

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA

Benito Garbelini Junior

ABLAÇÃO POR CATETER VERSUS TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PARA PACIENTES COM SÍNDROME
DE WOLFF-PARKINSON-WHITE: Revisão Sistemática.

Botucatu

2012

Benito Garbelini Junior

**ABLAÇÃO POR CATETER VERSUS TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PARA PACIENTES COM SÍNDROME
DE WOLFF-PARKINSON-WHITE: Revisão Sistemática.**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, para obtenção do
Título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho.

Botucatu

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Garbelini, Benito Junior.

Ablação por cateter versus tratamento farmacológico para pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White : revisão sistemática / Benito Garbelini Junior. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Orientador: Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Capes: 40101100

1. Wolff-Parkinson-White, Síndrome de. 2. Taquicardia.

Palavras-chave: Ablação por cateter; Drogas antiarrítmicas; Síndrome de Wolff-Parkinson-White; Radiofrequência.

*Aos meus pais, Sylvia Langarini Garbeline e Benito Garbeline (in
memoriam), pelo carinho e amor que sempre me deram.*

*À minha esposa querida, Cássia Teclinda Lede Ribeiro Garbeline,
pelo incentivo e paciência com as intermináveis horas de estudo.*

*Às minhas filhas queridas, Larissa e Juliana, pela compreensão de
minhas ausências e incentivo às conquistas.*



À Glória do G.:A.:D.:U.:

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo Oliveira Carvalho, entusiasta e grande incentivador, que esteve ao meu lado o tempo todo neste projeto.

Ao Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo, pela oportunidade e apoio.

Ao amigo Cláudio José Rubira pelo apoio, pelas inúmeras dicas e orientações.

À amiga Gabriela Romano de Oliveira, graduanda da FAMEMA, pelas horas de dedicação e grande empenho na realização da revisão.

Ao Prof. Dr. Heron Fernando de Souza Gonzaga, coordenador da Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília – UNIMAR, pela amizade, companheirismo e estímulo a minha carreira acadêmica.

À Chefe da Biblioteca da Faculdade de Medicina de Marília, Bibliotecária Helena Maria da Costa Lima e a Auxiliar de biblioteca e Secretária da ASBE – Núcleo de Ação em Saúde Baseada em Evidências - Aline Redígolo Silva, pelo empenho na localização dos artigos, revisão das referências e orientações.

À Profa. Maria Derci da Silva Nobrega pela ajuda na revisão e correção da Língua Portuguesa.

À Profa. Maria Izabel Zaninotto pela ajuda na revisão e correção da Língua Inglesa.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, Regina Célia Spadin, Lilian Cristina Nadal Bianchi, Janete Ap. Herculano Nunes Silva, Andréa Paula Longo Devidé, Márcia Ferreira Freitas Quadros e Nathanael Devidé, pela amizade, orientações e informações prestadas.

À Bibliotecária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, Rosemeire A. Vicente, pela ajuda na realização da ficha catalográfica.

RESUMO:

Introdução: As arritmias cardíacas são uma importante causa de morte relacionada ao sistema cardiovascular. Entre os vários tipos de arritmias, a Síndrome de Wolff-Parkinson-White se destaca por crises recorrentes de taquicardia, que acontecem com mais frequência no primeiro ano de vida, na adolescência e nas pessoas acima dos 60 anos. Eventualmente, a morte súbita pode ser uma manifestação dessa síndrome, o que acontece mais frequentemente em adultos jovens. A ablação por cateter com radiofrequência tem sido amplamente utilizada nos pacientes com recorrência das taquicardias, pacientes reanimados de morte súbita, pacientes pouco sintomáticos e nos assintomáticos. **Objetivos:** Avaliar a efetividade e a segurança da ablação por cateter com radiofrequência comparada ao tratamento com antiarrítmicos para pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White. **Métodos:** Revisão sistemática de estudos clínicos aleatorizados, seguindo a metodologia da Colaboração Cochrane. Realizamos, nas principais bases de dados, uma estratégia de busca para a identificação de estudos clínicos prospectivos, aleatorizados que compararam ablação por cateter versus tratamento com antiarrítmico. Os artigos foram recuperados eletronicamente e manualmente por meio de referências. Dois revisores, independentemente, avaliaram os artigos, excluindo os que não tinham o escopo dessa revisão. **Resultados:** 222 artigos foram identificados pela estratégia de busca. Todos os artigos foram excluídos. **Conclusão:** Não encontramos evidências na literatura que comprovem que a ablação por cateter é mais efetiva e segura que o tratamento antiarrítmico para todos os portadores de Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Palavras-chave: Síndrome de Wolff-Parkinson-White; Ablação por cateter; drogas antiarrítmicas; radiofrequência.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac arrhythmias are an important cause of death related to cardiovascular system. Among the various types of arrhythmias, Wolff-Parkinson-White syndrome is distinguished by recurrent episodes of tachycardia that occur more frequently in the first year of life, in adolescence and in people over 60 years old. Eventually, sudden death can be a manifestation of this syndrome, which happens more often in young adults. The radiofrequency catheter ablation has been widely used in patients with recurrence of tachycardia, patients resuscitated from sudden death, mildly symptomatic and asymptomatic patients. **Objectives:** To evaluate the effectiveness and safety of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic treatment for Wolff-Parkinson-White syndrome patients. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials, following the methodology of the Cochrane Collaboration. We carried out a search strategy in the main databases to identify randomized prospective clinical trials comparing catheter ablation versus antiarrhythmic therapy. The articles were retrieved electronically and manually by reference. In an independent manner, two reviewers evaluated the articles, excluding those that did not have the scope of this review. **Results:** 222 articles were identified by search strategy. All articles were excluded. **Conclusion:** In the literature, it was found no evidence that catheter ablation is more effective and safer than antiarrhythmic treatment for all patients with Wolff-Parkinson-White syndrome.

Keywords: Wolff-Parkinson-White syndrome, ablation catheter, antiarrhythmic drugs, radiofrequency.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJMC	Antônio José Maria Cataneo
BG	Benito Garbelini Junior
bmp	batimento por minuto
DSP	Daniel Petiti
EMBASE	Excerpta Medical Database
EUA	Estados Unidos da América
ECG	Eletrocardiograma
I^2	Índice para quantificar a heterogeneidade em uma meta-análise
IC	Intervalo de confiança
GRO	Gabriela Romano de Oliveira
KHz	Quilohertz (é a radiação eletromagnética medida em quilo-ciclos/segundo).
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da saúde
MEDLINE	Medlars Online
ms	milissegundos
PEOC	Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	12
1.1.	FUNDAMENTOS	12
1.1.1.	DEFINIÇÃO	12
1.1.2.	FISIOLOGIA DO SISTEMA ELÉTRICO CARDÍACO	12
1.1.3.	FISIOPATOLOGIA DA TAQUICARDIA	13
1.1.5.	PREVALÊNCIA	21
1.1.6.	DIAGNÓSTICO	22
1.1.7.	ASPECTOS CLÍNICOS E PROGNÓSTICOS	22
1.1.8.	TRATAMENTO	24
1.2.	POR QUE É IMPORTANTE FAZER ESTA REVISÃO?	30
1.3.	NOSSA PERGUNTA	30
1.4.	OBJETIVO	30
2.	MÉTODOS.....	31
2.1.	TIPO DE ESTUDO.....	31
2.2.	LOCAL	31
2.3.	AMOSTRA	31
2.3.1.	TAMANHO DA AMOSTRA.....	31
2.3.2.	Estudos primários incluídos	31
2.3.3.	Participantes	32
2.4.	Intervenção	32
2.5.	Desfechos clínicos avaliados	32
2.5.1.	Desfechos primários.....	32
2.5.2.	Desfechos secundários	32
2.6.	MÉTODOS DE BUSCA PARA LOCALIZAR OS ESTUDOS	33
2.6.1.	Busca eletrônica.....	33
2.6.2.	Busca por meio de outros recursos	37
2.7.	COLETA DE DADOS E ANÁLISE	37

2.7.1.	<i>Seleção de estudos</i>	37
2.7.2.	<i>Extração de dados e análise</i>	38
2.7.3.	<i>Avaliação do risco de viés nos estudos selecionados</i>	38
2.7.4.	<i>Medidas do efeito do tratamento</i>	39
2.7.5.	<i>Avaliação de dados incompletos nos estudos</i>	39
2.7.6.	<i>Avaliação da heterogeneidade</i>	40
2.7.7.	<i>Avaliação do viés de publicação</i>	40
2.7.8.	<i>Síntese dos dados</i>	40
2.7.9.	<i>Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade</i>	40
2.7.10.	<i>Análise de sensibilidade</i>	41
2.7.11.	<i>Atualização e aprimoramento da Revisão sistemática</i>	41
3.	RESULTADOS	42
3.1.	<i>DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS</i>	42
3.2.	<i>RESULTADO DA BUSCA</i>	42
3.3.	<i>ESTUDOS INCLUÍDOS</i>	43
3.4.	<i>ESTUDOS EXCLUÍDOS</i>	43
3.5.	<i>RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS</i>	45
3.6.	<i>EFEITO DA INTERVENÇÃO NOS ESTUDOS INCLUÍDOS</i>	45
4.	DISCUSSÃO	45
4.1.	<i>RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS</i>	45
4.2.	<i>ABRANGÊNCIA GLOBAL E APLICABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS</i>	45
4.3.	<i>QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS</i>	46
4.4.	<i>POTENCIAIS VIESES NO PROCESSO DE REVISÃO</i>	46
4.5.	<i>DIVERGÊNCIAS ENTRE ESTUDOS E OPINIÃO DE ESPECIALISTAS</i>	46
5.	CONCLUSÕES	47
5.1.	<i>CONCLUSÃO DOS AUTORES</i>	47
5.2.	<i>IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA</i>	47

6.	<i>AGRADECIMENTOS ESPECIAIS</i>	49
7.	<i>HISTÓRICO DA REVISÃO</i>	49
8.	<i>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)</i>	49
9.	<i>INICIAÇÃO CIENTÍFICA E PARTICIPAÇÃO DE ALUNOS</i>	49
10.	<i>CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES</i>	50
11.	<i>DECLARAÇÃO DE INTERESSES</i>	50
12.	<i>DIFERENÇAS ENTRE O PROTOCOLO E A REVISÃO</i>	50
13.	<i>FINANCIAMENTO</i>	51
13.1.	<i>FONTES INTERNAS</i>	51
13.2.	<i>FONTES EXTERNAS</i>	51
14.	<i>REFERÊNCIAS</i>	52
15.	<i>APÊNDICE I</i>	58
17.	<i>APÊNDICE II</i>	59

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fundamentos

1.1.1. Definição

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas de taquicardia, anormalidades do eletrocardiograma e alterações do ritmo cardíaco devido aos episódios de taquicardia supraventricular do tipo reentrada atrioventricular (Wolff et al., 1930; Redfearn et al., 2005).

1.1.2. Fisiologia do sistema elétrico cardíaco

O ritmo cardíaco normal é originado por um impulso elétrico iniciado no nó sino atrial, que é uma estrutura especializada em produzir essa energia e transmiti-la ao miocárdio atrial e feixes internodais (James & Sherf, 1971). O nó sino atrial tem inervação do sistema nervoso autônomo, que auxilia na determinação da frequência de liberação do impulso elétrico, controlando assim a frequência cardíaca conforme às nossas necessidades metabólicas (James, 1977; Davies et al., 1983).

Seguindo pelos feixes internodais e parede atrial, o impulso elétrico chega ao nó atrioventricular, que fisiologicamente é a única estrutura que conduz o impulso elétrico até os ventrículos. Todas as outras áreas de contato entre átrios e ventrículos são constituídas por tecido fibroso, chamado de ânulo fibroso, e não conduzem o impulso elétrico (Janse et al., 1976; Davies et al., 1983).

O nó atrioventricular tem uma função muito importante na fisiologia cardíaca, a de reduzir a velocidade do impulso cardíaco, permitindo o perfeito sincronismo entre átrios e ventrículos (Carvalho & Almeida, 1960).

O impulso elétrico, passando pelo nó atrioventricular, chega ao feixe de Hiss, que é o único condutor rápido da energia, até atingir os ramos direito e esquerdo, que descem pelo septo interventricular, atingem a ponta dos ventrículos e através da rede de Purkinje, sobem pelas paredes livres até a região basal dos ventrículos. Essa distribuição rápida e homogênea do impulso elétrico entre o nó sinusal, átrios e ventrículos é fator muito importante no desempenho do coração como bomba de circulação sanguínea (Moreira, 1995). Observe na figura 1.

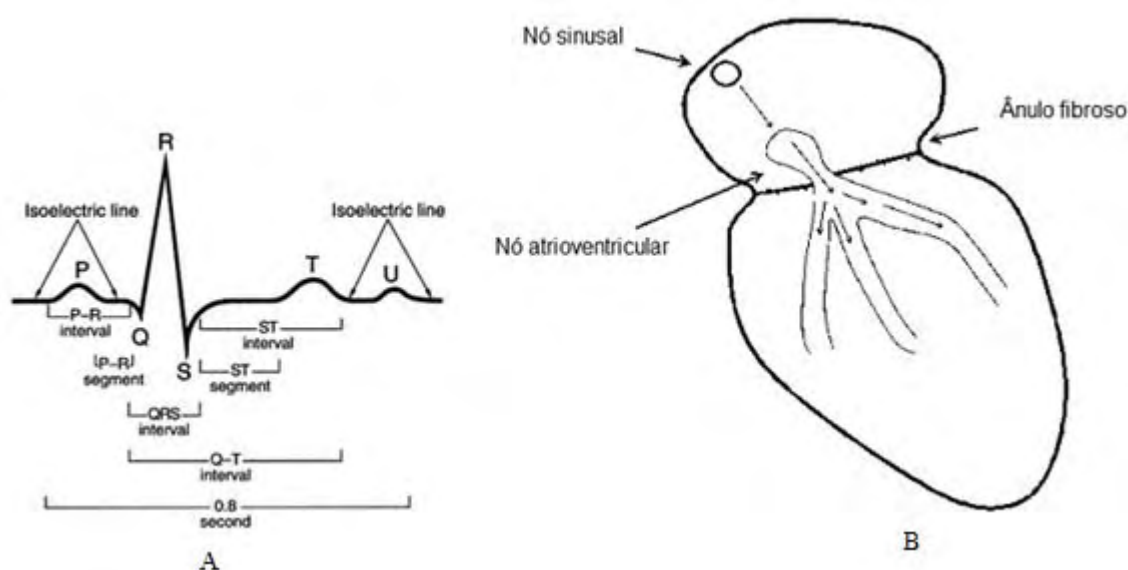


Figura 1 A) Esquema elétrico do ciclo cardíaco. B) Esquema anatômico da estimulação-condução cardíaca.

1.1.3. Fisiopatologia da taquicardia

Por convenção, taquicardia é o nome dado a uma frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto. Ela pode ser desencadeada por um esforço físico, sendo chamada de taquicardia sinusal ou fisiológica e serve para permitir um bom desempenho físico (Clausen, 1997).

Algumas vezes, a taquicardia pode ser desencadeada por doenças como infarto do miocárdio, hipertensão arterial, doença das válvulas cardíacas, doença de Chagas,

hipertireoidismo, anomalias congênitas, efeito adverso de algumas drogas, etc. (Zipes, 1992).

A taquicardia que se origina no nó atrioventricular ou nos átrios, necessitando dessas estruturas para sua manutenção, é chamada de taquicardia supraventricular paroxística (com início e término súbitos); a que se origina e depende apenas dos ventrículos para sua manutenção é chamada de taquicardia ventricular.

As taquicardias podem ser classificadas, conforme o seu mecanismo, em automáticas ou por reentrada (Hoffman & Rosen, 1981).

As taquicardias automáticas ocorrem por modificação na capacidade intrínseca da célula miocárdica de despolarizar-se espontaneamente. Alterações como isquemia do miocárdio, modificações na concentração corporal de eletrólitos (Potássio, Magnésio e outros) ou uso de medicações que interferem na repolarização celular, como antidepressivos tricíclicos, antiarrítmicos e várias outras drogas, podem produzir um hiperautomatismo celular miocárdico e deflagrar crises de taquicardia (Hoffman & Rosen, 1981; Wit & Rosen, 1981; Gadsby & Wit, 1987).

O mecanismo responsável pela maioria das taquicardias supraventriculares é a reentrada atrioventricular (Wu et al., 1978).

Para que a taquicardia por reentrada aconteça, é necessária a presença de três componentes: duas vias de condução (nó atrioventricular e uma via acessória), um batimento ectópico ou extra-sístole e um bloqueio unidirecional (Josephson, 1993).

Na taquicardia por reentrada nodal, o circuito elétrico está confinado ao nó atrioventricular, havendo duas vias de condução, uma lenta chamada de Alfa e outra rápida chamada de Beta, que permitem ao impulso elétrico reentrar, perpetuando a taquicardia (Moe et al., 1956). Figura 2.

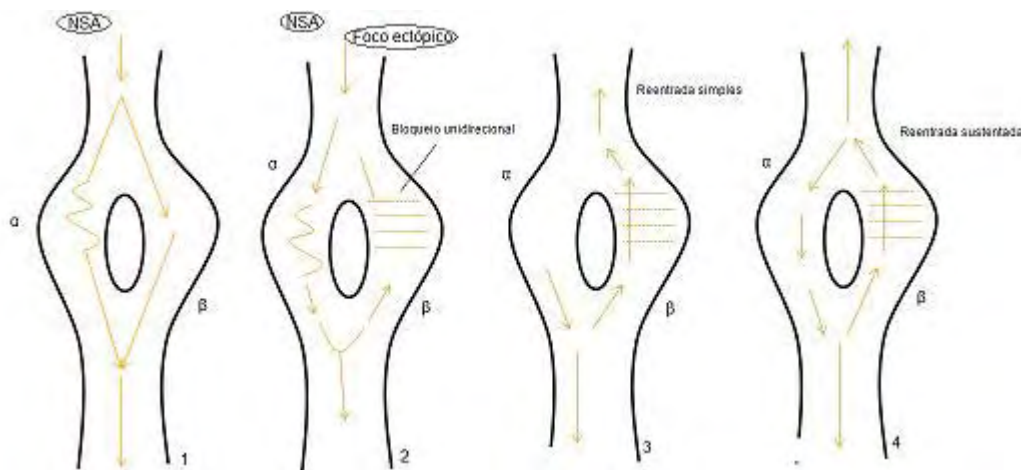


Figura 2 - 1) vias lenta (α) e rápida (β) 2) extra-sístole e bloqueio unidirecional na via β 3) Reentrada simples, com volta do impulso elétrico pela via β 4) Reentrada sustentada, com nova descida do impulso elétrico pela via α e retorno pela via β .

Na reentrada envolvendo via anômala ou via acessória, o circuito elétrico compreende os átrios, via acessória, os ventrículos e o nó atrioventricular, constituindo uma macro reentrada atrioventricular (Lamounier & Alessi, 2003).

Kent (1914) descreveu em peças anatômicas de alguns pacientes, a existência de um feixe formado por tecido muscular cardíaco não pertencente ao sistema de condução normal, que atravessava a região de isolamento elétrico entre átrios e ventrículos, resultado de uma provável separação incompleta entre essas estruturas na formação do ânulo fibroso do coração durante a fase embrionária. Esses feixes ou vias acessórias ligam eletricamente átrios e ventrículos, sendo encontrados em várias localizações, como na região septal posterior ou anterior, na parede livre dos ventrículos direito e esquerdo, podendo, ainda, ser subepicárdica ou subendocárdica. Observe a Figura 3.

Localização do feixe de Kent

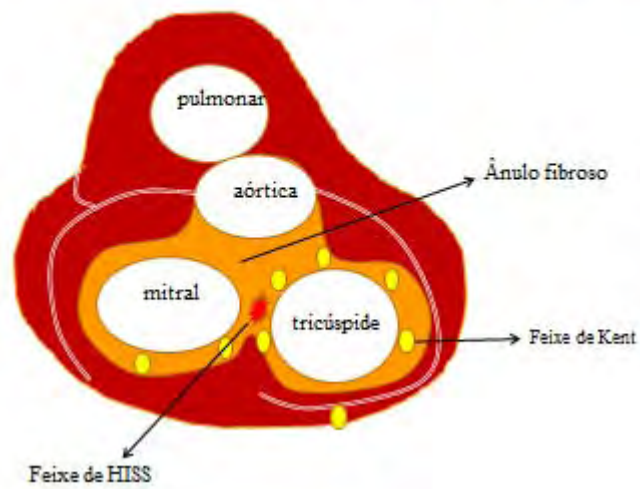


Figura 3 - Desenho do coração em corte transversal no nível do Ânulo Fibroso, em que podemos observar as estruturas anatômicas normais e as possíveis localizações do feixe de Kent.

Em 1930, os médicos Louis Wolff e Paul White, de Boston - EUA e John Parkinson, de Londres – Inglaterra, publicaram um artigo relatando onze casos de bloqueio de ramo com intervalo P-R curto em pessoas jovens, com propensão à taquicardia supraventricular paroxística (Wolff et al., 1930). Figura 4.

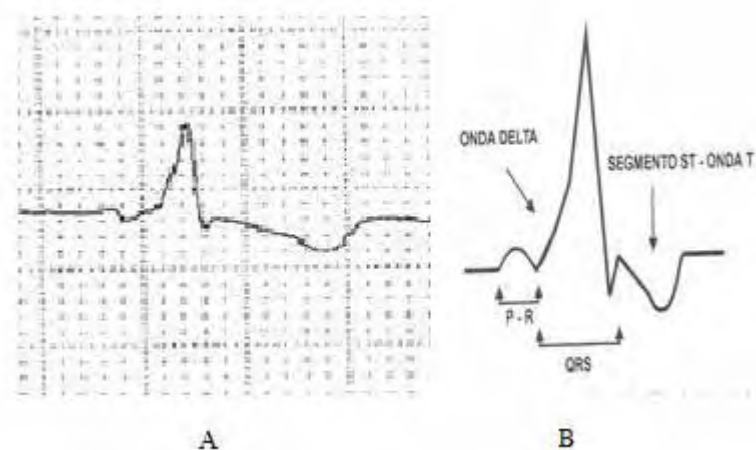


Figura 4 A) Derivação V1 do ECG mostrando segmento PR curto e alargamento do Complexo QRS, sugerindo bloqueio de ramo e alteração do segmento ST e onda T. B) Esquema da derivação V1 do ECG mostrando segmento PR curto, onda delta com alargamento do Complexo QRS e alteração do segmento ST e onda T.

Wood (1943) descreveu a presença de uma via acessória lateral direita do ventrículo, semelhante àquela descrita por Kent, no coração de um jovem falecido subitamente e que tinha um eletrocardiograma prévio com as alterações típicas da Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Embora sejam de ocorrência mais rara, várias outras vias acessórias foram sendo descritas, como a nodo-ventricular, a átrio-fascicular (fibras de Mahaim), a intranodal (fibras de James) e a fascículo-ventricular (Anderson et al., 1975).

Os vários tipos de via acessória atrioventricular foram agrupados sob a denominação de Síndrome de Pré-Excitação ventricular, que é a ativação prematura de parte dos ventrículos, devido à transmissão do impulso elétrico cardíaco através da via acessória, que, por ser mais rápida que o atraso fisiológico do nó atrioventricular, despolariza precocemente os ventrículos. Essa Síndrome é a responsável por crises de taquicardia supraventricular paroxística por reentrada atrioventricular e por episódios de fibrilação ventricular (Dorland, 2007).

A via acessória mais comum é o feixe de Kent, que comunica os átrios com os ventrículos, sendo o responsável pela Síndrome de Wolff-Parkinson-White (Kent, 1914).

A taquicardia supraventricular paroxística por macro reentrada, típica da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, pode ter duas apresentações:

A Ortodrômica inicia-se quando uma extra-sístole atrial atinge rapidamente o nó atrioventricular e a via acessória, que apresenta um bloqueio unidirecional temporário, não permitindo a passagem do impulso elétrico nesse momento.

O impulso elétrico passa pelo nó átrio ventricular, feixe de Hiss, ramos direito e esquerdo, chega aos ventrículos e retorna aos átrios pela via acessória, que agora já está conduzindo, descendo novamente aos ventrículos pelo nó atrioventricular. A imagem do eletrocardiograma será a de uma taquicardia de Complexo QRS estreito (Aktar et al., 1987). Veja um exemplo na Figura 5.

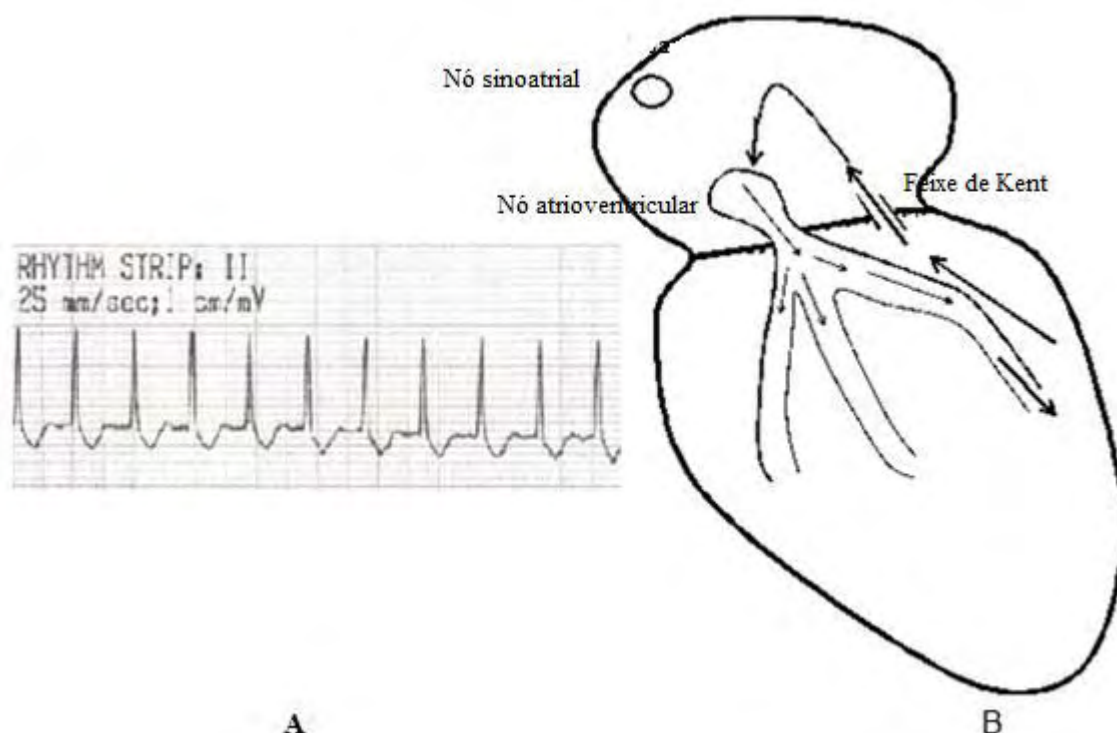


Figura 5 A) Derivação D2 do ECG com Taquicardia de QRS estreito (ortodrômica) B) Desenho do coração demonstrando o impulso elétrico descendo através do nó atrioventricular, feixe de Hiss, ramos direito e esquerdo e voltando aos átrios através da via acessória. Esse é o mecanismo da taquicardia por macro reentrada ortodrômica.

Quando a taquicardia “gira” no sentido anti-horário, ou seja, subindo pelo nó atrioventricular, passando nos átrios, descendo pela via acessória, chegando aos ventrículos e subindo novamente aos átrios, temos a taquicardia antidrômica, que vai apresentar, no eletrocardiograma, a máxima pré-excitação ventricular e consequentemente o maior alargamento do Complexo QRS, sugerindo, erroneamente, tratar-se de uma taquicardia ventricular, sendo, em alguns casos, quase impossível diferencia-las (Beneditt et al., 1978; Kuck et al., 1983). Observe na Figura 6.

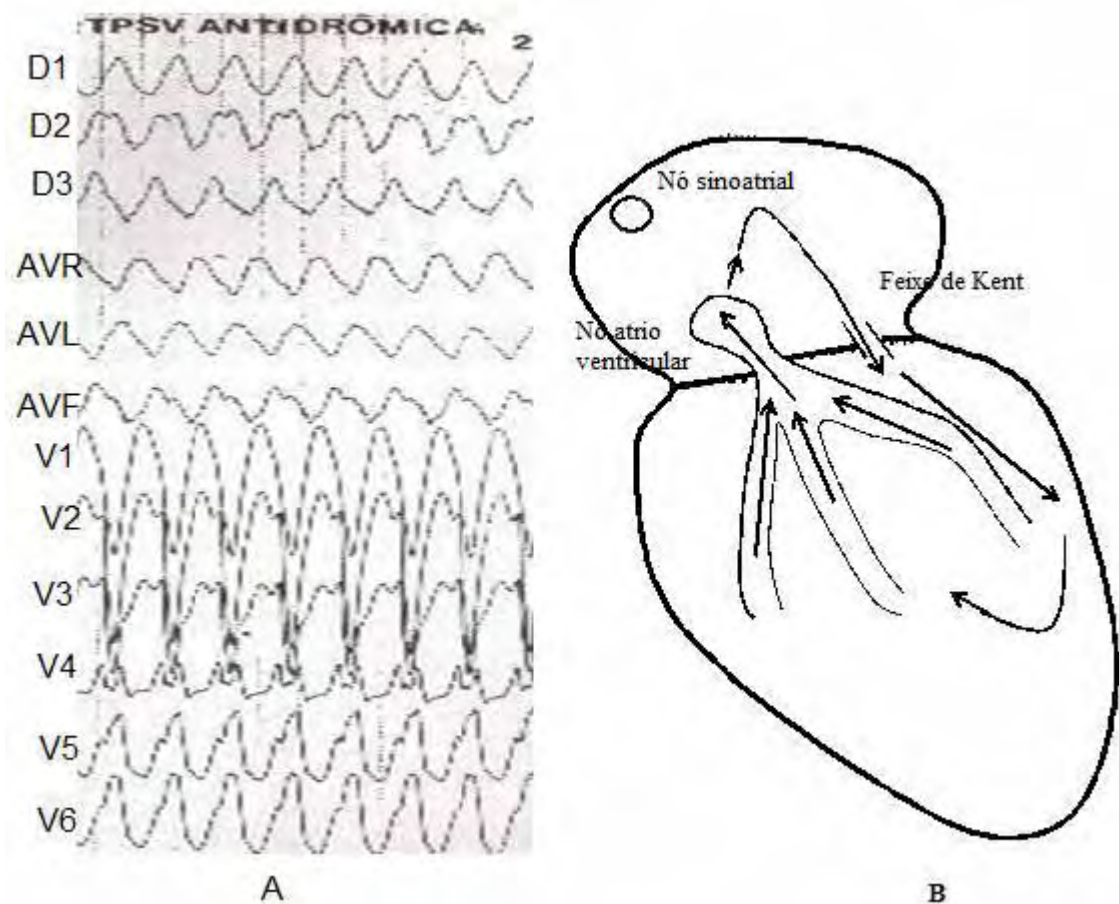


Figura 6 A) 12 derivações do ECG com Taquicardia de QRS largo (antidrômica) B) Desenho do coração demonstrando o impulso elétrico descendo pela via acessória, chegando aos ventrículos, subindo pelos ramos direito e esquerdo, feixe de Hiss, nó atrioventricular, átrios e descendo, novamente, através da via acessória. Esse é o mecanismo da taquicardia por macro reentrada antidrômica.

Ainda existe a ocorrência de fibrilação ou *flutter* atrial, normalmente com consequências desastrosas, já que a via acessória pode permitir a passagem de um número elevadíssimo de impulsos oriundos dos átrios. Isso pode produzir grande instabilidade hemodinâmica e até a fibrilação ventricular, seguida de morte súbita (Sung et al., 1977).

Observe, na Figura 7, um paciente que chega ao pronto-socorro, inconsciente, respirando com dificuldade e, na monitorização cardíaca, identifica-se um ritmo irregular, com “QRS” alargado e alguns mais estreitos, que degenera para fibrilação ventricular. O paciente recebe as manobras de ressuscitação cardíaca, com aplicação de choques do desfibrilador e retorno ao ritmo sinusal.



Figura 7 – Traçado contínuo de monitor de ECG. A) Fibrilação atrial produzindo alta resposta ventricular, irregular, que degenera para fibrilação ventricular. B) Manobras de ressuscitação cardíaca, com a aplicação de choques do desfibrilador. C) Paciente responde às manobras de ressuscitação e recupera o ritmo sinusal.

Esse é o mecanismo de morte súbita dos portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White (Moreira, 1995).

1.1.4. Quadro clínico

Clinicamente, a Síndrome de Wolff-Parkinson-White é caracterizada por episódios recorrentes de taquicardia supraventricular paroxística, com manifestações que podem ser desde sensação de mal estar, palpitações, tonturas, dor no peito, palidez, sudorese e síncope, seguida ou não, de morte súbita (Gallagher et al., 1976).

As síncope estão relacionadas à frequência cardíaca muito alta, geralmente produzida por fibrilação ou *flutter* atrial, que pode acontecer em 40 a 80% dos pacientes que têm um eletrocardiograma típico dessa síndrome (Berckman & Lamb, 1968).

A enorme variedade de apresentações clínicas permite dividir os pacientes em três grupos: 1) Graves, com eventos sincopais e/ou fibrilação ventricular; 2) Leves a

moderados, quando apresentam episódios infrequentes de taquicardia, bem tolerados e sem sinais de comprometimento hemodinâmico e 3) assintomáticos (Paola et al., 2005).

1.1.5. Prevalência

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White pode ser uma doença intermitente, principalmente em crianças (Sano et al., 1998). As possíveis explicações para isso são maturação normal do nó atrioventricular, desaparecimento do defeito no ânulo fibroso devido ao crescimento, variação do automatismo do sistema nervoso durante a infância e redução da condutividade devido à degeneração do miocárdio com o envelhecimento na vida adulta (Klein et al., 1979a, b; Sano et al., 1998; Redfearn et al., 2005; Seixo et al., 2008).

A prevalência da Síndrome de Wolff-Parkinson-White é estimada em 0,1 a 0,3 % da população geral (Hiss & Lamb, 1962; Sears & Mannig, 1962). No entanto, com a possibilidade de o quadro clínico e eletrocardiográfico ser mascarado e, ainda, com o fato da doença poder ser intermitente, sua real prevalência não é conhecida (Sano et al., 1998).

A incidência é maior no sexo masculino (2:1), existindo uma maior prevalência conforme a idade com picos no primeiro ano de vida e na adolescência (Yee et al., 1995) e nos pacientes acima dos 60 anos (Gallagher, 1982).

Aproximadamente, 30 % dos portadores da síndrome têm algum tipo de doença cardíaca associada. A mais comum, ocorrendo em 9% dos casos, é a Anomalia de Ebstein. Uma doença congênita, caracterizada pelo deslocamento da válvula tricúspide em direção ao ápice do ventrículo direito, diminuindo essa cavidade (Pressley et al., 1992).

O risco de morte súbita em pacientes assintomáticos é estimado em 0,1% por paciente/ano e 0,56% naqueles que desenvolvem alta resposta ventricular pela via

acessória durante fibrilação atrial (Klein, 1979a). Ela acontece, porém, mais frequentemente em pacientes jovens (Montoya et al., 1991), com expectativa de vida igual à da população em geral, gerando consequências desastrosas (Lorga & Lorga, 1998).

1.1.6. Diagnóstico

Para o diagnóstico de Síndrome de Wolff-Parkinson-White é necessário que o paciente tenha clínica de taquicardia, comprovação de taquicardia supraventricular paroxística e eletrocardiograma com as seguintes alterações em ritmo sinusal normal: intervalo P-R curto, menor que 120 ms de duração, alargamento do Complexo QRS, maior que 120 ms, devido a um vetor precoce do QRS, chamado de Onda Delta. As alterações do segmento ST e onda T ocorrem de modo secundário à despolarização anômala (Hiss & Lamb, 1962; Bartlett & Friedman, 1993). Observe na figura 8.

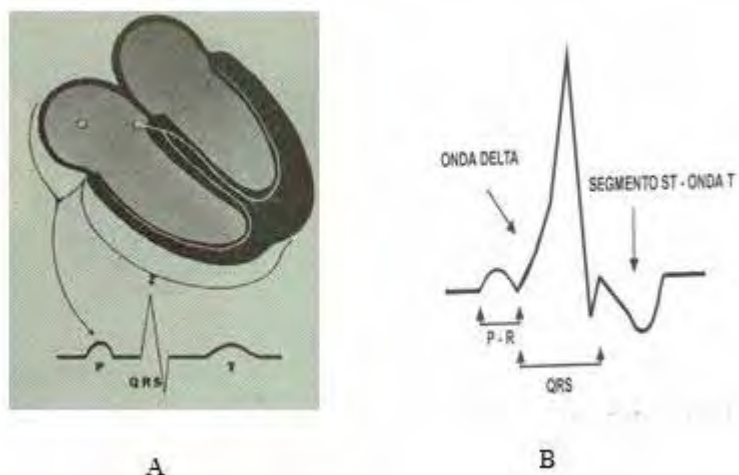


Figura 8 A) Desenho do coração mostrando um ciclo elétrico cardíaco normal, em que se observa onda P, segmento PR, Complexo QRS e onda T. B) Desenho de um ciclo cardíaco mostrando as anormalidades características da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, em que se observa onda P, segmento PR curto, Complexo QRS com alargamento inicial (onda Delta) e alteração do segmento ST e onda T.

1.1.7. Aspectos clínicos e prognósticos

A gravidade e o prognóstico estão relacionados à intensidade dos sintomas, não sendo possível prever pelo eletrocardiograma, quais pacientes assintomáticos irão evoluir com manifestações graves da doença (Paola et al., 2005).

Gillette (1990) publicou um seguimento de 98 pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White, observando, em 29% deles, o desaparecimento espontâneo da manifestação eletrocardiográfica típica dessa síndrome, sendo que 70% desses não apresentaram novos episódios de taquicardia. A idade em que houve o desaparecimento do padrão eletrocardiográfico variou de 2 meses a 18 anos.

Muitos pacientes permanecem assintomáticos por toda a vida, porém, uma parte deles pode experimentar, em alguma época da vida, uma crise súbita de taquicardia supraventricular (Paola et al., 2005).

As ocorrências de taquicardia aumentam com a idade, possivelmente devido ao mecanismo de reentrada, que necessita de um batimento ectópico, para iniciá-la. Com o passar da idade, a incidência de ectopias aumenta, contribuindo para elevar a incidência de taquicardia, que passa de 10% no grupo de 20 a 39 anos, para 36% nos pacientes acima dos 60 anos (Gallagher, 1982).

Crises de taquicardia recorrentes limitam muito a qualidade de vida do portador de Síndrome de Wolff-Parkinson-White. São necessárias visitas frequentes às salas de urgência ou Unidade de Terapia Intensiva para reversão química ou elétrica delas (Stein, 1994).

Do ponto de vista clínico, o que define uma população de pacientes portadores de Síndrome de Wolff-Parkinson-White com maior risco de morte súbita é a existência de taquicardia sustentada (Sung et al., 1977; Montoya et al., 1991).

O estudo eletrofisiológico invasivo é o método mais utilizado para avaliar o risco de morte súbita e o que melhor se correlaciona com o prognóstico dos portadores de Síndrome de Wolff-Parkinson-White (Paola et al., 2005).

Por meio dele podemos detectar o número de vias acessórias presentes em um paciente, medir a capacidade total de condução da via acessória e o seu período

refratário, que, se menor que 250 ms, representa alto risco de morte súbita. Podemos, também, avaliar o grau de dificuldade para se induzir e sustentar um episódio de fibrilação atrial (Bromberg et al., 1996).

Klein (1979a), comparando os pacientes que evoluíram com fibrilação ventricular com os de um grupo controle, representado por pacientes assintomáticos ou discretamente sintomáticos, comprovou que, no primeiro grupo, houve maior incidência de fibrilação atrial e múltiplas vias acessórias.

1.1.8. Tratamento

Os objetivos no tratamento da Síndrome de Wolff-Parkinson-White são:

- 1) Fazer a reversão ao ritmo sinusal por meio químico ou elétrico de um paciente em crise de taquicardia supraventricular paroxística.
- 2) Prevenir o aparecimento de novas crises de taquicardia.
- 3) Bloquear ou diminuir a passagem de estímulos elétricos pela via acessória, diminuindo o risco de morte súbita (Bartlett & Friedman, 1993; Redfearn et al., 2005).

Durante crises de taquicardia paroxística supraventricular sem instabilidade hemodinâmica, ou seja, paciente consciente e com pressão arterial adequada, a primeira atitude seria uma manobra vagal, como, por exemplo, manobra de valsava, massagem do seio carotídeo, indução do reflexo do vômito e, principalmente, a aplicação, no rosto, de uma toalha que foi imersa em água gelada (Wildenthal et al., 1974; Lim et al., 1998). Caso não ocorra a reversão a ritmo sinusal, utilizamos uma das drogas antiarrítmicas.

Se a crise estiver associada à instabilidade hemodinâmica, ou seja, há rebaixamento do nível de consciência e/ou pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, o que geralmente ocorre nas taquicardias muito rápidas ou na presença de

fibrilação ou *flutter* atrial, deve-se proceder imediatamente à reversão elétrica ao ritmo sinusal (Scheinman, 1994).

A prevenção das crises de taquicardia pode ser obtida com o bloqueio da via acessória ou inibição dos focos automáticos das ectopias ou aumento do período refratário da via acessória com antiarrítmicos (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

No tratamento farmacológico para a reversão das crises estáveis, ou para a prevenção em longo prazo, é necessário considerar o mecanismo da taquicardia, se ortodrômica ou antidrômica e o local de ação das drogas antiarrítmicas (Klein et al., 1979b).

Existem quatro grupos de drogas antiarrítmicas, conforme a classificação de Vaughan Williams (1989):

- Classe I - São drogas bloqueadoras dos canais de sódio, sendo classificadas em três grupos:
 - IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida etc.
 - IB: Lidocaina, Tocainide, Mexiletine etc.
 - IC: Flecainida, Encainide, Propafenona etc.
- Classe II – São drogas antagonistas dos receptores betas adrenérgicos, por exemplo, Atenolol, Propranolol, Bisoprolol, Metoprolol etc.
- Classe III - São drogas que prolongam o potencial de ação das células cardíacas, por exemplo, Sotalol, Ibutilide, Amiodarona etc.
- Classe IV são drogas que bloqueiam os canais de cálcio, por exemplo, Verapamil, Diltiazem etc.

Para taquicardia ortodrômica, devemos modificar a condução do nó atrioventricular, utilizando drogas da Classe II ou IV (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

Para taquicardia antidrômica e, também, a prevenção da fibrilação atrial, devemos bloquear a condução anterógrada da via acessória (Gallagher et al., 1982), usando drogas da Classe I ou III (Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

A fisiopatologia das diversas arritmias não é completamente conhecida. Os mecanismos de ação não explicam todos os efeitos das drogas, sendo que a resposta esperada de um fármaco utilizado para uma arritmia pode sofrer interferência de aspectos inerentes ao paciente, como a atividade do sistema nervoso simpático, a idade, a associação com outras doenças, à interação entre fármacos usados pelo paciente, entre outros (Moreira, 1995).

As drogas antiarrítmicas possuem uma ampla lista de possíveis efeitos adversos, que podem surgir durante o seu uso agudo ou crônico. Como exemplo, podemos citar foto sensibilidade, alteração da coloração da pele, depósito de cristais nas córneas, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hepatite, hipotensão arterial, hipoglicemia, broncoespasmo, dor abdominal, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, depressão, pesadelos, cefaleia, dificuldade de concentração, náuseas, vômitos, confusão mental, letargia, disfunção ventricular, visão borrada, tonturas, alterações de testes funcionais hepáticos etc. (Bartlett & Friedman, 1993; Villain, 1993; Luedtke et al., 1997; Redfearn et al., 2005).

O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas é necessário para os pacientes que apresentam alto risco de vida ou recorrências muito frequentes e péssima qualidade de vida apesar do tratamento medicamentoso.

A primeira ablação cirúrgica de uma via acessória com mapeamento epicárdico foi realizada pelo Dr. Will Sealy, na Duke University em 1968 (Cobb et al., 1968).

Essa cirurgia é composta de duas partes. A primeira é o mapeamento de superfície do coração para localizar a primeira área de ativação ventricular, que aponta para o Feixe de Kent. O procedimento é realizado com a exposição do coração e abertura do pericárdio. Na segunda parte, depois de localizada a via acessória, o paciente é colocado em circulação extracorpórea, com parada cardíaca, abertura do átrio e incisão na porção atrial do ânulo fibroso e outros atos cirúrgicos conforme a

localização da via acessória. Por sua complexidade, essa técnica cirúrgica permanece limitada a poucos centros (Gallagher, 1982).

Simultaneamente, técnicas de mapeamento endocárdico foram sendo desenvolvidas, sendo que, no final da década de 60, foi registrado, com essa técnica, o primeiro potencial do feixe de Hiss em humanos (Sherlag et al., 1969).

O procedimento de mapeamento endocárdico consiste em registrar as atividades elétricas das diversas estruturas especializadas na geração e condução do impulso elétrico cardíaco, introduzindo um ou mais cateteres-eletrodos, através de punção de veias e/ou artérias, colocando-os dentro das cavidades cardíacas e, às vezes, dentro do seio coronariano. A presença de uma ativação precoce de uma porção dos ventrículos indica a presença de uma via acessória e sua localização (Wellens et al., 1987).

O desenvolvimento dessas técnicas propiciou o surgimento da ablação por cateter com alta energia (Fulguração). Sendo uma técnica mais simples que a cirurgia por toracotomia, teve maior aceitação e vários centros passaram a utilizá-la. Porém, como a fonte geradora de energia para o procedimento não podia ser adequadamente controlada, e com o aumento do número de procedimentos, as complicações apareceram. As mais frequentes foram perfurações cardíacas, choque cardiogênico, espasmo de artéria coronária, bloqueio atrioventricular e fibrilação ventricular.

Naquele momento, então, ocorre uma queda no entusiasmo com essa técnica, ficando ela restrita aos casos de falha na terapêutica medicamentosa e de alto risco de vida com recorrência de fibrilação atrial e síncope (Jackman et al., 1991; Blomstrom-Lundqvist et al., 2003).

Com o surgimento de outra fonte geradora de energia, a radiofrequência, e o desenvolvimento de novos cateteres, passa a ser possível controlar a intensidade e a duração da energia liberada, o que permite produzir lesões mais previsíveis, diminuindo a incidência de efeitos adversos.

A partir de então, a ablação por cateter com radiofrequência se difunde, sendo considerada uma mais opção segura que a Fulguração para interromper as vias acessórias (Jackman et al., 1991), tornando-se uma alternativa ao uso de medicamentos para pacientes adultos (Hindricks, 1993; Calkins et al., 1999; Scheinman & Huang, 2000) e para pacientes pediátricos (Manolis et al., 2001).

Os efeitos adversos da ablação por cateter com radiofrequência podem ser divididos em (Calkins et al., 1999):

- Complicações maiores (3%): morte durante o procedimento, acidente vascular cerebral, bloqueio atrioventricular total, tamponamento cardíaco, lesão valvular, infarto do miocárdio, espasmo de artéria coronária, pneumotórax, evento trombótico ou tromboembólico, lesão de radiação e laceração de artéria femoral.
- Outras complicações (8,2%): derrame pericárdico, pericardite, hematoma, derrame pleural, hipotensão, dor precordial, reação vaso-vagal, hipertermia, depressão respiratória, pneumonia, lesão do plexo braquial, dor na virilha e outros tipos de bloqueio atrioventricular.

A ablação é realizada com a utilização de cateteres com vários eletrodos (Figura 9), passados através do cateter de punção de veia e artéria, sendo posicionados dentro das cavidades cardíacas ou no seio coronário. A finalidade é provocar lesões no endocárdio de 7 a 8 mm de diâmetro com uma profundidade de 3 a 5 mm, utilizando-se para isso um gerador de radiofrequência de 100 a 750 KHz. As variáveis que determinam a lesão no miocárdio dependem do tamanho e tipo de cateter, da intensidade e da extensão do contato com o miocárdio e ainda da intensidade e duração da energia do aparelho de radiofrequência (Scheinman, 1986; Bartlett & Friedman, 1993).

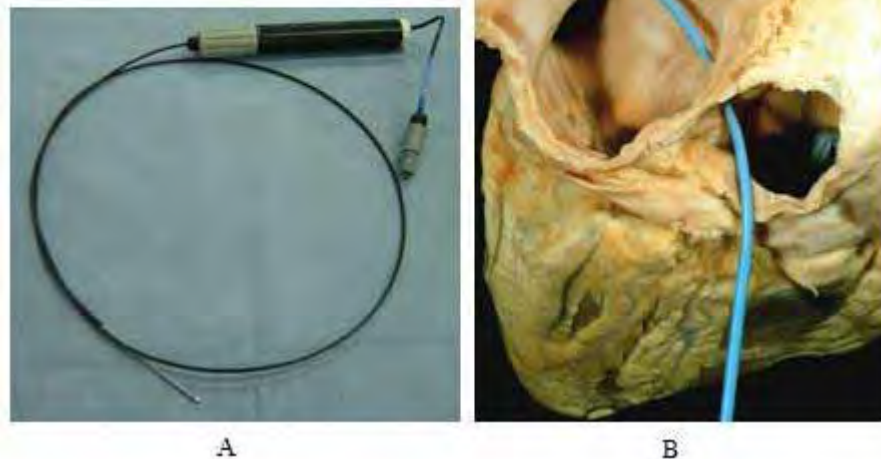


Figura 9 A) Cateter de ablação B) Peça anatômica do coração, com abertura da veia cava e retirada do teto do átrio direito, expondo a válvula tricúspide e o ânulo fibroso, onde um cateter de ablação foi colocado simulando o processo de ablação.

Atualmente, essa modalidade de tratamento tem sido utilizada para a maioria dos pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White (Jiang H 2009).

Na figura 10, observamos o momento da aplicação da radiofrequência num paciente com pré-excitação ventricular, tipo Síndrome de Wolff-Parkinson-White, seguida da normalização do segmento PR e estreitamento do Complexo QRS.



Figura 10 – Monitorização contínua por meio da derivação D3 do ECG, em que se observa uma espícula de marca-passo estimulando o átrio, que conduz o impulso elétrico através da via acessória com a presença da onda delta, alargamento do QRS e inversão da onda T. RF significa o início da aplicação da radiofrequência com o desaparecimento da condução pela via acessória, produzindo um segmento PR normal, estreitando o QRS e normalizando a onda T.

1.2. *Por que é importante fazer esta revisão?*

Síndrome de Wolff-Parkinson-White é uma doença congênita, que incide sobre crianças e adultos, provocando limitações físicas, distúrbios emocionais, restrições profissionais, como motorista de transporte coletivo, piloto de avião e atletas profissionais que não podem exercer suas atividades. Não há, ainda, uma incidência claramente definida de morte.

A terapêutica com antiarrítmicos é prolongada, onerosa e favorece o surgimento de efeitos adversos. Mesmo que os pacientes usem corretamente essas medicações, poderão ocorrer varias crises de taquicardia e, além disso, não há garantias na prevenção da morte súbita.

A ablação por cateter com radiofrequência apresenta-se como uma opção terapêutica que tem sido amplamente utilizada. Ela é curativa, mas, é um procedimento cirúrgico e apresenta efeitos adversos que podem causar sequelas e eventualmente a morte.

1.3. *Nossa pergunta*

A Ablação por Cateter com Radiofrequência é mais efetiva e segura que o tratamento farmacológico na redução da taxa de mortalidade em portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White?

P = Adultos e crianças, de ambos os sexos, portadoras de Síndrome de Wolff-Parkinson-White;

I = Ablação por cateter com radiofrequência;

C = Uso de qualquer droga antiarrítmica;

O = Mortalidade, recorrência de arritmias, qualidade de vida e efeito adversos relacionados às intervenções.

1.4. *Objetivo*

Avaliar a eficácia e segurança da ablação por cateter com radiofrequência comparada com o uso de medicação antiarrítmica na redução dos desfechos clínicos de pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

2. MÉTODOS

O método deste estudo seguiu as orientações para a realização de revisões sistemáticas baseadas no The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 de março de 2011.

2.1. *Tipo de Estudo*

Revisão sistemática de estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados, com a realização de meta-análise se possível. O protocolo desta revisão está registrado no Cochrane Heart Group, tendo sido publicado em 2010 e encontra-se no apêndice I.

2.2. *Local*

Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina da UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

2.3. *Amostra*

2.3.1. *Tamanho da amostra*

Amostra de conveniência. Foram incluídos todos os estudos encontrados com a estratégia de busca e com a leitura de referências que preenchem os critérios de inclusão.

2.3.2. *Estudos primários incluídos*

Estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados com pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, submetidos à ablação por cateter com radiofrequência ou ao tratamento com antiarrítmicos.

2.3.3. Participantes

Adultos e crianças de ambos os sexos, diagnosticados com Síndrome de Wolff-Parkinson-White por meio do quadro clínico de taquicardia supraventricular e alterações típicas do eletrocardiograma.

2.4. Intervenção

Comparação feita entre as principais intervenções:

- Grupo intervenção
 - Pacientes submetidos à ablação por cateter com radiofrequência.
- Grupo controle
 - Pacientes usando qualquer droga antiarrítmica.

2.5. Desfechos clínicos avaliados

2.5.1. Desfechos primários

- Mortalidade por qualquer causa (durante o procedimento cirúrgico de ablação, no seguimento clínico com droga antiarrítmica ou no seguimento clínico após a ablação);
- Recorrência da arritmia;

2.5.2. Desfechos secundários

- Efeitos adversos relacionados às intervenções:
 - Das drogas antiarrítmicas
 - Da ablação por cateter com radiofrequência

2.6. *Métodos de busca para localizar os estudos*

2.6.1. *Busca eletrônica*

A estratégia de busca foi definida pelo Cochrane Heart Group. Não limitamos a busca em função do idioma ou data da publicação. Os seguintes bancos de dados foram pesquisados:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) (The Cochrane Library), 22 Nov 2011;

#1 MeSH descriptor Wolff-Parkinson-White Syndrome this term only

#2 Wolff-Parkinson-White in All Text

#3 WPW in All Text

#4 wolf-parkinson-white in All Text

#5 MeSH descriptor Pre-Excitation Syndromes this term only

#6 preexcitation next syndrome* in All Text

#7 pre-excitation next syndrome* in All Text

#8 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)

#9 MeSH descriptor catheter ablation this term only

#10 ablat* in All Text

#11 (#9 or #10)

#12 (#8 and #11)

- MEDLINE (on Ovid), 1950 to 22 Nov 2011;

1. Wolff-Parkinson-White Syndrome/

2. Wolff-Parkinson-White.tw.

3. Wolf-Parkinson-White.tw.

4. WPW.tw.

5. Pre-Excitation Syndromes/

6. pre-excitation syndrome\$.tw.

7. preexcitation syndrome\$.tw.

8. or/1-7

9. Catheter Ablation/

10. ablat\$.tw.

11. 9 or 10

12. 8 and 11

13. randomized controlled trial.pt.

14. controlled clinical trial.pt.

15. randomized.ab.

16. placebo.ab.

17. drug therapy.fs.

18. randomly.ab.

19. trial.ab.

20. groups.ab.

21. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20

22. exp animals/ not humans.sh.

23. 21 not 22

24. 12 and 23

- EMBASE Classic and EMBASE, 1947 to 22 Nov 2011;

1. Wolff Parkinson White syndrome/

2. Wolff-Parkinson-White.tw.

3. Wolf-Parkinson-White.tw.

4. WPW.tw.

5. heart preexcitation/

6. pre-excitation syndrome\$.tw.

7. preexcitation syndrome\$.tw.

8. or/1-7

9. catheter ablation/

10. ablat\$.tw.

11. 9 or 10

12. 8 and 11

13. random\$.tw.

14. factorial\$.tw.

15. crossover\$.tw.

16. cross over\$.tw.

17. cross-over\$.tw.

18. placebo\$.tw.

19. (doubl\$ adj blind\$).tw.

20. (singl\$ adj blind\$).tw.

21. assign\$.tw.
22. allocat\$.tw.
23. volunteer\$.tw.
24. crossover procedure/
25. double blind procedure/
26. randomized controlled trial/
27. single blind procedure/
28. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. (animal/ or nonhuman/) not human/
30. 28 not 29
31. 12 and 30

- Web of Science – With conference Proceedings, 22 Nov 2011;

#10 #9 AND #8

#9 TS=(random* or blind* or allocat* or assign* or trial* or placebo* or crossover* or cross-over*)

#8 #7 AND #6

#7 TS=ablat*

#6 #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1

#5 TS=preexcitation syndrome*

#4 TS=pre-excitation syndrome*

#3 TS=WPW

#2 TS=Wolf-Parkinson-White

#1 TS=Wolff-Parkinson-White

- LILACS, 22 Nov 2011.

"Wolff-Parkinson-White" or "Wolf-Parkinson-White" or "wpw" or "pre-excitation" or "preexcitation" [Words] and ablat\$ [Words]

2.6.2. Busca por meio de outros recursos

Estudos em andamento ou ainda não publicados foram procurados por meio de uma pesquisa no metaRegister of Controlled Trials (Incluindo o International Standard Randomise Controlled Trial Number Register (ISRCTN) e National Institutes of Health (NIH) – randomized trial records) no site <http://www.controlled-trials.com/>

Avaliamos as referências bibliográficas dos estudos selecionados para identificar outras referências relevantes e entramos em contato com especialistas em arritmias cardíacas sobre possíveis estudos em andamento.

2.7. Coleta de dados e análise

2.7.1. Seleção de estudos

Foram selecionados os estudos conforme a orientação descrita no Manual para Revisões Sistemáticas de Intervenções da Cochrane (Higgins et al., 2011c); de acordo com os seguintes critérios:

- a) Mesclar os resultados da pesquisa usando o software de gerenciamento de referências e remover os registros duplicados do mesmo artigo.
- b) Avaliar títulos e resumos dos artigos para retirar os obviamente irrelevantes para a nossa revisão.
- c) Recuperar o texto completo dos artigos potencialmente relevantes.
- d) Identificar as publicações diferentes de um mesmo estudo, evitando a duplicidade de dados.
- e) Examinar o texto completo dos artigos para confirmar os critérios de elegibilidade.
- f) Entrar em contato com os autores do artigo para esclarecer eventuais dúvidas nos critérios de elegibilidade e dados dos estudos.

g) Decidir sobre a inclusão do artigo e proceder à coleta dos dados.

Dois autores da revisão (GRO e BG), de forma independente, avaliaram os diversos títulos e resumos dos artigos recuperados pela estratégia de busca.

Os estudos potencialmente elegíveis foram obtidos com o texto completo. Dois autores da revisão (GRO e BG), de forma independente, decidiram sobre a inclusão dos artigos, baseados nos critérios de inclusão pré-definidos.

As divergências foram resolvidas na reunião de consenso. Se não houvesse consenso, a opinião de um terceiro (PEOC) ou quarto (AJMC) autor levaria à decisão.

Registramos as razões para a exclusão dos artigos e um fluxograma de QUOROM demonstra o processo de seleção (Moher et al., 1999).

2.7.2. Extração de dados e análise

Dois autores (GRO e BG), de forma independente, resumiram os detalhes dos estudos selecionados em uma folha de extração de dados, específica para esta revisão e construída de acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al., 2011c).

Esse sumário apresenta as características básicas dos estudos, como grupo intervenção e grupo controle, número de participantes, idade, gênero, etnia, sintomas, tipo, dose e tempo de uso das medicações, intensidade da energia usada na ablação com radiofrequência, número de vias tratadas, efeitos adversos de ambos os tratamentos, perdas e tempo de seguimento. As divergências foram resolvidas na reunião de consenso. Quando não houve consenso, a opinião de um terceiro (PEOC) ou quarto (AJMC) autor mediou a decisão.

2.7.3. Avaliação do risco de viés nos estudos selecionados

Cada artigo foi avaliado de forma independente por dois autores (GRO e BG).

Os desacordos foram resolvidos em reunião de consenso com a intervenção do terceiro (PEOC) ou quarto (AJMC) autores.

Planejamos fazer uma tabela do risco de vieses de cada estudo incluído, utilizando os critérios da Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (Higgins et al., 2011a):

- a) A sequência de alocação foi adequadamente gerada?
- b) A alocação foi adequadamente cega?
- c) A intervenção alocada foi corretamente cega durante o estudo?
- d) Dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada?
- e) O estudo aparentemente estava livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em alto risco de vieses? (Como por exemplo, diferenças importantes entre os pacientes, dosagem ou duração do tratamento e tempo de seguimento dos pacientes).

Um julgamento de “Yes” significa baixo risco de vieses, “No” indica alto risco de vieses e “Unclear” indica risco incerto ou desconhecido de vieses.

2.7.4. Medidas do efeito do tratamento

Planejamos analisar os resultados binários (dicotômicos), como, por exemplo, melhorou ou não, apresentando-os como razões de risco (RR), diferença de risco (DR) e o número necessário para tratar (NNT) quando houver uma diferença estatisticamente significativa, com intervalo de confiança de 95% (IC).

Na análise dos dados contínuos, como, por exemplo, medida de qualidade de vida, planejamos apresentar os dados como diferenças de médias com intervalo de confiança de 95% ou média padronizada das diferenças, quando os estudos avaliassem o mesmo resultado, mas com metodologia diferente.

2.7.5. Avaliação de dados incompletos nos estudos

Procuramos por dados incompletos, com relevância no estudo, para entrar em contato com os autores, tentando recupera-los, principalmente quanto ao número de

pacientes triados, os aleatorizados, os que completaram o estudo e a análise da intenção de tratar (Higgins et al., 2011b).

2.7.6. Avaliação da heterogeneidade

Na avaliação da heterogeneidade, a intenção era usar a I^2 , que analisa o percentual da variação total entre os estudos devido a sua heterogeneidade (Higgins JP 2003).

Valores de I^2 abaixo de 25% indicariam um baixo nível de heterogeneidade e justificaria o uso modelo efeito fixo para a meta-análise, valores de I^2 entre 25 a 75% seriam considerados moderados e um modelo de efeitos aleatórios poderia ser utilizado. Por fim, valores de I^2 acima de 75% indicariam alto nível de heterogeneidade e, nesse caso não seria apropriada à meta-análise.

Nós planejamos avaliar, também, se a causa da heterogeneidade era estatística, metodológica ou clínica (Deeks et al., 2011).

2.7.7. Avaliação do viés de publicação

Planejamos usar o gráfico do Funil para demonstrar a existência de possíveis vieses na meta-análise, como, por exemplo, omissão de fontes de determinados idiomas e estudos não publicados. Estudos inconclusivos têm menor probabilidade de serem publicados (Sterne et al., 2011).

2.7.8. Síntese dos dados

Caso ocorresse uma importante heterogeneidade entre os estudos, agruparíamos os artigos de intervenção semelhante, apresentando um resumo qualitativo (O'Rourke & Detsky, 1989).

2.7.9. Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

Realizamos uma análise de regressão para observar o efeito de possíveis fontes de variação nos desfechos dos estudos incluídos (Deeks et al., 2011), como por exemplo:

- Tipo de intervenção (localização da via acessória)
- Número de vias acessórias por paciente
- Número de intervenções
- Tempo de exposição a radiação
- Idade (0 a 12 anos e acima de 12 anos)
- Gênero
- Presença de doença cardíaca associada

2.7.10. *Análise de sensibilidade*

A análise de sensibilidade deveria ser feita por meio da análise das seguintes categorias de estudos em grupos separados:

- Estudos com e sem ter sido adequadamente aleatorizados;
- Estudos com e sem ocultação do método de alocação do tratamento;
- Estudos com ou sem a intenção de tratar analisada;

2.7.11. *Atualização e aprimoramento da Revisão sistemática*

As atualizações desta revisão sistemática devem ser realizadas anualmente. A data da última busca por estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados será registrada na seção de estratégia de busca desta revisão, mesmo que não seja encontrado nenhum estudo clínico aleatorizado ou que não seja necessária nenhuma correção maior.

3. RESULTADOS

3.1. Descrição dos estudos selecionados

Nenhum estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado comparando ablação por cateter com radiofrequência versus tratamento farmacológico em pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White foi encontrado.

3.2. Resultado da busca

A busca eletrônica foi realizada pela última vez em 22 de novembro de 2011 e identificou 266 artigos nos cinco bancos de dados previamente definidos.

Base de dados pesquisada	Data da busca	Resultados
CENTRAL (<i>The Cochrane Library</i>)	22 nov 2011	14
MEDLINE OVID 1950 to	22 nov 2011	149
EMBASE Classic and EMBASE (OVID) 1947 to	22 nov 2011	24
Web of Science – with Conference Proceedings	22 nov 2011	34
LILACS (English)	22 nov 2011	45
Total		266
After de-duplication		222

Após a retirada dos artigos duplicados, 222 artigos foram avaliados no título e/ou resumo por dois autores (GRO e BG) de forma independente.

Na primeira reunião de consenso todos os 222 artigos tinham sido avaliados e os dois autores (GRO e BG) chegaram a um acordo, no qual 214 artigos deveriam ser excluídos por diferença de escopo: estudos não aleatorizados, revisões de literatura, opinião de especialistas e avaliação de técnicas cirúrgicas.

Oito artigos foram recuperados com o texto completo e analisados por dois autores (GRO e BE), de forma independente.

Na segunda reunião de consenso, os autores concordaram que os oito artigos recuperados não obedeciam aos critérios de inclusão para esta revisão, devido à diferença de escopo: série ordenada de caso, estudo clínico multicêntrico não aleatorizado, estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado, comparando ablação com nenhuma intervenção (observação clínica). Veja-se o Fluxograma no apêndice 1.

3.3. Estudos incluídos

Nenhum estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado, comparando ablação por cateter com radiofrequência versus tratamento clínico para pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White, foi identificado.

3.4. Estudos excluídos

Todos os estudos selecionados pela estratégia de busca foram excluídos. Os oito artigos recuperados com texto completo estão listados abaixo com as justificativas para a exclusão.

(Fontaine et al., 1989)	Treatment of rhythm disorders by endocardial fulguration
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, acompanhando a evolução após a Fulguração.

(Iturralde et al., 1993)	Estudio comparativo entre la sección quirúrgica y la ablación con radiofrecuencia de las vías anómalas en el síndrome de W.P.W.
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, comparando intervenção cirúrgica com ablação por cateter.

(Iesaka et al., 1994)	Five Years of Catheter Ablation Procedures in South-Western Europe: Meta-Analysis of National Registries
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, avaliando aspectos técnicos e inerentes aos próprios pacientes, como o local da via acessória, número de vias acessórias etc.

(Heusser et al., 1996)	Fulguración por radiofrecuencia de las taquicardias supra ventriculares en pediatría
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, avaliando os resultados da Fulguração.

(Calkins et al., 1999)	Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction - Final results of a prospective, multicenter clinical trial
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, avaliando os resultados da ablação em três diferentes condições clínicas.

(Van Hare et al., 2002)	Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: Design and implementation of the multicenter study
Razão da exclusão	Série ordenada de casos, avaliando a evolução dos pacientes submetidos à ablação.

(Pappone et al., 2003)	A Randomized Study of Prophylactic Catheter Ablation in Asymptomatic Patients with the Wolff-Parkinson-White Syndrome
Razão da exclusão	Estudo clínico prospectivo, aleatorizado comparando ablação versus nenhuma terapêutica em pacientes adultos.

(Pappone et al., 2004)	Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome
Razão da exclusão	Estudo clínico prospectivo, aleatorizado comparando ablação versus nenhuma terapêutica em pacientes pediátricos.

3.5. *Risco de viés nos estudos incluídos*

Nenhum estudo foi incluído.

3.6. *Efeito da intervenção nos estudos incluídos*

Nenhum estudo foi incluído.

4. *DISCUSSÃO*

4.1. *Resumo dos principais resultados*

Não foi localizado nenhum estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado, comparando a ablação por cateter com radiofrequência ao uso de drogas antiarrítmicas em pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Nos diversos estudos, o maior motivo para a realização da ablação por cateter com radiofrequência foi à ineficácia do tratamento medicamentoso ou a recuperação de um episódio de morte súbita. Nesses estudos, a ablação foi considerada uma opção segura (Calkins et al., 1999).

4.2. *Abrangência global e aplicabilidade das evidências*

Não existem evidências para demonstrar se a ablação por cateter com radiofrequência é mais segura e eficaz que o tratamento medicamentoso para todos os pacientes portadores de Síndrome de Wolf-Parkinson-White.

4.3. *Qualidade das evidências*

A Colaboração Cochrane define que, para minimizar o viés, apenas estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados devem ser utilizados em uma revisão sistemática.

A qualidade individual de um estudo, no contexto de uma revisão sistemática, é uma avaliação necessária para evitar que os vieses interfiram nas comparações e interpretações dos resultados.

Em futuras atualizações desta revisão, iremos avaliar a qualidade das novas evidências que surgirem.

4.4. *Potenciais vieses no processo de revisão*

Fizemos todos os esforços para localizar estudos clínicos sobre ablação por cateter com radiofrequência versus uso de drogas antiarrítmicas em portadores de Síndrome de Wolff-Parkinson-White, pesquisando em todos os bancos de dados disponíveis, sem, no entanto, encontrá-los.

4.5. *Divergências entre estudos e opinião de especialistas*

Não encontramos nenhum estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado ou revisões sistemáticas que tivessem comparado às duas intervenções de interesse nesta revisão.

Encontramos alguns artigos de revisão de literatura, opinião de especialistas, diretrizes nacionais e internacionais, série ordenada de casos e dois estudos prospectivos, aleatorizados, com a intervenção proposta, ablação, porém, com o controle de observação clínica.

Alguns desses estudos avaliaram a utilização de drogas antiarrítmicas, seus efeitos adversos, a expectativa e a frustração com o surgimento de novas drogas, a significativa recorrência de crises de taquicardia e o risco de morte súbita que permanece incerto e aparentemente não prevenido com drogas.

Outros estudos avaliaram o procedimento de ablação por cateter com radiofrequência, em diversas situações clínicas, inclusive a de nosso interesse Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Esses estudos demonstram um grande índice de sucesso dos procedimentos, com baixo índice de complicações e baixa mortalidade.

Eles utilizaram como desfechos clínicos, o sucesso da ablação, avaliada pela ausência do sinal da via acessória ou normalização do eletrocardiograma, a recorrência da arritmia, a ocorrência de complicações menores e maiores, questionários de qualidade de vida e a mortalidade.

A maioria desses estudos recruta os pacientes que tiveram falha da terapêutica medicamentosa ou sobreviveram a uma parada cardíaca ou fibrilação ventricular documentada ou, ainda, uma morte súbita recuperada não documentada.

Essa constatação mostra que a maioria desses estudos tem um viés de seleção e não representa o total de pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White e nem o verdadeiro risco de morte súbita.

5. CONCLUSÕES

5.1. Conclusão dos autores

Não existem evidências suficientes para orientar qual o melhor tratamento para todos os pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, se ablação ou tratamento clínico.

5.2. Implicações para a prática clínica

Os estudos clínicos que nós revisamos, na sua quase totalidade, incluíram pacientes de forma não aleatorizada, com características semelhantes, como episódios

repetidos de taquicardia por ineficiência dos tratamentos antiarrítmicos e/ou recuperados de morte súbita, formando um grupo de prevenção secundária e possivelmente de alto risco. Nesse grupo de pacientes, seria adequado realizarmos um estudo clínico prospectivo, aleatorizado e controlado entre ablação e um tratamento medicamentoso?

Por outro lado, estaria certo intervir com ablação em todos os pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, inclusive nos assintomáticos?

Encontramos dois estudos prospectivos, aleatorizados e controlados. Um realizado com indivíduos assintomáticos com mais de 13 anos de idade e outro com crianças assintomáticas, com idade entre 5 e 12 anos. Nesses estudos, os autores propõem a realização de ablação para os pacientes de alto risco, porém, sugerem um aprimoramento da técnica de ablação para reduzir os efeitos adversos do procedimento (Pappone et al., 2003, 2004).

O grande dilema do médico clínico, frente ao seu paciente com, um eletrocardiograma típico de Síndrome de Wolff-Parkinson-White, continua!

As séries ordenadas de casos sugerem a ablação como opção, se o paciente for muito sintomático, resistente às medicações antiarrítmicas ou reanimado de morte súbita.

Se o paciente for assintomático, é necessário saber o risco de fibrilação atrial e fibrilação ventricular, que atualmente é realizado pelo estudo eletrofisiológico invasivo, que é exatamente o mapeamento endocárdico feito antes da ablação (Paola et al., 2005).

Acreditamos que poderiam ser necessárias algumas ações como:

- Estimular a realização de estudos de prevalência em nosso meio.
- Incentivar a busca por um método de identificação dos pacientes de alto risco, que não seja invasivo.
- Procurar desenvolver uma nova revisão junto à Colaboração Cochrane, com um tema mais amplo, como Tratamento da taquicardia supraventricular por reentrada.

6. AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Nossos sinceros agradecimentos aos membros do Cochrane Heart Group, registrado na Colaboração Cochrane desde 1998 e localizado no Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK.

7. HISTÓRICO DA REVISÃO

Primeira publicação do protocolo em julho de 2010.

8. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres humanos da Faculdade de Medicina de Marília aprovou “**Ad Referendum**” o presente estudo, sob o número 499/09, em reunião ordinária do dia 28/09/2009.

Como não houve o envolvimento direto dos sujeitos da pesquisa, apenas análise de artigos, não foi necessário redigir e aplicar um TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

9. INICIAÇÃO CIENTÍFICA E PARTICIPAÇÃO DE ALUNOS

Dois alunos de graduação em medicina tiveram iniciação científica e orientação para a realização de suas tarefas neste estudo:

- Daniel Petiti, egresso da Faculdade de Medicina de Marília;
- Gabriela Romano de Oliveira, aluna do 4º ano médico da Faculdade de Medicina de Marília.

10. CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

- Oliveira, GR: desenvolvimento e redação do protocolo, participou do processo seletivo dos ensaios clínicos para a inclusão, obteve cópias dos estudos selecionados, realizou a análise dos dados, escreveu o rascunho final da revisão e fará a atualização da revisão.
- Petiti, DS: desenvolvimento e redação do protocolo.
- Garbelini, BJ: desenvolvimento e redação do protocolo, participou do processo seletivo dos ensaios clínicos para a inclusão, obteve cópias dos estudos selecionados, realizou a análise dos dados, escreveu a versão final da revisão e fará a atualização da revisão.
- Carvalho, PEO: Coordenador de desenvolvimento do protocolo, participou do processo seletivo dos estudos, atuou como voto de desempate em eventuais desacordos na seleção dos estudos, realizou a análise dos dados obtidos, interpretou as análises, escreveu a versão final da revisão e fará a atualização da revisão.
- Cataneo, AJM: realizou a análise dos dados obtidos, interpretou as análises e atuou com voto de desempate em eventuais desacordos.

11. DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse de natureza pessoal, política, financeira, acadêmica ou outras que possam influenciar o resultado desta revisão.

12. DIFERENÇAS ENTRE O PROTOCOLO E A REVISÃO

Na revisão, detalhamos mais claramente os objetivos primários e secundários, assim como a metodologia empregada.

13. FINANCIAMENTO

13.1. Fontes internas

- Núcleo de Ações em Saúde Baseadas em Evidências da Faculdade de Medicina de Marília forneceu espaço físico, secretária e acesso à internet e à biblioteca.

13.2. Fontes externas

- Não há nenhuma fonte de apoio externo.

14. REFERÊNCIAS

Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. et al. Ventricular preexcitation: a proposed nomenclature for its substrates. *Eur J Cardiol*. 1975;3(1):27-36.

Aktar M, Lehmann MH, Denker ST, et al. Electrophysiologic mechanisms of orthodromic tachycardia initiation during ventricular pacing in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:89-100.

Bartlett TG, Friedman PL. Current management of the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Card Surg*. 1993;8(4):503-15.

Benedict DG, Pritchett ELC, Gallagher JJ. Spectrum of regular tachycardias with wide QRS complexes in patients with accessory atrioventricular pathways. *Am J Cardiol*. 1978;42:828-838.

Berkman NL, Lamb LE. The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram: a follow-up study of five to twenty-eight years. *N Engl J Med*. 1968;278(9):492-4.

Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Alatorre EM, Alpert JS, Calkins H, Camm J, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to the Develop Guidelines for the Management of Patient with Supraventricular Arrhythmias). *Circulation*. 2003;108(15):1871-909.

Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):690-5.

Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial: The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1999;99(2):262-70.

Carvalho AP, Almeida DF. Spread of activity through the atrioventricular node. *Circ Res*. 1960;8:801-9.

Clausen JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Rev*. 1997;57(4):779-815.

Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, Boineau JP, Wagner GS, Wallace AG. Successful surgical interruption of bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1968;38(6):1018-29.

Davies MJ, Anderson RH, Becker AE. The conduction system of the heart. London: Butterworths; 1983.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Chichester (Uk): John Wiley & Sons, 2011 [updated 2011 Mar]. [cited 2011 Sept 18]. Chapter 9. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

Dorland WA. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 29th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2007.

Fontaine G, Frank R, Tonet J, Rougier I, Fareng G, Grosgeat Y. Treatment of rhythm disorders by endocardial fulguration. *Am J Cardiol*. 1989;64(20):83J-6J.

Gadsby DC, Wit AL. Normal and abnormal electrical activity in cardiac cells. In: Mandel WJ, editor. *Cardiac arrhythmias: their mechanisms, diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott ; 1987. p. 53-80.

Gallagher JJ. Cardiac arrhythmias. In: Wyngaarden JB, Lloyd HS Jr, editors. *Cecil textbook of medicine*. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1982. p. 278-81.

Gallagher JJ, Svenson RH, Sealy WC, Wallace AG. The Wolff-Parkinson-White syndrome and the preexcitation dysrhythmias: medical and surgical management. *Med Clin North Am*. 1976;60(1):101-23.

Gillette PC, Blair HL, Crawford FA. Pre-excitation syndromes. In: Gillette PC, Garson a Jr, editors. *Pediatric arrhythmias: electrophysiology and pacing*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990. p. 360-79.

Heusser F, Acevedo V, Vergara I, Fajuri AN, Neghme RA, Urcelay GM, et al. Fulguración por radiofrecuencia de las taquicardias supraventriculares en pediatría. *Rev Med Chil*. 1996;124(6):694-700.

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Chichester (Uk): John Wiley & Sons, 2011a [updated 2011 Mar]. [cited 2011 Sept 18]. Chapter 8. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Chichester (Uk): John Wiley & Sons, 2011 [updated 2011b Mar]. [cited 2011 Sept 18]. Chapter 16. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

Higgins JPT, Deeks J. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Chichester (Uk): John Wiley & Sons, 2011c [updated 2011 Mar]. [cited 2011 Sept 18]. Chapter 7. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J*. 1993;14(12):1644-53.

Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation*. 1962;25(6): 947-61.

Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Cir Res*. 1981;49(1)1-15.

Holzmann M, Scherf D. Ueber elektrokardiogrammen mit verkurzten Vorhot-Kammer-Distanz und positiven P-Zackem. *Z Klin Med*. 1932,121:404-23.

Iesaka Y, Takahashi A, Chun YH, Igawa M, Tokunaga T, Amamya H, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular accessory pathways in Wolff-Parkinson-White Syndrome with drug-refractory and symptomatic supraventricular tachycardia: its high effectiveness irrespective on accessory pathway location and properties. *Jpn Cir J*. 1994;58(10):767-77.

Iturralde P, Colin L, Kershenovich S, Saucedo J, Micheli A, Barragan R, et al. Estudio comparativo entre la sección quirúrgica y la ablacion con radiofrecuencia de las vias anomalas en el sindrome de W.P.W. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1993;63(1):17-20.

Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, Roman CA, Moulton JP, Beckman KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1605-11.

James TN, Sherf L. Specialized tissues and preferential conduction in the atria of the heart. *Am J Cardiol*. 1971;28(4)414-27.

James TN. The sinus node. *Am J Cardiol*. 1977;40(6):965-86.

Janse MJ, Van Capelle FJL, Anderson RH, Touboul P, Billette J. Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. In: Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, editors. *The conduction system of heart*. Lieden: Stenfert Kroese; 1976. p. 296-315.

Jiang H, Zhang M, He B, Lu Z, Yang B, Huang H, et al. New access for radiofrequency catheter ablation of left-sided atrioventricular accessory pathways: safety and efficacy of the transradial approach. *Cir J*. 2009;73(5):833-7.

Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretation*. Philadelphia (PA): Lea & Febiger; 1993. Chapter 9, Supraventricular tachycardias; p. 181-274.

- Kent AFS. Illustrations of the right lateral auriculo ventricular junction in the heart [Abstract]. *J Physiol.* 1914;48:lxiii-lxiv.
- Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 1979a;301(20):1080-5.
- Klein GJ, Prystowsky EN, Pritchett EL, Davis D, Gallagher JJ. Atypical patterns of retrograde conduction over accessory atrioventricular pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1979b;60(7):1477-86.
- Kuck KH, Brugada P, Wellens HJJ. Observations on the antidromic type of circus movement tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1003-1010.
- Lamounier EN, Alessi SRB. Taquicardia supraventricular. In: Prado FC, Ramos JÁ, Valle JR, organizadores. *Atualização terapêutica 2003.* São Paulo (SP): Artes Médicas; 2003. p. 106-7.
- Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Goh PP, Tan AT. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Ann Emerg Med.* 1998;31(1):30-5.
- Lorga Filho AM, Lorga AM. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1998;8(1): 67-80.
- Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part 1: Wolff-Parkinson-White and atrioventricular nodal reentry. *Ann Pharmacother.* 1997;31(10):1227-42.
- Manolis AS, Vassilikos V, Maounis TN, Chiladakis J, Cokkinos DV. Radiofrequency ablation in pediatric and adult patients: comparative results. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5(4):443-53.
- Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Cir Res.* 1956;4(4):357-75.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement: quality of reporting of meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Montoya PT, Brugada P, Smeets J, Talajic M, Della Bella P, Lezaun R, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J.* 1991;12(2):144-50.
- Moreira DAR. *Arritmias cardíacas.* São Paulo (SP): Artes Médicas; 1995.
- O'Rourke K, Detsky AS. Meta-analysis in medical research: strong encouragement for higher quality in individual research efforts. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(10):1021-4.

Paola AAV, Melo WDS, Gondim FAA, Hara VM. Síndrome de Wolff-Parkinson-White e outras anomalias de condução. In: Porto CC. Doenças do coração: prevenção e tratamento. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005. p. 350-3.

Pappone C, Manguso F, Santinelli R, Vicedomini G, Sala S, Paglino G, et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1197-205.

Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1803-11.

Pressley JC, Wharton JM, Tang AS, Lowe JE, Gallagher JJ, Prystowsky EN. Effect of Ebstein's anomaly on short and long term outcome of surgically treated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1992;86(4):1147-55.

Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(6):955-63.

Sano S, Komori S, Amano T, Kohno I, Ishihara T, Sawanobori T, et al. Prevalence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren. *Heart*. 1998;79(4):374-8.

Scheinman MM. Catheter ablation for patients with cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986;9(4):551-64.

Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(6):1020-8.

Scheinman MM. NASPE survey on catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(8): 1474-8.

Scheinman MM. Supraventricular tachyarrhythmias: drug therapy versus catheter ablation. *Clin Cardiol*. 1994;17(9 Suppl 2):II11-5.

Sears GA, Mannig GW. The Wolff-Parkinson-White pattern in routine electrocardiography. *Can Med Assoc J*. 1962;87:1213-7.

Seixo F, Rossi R, Adração P, Cavaco D, Santos KR, Morgado FB, et al. Percutaneous catheter ablation of arrhythmias in children. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(11):1419-26.

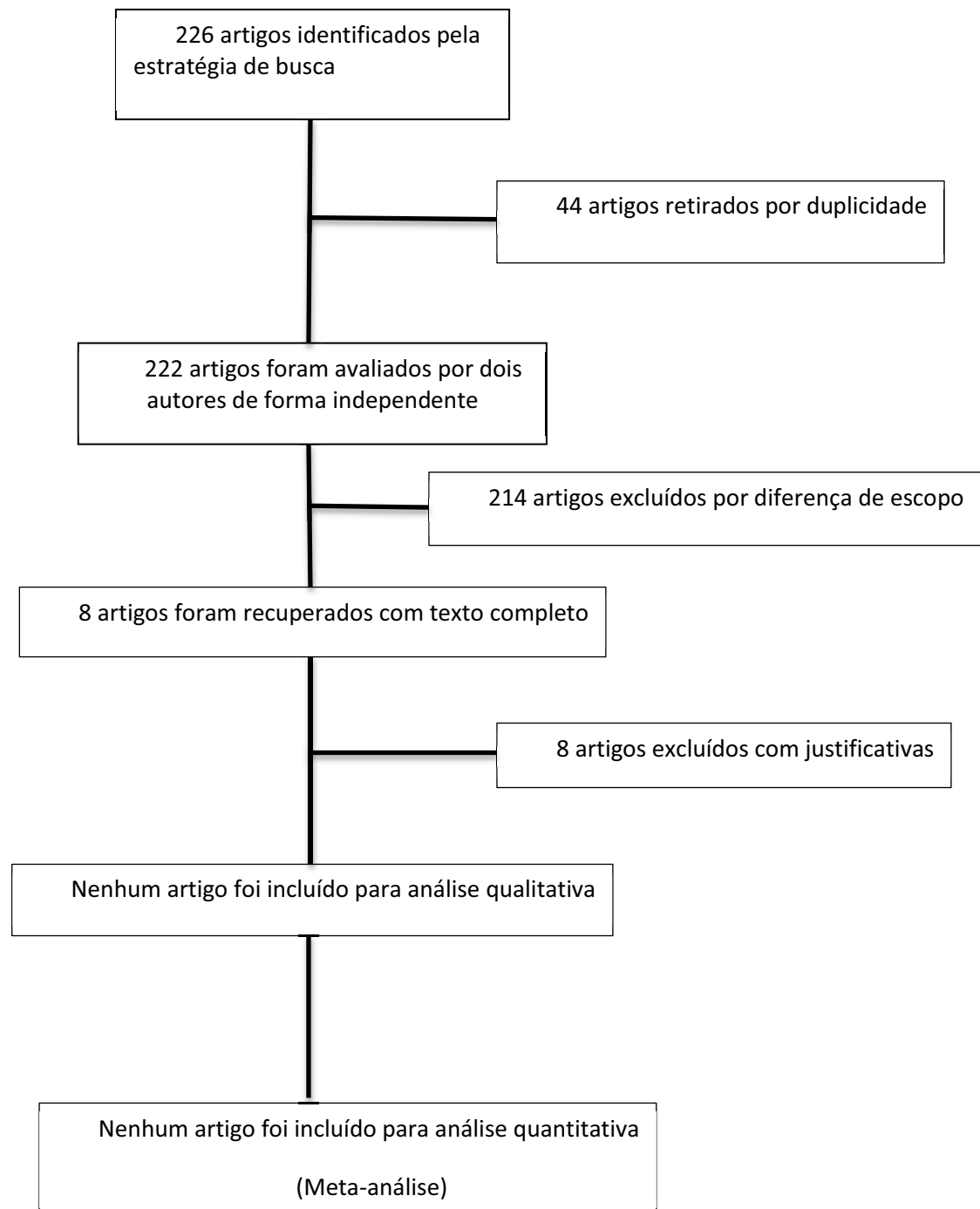
Sherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN. Catheter technique for recording his bundle activity in man. *Circulation*. 1969;39:13-8.

Stein J. Ablative therapy for cardiac arrhythmias. *Med Sect Proc*. 1994:179-92.

Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2011 [updated 2011 Mar]. [cited 2011 Sept 18]. Chapter 10. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

- Sung RJ, Castellanos A, Mallon SM, Bloom MG, Gelband H, Myerburg RJ. Mechanisms of spontaneous alternation between reciprocating tachycardia and atrial flutter-fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1977;56(3):409-16.
- Van Hare GF, Carmelli D, Smith WM, Kugler J, Silka M, Friedman R, et al. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: design and implementation of the multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(3):332-41.
- Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic actions. In: Vaughan Williams EM. *Handbook of experimental pharmacology: antiarrhythmic drugs*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989. p. 45-67.
- Villain E. Drugs and ablation in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias in children. *Curr Opin Pediatr*. 1993;5(5):606-10.
- Wellens HJ, Brugada P, Bär FW. Indications for use of intracardiac electrophysiology studies for the diagnosis of site of origin and mechanism of tachycardias. *Circulation*. 1987;75(Suppl 3):III110-5.
- Wildenthal K, Atkins JM, Leshin SJ. The “diving reflex”: a safe, simple and useful manoeuvre of treating paroxysmal atrial tachycardia abstracted. *Circulation*. 1974;(supp.3): 1250.
- Wit AL, Rosen MR. Cellular electrophysiology of cardiac arrhythmias. *Mod Conc Cardiovasc Dis*. 1981;50:1-6.
- Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J*. 1930;5(6):685-704.
- Wood FC, Wolferth CC, Geckeler GD. Histologic demonstration of accessory muscular connections between auricle and ventricle in a case of short P-R interval and prolonged QRS complex. *Am Heart J*. 1943;25:454-62.
- Wu D, Denes P, Amat-y-Leon F, Dhingra R, Wyndham CR, Bauernfeind R, et al. Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1978;41(6):1045-51.
- Yee R, Klein GJ, Guiraudon GM. The Wolff-Parkinson-White syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia (PA): W. B. Saunders; 1995. p. 1199-214.
- Zipes D. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company; 1992. p. 588-627.
- Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, Jackman WM, Myerburg RJ, Rahimtoola SH, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):555-73.

15. APÊNDICE I



17. APÊNDICE II

Catheter ablation versus pharmacological treatment for patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (Protocol)

Oliveira GR, Petiti D, Garbelini BJ, Carvalho PEDO, Cataneo AJM



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>



Catheter ablation versus pharmacological treatment for patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (Protocol)
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	3
METHODS	3
ACKNOWLEDGEMENTS	5
REFERENCES	5
APPENDICES	7
HISTORY	8
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	8
DECLARATIONS OF INTEREST	8
SOURCES OF SUPPORT	8

[Intervention Protocol]

Catheter ablation versus pharmacological treatment for patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

Gabriela R Oliveira¹, Daniel Petini¹, Benito J Garbelini¹, Paulo Eduardo de O Carvalho², Antonio José Maria Cataneo³

¹Evidence Based Health Action, Marília Medical School, Marília, Brazil. ²Thoracic Surgery and Evidence Based Health Actions, Marília Medical School, Marília, Brazil. ³Department of Surgery & Orthopedics, São Paulo State University, São Paulo, Brazil

Contact address: Gabriela R Oliveira, Evidence Based Health Action, Marília Medical School, Campus Novos Paulista, 171, apt. 503, Marília, São Paulo, 17519-060, Brazil. gahifaniera@yahoo.com.br, gabi.de.oliveira@hotmail.com.

Editorial group: Cochrane Heart Group.

Publication status and date: New, published in Issue 7, 2010.

Citation: Oliveira GR, Petini D, Garbelini BJ, Carvalho PEDO, Cataneo AJM. Catheter ablation versus pharmacological treatment for patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD008592. DOI: 10.1002/14651858.CD008592.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

To evaluate the effectiveness and safety of ablation compared with drug therapy for patients with WPW syndrome.

BACKGROUND

Description of the condition

The Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome is a disorder of the heart's electrical conduction system (Wolff 1930) due to the presence of one or more anomalous bundles also called Kent bundles (Kent 1914). These anomalous bundles are collections of muscular fibers that form accessory pathways connecting the atrial and ventricular walls (Kent 1914) and allow the preexcitation (Wolff 1930). Preexcitation is a premature activation of a portion of the ventricles due to transmission of cardiac impulses along the accessory pathway not subject to the physiologic delay of the atrioventricular node (Dorland 2007). Electrocardiographically, WPW syndrome is characterized by the presence of a short P-R interval, wide QRS complex, usually with early QRS vector (delta wave) (Hiss 1962). Clinically WPW syndrome is characterized by recurrent episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia, atrial fibrillation or atrial flutter, that can affect 40% to 80% of patients that have the typical electrocardiographic pattern (Berckman 1968). Usually the symptoms vary from palpitation, general malaise, dizziness, to chest pain, pale skin, sweating, until syncope (Gallagher 1976). Although the presence of anomalous bundles is a congenital condition, the episodes of tachycardia can occur at any age, presumably because of the onset of reentry, that in general, requires an ectopic beat, atrial, junctional or ventricular, that increases this incidence with age (Gallagher 1984). Other heart diseases are present in 30% of patients with WPW (Seam 1962) and the Ebstein's anomaly (low implantation of the tricuspid valve) is the most frequent, appearing in 9% (Presley 1992). The WPW syndrome can be an intermittent disease, mostly in children (Sano 1998). Possible reasons for the intermittent disease are: normal maturation of the atrioventricular node; disappearance of defects in the annulus fibrosis with growth; variation in the autonomic nervous system during infancy and reduction of conductivity owing to myocardial degeneration with aging in adult life (Klein 1979a; Klein 1979b; Redfearn 2005; Sano 1998; Seixo 2008).

The prevalence of Wolff-Parkinson-White is estimated at 0.1 to 0.3% of the general population (Hiss 1962; Seam 1962). However, because WPW is an intermittent disease, his exact prevalence is unknown (Sano 1998). The incidence is higher in males (Hiss 1962; Goudevius 2000), being the incidence of sudden cardiac death in patients with WPW syndrome estimated from 0.15% to 0.39 over three to 10 year follow-up (Blomstrom-Lundqvist 2003). Sano analysing the prevalence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren, found that the incidence increases with the age, being from 0.073% in children aged six to seven years until 0.174% in children aged 15 to 16 years old (Sano 1998).

The main objective in the treatment of WPW is to prevent crisis of tachyarrhythmia or interrupt the crisis when it is present (Redfearn 2005).

The prevention of the arrhythmia can be reached by blocking the anomalous bundle or inhibiting the ectopic focus or blocking AV node or increasing the refractory period of the cardiac muscular fibres with antiarrhythmics (Blomstrom-Lundqvist 2003).

During the crisis of paroxysmal supraventricular tachycardia without hemodynamic instability, the interruption can be reached by vagal maneuvers (Valsalva, carotid massage or facial immersion in cold water) followed by arrhythmic drugs (Scheinman 1994). If the crisis is associated to hemodynamic instability, usually when atrial flutter or fibrillation with rapid ventricular response are present, urgent treatment with synchronized electrical cardioversion is required (Scheinman 1994).

In the pharmacological treatment or long-term therapy we need to consider the mechanism of the tachyarrhythmia, if orthodromic or antidromic and the site of action of the antiarrhythmic drug (Klein 1979b). There are four classes of substances. Class I are drugs that act blocking the sodium channels voltage dependent, they are subdivided into IA, IB and IC (procainamide, flecainide, propafenone, disopyramide); class II are the antagonists of beta-adrenergic receptors (atenolol, propranolol, bisoprolol, metoprolol); class III are drugs that act prolonging the cardiac action potential (sotalol, ibutilide, amiodarone); and class IV are the antagonists of calcium channels (verapamil, diltiazem, amlodipine) (Vaughan Williams 1989).

For orthodromic or atrioventricular junction tachycardia we should primarily modify conduction through the AV node, using class II (beta blockers) or class IV drugs (verapamil, diltiazem or amlodipine) (Blomstrom-Lundqvist 2003). For antidromic or pre-excitation syndrome the objective is prevent atrial fibrillation by blocking the antegrade conduction on the anomalous bundle (Gallagher 1984). In this case, we use class I drugs (procainamide, disopyramide, propafenone and flecainide) or class III drugs (ibutilide, sotalol, amiodarone) (Blomstrom-Lundqvist 2003).

After epicardial mapping studies, the localization of the anomalous bundles became possible permitting new treatments approaches like the open surgical interruption (Durrer 1967), successful realized for the first time at the Duke University in 1968 (Cobb 1968), and the high-energy catheter ablation (fulguration) (Fisher 1984). However ablation performed by open surgery was a very specialized procedure, realized in a few centers (Gallagher 1984) and fulguration was associated with serious complications like cardiac perforation, cardiogenic shock, coronary-artery spasm, atrioventricular block and ventricular fibrillation (Jackman 1991), becoming these modality of treatment indicated only for patients who had life threatening arrhythmias like atrial fibrillation or syncope (Blomstrom-Lundqvist 2003; Jackman 1991).

Description of the intervention

How the intervention might work

Since the late eighties, radiofrequency catheter ablation (ablation) appears a safer alternative to the high-energy source (fulguration) to interrupt the anomalous bundles (Jackman 1991), in terms of fewer complication rates and better outcomes for adults (Hindricks 1993; Calkins 1999; Scheinman 2000) and paediatric patients (Manolis 2001).

Ablation is performed through a four-mm electrode passed through a catheter six to seven Fr, which produces a lesion from seven to eight-mm in diameter and three to five-mm in depth using a proper radio frequency from 100 to 750 KHz. The variables that determine the damage depend on the size and type of catheter, the depth and extent of the contact with the myocardium and the strength and duration of the radio frequency (Bartlett 1993; Scheinman 1986).

To date this modality of treatment is indicated in the majority of the patients with WPW syndrome (Jung 2009).

Why it is important to do this review

Wolff-Parkinson-White syndrome is a congenital disease that causes physical and psychological impairments. Ablation is invasive and can cause sequelae even death. We aim to find the best cost-effective approach to treat this condition in order to save lives and improve the quality of life for people with WPW syndrome.

OBJECTIVES

To evaluate the effectiveness and safety of ablation compared with drug therapy for patients with WPW syndrome.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Randomized controlled clinical trials.

Types of participants

Adults and children both sexes with Wolff-Parkinson-White Syndrome submitted to one of the interventions.

Types of interventions

Comparing will be made within of principal interventions:

- Patients submitted for ablation
- Patients using antiarrhythmic drugs

Types of outcome measures

Primary outcomes

- Mortality (e.g. sudden death, in the procedure)
- Recurrence of arrhythmia
- Quality of life

Secondary outcomes

- Adverse effects related to the interventions
- Cost-effectiveness analysis

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We will search the following databases:

1. Cochrane Central Register Of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library*);
2. MEDLINE;
3. EMBASE;
4. Web of Science;
5. LILACS.

We will use a combination of controlled vocabulary (MeSH or Emtree) terms and free text terms. Preliminary search strategies for CENTRAL and MEDLINE (Appendix 1) will be adapted for the other databases. There will be no restriction on the basis of date or language of publication.

Searching other resources

Ongoing or unpublished studies will be sought through a search of metaRegister of controlled trials (including International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) and National Institutes of Health (NIH) - randomized trial records) at <http://www.controlled-trials.com>.

The bibliographies of all retrieved and relevant publications identified by these strategies will be searched for further studies and we will contact experts in the field.

Data collection and analysis

Selection of studies

We will select studies as described in chapter 7 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2008a).

1. Merge search results using reference management software, and remove duplicate records of the same report.

2. Examine titles and abstracts to remove obviously irrelevant reports.
3. Retrieve full text of the potentially relevant reports.
4. Link together multiple reports of the same study.
5. Examine full-text reports for compliance of studies with eligibility criteria.
6. Correspond with investigators, where appropriate, to clarify study eligibility.
7. Make final decisions on study inclusion and proceed to data collection.

Two review authors will independently locate potentially eligible studies based on the screening of titles and abstracts (GRO, DSP and BG). We will obtain full copies of potentially eligible studies. Two review authors (GRO and BG), acting independently, will decide on inclusion or exclusion, based on predefined inclusion and exclusion forms. Disagreements will be resolved by discussion. If this does not result in consensus, the third author's opinion will be decisive. We will document the reasons for exclusion of any article from selection. A QUOROM flow chart will be used to demonstrate our selection process (Moher 1999).

Data extraction and management

We will independently extract details of eligible studies and summarize them using a data extraction sheet specific to this review constructed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2008a). This summary will contain the baseline characteristics of study and control group participants and include their number, age, gender, ethnicity, symptoms, types, dose and length of medication therapy, intensity of radiofrequency energy, number of bundles ablated and adverse effects of both treatments. In addition duration of follow up and numbers lost to follow up will be extracted as well as outcomes. Where more than one publication has arisen from a study, data will be maximally extracted from all relevant publications but not duplicated. All data regarding the interventions studied will be extracted by two review authors (GRO, DSP, BG) independently. Disagreements will be resolved by discussion (PEOC). If this does not result in consensus, other review author's opinion will be decisive (AJMC).

Assessment of risk of bias in included studies

Two authors (PEOC and MVMS) will assess each trial independently. Possible disagreements will be resolved by consensus, or with consultation of a third party. Interrater agreement for key bias indicators (e.g. allocation concealment, incomplete outcome data) will be calculated using the kappa statistic (Cohen 1960). In cases of disagreement, the rest of the group will be consulted and a judgement will be made based on consensus.

We will present an estimation intervention effect based on all available studies; together we will present a summary of the risk of bias for each one of the included studies utilising the Cochrane

Collaboration's tool for assessing risk of bias (Higgins 2008b). We will use the following criteria:

- was the allocation sequence adequately generated?
- was the allocation adequately concealed?
- was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
- were incomplete outcome data adequately addressed?
- were reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
- was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

A judgement of 'Yes' indicates low risk of bias, 'No' indicates high risk of bias and 'Unclear' indicates unclear or unknown risk of bias. A 'risk of bias graph' figure and 'risk of bias summary' figure will be attached. We will assess the impact of individual bias domains on study results at endpoint and study levels.

Measures of treatment effect

For binary outcomes (e.g. recurrence yes or not; improved yes or not) will be presented as risk ratios (RR); risk difference (RD) and the number needed to treat (NNT) with corresponding 95% confidence intervals (CI). For continuous data (e.g. quality of life, body image) will be presented as differences in means with corresponding 95% CIs or standardized mean differences when the studies assess the same outcome but measure it in a variety of ways (e.g. different questionnaires for quality of life assessment).

Unit of analysis issues

We will take into account the level at which randomisation occurred, such as cross-over trials, cluster-randomised trials and multiple observations for the same outcome. Comparisons that randomise or allocate clusters but do not account for clustering during analysis have potential unit of analysis errors resulting in artificially low P values and over-narrow confidence intervals. We will attempt to re-analyse studies with potential unit of analysis errors by calculating effective sample sizes where possible (Higgins 2008c). If a comparison is re-analysed then the P value will be quoted and annotated, with 're-analysed'. If this is not possible we will report only the point estimate (Donner 2001).

Dealing with missing data

We will seek to obtain relevant missing data from authors, and carefully perform evaluation of important numerical data such as screened, randomised patients as well as intention-to-treat (ITT), as-treated and per-protocol (PP) populations. We will investigate attrition rates, for example drop-outs, losses to follow up and withdrawals and critically appraise issues of missing data and imputation methods (for example last-observation-carried-forward (LOCF) (Higgins 2008c).

Assessment of heterogeneity

We will first assess statistical heterogeneity using the I^2 statistic which examines the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than to chance (Higgins 2003). Values of I^2 under 25% indicate a low level of heterogeneity and justify use of a fixed-effect model for meta-analysis. Values of I^2 between 25% and 75% are considered moderate and a random effects model can be used. Values of I^2 higher than 75% indicate high level of heterogeneity. In this case meta-analysis is not appropriate. We will consider whether statistical, methodological and clinical heterogeneity are present (Deeks 2008).

Assessment of reporting biases

We will use funnel plots to assess for the potential existence of small study bias. There are a number of explanations for the asymmetry of a funnel plot and we will carefully interpret results (Sterne 2008).

Data synthesis

In the event of substantial statistical heterogeneity between studies we will present a qualitative summary (O'Rourke 1989). Where possible we will group the studies together where the interventions are similar. In the absence of heterogeneity, however, then a fixed-effect model for meta-analysis will be used. If statistical heterogeneity is moderate, a random-effects model for meta-analysis will be used (Deeks 2008).

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We will perform meta-regression analysis to observe the effect of the following possible sources of variation among studies on the outcomes (Deeks 2008).

1. Type of intervention (e.g. location of the accessory pathways)
2. Age
3. Gender
4. Presence of associated heart disease

Sensitivity analysis

We will perform sensitivity analyses in order to explore the influence of the following factors on effect size:

- repeating the analysis excluding unpublished studies;
- repeating the analysis taking account risk of bias, as specified above;
- repeating the analysis excluding very long or large studies to establish how much they dominate the results;
- repeating the analysis excluding studies using the following filters: diagnostic criteria; language of publication; source of funding (industry versus other); country.

We will also test the robustness of the results by repeating the analysis using different measures of effect size (relative risk, odds ratio etc.) and different statistical models (fixed-effect and random-effects models) (Deeks 2008).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Heart Group for their support.

REFERENCES

Additional references

Bartlett 1993

Bartlett TG, Friedman PL. Current management of the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Cardiac Surgery* 1993;**8**(4): 303-15.

Berckman 1968

Berckman NL, Lamb LE. The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram: a follow-up study of five to twenty-eight years. *New England Journal of Medicine* 1968;**278**:492-4.

Blomstrom-Lundqvist 2003

Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Alpert EM, Alpert JS, Calkins H, Camm J, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee on Develop Guidelines for

the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;**108**:1471-909.

Calkins 1999

Calkins H, Yong P, Miller JM. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal recurrent tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1999;**99**:262-70.

Cobb 1968

Cobb FR, Blamenschein SD, et al. Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1968;**38**(6):1018-29.

Cohen 1960

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurements* 1960;**20**:37-46.

Deeks 2008

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analysis. In: Higgins JPT, Green S (editors).

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester UK: John Wiley & Sons, 2008:224-96.

Donner 2001

Donner A, Puggio G, Villar J. Statistical methods for the meta-analysis of cluster randomisation trials. *Statistical Methods in Medical Research* 2001;10(5):325-38.

Dorland 2007

Dorland W A N. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 31. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.

Durrer 1967

Durrer D, Ross JP. Epicardial excitation of the ventricles in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome (type B). *Circulation* 1967;35(1):15-21.

Fisher 1984

Fisher JD, Boodman R, et al. Attempted nonsurgical electrical ablation of accessory pathways via the coronary sinus in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 1984;4(4):685-94.

Gallagher 1976

Gallagher JJ, Svenson RH, Sealy WC, Wallace AG. The Wolff-Parkinson-White syndrome and the preexcitation dysrhythmias. Medical and surgical management. *The Medical Clinics of North America* 1976;60(1):101-23.

Gallagher 1984

Gallagher JJ. Cardiac Arrhythmias. *Cecil Textbook of Medicine*. 16. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1982:278-81.

Goudrevos 2000

Goudrevos JA, Katsouras CS. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000;83(1):29-34.

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003;327(7414):557-60.

Higgins 2008a

Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester UK: John Wiley & Sons, 2008: 151-85.

Higgins 2008b

Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester UK: John Wiley & Sons, 2008:187-241.

Higgins 2008c

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester UK: John Wiley & Sons, 2008: 681-529.

Hindricks 1993

Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) Working Group on Arrhythmias of the investigators of

the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 1993; 14:1644-53.

Hiss 1962

Hiss RG, Lamin LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;25:947.

Jackman 1991

Jackman WM, Wang XZ. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *New England Journal of Medicine* 1991;324(23):1605-11.

Jiang 2009

Jiang H, Zhang M. New access for radiofrequency catheter ablation of left-sided atrioventricular accessory pathways: safety and efficacy of the transradial approach. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2009;73(5):833-7.

Kent 1914

Kent, AFS. Illustrations of the right lateral atriculo-ventricular junction in the heart. *Journal of Physiology* 1914;48:53.

Klein 1979a

Klein GJ, Boosher TM. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *New England Journal of Medicine* 1979;301(20):1080-5.

Klein 1979b

Klein GJ, Pryorovsky EN. Atypical patterns of retrograde conduction over accessory atrioventricular pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1979;60(7):1677-86.

Manolis 2001

Manolis AS, Vasiliadis V, Mamas TN, Chilikakis J, Cokkinos DV. Radiofrequency ablation in pediatric and adult patients: comparative results. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2001;5(4):443-53.

Moher 1999

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354: 1896-900.

O'Rourke 1989

O'Rourke K, Detsky AS. Meta-analysis (in medical research): strong encouragement for higher quality in individual research efforts. *Journal of Clinical Epidemiology* 1989;42(10):1021-4.

Presley 1992

Presley J, C, J, M, Wharton, et al. Effect of Ebstein's anomaly on short- and long-term outcome of surgically treated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1992;86(4): 1147-55.

Redfearn 2005

Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005;6(6):955-63.

Sano 1998

Sano S, Komori S, Aizawa T, Kohno I, Ishihara T, Sawanobori T, et al. Prevalence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren. *Heart* 1998;79:374-8.

Scheinman 1986

Scheinman, MM. Catheter ablation for patients with cardiac arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE* 1986;9 (4):551-64.

Scheinman 1994

Scheinman, M. Supraventricular tachyarrhythmias: drug therapy versus catheter ablation. *Clinical Cardiology* 1994;17(9):1111-5.

Scheinman 2000

Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE* 2000; 23:1020-8.

Sears 1962

Sears GA, Manning GW. The Wolff-Parkinson-White pattern in routine electrocardiography. *Canadian Medical Association Journal* 1962;87:1213.

Seixo 2008

Seixo F, Rassi R. Percutaneous catheter ablation of arrhythmias in

children. *Revista Portuguesa de Cardiologia (Portuguese Journal of Cardiology)* 2008;27(11):1419-26.

Sterne 2008

Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester UK: John Wiley & Sons, 2008: 297-333.

Vaughan Williams 1989

Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic actions. In: Vaughan Williams EM editor(s). *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 89. Berlin: Springer-Verlag; Vaughan Williams EM, 1989.

Wolff 1930

Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle Branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *American Heart Journal* 1930;5:685.

* Indicates the major publication for the study

APPENDICES**Appendix 1. Search strategy****Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library)**

- #1 MeSH descriptor Wolff-Parkinson-White Syndrome this term only
- #2 Wolff-Parkinson-White in All Text
- #3 WPW in All Text
- #4 wolff-parkinson-white in All Text
- #5 MeSH descriptor Pre-Excitation Syndromes this term only
- #6 preexcitation next syndrome* in All Text
- #7 pre-excitation next syndrome* in All Text
- #8 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)
- #9 MeSH descriptor catheter ablation this term only
- #10 ablat* in All Text
- #11 (#9 or #10)
- #12 (#8 and #11)

MEDLINE (on Ovid)

- 1. Wolff-Parkinson-White Syndrome/
- 2. Wolff-Parkinson-White.tw
- 3. Wolf-Parkinson-White.tw
- 4. WPW.tw
- 5. Pre-Excitation Syndromes/
- 6. pre-excitation syndrome\$.tw
- 7. preexcitation syndrome\$.tw
- 8. or/1-7
- 9. Catheter Ablation/

10. ablat5.rwc
11. 9 or 10
12. 8 and 11
13. randomized controlled trial.pt.
14. controlled clinical trial.pt.
15. randomized.ab.
16. placebo.ab.
17. drug therapy.fs.
18. randomly.ab.
19. trial.ab.
20. group.ab.
21. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22. exp animals/ not humans.ab.
23. 21 not 22
24. 12 and 23

HISTORY

Protocol first published: Issue 7, 2010

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

- Oliveira, GR: developed the protocol, obtain copies of studies, carry out the analysis, draft the final review and update the review.
- Petini, DS: developed the protocol, obtain copies of studies, carry out the analysis, draft the final review and update the review.
- Garbelini, BJ: developed the protocol, select studies to include, obtain copies of studies, carry out the analysis, draft the final review and update the review.
- Carvalho, PEdeO: coordinated the protocol development, select studies to include, extract data from studies, interpret analysis and draft the final review.
- Cataneo, AJM: Carry out the analysis.

DECLARATIONS OF INTEREST

There is no known conflict of interest by the authors of the personal, political, financial, academic or other nature that may influence the outcome of the study.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- Evidence Based Health Action Group and Marília Medical School, Not specified. They offers features such as physical space, desk, internet access and library.

External sources

- No sources of support supplied