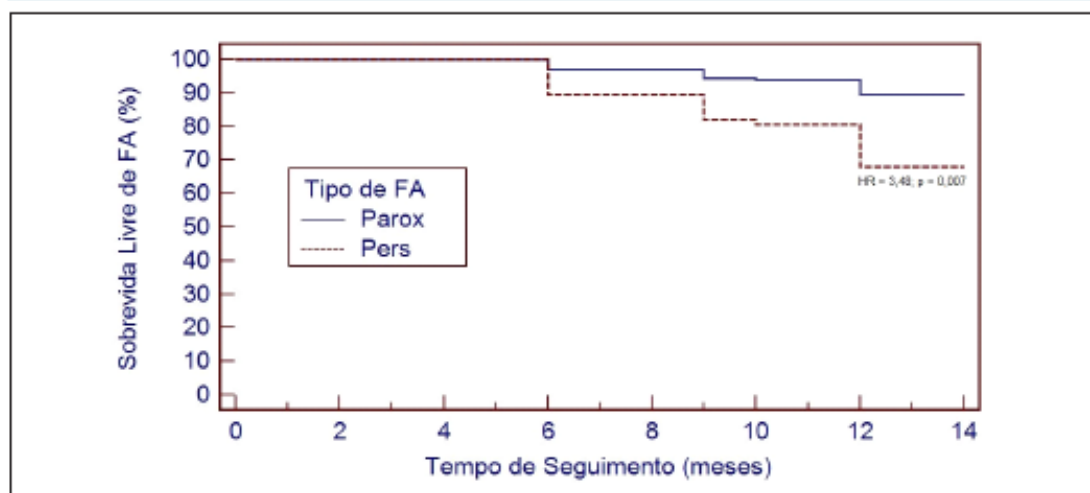


Figura 4 – Sobrevida livre de recorrência de fibrilação atrial em um ano pela curva de Kaplan Meyer.

Tabela 1 - Variáveis demográficas e clínicas

	FA paroxística	FA persistente	p
N	65	43	
Idade (anos)	55,1±13,1	62,8±10,8	0,002
Sexo masculino	80,0%	74,4%	0,87
AE aumentado	20,0%	69,7%	<0,001
CHA ₂ DS ₂ VASc≥3	20,0%	37,0%	0,08

FA: fibrilação atrial; AE: átrio esquerdo.

Tabela 2 – Variáveis e respectivas razões de risco para recorrência de FA em até 1 ano (Modelo proporcional de Cox Univariado)

	HR	IC 95%	p
Idade (anos)	1,02	[0,99–1,06]	0,10
Sexo masculino	1,04	[0,35–3,06]	0,95
AE aumentado	1,94	[0,84–4,48]	0,08
CHA ₂ DS ₂ VASc≥3	1,80	[0,77–4,19]	0,13
Tipo de FA	3,48	[1,41–8,59]	0,007
Recorrência BP	3,37	[1,41–8,12]	0,007

AE: átrio esquerdo; FA: fibrilação atrial; BP: blanking period.

A FA persistente apresenta um substrato mais complexo e o índice de sucesso com o IEVP é mais limitado.^{2,14} Com o objetivo de reduzir o índice de recorrência, estratégias mais abrangentes foram adotadas, como a realização de linhas de bloqueio adicionais e a ablação de eletrogramas atriais fracionados.² No entanto, o benefício adicional dessas ablações mais extensas, de acordo com estudos comparativos recentes, permanece controverso.^{6,9} Assim sendo, de acordo com as diretrizes internacionais, o IEVP ainda é o alvo final do procedimento de ablação da FA e técnicas que abrangem áreas de ablação mais extensas não têm sido recomendadas numa primeira intervenção.²

Embora a ablação com radiofrequência seja considerada o padrão ouro para a FA persistente, estudos com o balão de crioenergia têm demonstrado resultados clínicos satisfatórios.^{13,15}

O estudo CRYO4PERSISTENT, publicado recentemente, avaliou não apenas a recorrência de FA, mas, também que a presença de sintomas pós IEVP com o balão de crioenergia demonstrou melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes.¹⁵ Esses achados também foram confirmados no estudo de Mörtzell et al.¹³ que relatou menor recorrência de sintomas e menor uso de drogas antiarrítmicas no grupo que realizou a ablação com o balão.

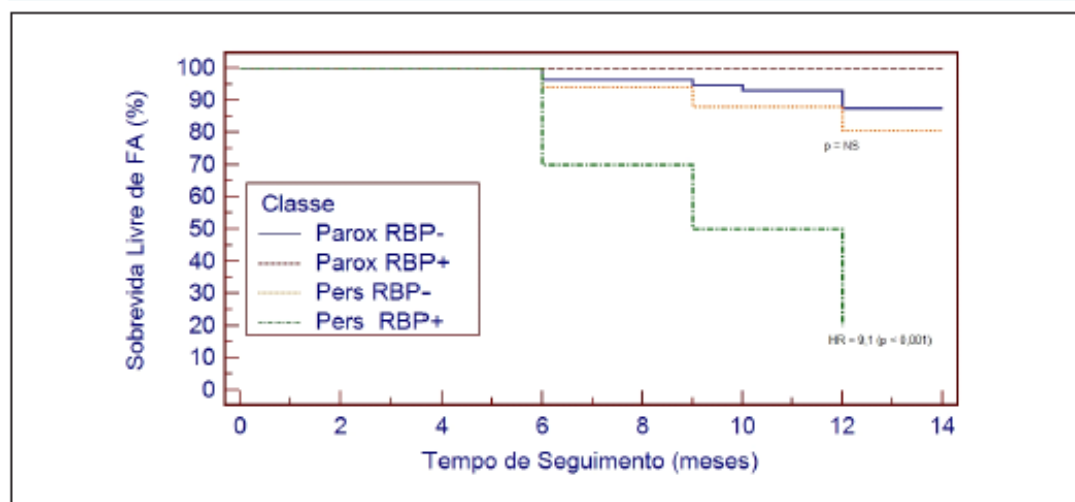


Figura 5 – Sobrevida livre de fibrilação atrial comparando pacientes com ou sem recorrência no *blinking period* pela curva de Kaplan-Meier. Parox: FA paroxística. Pers: FA persistente. RBP: recorrência no *blinking period*.

Em nosso estudo, descrevemos a primeira experiência de um centro brasileiro que realizou o IEPV utilizando o balão de crioenergia como abordagem inicial para o tratamento não farmacológico da fibrilação atrial em um número grande de pacientes. No seguimento de um ano, a taxa livre de eventos foi de 89,2% para o grupo com FA paroxística e de 67,4% naquele com FA persistente. No CIRCA-DOSE trial, recentemente apresentado, no qual a avaliação da recidiva foi feita por meio de monitor de eventos eletrocardiográficos implantável, a taxa livre de recorrência foi em torno de 64%. No entanto, a taxa livre de FA sintomática foi próxima a 80%.¹¹⁻¹³ Em nosso estudo, o tempo médio de procedimento no AE foi de $96,5 \pm 29,3$ minutos e o tempo de fluoroscopia, de $29,5 \pm 11,1$ minutos, duração próxima às reportadas nos diversos estudos realizados.^{12,13}

Em relação à segurança, observamos um índice de complicações de 4,6%, o que é considerado bastante satisfatório e similar aos relatados na literatura.^{10,12} A complicação mais frequentemente observada foi a paralisia de nervo frênico, que ocorreu em 3 pacientes. Em dois casos, a paralisia foi transitória, e reverteu-se ainda na sala de eletrofisiologia. Em uma paciente, a paralisia foi persistente, e a paciente foi encaminhada para fisioterapia. Houve apenas um caso de complicação vascular. Consideramos que o baixo índice dessa complicação se deva ao fato de todas as punções terem sido guiadas por ultrassom.

Um fato importante a ser discutido é que o principal mecanismo destrutivo da crioablação é a lise celular causada pela formação de gelo no meio intra e extra celular, causando um desequilíbrio osmótico. Esse desequilíbrio provoca ruptura da membrana celular e danos nas estruturas celulares, acarretando morte celular por necrose e por apoptose. Assim, observou-se menor resposta inflamatória na ablação e, conseqüentemente, menor edema.¹⁴ A inflamação é um dos fatores apontados como responsáveis pela reconexão das

veias. Outro fato importante a ser mencionado na ablação por crioterapia é que esta não promove desnaturação de proteínas, preservando o colágeno e a elastina do tecido conjuntivo e, conseqüentemente, preservando a matriz extracelular. Assim, há redução do risco de formação de trombos, de estenose das veias e de lesão no esôfago.¹⁷ Em nossa casuística, não houve nenhum caso de fístula esofágica, evidência clínica ou laboratorial de estenose de veias pulmonares ou morte.

Nossa experiência inicial é semelhante à dos demais estudos publicados na literatura¹¹⁻¹⁴ e confirma que os resultados obtidos com a crioablação são reprodutíveis e menos operador-dependentes do que aqueles das ablações por radiofrequência,¹¹⁻¹⁴ necessitando, portanto, de uma curva de aprendizado menos prolongada.

Limitações

A principal limitação deste trabalho é se tratar de um estudo observacional realizado em centro único, sem grupo controle e, portanto, pode ter ocorrido um viés na seleção de pacientes, com menos comorbidades, já que foram encaminhados por médicos atuantes em clínicas privadas.

Além disso, é um seguimento de curto prazo de uma tecnologia que está sendo introduzida em nosso país e, portanto, não está disponível para uso em grande escala, o que dificultou a inclusão de maior número de pacientes.

Estudos randomizados de outros centros especializados contendo maior número de pacientes e com seguimento clínico mais prolongado devem ser realizados para confirmar nossos resultados.

Conclusão

A crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares revelou-se um método seguro e eficaz, com baixos níveis de complicação e resultados bastante satisfatórios. Nossos

Artigo Original

resultados estão de acordo com os demais estudos da literatura, que sugerem que essa tecnologia pode ser utilizada como abordagem inicial não farmacológica para o tratamento da FA, mesmo nos casos de FA persistente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Boghossian SHC, Barbosa E; Obtenção de dados: Boghossian SHC, Barbosa E, Boghossian E, Rangel L, Alcantara ML, Fagundes M, Félix A; Análise e interpretação dos dados: Boghossian SHC, Barbosa E, Benchimol-Barbosa PR; Análise estatística: Benchimol-Barbosa PR; Redação do manuscrito: Boghossian SHC, Barbosa E, Boghossian E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mourilhe-Rocha R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

- European Heart Rhythm Association (EHRA), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Society of Thoracic Surgeons (STS), Calkins H, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(6):816-61.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444.
- Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
- Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramanian R, Jones M, Qureshi N, et al. No benefit of complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to circumferential pulmonary vein ablation and linear ablation: benefit of complex ablation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1316-24.
- Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Böker J, Servatius H, et al. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2745-52.
- Verma A, Sanders P, Champagne J, Macle L, Nair CM, Calkins H, et al. Selective complex fractionated atrial electrogram targeting for atrial fibrillation study (SELECT AF): a multicentric randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):55-62.
- Dixit S, Marchinski FE, Lin D, Callans DJ, Bala R, Riley MP, et al. Randomized ablation strategies for the treatment of persistent atrial fibrillation: RASTA study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):287-294.
- Fink T, Schillöter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, et al. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long standing persistent atrial fibrillation: the Randomized Alster-Lost-AF Trial (Ablation at St Georg Hospital for long standing persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(7):pii:e005114.
- Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2255-45.
- Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schillöter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-65.
- Tondo C, Iacopino S, Pieragnoli P, Molon C, Verlato R, Curmis A, et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):563-68.
- Mörtsel D, Arbeto E, Dages N, Brugada J, Laroche C, Trines S, et al. Cryoballoon vs. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA AF ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace*. 2019;21(4):581-9.
- Lemes C, Wissner E, Lin T, Mathew S, Deiss S, Rilling A, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis. *Europace*. 2016;18(2):201-5.
- Boveda SMA, Metzner A, Nguyen DQ, Chun KR, Coehli K, Noekler G, et al. Single-procedure outcomes and quality-of-life improvement 12 months post cryoballoon ablation in persistent atrial fibrillation: results from the multicenter CRYO4PERSISTENT AF trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(11):1440-7.
- Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebron JP, Halimi F, et al. Results from a multicenter comparison of cryoballoon vs. Radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017;19(1):48-57.
- Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107(15):2045-50.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Sílvia Helena Cardoso Boghossian pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) sob o número de protocolo 48099315.7.0000.5259. Todos os procedimentos envolvidos neste estudo estão de acordo com a Declaração de Helsínki de 1975, atualizada em 2013, e a resolução CNS no 466, de 12 de dezembro de 2012.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

4.2 Artigo submetido - Importância da curva de aprendizado na crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares na fibrilação atrial paroxística e persistente

Importância da curva de aprendizado na crioablação para isolamento elétrico das veias pulmonares na fibrilação atrial paroxística e persistente

Silvia Helena Cardoso Boghossian, Eduardo Correa Barbosa, Eduardo Boghossian Cordovil, Lucas de Assis Moura Rangel, Paulo Roberto Benchimol Barbosa, Marcio Luis Alves Fagundes, Ricardo Mourilhe Rocha.

Introdução

A ablação por cateter tem se tornado uma ferramenta importante para o tratamento da fibrilação atrial. Em função dos resultados consistentes, a crioablação tem sido bastante utilizada na atualidade. O manuseio do balão no átrio esquerdo para seu posicionamento no antro das veias pulmonares requer treinamento específico.

Objetivo:

O objetivo do presente estudo foi avaliar a diferença dos resultados do procedimento de crioablação em função da curva de aprendizado da equipe.

Métodos:

Cento e quarenta e dois pacientes consecutivos com FA sintomática e refratária ao tratamento farmacológico foram submetidos à crioablação para isolamento das veias pulmonares. Os pacientes foram divididos em quartis de acordo com a ordem cronológica de realização dos procedimentos, sendo o quartil um o mais remoto e quartil quatro mais recente. Realizado, entre os quartis, teste de homocedasticidade das variáveis idade, aumento de AE, CHA₂DS₂VASc, tipo de apresentação da FA e, foram comparadas variáveis relativas ao procedimento; tempo de isolamento da veia (TTI < 40 seg), temperatura mínima atingida (Tmin < -40°C, Tmin < -45°C), tempo de fluoroscopia, tempo de AE, a recorrência de FA no período de "Blanking" e a recorrência de FA até um ano de acompanhamento.

As variáveis numéricas foram comparadas entre os quartis pelos testes One Way Anova ou Kruskal Wallis quando apropriados. As variáveis categóricas foram comparadas pelas tabelas de contingência (qui-quadrado) e análise de tendência. O nível de significância alfa foi de 0,05

Resultados:

A distribuição das variáveis idade, aumento de AE, CHA₂DS₂VASc, classificação da FA e a taxa de recorrência no Blanking foram semelhantes entre os quartis e não apresentaram diferença estatística significativa. Houve diminuição progressiva da taxa de recorrência até um ano com qui-quadrado p=0,0285 e análise de tendência (p= 0,011). Houve diminuição progressiva das variáveis tempo de fluoroscopia (p=0,0001) e tempo de AE (p<0,001). Houve aumento progressivo da proporção de pacientes que atingiram temperatura mínima (Tmin < -45°C (p=0,0022) e T min < -40°C (p=0,0288).

Conclusão: A análise evolutiva das variáveis em função das datas dos procedimentos sugere estabilização da curva de aprendizado a partir de 100 procedimentos realizados.

Keywords: Fibrilação atrial, Ablação, Crioablação, Curva de aprendizado

INTRODUÇÃO:

A ablação por cateter tem se tornado uma ferramenta importante para o tratamento da fibrilação atrial.¹ O número de procedimentos tem aumentado significativamente ao redor do mundo² e, conseqüentemente, também tem aumentado o número de centros, com menor experiência, que realizam o procedimento.

Em função das dificuldades técnicas em se conseguir um isolamento efetivo das veias pulmonares e do tempo de procedimento prolongado com a ablação por radiofrequência ponto a ponto, esforços foram feitos no sentido de procurar novas tecnologias com objetivo de aumentar eficácia, reduzir complicações, bem como reduzir o tempo do procedimento e da utilização de fluoroscopia³.

O isolamento elétrico das veias pulmonares (IEVP) é considerado fundamento básico para o tratamento ablativo da fibrilação atrial (FA)¹, e, portanto, o passo inicial do procedimento de ablação.

Estudos que avaliaram a técnica de isolamento por meio da crioablação com balão tiveram resultados semelhantes aos obtidos com o uso da energia de radiofrequência.^{4,5,6} Em função dos resultados consistentes de eficácia e segurança⁷, e da superioridade em relação ao número de reintervenções e hospitalizações⁸, a crioablação tem sido bastante utilizada na atualidade.

A segunda geração do balão de crio permitiu uma maior uniformidade no processo de resfriamento no antro das veias pulmonares, permitindo uma redução do tempo para se atingir isolamento da veia, uma taxa livre de eventos maior e uma redução na taxa de reconexão das veias⁹. A velocidade rápida de resfriamento, temperatura mínima atingida, o tempo prolongado de reaquecimento tecidual e ciclos repetidos de resfriamento, são parâmetros importantes reconhecidos da lesão tecidual causada pela criogênese¹⁰.

Durante o procedimento, a avaliação do posicionamento e contato adequado do balão antes do início do resfriamento, o registro dos potenciais das veias pulmonares para determinação do tempo até o isolamento das mesmas (TTI), a temperatura mínima atingida no resfriamento (T_{mín}) e o tempo de reaquecimento tecidual são indicadores relacionados a obtenção de lesão circunferencial transmural nas veias pulmonares,^{9, 11} e características-chave para obtenção de um isolamento elétrico eficaz.

O manuseio do balão no átrio esquerdo para posicionamento no antro das veias pulmonares e para obtenção de uma oclusão satisfatória para o isolamento da mesma, pode ser trabalhoso e mesmo operadores de centros mais experientes passam por uma curva de aprendizado no manuseio da nova tecnologia^{6,12}. Em centros de menor experiência a curva de aprendizado tende a ser mais desafiadora.

Em nosso estudo, procuramos analisar a experiência obtida com o uso da tecnologia no decorrer do tempo.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar a diferença dos resultados do procedimento de crioablação em função da curva de aprendizado da equipe.

MÉTODOS

Foram realizados 142 procedimentos consecutivos, no período de junho de 2016 a abril de 2019. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. Em todos os pacientes, o procedimento foi realizado com a segunda geração do balão de crioenergia (Arctic Front Advance, Cardiac Cryoablation catheter System; Medtronic, Inc Minneapolis, MN).

A FA foi classificada como paroxística, se sua duração fosse menor do que 7 dias, independente de reversão espontânea, química ou elétrica, e como persistente, se a arritmia permanecesse por mais de 7 dias. Os critérios de exclusão contemplaram pacientes com doença cardíaca estrutural (insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia hipertrófica, valvopatia) e átrio esquerdo (AE) maior que 5,5 cm.

Os pacientes em uso de anticoagulante oral de ação direta foram orientados a suspender uma dose da medicação previamente ao procedimento.

A crioablação foi realizada sob anestesia geral. A punção transeptal foi realizada após infusão de um “bolus” de 5000 UI de Heparina.

O balão de crioablação de 28mm e o cateter guia de mapeamento circular (Achieve) foram introduzidos no AE através da bainha flexível específica para o sistema (FlexCath, Medtronic, Inc.). O número de aplicações de crioenergia e a duração do procedimento, variou em função do tempo para se atingir o isolamento elétrico em cada veia; se o isolamento fosse observado em até 60 segundos, era feita apenas uma aplicação de 180 segundos. Se o isolamento fosse observado entre 60 e 90 segundos, era realizada uma segunda aplicação de 120 segundos. Quando o tempo de isolamento não podia ser mensurado devido à necessidade de se avançar o cateter para melhor posicionamento e oclusão do balão, eram liberadas duas aplicações de 180 segundos. A temperatura mínima nas veias esquerdas foi de -60°C e nas veias direitas, de -55°C. Após o congelamento, a eficácia do isolamento elétrico das veias foi confirmada pelo bloqueio bidirecional nas mesmas.

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de visitas médicas e Holter de 24 horas após 30, 60 e 90 dias, seis, nove e 12 meses. Em caso de relato de sintomas, foi indicado Holter prolongado ou monitor de eventos externo.

Nos primeiros 3 meses de seguimento (*“blinking period”*), as drogas antiarrítmicas (DAA) foram mantidas em todos os pacientes. Após este período, foram suspensas nos portadores de FA paroxística. Nos pacientes com FA persistente prévia ao procedimento, a decisão sobre suspensão ou não das drogas foi individualizada e variava em função de diversos fatores, como o tempo de evolução da FA, o tamanho do AE e a presença de comorbidades.

Recidiva foi definida como o registro eletrocardiográfico de FA com mais de 30 segundos de duração, independente do uso de DAA.

Os pacientes foram divididos em quartis de acordo com a ordem cronológica de realização dos procedimentos, sendo quartil um mais remoto e quartil quatro mais recente. Foram analisados, o tempo de ablação (T. AE), o tempo de fluoroscopia (T. FI), o tempo do início do resfriamento até o isolamento das veias pulmonares (TTI), a temperatura mínima atingida no resfriamento (T_{mín}), a recorrência no *“blinking period”*, a taxa livre de eventos em um ano e a taxa de complicações.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizado, entre os quartis, teste de homocedasticidade das variáveis idade, aumento de AE, CHA₂DS₂VASc, tipo de apresentação da FA. Foram comparadas variáveis relativas ao procedimento: TTI < 40 seg, T_{min} < -45°C, T_{min} < -40° C, tempo de fluoroscopia, tempo de AE, a recorrência de FA no período de *“Blanking”* e a recorrência de FA até um ano de acompanhamento.

As variáveis numéricas foram comparadas entre os quartis pelos testes one way anova ou Kruskal Walis quando apropriados.

As variáveis categóricas foram comparadas pelas tabelas de contigência (qui-quadrado) e análise de tendência. O nível de significância alfa foi de 0,05

RESULTADOS

Dos 142 pacientes submetidos ao procedimento de crioablação, 88 (62%) eram portadores de FA paroxística e 54 (38%) de FA persistente. A idade média foi de 58,3 ± 12,1 anos (entre 28 e 84 anos) e 110 pacientes eram do sexo masculino (77,4%).

A distribuição das variáveis idade, aumento de AE, CHA₂DS₂VASc, classificação da FA e taxa de recorrência no *“Blanking period”* foram semelhantes entre os quartis e não apresentaram diferença estatística significativa.

Evolução dos resultados entre os diferentes quartis estão representados nas tabelas 1 e 2. Observou-se uma diminuição progressiva da taxa de recorrência até um ano com qui-quadrado $p=0,0285$ e análise de tendência $P=0,011$.

Houve diminuição progressiva das variáveis tempo de fluoroscopia (Fig.1) e tempo de AE (Fig. 2) com $p=0,0001$ e $p<0,001$ respectivamente.

Houve aumento progressivo da proporção de pacientes que atingiram $T_{min} < -45^{\circ}C$ e $T_{min.} < -40^{\circ}C$ com $p=0,0022$ e $P=0,0288$ respectivamente.

A análise evolutiva das variáveis em função das datas dos procedimentos sugere estabilização da curva de aprendizado a partir de 100 procedimentos realizados.

Com relação ao TTI em nossa casuística este parâmetro só passou a ser avaliado a partir do terceiro quartil, e embora tenhamos observado uma melhora no percentual de pacientes que atingiram o isolamento antes de 40 segundos, a análise estatística não demonstrou diferença significativa entre o terceiro e quarto quartis.

DISCUSSÃO

Os resultados dos diversos estudos, utilizando do balão de crioenergia para ablação de fibrilação atrial, demonstrando a eficácia e segurança da tecnologia^{6,7}, bem como a redução da necessidade de reinternação e reintervenção⁸, tem estimulado a ampla utilização desta nova tecnologia. Providência e cols., demonstraram que os resultados obtidos com a crio ablação são mais reprodutíveis e menos operador dependente¹³.

Por se tratar de uma tecnologia teoricamente de mais fácil exequibilidade, torna-se relevante conhecer a influência da curva de aprendizado com o manuseio da tecnologia, nos resultados obtidos com a mesma. De uma forma geral, qualquer nova tecnologia depende algum tempo para ser incorporada e otimizada, e mesmo operadores experientes, costumam ser cautelosos nos procedimentos iniciais. O número de casos necessários para que se complete uma curva de aprendizado, ainda não é bem estabelecido, e certamente pode variar em função da experiência de cada centro.

No caso da crio ablação, o cateter balão, difere do cateter de radiofrequência, com o qual a maioria já está habituada. O aprendizado do manuseio com segurança balão no átrio esquerdo, o correto posicionamento no antro das veias, a checagem da qualidade do posicionamento com contraste e ainda a estimulação e monitorização do nervo frênico durante o resfriamento das veias direitas, requer treinamento e, portanto, os procedimentos iniciais tendem a ser mais trabalhosos e menos eficazes. Centros experientes, relatam redução progressiva tanto no tempo de procedimento quanto no tempo de fluoroscopia à medida que se familiarizam com as ferramentas.¹⁴

O estudo STOP-AF randomizou 163 pacientes em 26 centros diferentes, e relatou tempo de procedimento e de fluoroscopia prolongados, característicos de uma fase inicial da curva de aprendizado. Ainda neste estudo, os autores relatam redução dos tempos de procedimento e de fluoroscopia, e aumento da taxa de sucesso com o incremento da experiência.⁶

Mesmo para centros experientes, a introdução de uma nova tecnologia, traz consigo o risco de complicações, muitas vezes ainda desconhecidas, inerentes exclusivamente ao novo método. Estudos relatam que centros de menor volume apresentam taxas de complicações ainda maiores nos casos iniciais.¹⁵

Alguns parâmetros aferidos durante o procedimento como, o contato adequado do balão no antro das veias pulmonares antes do início do resfriamento, o registro dos potenciais das veias pulmonares para determinação do tempo do início do resfriamento até o isolamento elétrico da veia (TTI) e o tempo de reaquecimento tecidual, são importantes indicadores para avaliação de lesão transmural eficaz^{10,16}. Estudos demonstram a melhora de tais indicadores, à medida que se adquire maior habilidade no manuseio da tecnologia^{5, 12}

Neste estudo retrospectivo, observacional, analisamos a influência da curva de aprendizado na exequibilidade, segurança e eficácia em 1 ano de seguimento, após um único procedimento de crioablação. Nossa amostra foi dividida em quatro grupos em função da data da realização do procedimento e avaliamos a evolução dos resultados no decorrer do tempo. Em nossa casuística observamos uma redução significativa na taxa de recorrência em um ano. Observamos também redução significativa do tempo total de procedimento, do tempo de manuseio do cateter no átrio esquerdo e do tempo de fluoroscopia. Observamos ainda, melhora significativa a temperatura mínima atingida durante o resfriamento. Resultados similares foram relatados em outros estudos^{5,6}. Em nossa casuística, o tempo entre o início do resfriamento e o isolamento da veia pulmonar, só passou a ser aferido a partir do terceiro quartil, assim sendo, embora tenhamos observado uma melhora progressiva deste indicador ao longo do tempo, devido ao número pequeno da amostra, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa deste parâmetro entre os dois últimos quartis.

Em nosso estudo, não observamos diferença significativa na taxa de complicação ao longo do tempo. O tamanho da amostra, e o pequeno número de complicações apresentadas, podem ter sido limitantes para esta análise, no entanto, o único caso de paralisia do nervo frênico que permaneceu após o término do procedimento, tenha ocorrido na fase inicial de nossa curva de aprendizado.

Com o objetivo de procurar estimar o número de procedimentos necessários para se atingir os resultados obtidos no último quartil, confrontamos os parâmetros obtidos nos quatro grupos em diferentes formas de agrupamento, e a maior diferença obtida foi quando agrupamos os quartis 1, 2 e 3 e comparamos ao quarto quartil. Desta forma, a análise agrupada nos permitiu estimar uma estabilização da curva de aprendizado a partir do centésimo procedimento.

LIMITAÇÕES

A principal limitação, deste trabalho, além do número reduzido de pacientes, é o fato de ser um estudo observacional, realizado em um centro único.

CONCLUSÃO

A crioblação para isolamento elétrico das veias pulmonares revelou-se um método seguro, e eficaz, com baixos níveis de complicação, no entanto, como com qualquer nova tecnologia implementada, uma curva de aprendizado é necessária. No presente estudo, a análise evolutiva das variáveis em função da data dos procedimentos, sugere estabilização da curva de aprendizado a partir de 100 procedimentos realizados.

REFERÊNCIAS:

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Euro-pace* 2012; 14: 528 – 606.
2. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32 – 38.
3. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrie R, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: A case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1343 – 1348.
4. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart* 2010; 96: 1379 – 1384.
5. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nolker G. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: Results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1707 – 1712.
6. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713 – 1723.
7. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzener A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C, FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245.
8. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 2858-2865.
9. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, et al. Single 3-minute freeze for second generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2015;12:673–680.
10. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37:171–186.

11. Su W, Aryana A, Passman R, Singh G, Hokanson R, Kowalski M, Andrade J, Wang P. Cryoballoon Best Practices II: Practical Guide to Procedural Monitoring and Dosing During Atrial Fibrillation Ablation From the Perspective of Experienced Users. *Heart Rhythm*. 2018 Sep;15(9):1348-1355. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.04.021. Epub 2018 Apr 20.
12. Wójcik M, Berkowitsch A, Greis H, Zaltsberg S, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Learning curve in cryoballoon ablation of atrial fibrillation: eight-year experience. *Circ J*. 2014;78(7):1612-8.
13. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon JP, Halimi F, Anselme F, Srinivasan N, Albenque JP, Boveda S. Results from a multicenter comparison of cryoballoon vs. Radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace* 2017; 19: 48-57.
14. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1444 – 1451.
15. Ellis ER, Culler SD, Simon AW, Reynolds MR. Trends in utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in medicare beneficiaries. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1267 – 1273.
16. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, de Asmundis C, Singh SK, Bowers MR, Brugada P, d'Avila A, O'Neill PG, Chierchia GB. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016; 13:424–432.

5 DISCUSSÃO

Desde a identificação inicial de gatilhos nas veias pulmonares na gênese da fibrilação atrial,³⁵ o isolamento das veias pulmonares (IVP) se estabeleceu no tratamento da fibrilação atrial e tem se mantido como principal alvo nas principais estratégias de ablação da FA. As diretrizes atuais sustentam o uso dessa terapêutica para FA refratária ao tratamento farmacológico, ou mesmo como primeira linha de tratamento em situações especiais.⁴ Entre as diversas ferramentas propostas para o IVP, a ablação por cateter de radiofrequência e a crioablação são as mais utilizadas. Ainda existem incertezas a respeito da melhor estratégia, e a despeito de todo o avanço tecnológico, os resultados permanecem subótimos na FA persistente. O estudo STAR AF II,¹²⁴ que randomizou pacientes com FA persistente, para IVP isoladamente, IVP mais ablação de potenciais fragmentados ou IVP mais linhas adicionais no teto e istmo mitral do AE, não demonstrou benefício nos resultados com as estratégias de ablação além do isolamento das veias pulmonares. O estudo Fire and Ice,⁹³ que comparou as duas tecnologias para ablação de FA paroxística, demonstrou eficácia similar entre as mesmas. A análise dos objetivos secundários do estudo, demonstrou benefícios do balão quando foram consideradas as taxas de internação hospitalar, necessidade de cardioversão e reintervenção.¹²⁵ Mais recentemente, o Circa-Dose trial,¹⁰² outro grande estudo randomizado, que incluiu pacientes com FA paroxística, e realizou monitorização prolongada pós-procedimento para avaliação das recorrências, também demonstrou resultados semelhantes entre as tecnologias.

O estudo CRYO4PERSISTENT AF¹²⁶ foi o primeiro estudo multicêntrico prospectivo avaliou segurança eficácia e qualidade de vida após um único procedimento para IVP com o balão de crioenergia de segunda geração, em pacientes com FA persistente. O estudo demonstrou uma taxa de sucesso de 61% em um ano, uma redução significativa de sintomas relacionados a arritmia e, também, melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes. Os resultados deste estudo foram consistentes com estudos prévios com o criobalão na FA persistente.^{90, 101} Tondo e cols.¹⁰¹ relatam resultados de mundo real 12 meses pós-procedimento único de IVP com o criobalão em pacientes com FA persistente e persistente de longa duração. Neste estudo, os autores demonstraram uma taxa livre de FA de 63,9% e 4,3% de complicações imediatas ou perprocedimento.

Os resultados dos estudos citados nos estimularam a avaliar nossos resultados com esta nova tecnologia como abordagem inicial tanto em pacientes com FA paroxística quanto em pacientes com FA persistente.

Em nosso estudo inicial, observamos uma taxa livre de recorrência em um ano de 82% da FA paroxística e de 67,4% na FA persistente. Acreditamos que nossos resultados foram influenciados pelo fato de o estudo ter sido realizado em centro único, sem variação de operadores, e por todos os procedimentos terem sido realizados com a segunda geração do balão. No estudo de Irfan e cols,⁸⁹ também realizado em centro único e com a segunda geração do balão de crioenergia, os resultados foram semelhantes aos nossos.

Outro fato que merece ser discutido quando se avalia recidiva é a forma de monitorização da mesma pós-procedimento, que, em grande parte dos estudos,^{84, 89, 93, 126}) assim como no nosso, é realizada através de Holter de 24 horas seriado e não por monitorização contínua, o que dificulta a documentação de recidiva, principalmente pelo fato de muitos pacientes se tornarem assintomáticos após a ablação. No estudo randomizado Circa-Dose,¹⁰² recentemente apresentado, no qual a avaliação da recidiva foi feita por meio de monitor de eventos eletrocardiográficos implantável, a taxa livre de recorrência foi em torno de 52%. No entanto, a taxa livre de FA sintomática foi próxima aos 80%. Outro achado interessante em nosso trabalho foi que a ocorrência de arritmias atriais de três meses iniciais pós-ablação (*“blinking period”*) foi preditor de recorrência tardia apenas para pacientes com FA persistente e não para os pacientes com FA paroxísticas, o que também foi observado em estudos que avaliaram a crioablação na FA persistente.^{88,90} Em nosso estudo, o tempo médio de procedimento no AE foi de $96,5 \pm 29,3$ minutos, e o tempo de fluoroscopia, de $29,5 \pm 11,1$ minutos, o que está de acordo com a literatura, segundo a qual os relatos do tempo médio do cateter no átrio esquerdo variam de 68 a 116 minutos,^{99,102} e os tempos de fluoroscopia variam de 13 a 95 minutos.^{86,87} Essa grande variação nos tempos relatados se deve à curva de aprendizado com o manuseio do balão no átrio esquerdo, e em relação ao tempo de AE, também ao fato de alguns autores incluírem, no tempo aferido, a espera para avaliação de possível reconexão da veia. Em nosso estudo especificamente, nossos tempos foram incrementados pela curva de aprendizado adicional, com a utilização do ecocardiograma 3D para posicionamento do balão e confirmação da oclusão adequada, permitindo mais à frente uma redução no uso da fluoroscopia.

Em relação à segurança, observamos um índice de complicações de 4,6%. Nossos dados são consistentes com os relatos de literatura em grandes registros multicêntricos, nos quais as taxas de complicações foram similares, independentemente da tecnologia utilizada.¹²⁷ A complicação mais frequentemente observada foi a paralisia de nervo frênico, que ocorreu em 3 pacientes. Em dois casos, a paralisia foi transitória e reverteu-se ainda na sala de eletrofisiologia. Em uma paciente, a paralisia foi persistente, sendo esta encaminhada para fisioterapia. Houve apenas um caso de complicação vascular. Consideramos que o baixo índice desta complicação se deva ao fato de todas as punções terem sido guiadas por ultrassom.

O principal mecanismo destrutivo da crioablação é a lise celular causada pela formação de gelo no meio intra- e extracelular, acarretando morte celular por necrose e por apoptose, ocasionando uma menor resposta inflamatória e, conseqüentemente, menor edema, um dos fatores apontados como responsáveis pela reconexão das veias. Além disso, a crioterapia não promove desnaturação de proteínas, preservando o colágeno e a elastina do tecido conjuntivo e, conseqüentemente, preservando a matriz extracelular e minimizando o risco de formação de trombos, de estenose das veias e de lesão no esôfago.¹²⁸ Em nossa casuística, não observamos casos de fístula esofágica, evidência clínica ou laboratorial de estenose de veias pulmonares ou morte.

O primeiro grande estudo randomizado, STOP-AF,⁸⁴ realizado ainda com a primeira geração do balão de crioenergia, relatou tempo de procedimento e de fluoroscopia prolongados, e chamou a atenção para os efeitos da curva de aprendizado com melhora dos resultados e redução no tempos do procedimento de acordo com o período de inclusão do paciente no estudo; o que também foi observado no maior estudo multicêntrico de mundo real italiano, o projeto 1 STOP.⁹⁹

De uma forma geral, qualquer nova tecnologia depende algum tempo para ser incorporada e otimizada. Mesmo para centros experientes, a introdução de uma nova tecnologia traz consigo o risco de complicações, muitas vezes ainda desconhecidas, inerentes exclusivamente ao novo método, e mesmo operadores com grande experiência, costumam ser cautelosos nos procedimentos iniciais. Estudos relatam que centros de menor volume apresentam taxas de complicações ainda maiores nos casos iniciais.¹²⁹

No caso da crioablação, o manuseio do balão no átrio esquerdo, o correto posicionamento do mesmo no antro das veias, a checagem com contraste da oclusão das mesmas para o resfriamento adequado, e ainda, a estimulação e monitorização

do nervo frênico durante o resfriamento das veias direitas, exigem treinamento, e, portanto, os procedimentos iniciais tendem a ser mais trabalhosos e menos eficazes. No entanto, o número de casos necessários para que se complete uma curva de aprendizado ainda não é bem estabelecido, e certamente pode variar em função da experiência de cada centro.

Providência e cols.¹⁰⁰ demonstraram que os resultados obtidos com a crioblação são mais reprodutíveis e menos operador-dependentes, o que nos permite supor se tratar de uma tecnologia de mais fácil exequibilidade, despertando assim nosso interesse em avaliar a influência da curva de aprendizado em nossos resultados. À medida que nos familiarizávamos com o manuseio do balão, motivando nosso segundo artigo, pudemos comprovar a melhora do desempenho no decorrer do tempo.

Alguns parâmetros aferidos durante o procedimento, como o contato adequado do balão no antro das veias pulmonares antes do início do resfriamento, o registro dos potenciais das veias pulmonares para determinação do tempo do início do resfriamento até o isolamento elétrico da veia (TTI) e o tempo de reaquecimento tecidual, são importantes indicadores para avaliação de lesão transmural eficaz.^{130,131} Estudos demonstram a melhora de tais indicadores, à medida que se adquire maior habilidade no manuseio da tecnologia.^{85, 132}

Em nosso estudo retrospectivo, observacional, analisamos a influência da curva de aprendizado na exequibilidade, segurança e eficácia em 1 ano de seguimento após um único procedimento de crioblação. Observamos, no decorrer do tempo, redução na taxa de recorrência em um ano, redução do tempo total de procedimento, do tempo de manuseio do cateter no átrio esquerdo e do tempo de fluoroscopia. Observamos, ainda, melhora significativa nos parâmetros relacionados à qualidade do isolamento elétrico, tais como, o tempo entre o início do resfriamento e o isolamento da veia e a temperatura de resfriamento atingida. Resultados similares foram descritos em outros estudos.^{84, 85, 99}

Em nosso estudo, não observamos diferença significativa na taxa de complicação ao longo do tempo. O tamanho da amostra e o pequeno número de complicações apresentadas podem ter sido limitantes para esta análise, muito embora o único caso de paralisia do nervo frênico que permaneceu após o término do procedimento tenha ocorrido entre os casos iniciais.

Com o objetivo de procurar estimar o número de procedimentos necessários para aprimoramento de nossos parâmetros de eficácia durante o procedimento, dividimos nossa amostra em quatro grupos em função da data da realização do procedimento e avaliamos a evolução dos resultados no decorrer do tempo. Confrontamos os parâmetros obtidos nos quatro grupos em diferentes formas de agrupamento, e a maior diferença obtida foi quando agrupamos os quartis 1, 2 e 3 e comparamos ao quarto quartil. Desta forma, a análise agrupada nos permitiu estimar uma estabilização da curva de aprendizado a partir do centésimo procedimento.

Nossa experiência inicial não difere dos demais centros experientes com a tecnologia da crioblação, demonstrando a reprodutibilidade dos dados de eficácia e segurança do procedimento e confirmando o papel da curva de aprendizado para obtenção dos melhores resultados.

CONCLUSÕES

- 1) A tecnologia é segura e eficaz tanto para pacientes com fibrilação atrial paroxística quanto para pacientes com FA persistente.
- 2) Os resultados obtidos com a tecnologia, após uma curva de aprendizado inicial, são semelhantes aos obtidos em centros com grande experiência na ablação de fibrilação atrial, o que permite a expansão da técnica para menores centros, possibilitando um controle efetivo do ritmo cardíaco a um número maior de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271(11):840-44.
2. Jung F, Di Marco JP. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med*. 1998; 104(3):272-86.
3. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, Métayer P, Poquet F, Marcus FI, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 1045-52.
4. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e275-e444.
5. Macle L, Jais P, Weerasooriya R, Hocini M, Shah DC, Choi K-J, et al. Irrigated tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13(11):1067-73.
6. Capatto R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Lesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:1100-05.
7. Skanes AC, Klein G, Krahn A, Yee R. Cryoablation: potentials and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(Suppl):S28-S34.
8. Novak P, Dubuc M. Catheter cryoablation: biophysics and applications. In: Huang SKS, Wood MA. editors. *Catheter ablation of cardiac arrhythmias*. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 49-69.
9. Fürnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25(8):840-44.
10. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *Br Med J*. 1995; 311(7016):1361-63.
11. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819 – Harvey – de Senac – Lanec. *Br Heart J*. 1982; 48(3):193-97.
12. Einthoven W. Le télécardiogramme. *Arch Internat Physiol*. 1906; 4:132-64.
13. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J*. 1909; 2:1528.

14. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995; 155(5):469-73.
15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98:946-52.
16. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997; 96:2455-61.
17. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z-M, Goff Jr DC. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009; 40(4):1204-11.
18. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J.* 1998; 19(9):1294-1320.
19. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1982; 306(17):1018-22.
20. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA Study. *Circulation.* 1999; 99:3028-35.
21. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996; 7(10):999-1007.
22. Allessie MA. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? *N Engl J Med.* 1997; 336:950-952.
23. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1997; 336:905-11.
24. Chen Y-H, Xu S-J, Bendahhou S, Wang X-L. KCNQ1 Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003; 299(5604):251-54.
25. Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns HJGM, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: a collaborative project of the working group on arrhythmias and the working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14(4):443-45.

26. January CT, Wann S, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline. *Circulation*. 2014; 130: e199-e267.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2893-2962.
28. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA et al. Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, 2016; 106(4 Supl.2):1-22. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/02_II%20DIRETRIZ_FIBRILACAO_ATRIAL.pdf
29. Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26(7 Pt 2):1572-75.
30. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92:1954-68.
31. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca^{+2} currents and human atrial fibrillation. *Circulation Res*. 1999; 85:428-36.
32. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation Res*. 1997; 81:512-525.
33. Tieleman RG. The pathophysiology of maintenance of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26(7 Pt 2):1569-71.
34. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(5):1577-86.
35. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D C, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339:659-66.
36. Mayer AG. Rhythmical pulsation in scyphomedusae. Washington, D.C. :Carnegie Institution of Washington;1906. Series Carnegie Institution of Washington, 47.
37. Mines G. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol*. 1913; 46(4-5):349-383.
38. Lewis T. The mechanism and graphical registration of the heartbeat. 3th ed. London: Shaw and Sons; 1925.

39. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of AF. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1962; 140:183-188.
40. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen SJ. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J. eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 548-49.
41. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 1998; 98:1236-48.
42. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2000; 101:194-199.
43. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2001; 103:2631-2636.
44. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation.* 1999; 100:1879-86.
45. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol.* 1972; 30(8):844-54.
46. Tieleman RG. The pathophysiology of maintenance of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26(7 Pt 2):1569-71.
47. Moe GK, Abildskov JA. AF as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959; 58(1):59-70.
48. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. *Circulation.* 1966; 34:412-22.
49. Wang K, Ho SY, Gibson DG, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J.* 1995; 73(6):559-565.
50. Papez JW. Heart musculature of the atria. *Am J Anatomy.* 1920; 27(3):255-285.
51. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999; 10(11):1525-1533.
52. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 2003; 107:1816-21.

53. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96:1180-84.
54. Oral H, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13(7):645-50.
55. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Chartier D, Leung T K, Nattel S. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation*. 2005; 111:728-35.
56. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104:2849-54.
57. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000;102:67-74.
58. Ooie T, Tsuchiya T, Ashikaga K, Takahashi N. Electrical connection between the right atrium and the superior vena cava, and the extent of myocardial sleeve in a patient with atrial fibrillation originating from the superior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(5):482-85.
59. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopics beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(12):1292-95.
60. Hwang C, Chen PS. Clinical electrophysiology and catheter ablation of atrial fibrillation from the ligament of marshall. In: Chen SA, Haïssaguerre M, Zipes D. Thoracic vein arrhythmias: mechanism and treatment. Massachusetts: Blackwell; 2004. p. 276-84.
61. Eckardt L. Automaticity in the coronary sinus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13(3):288-89.
62. Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95:572-76.
63. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet*, 2000; 356(9244):1789-94.
64. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

- (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347:1825-33.
65. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7(12):1132-44.
 66. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999; 100:1203-1208.
 67. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. *Circulation*. 2000; 102:2619-28.
 68. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(2):185-97.
 69. Gaita F, Riccardi R, Calò L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: electrophysiological findings and ablation results. *Circulation*. 1998; 97:2136-45.
 70. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000; 101:1409-17.
 71. Oral H, Knight BP, Özyaydın M, Chugh A, Lai SWK, Scharf C, et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002; 106:1256-62.
 72. Hayam G, Gepstein L, Ben-Haim SA. Accuracy of the in vivo determination of location using a nonfluoroscopic electroanatomical mapping system. *Circulation*. 1997; 95:1611-22.
 73. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*. 1997; 96:2016-21.
 74. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K, Pavia SV, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: Impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(3):464-74.
 75. Scanavacca M, Raul Sartini, Fernando Tondato, André d'Ávila, Denise Hachul, Francisco Darrieux et al. Pulmonary veins isolation to treat patients with refractory paroxysmal atrial fibrillation. Clinical results after a single procedure. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82(2):160-64.

76. Nadmanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(11):2044-53.
77. Konings KTS, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994; 89:1665-80.
78. Scanavacca MI, D'ávila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15(8):960-62.
79. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109:2724-26.
80. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24(5):492-497.
81. Lewalter T, Mittmann-Braun EL, Yang A, Schrickel JW, Linhart M, Stockigt F, et al. Cryo-balloon disconnection of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Paper presented at: 73rd Annual German Cardiac Society Meeting; April 12-14, 2007; Mannheim, Germany.
82. Defaye P, Kane D, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of Pulmonary vein Isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial Fibrillation. *Europace*. 2011; 13(6):789-95.
83. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011; 8(9):1444-51.
84. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoablation of pulmonary Veins for Paroxysmal atrial fibrillation. First results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(16):1713-23
85. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nölker G. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(16):1707-12.
86. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012; 24(5). Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/235520053>

Improved_Procedural_Efficacy_of_Pulmonary_Vein_Isolation_Using_the_Novel_Second-Generation_Cryoballoon

87. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace*. 2014; 16(5):639-44.
88. Ciconte G, Ottaviano L, De Asmundis C, Baltogiannis G, Conte G, Sieira J, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2015; 12(1):60-6.
89. Irfan G, De Asmundis C, Mugnai G, Poelaert J, Verborgh C, Umbrain V, et al. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: A single-center experience. *Europace*. 2016; 18(7):987-93.
90. Koektuerk B, Yorgun H, Hengeoer O, Turan CH, Dahmen A, Yang A, et al. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015; 8(5):1073-79.
91. Jiang J, Li J, Zhong G, Jiang J. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 48(1):69-79.
92. Liu X-H, Chen C-F, Gao X-F, Xu Y-Z. Safety and Efficacy of Different Catheter Ablations for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016; 39(8):883-99.
93. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. Fire and Ice investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374(23):2235-45.
94. Luik A, Kunzmann K, Hörmann P, Schmidt K, Radzewitz A, Bramlage P, et al. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term Freeze AF outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):135.
95. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Two-Year Follow-Up after Contact Force Sensing Radiofrequency Catheter and Second-Generation Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Comparative Single Centre Study. *Biomed Res Int*. 2016; 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893449/pdf/BMRI2016-6495753.pdf>
96. Ciconte G, Velagic V, Mugnai G, Saitoh Y, Irfan G, Hunuk B, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation

- cryoballoon : lessons from repeat ablation procedures. *Europace*. 2016; 18(1):71-7.
97. Aryana A, Singh SM, Mugnai G, de Asmundis C, Kowalski M, Pujara DK, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016; 47(3):341-48.
 98. Straube F, Hartl S, Dorwarth U, Wankerl M, Bunz B, Ebersberger U, et al. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation – Large single-center experience. *J Cardiol*. 2016; 68(6):492-97.
 99. Padeletti L, Curnis A, Tondo C, Lunati M, Porcellini S, Verlato R, et al. Pulmonary Vein Isolation with the Cryoballoon Technique: Feasibility, Procedural Outcomes, and Adoption in the Real World: Data from One Shot Technologies To Pulmonary Vein Isolation (1STOP) Project. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40(1):46-56.
 100. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon JP, Halimi F, et al. Results from a Multicenter Comparison of cryoballoon vs. Radiofrequency ablation for Paroxysmal atrial fibrillation: Is Cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017; 19(1):48-57.
 101. Tondo C, Iacopino S, Pieragnoli P, Molon G, Verlato R, Curnis A, et al. Pulmonary Vein Isolation Cryoablation for Patients with Persistent and Long-Standig Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Outcomes from the Real World multicenter observational Project. *Heart Rhythm*. 2018; 15(3):363-68.
 102. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019; 140(22):1779-88.
 103. Mugnai G, Irfan G, de Asmundis C, Ciconte G, Saitoh Y, Hunuk B, et al. Complications in the setting of percutaneous atrial fibrillation ablation using radiofrequency and cryoballoon techniques: A single-center study in a large cohort of patients. *Int. J. Cardiol*. 2015; 196(1):42-9.
 104. Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, Bazaz R, Mendenhall GS, Nemecek J, et al. Incidence and predictors of complications during cryoballoon pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015404/pdf/JAH3-5-e003724.pdf>
 105. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur. Heart J*. 2007; 28(18):2231-37.


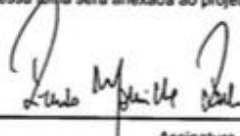
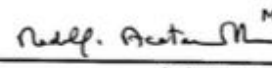
106. Mugnai G, de Asmundis C, Ciconte G, Irfan G, Saitoh Y, Velagic V, et al. Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: A large single-center study of 500 consecutive patients. *Heart Rhythm*. 2015; 12(7):1476-82.
107. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2016; 27(10):1151-59.
108. Chen CF, Gao XF, Duan X, Chen B, Liu XH, Xu YZ. Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 48(3):351-66.
109. Jiang J, Li J, Zhong G, Jiang J. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 48(1):69-79.
110. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2017; 19(3):378-84.
111. Barbhuiya CR, Kumar Sh, John RM, Tedrow UB, Koplán BA, Epstein LM, et al. Global survey of esophageal and gastric injury in atrial fibrillation ablation: incidence, time to presentation, and outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(13):1377-78.
112. Stöckigt F, Schrickel JW, Andrié R, Lickfett L. Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012; 23(11):1254-57.
113. Kawasaki R, Gauri A, Elmouchi D, Duggal Ma, Bhan A. Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2014; 25(7):787-92.
114. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C, et al. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6(4):769-75.
115. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(2):293-99.
116. Grubina R, Cha YM, Bell MR, Sinak LJ, Asirvatham SJ. Pneumopericardium following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: insights into the natural history of atrial esophageal fistula formation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;

21(9):1046-49.

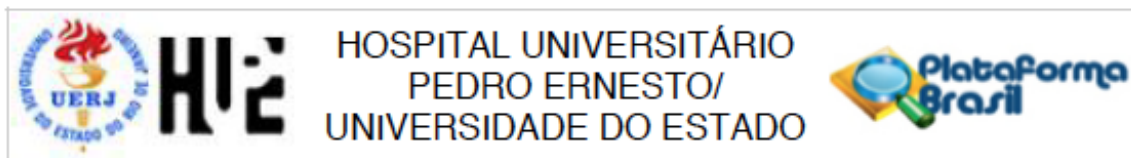
117. Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Nuyens D, Schmidt B, Burchard A, et al. Esophageal endoscopy results after pulmonary vein isolation using the single big cryoballoon technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21:869-74.
118. Ahmed H, Neuzil P, d'Avila A, Cha YM, Laragy M, Mares K, et al. The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009; 6:962-69.
119. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Bo`hmig M, Bo`hmer MC, Bode F, et al. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2013; 10:789-93.
120. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm*. 2017; 14:184-89.
121. Holmes DR, Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(4):267-76.
122. Matsuda J, Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Kajiyama T, Hachiya H, et al. Pulmonary vein stenosis after second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017; 28(3):298-303.
123. Miyazaki S, Kajiyama T, Hada M, Nakamura H, Hachiya H, Tada H, et al. Does second-generation cryoballoon ablation using the current single short freeze strategy produce pulmonary vein stenosis? *Int J Cardiol*. 2018; 272:175-78.
124. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Engl J Med*. 2015; 372(19):1812-22.
125. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2858-65.
126. Boveda SMA, Metzner A, Nguyen DQ, Chun KR, Goehl K, Noekler G, et al. Single-procedure outcomes and quality-of-life improvement 12 months post cryoballoon ablation in persistent atrial fibrillation: results from the multicenter CRYO4PERSISTENT AF trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4(11):1440-47.
127. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25(1):1-7.

128. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003; 107(15):2045-50.
129. Ellis ER, Culler SD, Simon AW, Reynolds MR. Trends in utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in medicare beneficiaries. *Heart Rhythm*. 2009; 6(9):1267-73.
130. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37(3):171-86.
131. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, de Asmundis C, Singh SK, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13(2):424-32.
132. Wójcik M, Berkowitsch A, Greis H, Zaltsberg S, Hamm CW, Pitschner HF, et al. Learning curve in cryoballoon ablation of atrial fibrillation: eight-year experience. *Circ J*. 2014; 78(7):1612-18.

ANEXO A - Parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Crio ablação para Isolamento Elétrico das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística e Persistente.		2. Número de Participantes da Pesquisa: 30	
3. Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: RICARDO MOURILHE ROCHA			
6. CPF: 003.213.837-70		7. Endereço (Rua, n.º): JORNALISTA TIM LOPES 255 BARRA DA TIJUCA BLOCO 9 APTO 508 RIO DE JANEIRO RIO DE JANEIRO 22640908	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (21) 9988-3476	10. Outro Telefone:
		11. Email: ricardomourilhe@gmail.com	
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>14</u> / <u>07</u> / <u>2015</u>		 Ricardo Mourilhe Rocha Cardiologia CRM 52 52882-8 Mat UERJ 34029-9 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ		14. CNPJ: 33.540.014/0017-14	15. Unidade/Órgão: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ
16. Telefone: (21) 1587-6353		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Rodolfo Acatauassú Nunes</u>		CPF: <u>335 235 413-00</u>	
Cargo/Função: <u>Diretor Geral</u>		Rodolfo Acatauassú Nunes Diretor Geral do HUPE/UERJ Matrícula 32710-6  Assinatura	
Data: <u>17</u> / <u>7</u> / <u>15</u>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do risco de estenose das veias pulmonares pós-ablação da fibrilação atrial, utilizando nova tecnologia com cateter multi-eletrodo de liberação de radiofrequência cíclica em fases.

Pesquisador: RICARDO MOURILHE ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48099315.7.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.337.350

Apresentação do Projeto:

Continuação do Parecer: 1.320.140

Objetivo da Pesquisa:

Continuação do Parecer: 1.320.140

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Continuação do Parecer: 1.320.140

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Continuação do Parecer: 1.320.140

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

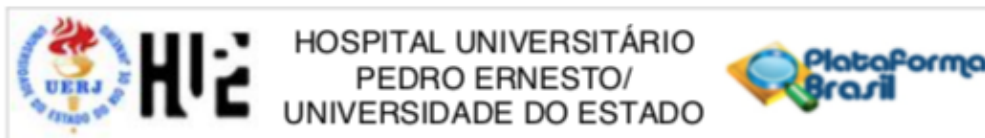
Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação pertinente e devidamente assinados pelos responsáveis. Foram atendidas as considerações do Parecer anterior.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.337.350

Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

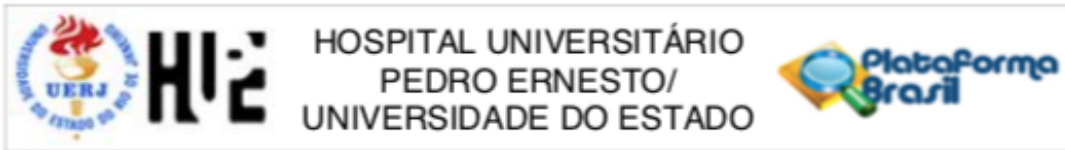
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_554348.pdf	16/11/2015 11:04:45		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLES\viaversao161115.docx	16/11/2015 11:03:35	RICARDO MOURILHE ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto detalhado.docx	23/07/2015 09:16:51		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Vínculo-doutorado.pdf	21/07/2015 10:59:23		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Silvia.pdf	21/07/2015 10:58:44		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br

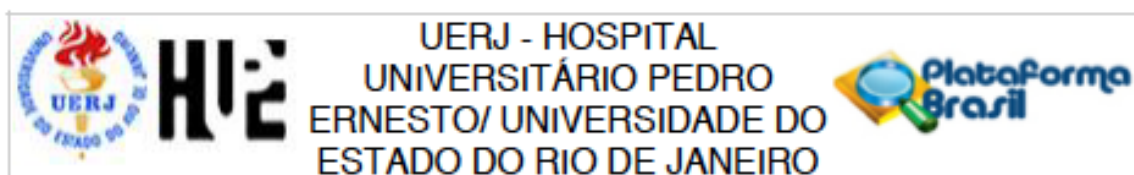


Continuação do Parecer: 1.337.350

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Novembro de 2015

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Crioablação da fibrilação atrial: eficácia, segurança e análise da curva de aprendizado do método.

Pesquisador: RICARDO MOURILHE ROCHA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48099315.7.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.089.948

Apresentação do Projeto:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Houve o surgimento de nova tecnologia com perfil de segurança e eficácia superiores à tecnologia proposta no início do estudo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todos dados necessários para apreciação ética.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

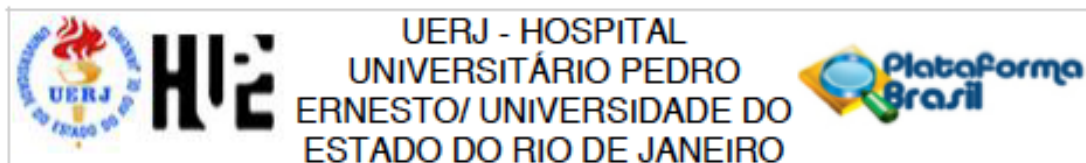
CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2968-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.089.048

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda apresenta todas as informações necessárias para avaliação ética. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO.

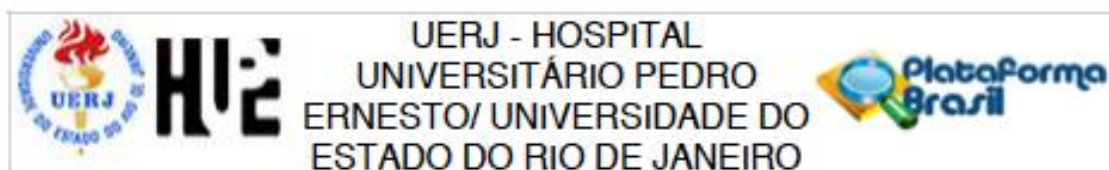
Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_156652_8_E1.pdf	04/06/2020 11:25:57		Aceito
Outros	JustificativaEmendaTeseAblacao.pdf	04/06/2020 10:58:41	RICARDO MOURILHE ROCHA	Aceito
Outros	ProjetoSilviaEmenda.docx	03/06/2020 20:45:52	RICARDO MOURILHE ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TcleCrioSilvia.docx	03/06/2020 20:20:12	RICARDO MOURILHE ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESilviaversao161115.docx	16/11/2015 11:03:35	RICARDO MOURILHE ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto detalhado.docx	23/07/2015 09:16:51		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Vinculo-doutorado.pdf	21/07/2015 10:59:23		Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2968-8253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.089.048

Folha de Rosto	Folha de rosto Silvia.pdf	21/07/2015 10:58:44	Aceito
----------------	---------------------------	------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Junho de 2020

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2968-8253 **E-mail:** oep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DE PROJETO DE PESQUISA

PROJETO: Crioablação para Isolamento Elétrico das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística e Persistente.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Silvia Helena Cardoso Boghossian
Eduardo Corrêa Barbosa
Ricardo Mourilhe Rocha

LOCAL DE REALIZAÇÃO: Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ

OBJETIVO DO ESTUDO: Avaliar a eficácia e segurança da técnica de crioablação para tratamento da FA, determinar possíveis influências preditivas de variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais no desfecho clínico, e a reprodutibilidade dos resultados comparados à literatura.

DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO: utilização de medicamentos anestésicos de acordo com o necessário ou desejável. Colocação de cateteres no coração, a partir de punções em veia femoral e veia jugular direita, punção transeptal para acesso ao átrio esquerdo, gravação de sinais e registro de pressões. A colocação dos cateteres será orientada pela utilização de raio-X. Liberação de crio energia através de balão posicionado no antro das veias pulmonares até o completo isolamento elétrico das mesmas.

RISCOS: Os riscos mais comuns do procedimento ao qual serei submetido incluem: paralisia do nervo frênico, lesões e sangramentos por veias e/ou artérias, infecção, pneumotórax, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (“derrame”), ritmos cardíacos anormais necessitando medicamentos ou choques elétricos para voltar a normal, infarto agudo do miocárdio, lesão valvular, perfuração cardíaca necessitando eventualmente de drenagem e/ou cirurgia cardíaca, reações alérgicas a medicamentos, depressão respiratória e morte. Está descrito que o uso de grande quantidade de Raio-X em procedimentos longos pode levar a efeitos como queimadura cutânea e eventualmente câncer.

Em relação à crioablação: a aplicação de crioenergia por balão é praticamente indolor e gera uma pequena “queimadura” no músculo cardíaco. Esta será aplicada uma ou mais vezes no antro das veias pulmonares.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE: O anonimato é assegurado aos participantes. Os resultados serão divulgados em congressos e publicações dos pesquisadores sem identificação dos participantes.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto e pode ser contatado pelo telefone 5521 2868-8253 ou pelo endereço Av. Vinte e Oito de Setembro, 77 – Vila Isabel – CEP: 20551-030, E-mail: cep-hupe@uerj.br

EU CERTIFICO TER LIDO ESTE TERMO DE CONSENTIMENTO, OU QUE ESTE ME FOI LIDO, E QUE O COMPREENDI PLENAMENTE, TENDO RECEBIDO A OPORTUNIDADE DE FAZER PERGUNTAS, E QUE AS RESPOSTAS E INFORMAÇÕES ADICIONAIS FORNECIDAS ME FORAM SATISFATÓRIAS E CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO.

Nome do(a) paciente

Assinatura do(a) paciente

Data

Nome do(a) testemunha (quando o paciente não pode assinar)

Assinatura do(a) testemunha

Data

Nome do(a) pesquisador

Assinatura do(a) pesquisador

Data

ANEXO D - Comprovação de Submissão do 2º Artigo

Submission Confirmation for PONE-D-20-31595 - [EMID:d1fc016f9cbeda45] 🔍 Inbox x 🖨

PLOS ONE <em@editorialmanager.com> 11:51 PM (5 minutes ago) ★ ↩ ⋮
📧 to me ▾

PONE-D-20-31595
Importance of the learning curve in cryoablation for electrical isolation of pulmonary veins in paroxysmal and persistent atrial fibrillation
PLOS ONE

Dear Dr. Boghossian,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Importance of the learning curve in cryoablation for electrical isolation of pulmonary veins in paroxysmal and persistent atrial fibrillation' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-20-31595.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <https://www.editorialmanager.com/pone/>.

If during submission you selected the option for your manuscript to be posted on the bioRxiv preprint server (<http://biorxiv.org>), we will be assessing the manuscript for suitability shortly. If suitable, your preprint will be made publicly available on bioRxiv and you will receive an email confirmation from them when it has posted. Please check your response to this question and email us as soon as possible at plosone@plos.org if it has been answered incorrectly. Further information about our partnership with bioRxiv to facilitate the rapid availability of life sciences research is available at <http://journals.plos.org/plosone/s/preprints>.

If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

Thank you for your support of PLOS ONE.

Kind regards,
PLOS ONE

ANEXO E – Planilha de dados

No	Sexo	Idade	Aumento AE	CHA2DS2-VASc	Data Ablação	Classificação FA	Data última visita	Dias	Meses	Complicações
1	M	54	0	1	05/11/14	0	05/11/16	720	24,0	0
2	M	58	1	0	12/11/14	2	12/12/15	390	13,0	0
3	M	54	0	0	15/12/15	2	12/09/16	267	8,9	0
4	F	57	1	1	16/12/15	2	13/03/16	87	2,9	0
5	M	57	1	3	16/12/15	1	01/11/16	315	10,5	0
6	M	57	0	0	05/01/16	1	26/02/18	771	25,7	0
7	F	73	0	2	18/02/16	1	10/10/17	592	19,7	0
8	F	54	0	2	18/02/16	0	26/02/18	728	24,3	0
9	M	55	1	2	01/03/16	2	26/01/17	325	10,8	0
10	M	79	0	1	01/03/16	1	03/10/17	572	19,1	0
11	M	39	0	0	02/03/16	0	03/06/17	451	15,0	1
12	M	58	1	1	30/03/16	0	27/06/17	447	14,9	0
13	M	76	0	2	20/04/16	1	13/03/17	323	10,8	0
14	M	74	0	4	20/04/16	0	26/09/17	516	17,2	0
15	M	59	0	1	17/05/16	0	03/07/18	766	25,5	0
16	M	73	0	1	21/06/16	0	12/11/19	1221	40,7	1
17	M	45	0	0	21/06/16	0	15/10/17	474	15,8	1
18	F	71	0	5	22/06/16	1	18/06/18	716	23,9	0
19	M	52	0	3	30/06/16	0	13/06/17	343	11,4	0
20	F	42	0	1	13/07/16	0	17/07/17	364	12,1	0
21	M	33	0	0	26/07/16	0	24/06/19	1048	34,9	0
22	M	49	0	0	03/08/16	0	13/03/19	940	31,3	0
23	M	58	0	1	16/08/16	0	21/08/17	365	12,2	0
24	M	66	0	5	23/08/16	0	03/10/17	400	13,3	0
25	M	36	0	0	06/09/16	0	16/10/17	400	13,3	0
26	F	58	0	3	08/09/16	1	10/10/17	392	13,1	0
27	M	67	0	0	21/09/16	0	17/12/17	446	14,9	1
28	M	66	1	3	22/09/16	1	21/11/16	59	2,0	0
29	M	57	0	0	30/09/16	1	26/10/17	386	12,9	0
30	M	68	0	3	30/09/16	0	13/03/18	523	17,4	1
31	M	35	0	0	04/10/16	0	13/11/17	399	13,3	0
32	M	43	0	0	04/10/16	0	01/11/17	387	12,9	0
33	M	67	1	6	01/11/16	1	01/06/17	210	7,0	0
34	F	46	1	3	09/11/16	0	12/06/18	573	19,1	0
35	M	39	0	0	15/11/16	0	05/11/17	350	11,7	0
36	M	66	1	3	17/11/16	0	01/06/18	554	18,5	0
37	M	72	1	3	06/12/16	1	01/06/18	535	17,8	0
38	M	62	1	1	08/12/16	1	22/01/18	404	13,5	0
39	M	52	0	0	13/12/16	0	20/02/18	427	14,2	1
40	F	72	0	4	03/01/17	0	16/01/18	373	12,4	0
41	M	49	1	2	17/01/17	1	29/01/18	372	12,4	0
42	F	57	0	2	15/02/17	0	04/09/18	559	18,6	0
43	M	56	0	1	16/02/17	0	31/05/18	465	15,5	0
44	F	73	1	3	16/02/17	1	01/06/18	465	15,5	0
45	M	46	0	0	21/02/17	0	13/03/19	742	24,7	0
46	F	83	1	4	07/03/17	1	06/08/18	509	17,0	0
47	M	41	0	0	21/03/17	0	24/09/17	183	6,1	0
48	M	74	1	5	21/03/17	0	21/07/17	120	4,0	0
49	M	42	0	0	22/03/17	0	15/07/19	833	27,8	0
50	F	84	1	2	22/03/17	0	29/01/19	667	22,2	0
51	M	28	1	1	11/04/17	1	07/10/19	896	29,9	0
52	M	60	0	0	11/04/17	0	13/04/18	362	12,1	0
53	M	41	0	1	24/05/17	0	13/03/19	649	21,6	0
54	M	72	0	1	22/06/17	0	11/07/18	379	12,6	0
55	M	64	1	0	13/07/17	1	13/08/18	390	13,0	0
56	M	65	1	3	19/07/17	1	19/02/19	570	19,0	1
57	F	57	1	1	17/08/17	1	13/03/19	566	18,9	0
58	M	37	0	0	23/08/17	0	24/09/18	391	13,0	0
59	M	56	0	2	23/08/17	0	08/10/18	405	13,5	0
60	M	55	1	3	06/09/17	0	06/10/18	390	13,0	0
61	F	45	0	2	18/09/17	0	18/10/18	390	13,0	0
62	M	68	1	4	20/09/17	1	15/03/19	535	17,8	0
63	M	54	0	1	20/09/17	0	31/01/19	491	16,4	0
64	M	75	1	3	04/10/17	1	11/12/17	67	2,2	0
65	M	63	1	1	10/10/17	0	10/10/19	720	24,0	0
66	M	70	1	1	18/10/17	0	18/10/19	720	24,0	0
67	M	61	0	0	19/10/17	0	15/05/19	566	18,9	0
68	M	85	1	4	08/11/17	1	12/11/18	364	12,1	0
69	F	67	1	4	16/11/17	1	03/12/18	377	12,6	0
70	M	60	1	1	22/11/17	0	13/03/19	471	15,7	0
71	M	64	1	5	06/12/17	1	09/04/18	123	4,1	0

No	Sexo	Idade	Aumento AE	CHA2DS2-VASc	Data Ablação	Classificação FA	Data última visita	Dias	Meses	Complicações
72	M	38	0	1	06/12/17	0	06/12/19	720	24,0	0
73	M	61	1	1	14/12/17	1	14/12/19	720	24,0	0
74	M	71	1	4	20/12/17	1	15/11/18	325	10,8	0
75	M	66	0	2	20/12/17	1	31/01/19	401	13,4	0
76	M	67	0	1	21/12/17	0	13/03/19	442	14,7	0
77	M	59	0	1	11/01/18	0	06/02/19	385	12,8	0
78	M	51	0	1	08/02/18	0	01/10/19	593	19,8	0
79	M	67	1	1	08/03/18	2	01/04/19	383	12,8	0
80	M	37	0	1	08/03/18	0	25/07/19	497	16,6	0
81	F	65	0	2	21/03/18	0	05/08/19	494	16,5	1
82	M	81	0	3	27/03/18	0	27/05/19	420	14,0	0
83	F	54	0	2	28/03/18	0	22/10/19	564	18,8	0
84	M	59	1	1	04/04/18	1	04/05/19	390	13,0	0
85	M	58	1	1	17/04/18	2	18/04/19	361	12,0	1
86	M	38	0	0	18/04/18	2	19/04/19	361	12,0	0
87	M	65	1	2	25/04/18	0	03/09/19	488	16,3	0
88	M	35	0	0	02/05/18	0	01/09/19	479	16,0	0
89	F	51	1	3	02/05/18	0	04/07/19	422	14,1	0
90	M	26	0	0	23/05/18	0	13/10/19	500	16,7	0
91	F	64	1	0	29/05/18	2	27/02/19	268	8,9	0
92	M	63	1	3	20/06/18	1	27/09/19	457	15,2	0
93	F	65	0	3	11/07/18	0	11/08/19	390	13,0	0
94	M	58	0	0	12/07/18	0	29/10/19	467	15,6	0
95	M	51	0	2	18/07/18	0	18/09/19	420	14,0	0
96	F	72	1	2	25/07/18	1	25/11/19	480	16,0	1
97	M	61	1	1	15/08/18	1	15/12/19	480	16,0	0
98	M	46	0	1	22/08/18	1	13/02/20	531	17,7	0
99	M	57	1	1	05/09/18	2	17/12/19	462	15,4	0
100	M	67	0	2	12/09/18	0	13/01/20	481	16,0	1
101	M	36	0	0	12/09/18	0	25/11/19	433	14,4	0
102	M	73	1	3	13/09/18	0	22/10/19	399	13,3	0
103	M	57	0	0	10/10/18	0	07/01/20	447	14,9	0
104	M	61	0	0	11/10/18	0	18/03/19	157	5,2	0
105	M	58	0	2	24/10/18	1	13/03/19	139	4,6	0
106	M	54	0	0	25/10/18	0	18/01/20	443	14,8	0
107	M	69	0	2	30/10/18	0	07/02/20	457	15,2	0
108	F	64	0	2	31/10/18	2	18/11/19	378	12,6	0
109	F	73	0	4	14/11/18	0	11/03/20	477	15,9	0
110	M	58	1	2	21/11/18	1	15/01/20	414	13,8	0
111	M	36	2	0	22/11/18	0	28/01/20	426	14,2	0
112	M	44	0	0	12/12/18	0	22/01/20	400	13,3	0
113	M	56	0	1	08/01/19	2	13/02/20	395	13,2	0
114	M	64	0	1	10/01/19	2	21/02/20	401	13,4	0
115	F	57	0	1	22/01/19	0	07/02/20	375	12,5	0
116	F	47	0	1	24/01/19	0	19/02/20	385	12,8	0
117	M	55	0	1	01/02/19	0	01/03/20	390	13,0	0
118	M	63	1	2	14/02/19	2	18/02/20	364	12,1	0
119	M	44	1	0	27/02/19	0	25/02/20	358	11,9	0
120	M	58	1	4	07/03/19	2	15/03/20	368	12,3	0
121	M	57	0	0	13/03/19	2	16/03/20	363	12,1	0
122	M	58	0	0	24/03/19	0	15/04/20	381	12,7	0
123	M	51	0	2	25/03/19	1	24/04/20	389	13,0	0
124	M	75	0	3	26/03/19	1	13/04/20	377	12,6	0
125	F	55	0	1	27/03/19	0	12/04/20	375	12,5	0
126	F	75	1	3	29/03/19	0	10/04/20	371	12,4	0
127	M	60	0	0	30/03/19	0	12/04/20	372	12,4	0
128	F	63	1	2	30/03/19	0	19/04/20	379	12,6	0
129	M	44	0	0	02/04/19	0	12/04/20	370	12,3	0
130	M	62	1	0	02/04/19	0	12/09/19	160	5,3	0
131	M	49	0	0	03/04/19	0	10/04/20	367	12,2	0
132	M	60	1	1	03/04/19	2	12/04/20	369	12,3	0
133	M	63	1	2	04/04/19	0	10/04/20	366	12,2	1
134	M	55	0	0	05/04/19	0	09/04/20	364	12,1	0
135	M	57	0	0	05/04/19	1	13/04/20	368	12,3	0
136	F	61	1	3	06/04/19	1	13/04/20	367	12,2	0
137	M	67	1	1	07/04/19	0	13/04/20	366	12,2	0
138	F	67	0	2	08/04/19	0	13/04/20	365	12,2	0
139	M	67	1	1	08/04/19	0	12/04/20	364	12,1	0
140	F	79	1	3	09/04/19	0	13/04/20	364	12,1	0
141	M	56	0	0	09/04/19	0	23/04/20	374	12,5	0
142	F	74	0	3	13/04/19	0	13/04/20	360	12,0	0

No	Recorr Blanc	Recorr até 1 ano	No VP	T. de AE.	T. fluoro (min)	TTI < 40"	Temp Mín < -45°C	Temp Mín < -40°C
1	0	0	4	100	32	N/A	N/A	N/A
2	0	0	4	103	50	N/A	N/A	N/A
3	1	1	4	104	27	N/A	N/A	N/A
4	1	1	5	114	35	N/A	N/A	N/A
5	1	1	5	124	30	N/A	N/A	N/A
6	0	0	4	125	36	N/A	N/A	N/A
7	0	0	4	137	22	N/A	N/A	N/A
8	0	0	5	141	47	N/A	N/A	N/A
9	0	1	4	137	31	N/A	N/A	N/A
10	0	0	4	137	32	N/A	N/A	N/A
11	1	0	4	65	32	N/A	N/A	N/A
12	0	0	4	132	34	N/A	N/A	N/A
13	1	1	5	116	35	N/A	N/A	N/A
14	0	0	4	117	32	N/A	N/A	N/A
15	0	0	4	87	32	N/A	N/A	N/A
16	0	0	4	147	39	N/A	N/A	N/A
17	0	0	4	152	38	N/A	N/A	N/A
18	1	0	4	162	35	N/A	N/A	N/A
19	0	1	4	100	32	0	0	0
20	0	0	4	103	50	2	0	1
21	0	0	4	104	27	1	1	1
22	1	0	4	114	35	2	0	1
23	0	0	4	124	30	2	0	0
24	0	0	4	120	35	2	0	0
25	0	0	4	135	20	2	0	0
26	0	0	4	140	46	2	0	1
27	0	0	4	135	30	2	0	0
28	1	1	4	135	31	2	0	0
29	0	0	4	60	31	2	1	1
30	0	0	5	130	33	2	0	1
31	1	0	4	115	34	2	0	1
32	0	0	4	115	31	2	0	1
33	0	1	4	85	31	2	0	1
34	0	0	4	145	38	2	0	1
35	0	1	4	150	37	2	0	0
36	0	0	4	160	34	2	0	1
37	0	0	4	110	25	2	0	1
38	0	0	4	100	23	2	0	1
39	0	0	4	135	32	2	0	0
40	0	0	4	90	32	2	0	1
41	0	0	4	115	31	2	1	1
42	0	0	4	120	31	2	0	1
43	0	0	4	122	11	2	1	1
44	0	0	4	90	31	2	0	0
45	0	0	4	115	20	2	0	0
46	0	0	5	120	27	2	0	1
47	0	1	4	80	21	2	1	1
48	1	1	4	90	21	2	1	1
49	0	0	5	70	29	2	0	1
50	0	0	4	70	19	2	1	1
51	0	0	4	120	24	2	1	1
52	0	0	4	80	21	2	1	1
53	0	0	4	75	16	2	1	1
54	0	0	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
55	0	0	4	90	21	2	0	1
56	0	0	4	125	35	2	0	0
57	0	0	4	90	40	0	0	0
58	0	0	4	115	20	0	0	1
59	0	0	4	50	16	1	0	1
60	0	0	4	85	16	1	0	1
61	0	0	4	105	18	2	0	1
62	0	0	4	65	40	2	1	1
63	0	0	4	55	13	2	0	1
64	1	1	4	65	24	0	0	1
65	0	0	5	60	27	2	0	1
66	0	0	4	60	17	0	0	0
67	0	0	6	67	19	0	0	1
68	0	0	4	80	18	2	0	1
69	0	0	4	120	30	2	0	0
70	0	0	4	73	25	0	0	0
71	1	1	4	88	35	2	1	1

No	Recorr Blanc	Recorr até 1 ano	No VP	T. de AE.	T. fluoro (min)	TTI < 40"	Temp Mín < -45°C	Temp Mín < -40°C
72	0	0	4	73	26	2	0	0
73	0	0	4	45	15	0	1	1
74	0	1	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
75	0	0	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
76	0	0	4	100	34	2	1	1
77	0	0	3	80	45	2	0	1
78	0	0	4	60	28	2	0	1
79	1	0	4	66	26	0	1	1
80	1	0	5	79	62	2	0	0
81	0	0	4	70	14	2	1	1
82	0	0	5	100	51	0	0	1
83	0	0	4	82	32	2	1	1
84	0	0	4	103	55	2	0	0
85	0	0	4	75	30	0	1	1
86	0	0	4	115	63	0	1	1
87	0	0	4	65	22	0	1	1
88	0	0	4	64	21	0	0	1
89	0	0	4	109	25	2	0	0
90	0	0	4	50	13	0	1	1
91	0	1	4	75	19	0	0	1
92	0	0	4	120	51	2	1	1
93	0	0	4	90	48	0	0	1
94	1	0	3	60	22	0	1	1
95	0	0	4	60	20	0	1	1
96	0	0	3	60	19	2	1	1
97	0	0	4	120	58	2	0	0
98	0	0	5	70	16	1	0	1
99	0	0	4	50	11	0	0	1
100	0	0	4	70	28	0	0	1
101	0	0	4	40	13	0	0	1
102	0	0	4	75	33	0	1	1
103	0	0	4	90	20	0	0	1
104	1	1	4	105	45	1	0	0
105	1	1	4	80	42	0	1	1
106	0	0	4	50	14	1	1	1
107	1	0	4	50	15	0	1	1
108	0	0	4	70	15	0	1	1
109	0	0	4	70	21	0	1	1
110	0	0	4	75	25	0	0	1
111	0	0	3	60	20	0	1	1
112	0	0	3	75	31	0	1	1
113	0	0	4	80	27	0	1	1
114	1	0	3	60	24	0	1	1
115	0	0	4	110	45	0	0	0
116	0	0	4	95	37	0	0	1
117	0	0	4	120	32	0	0	1
118	0	0	4	65	18	1	0	1
119	1	0	4	60	21	1	1	1
120	0	0	4	70	19	1	1	1
121	0	0	4	60	22	1	0	1
122	0	0	4	105	38	0	0	1
123	0	0	2	75	29	0	1	1
124	0	0	4	70	22	1	1	1
125	0	0	4	90	36	0	1	1
126	0	0	4	72	14	0	1	1
127	0	0	4	95	36	0	1	1
128	0	0	4	105	50	1	1	1
129	0	0	4	70	22	0	0	1
130	0	1	4	50	13	0	1	1
131	0	0	4	55	19	0	1	1
132	0	0	4	47	14	0	1	1
133	0	0	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
134	0	0	4	67	14	0	1	1
135	0	0	4	55	14	0	0	1
136	0	0	4	58	17	0	0	1
137	0	0	4	N/A	10	N/A	N/A	N/A
138	0	0	4	N/A	42	N/A	N/A	N/A
139	0	0	4	42	N/A	N/A	N/A	N/A
140	0	0	4	40	11	0	0	0
141	1	0	4	55	26	0	0	1
142	1	0	4	100	40	2	0	1

Legenda: Tempo de Átrio Esquerdo (T. de AE); Número de Veias Pulmonares (No VP); Tempo de fluoroscopia (T. Fluoro); *Time to Isolation* - tempo até o isolamento da veia (TTI); Temperatura mínima atingida (Temp. Min).

Classificação da FA:

0 = FA paroxística.

1 = FA persistente

Aumento de AE:

0 = AE normal

1 = AE aumentado

Complicações:

0 = Sem complicações

1 = Com complicações