



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

BRUNO FRANCISCO DE ALMEIDA PENHA

EFICÁCIA DA ABLAÇÃO CIRÚRGICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA CARDIOPATIA
REUMÁTICA - REVISÃO SISTEMÁTICA

RIO DE JANEIRO

2020

BRUNO FRANCISCO DE ALMEIDA PENHA

EFICÁCIA DA ABLAÇÃO CIRÚRGICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA CARDIOPATIA
REUMÁTICA - REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação de mestrado apresentada
à banca examinadora do Mestrado
Profissional de Avaliação de
Tecnologias em Saúde, do Instituto
Nacional de Cardiologia.

Orientadores:

Prof. José Ueleres Braga

Prof^a. Márcia Gisele Santos da Costa

RIO DE JANEIRO

2020

BRUNO FRANCISCO DE ALMEIDA PENHA

**EFICÁCIA DA ABLAÇÃO CIRÚRGICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA CARDIOPATIA
REUMÁTICA - REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de mestrado apresentada à banca
examinadora do Mestrado Profissional de
Avaliação de Tecnologias em Saúde, do
Instituto Nacional de Cardiologia.

Aprovada em: 13/03/2020

Prof. Bernardo Rangel Tura
Doutor em Clínica Médica pela UFRJ

Prof(a). Iara Atié Malan
Doutora em Cardiologia pela UFRJ

Prof(a). Helena Cramer Veiga Rey
Doutora em Cardiologia pela UFRJ

RESUMO

Introdução: A febre reumática é a principal causa de disfunção valvar em jovens de países subdesenvolvidos e associa-se à fibrilação atrial, que pode tanto piorar os sintomas, quanto o prognóstico dessa cardiopatia. A ablação cirúrgica é uma opção terapêutica para a fibrilação atrial, porém sua eficácia não é bem estabelecida na população reumática. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia, a curto e longo prazo, da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na população reumática. Além disso, analisar as taxas de mortalidade e de acidente vascular cerebral até um ano do procedimento. **Desenho:** Revisão sistemática e metanálise. **Métodos:** Realizou-se busca sistemática e ampla em nove bancos de dados, em agosto de 2019, identificando ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que compararam a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial e a cirurgia valvar mitral isolada nos pacientes reumáticos. Dados foram coletados e analisados de acordo com desfechos clínicos pré-estabelecidos. **Resultados:** Sete artigos foram incluídos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados e dois estudos de coorte, totalizando 2011 pacientes. Observou-se redução da incidência de fibrilação atrial em até 12 meses após ablação cirúrgica (RR 0,29, IC 95% [0,14-0,61], $I^2 = 91\%$, $p = 0,001$), com elevada qualidade de evidência. Não houve diferença significativa nos desfechos de segurança até 30 dias como mortalidade e reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento, porém parece ter aumentado a necessidade de implante de marca-passo definitivo (RR 2,2 IC [1,13-4,27], $I^2 = 0\%$, $p = 0,02$), com baixa qualidade de evidência. Além disso, reduziu-se a mortalidade geral em 12 meses (RR 0,40, IC 95% [0,31-0,51], $I^2 = 32\%$, $p < 0,00001$), a incidência de acidente vascular cerebral em 12 meses (RR 0,51, IC 95% [0,33-0,79], $I^2 = 26\%$, $p = 0,002$) e a incidência de fibrilação atrial após um ano (RR 0,41, IC 95% [0,36-0,47], $I^2 = 41\%$, $p < 0,00001$), com baixa, moderada e muito baixa qualidade de evidência, respectivamente. **Conclusão:** A ablação cirúrgica da fibrilação atrial parece reduzir a incidência de arritmia até um ano do procedimento, com possibilidade de aumentar a necessidade de implante de marca-passo definitivo. No entanto, não há evidências fortes de redução da mortalidade geral, de acidente vascular cerebral ou que a eficácia da ablação seja duradoura. Novos estudos são necessários para melhor estabelecer os resultados de eficácia, principalmente a longo prazo na população reumática.

Palavras-chave: ablação cirúrgica; fibrilação atrial; doença reumática

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic fever is the main cause of valve dysfunction in young adults from underdeveloped countries and is associated with atrial fibrillation, which can both worsen the symptoms and the prognosis of this cardiopathy. Surgical ablation is a therapeutic option for atrial fibrillation, but its efficacy is not well established in the rheumatic population. **Objective:** The present study aims to evaluate the safety and efficacy, in the short and long term, of surgical ablation of atrial fibrillation in the rheumatic population. In addition, analyze mortality and stroke rates within one year of the procedure. **Design:** Systematic review and meta-analysis. **Methods:** The authors performed systematic and extensive electronic searches in nine databases in August 2019, identifying randomized clinical trials and cohort studies that compared the efficacy of surgical ablation of atrial fibrillation and isolated mitral valve surgery in rheumatic patients. The authors extracted and analyzed the data according to predefined clinical outcomes. **Results:** Seven articles were included, with five randomized clinical trials and two cohort studies, including 2011 patients. A reduction in the incidence of atrial fibrillation was observed within 12 months after surgical ablation (RR 0.29, 95% CI [0.14-0.61], $I^2 = 91\%$, $p = 0.001$), with high quality of evidence. There was no significant difference in safety outcomes up to 30 days such as mortality and surgical reoperation due to bleeding or cardiac tamponade, but there seems to have been an increased need for permanent pacemaker implantation (RR 2.2 CI [1.13-4.27], $I^2 = 0\%$, $p = 0.02$), with low quality of evidence. In addition, there were reductions in overall mortality within 12 months (RR 0.40, 95% CI [0.31-0.51], $I^2 = 32\%$, $p < 0.00001$), the incidence of stroke within 12 months (RR 0.51, 95% CI [0.33-0.79], $I^2 = 26\%$, $p = 0.002$) and the incidence of atrial fibrillation after one year (RR 0.41, 95% CI [0.36-0.47], $I^2 = 41\%$, $p < 0.00001$), with low, moderate and very low quality of evidence, respectively. **Conclusion:** Surgical ablation of atrial fibrillation seems to reduce the incidence of arrhythmia up to one year after the procedure, with the possibility of increasing the need for permanent pacemaker implantation. However, there is no strong evidence of a reduction in overall mortality, stroke or if the effectiveness of ablation is long lasting. It is important to perform further studies in order to establish efficacy results, especially in the long term in the rheumatic population.

Keywords: surgical ablation; atrial fibrillation; rheumatic disease

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Valvas cardíacas	8
Figura 2 - Fluxograma PRISMA	27
Figura 3 – Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.....	29
Figura 4 – Detalhamento dos riscos de viés dos ensaios clínicos randomizados.....	29
Figura 5 – Metanálise do desfecho primário de eficácia – Fibrilação atrial em 12 meses.....	32
Figura 6 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Mortalidade em 30 dias.....	33
Figura 7 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Reabordagem cirúrgica por sangramento/tamponamento	33
Figura 8 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Implante de marca-passo definitivo	34
Figura 9 – Metanálise do desfecho secundário – Mortalidade geral em 12 meses.....	35
Figura 10 – Metanálise do desfecho secundário – Fibrilação atrial após 12 meses	35
Figura 11 – Metanálise do desfecho secundário – Eventos neurológicos em 12 meses	36
Figura 12 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Fibrilação atrial em 12 meses	38
Figura 13 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Mortalidade em 30 dias.....	39
Figura 14 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Implante de marca-passo definitivo.....	40
Figura 15 – Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrtrial vs. Conservador) – Fibrilação atrial em 12 meses	41
Figura 16 – Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrtrial vs. Conservador) – Mortalidade em 30 dias	41
Figura 17 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Fibrilação atrial em 12 meses.....	42
Figura 18 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Mortalidade em 30 dias	43
Figura 19– Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Reabordagem cirúrgica por sangramento/tamponamento.....	43
Figura 20 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Implante de marca-passo definitivo	44
Figura 21– Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Fibrilação atrial após 12 meses.....	45
Figura 22 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Acidente vascular cerebral em 12 meses.....	45

Figura 23 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Morte em 12 meses	46
---	----

Quadro 1 – Esquemas de profilaxia secundária para febre reumática	9
Quadro 2 - Duração dos esquemas de profilaxia secundária para febre reumática	9
Quadro 3 – Classes de recomendação – padronização internacional.....	10
Quadro 4 – Níveis de evidência – padronização internacional.....	10
Quadro 5 – Recomendações para tratamento cirúrgico da valvopatia mitral reumática	11
Quadro 6 – Classificações da fibrilação atrial	12
Quadro 7 – Classe Funcional pela New York Heart Association	13
Quadro 8 – Escore CHA2DS2VASc e Classificação de risco para tromboembolismo.....	14
Quadro 9 – Recomendações/Níveis de evidência para o tratamento da fibrilação atrial	17
Quadro 10 – Pergunta clínica estruturada para elaboração da revisão sistemática	19
Quadro 11 – Estratégias de busca utilizadas para recuperação de artigos	22
Quadro 12 – Resumo dos artigos elegíveis	28
Quadro 13 – Risco de viés dos estudos não randomizados.....	30
Quadro 14 – Co-intervenções realizadas em cada estudo	31
Quadro 15 – Indicações de marca-passo definitivo em cada estudo.....	34

Tabela 1 – Revisões sistemáticas publicadas – resumo dos resultados	16
Tabela 2 – Revisões sistemáticas publicadas – características dos estudos	18
Tabela 3 – Número de citações recuperadas.....	26
Tabela 4 – Qualidade de evidência dos desfechos avaliada pelo sistema GRADE.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio Esquerdo
AC	Ablação Cirúrgica
ACO	Anticoagulação Oral
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CRC	Cardiopatia Reumática Crônica
CVE	Cardioversão Elétrica
CEC	Circulação Extracorpórea
Clamp	Clampeamento da aorta
DR	Doença Reumática
ECG	Eletrocardiograma
EM	Estenose Mitral
FA	Fibrilação Atrial
FR	Febre Reumática
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IM	Insuficiência Mitral
MP	Marca-passo definitivo
PROSPERO	Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas
RoB	<i>Risk of Bias Tool</i>
RS	Revisão Sistemática
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
TE	Tromboembólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Doença Reumática	8
1.2 Fibrilação Atrial	11
1.3 Ablação Cirúrgica	14
1.4 Preditores de sucesso da ablação	16
1.5 Recomendações Atuais	17
2. RACIONALIDADE DO ESTUDO	18
3. HIPÓTESE	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 Objetivo Geral	20
4.2 Objetivo Específico	20
5. MÉTODOS	21
5.1 Critérios de Seleção	21
5.2 Estratégias de Busca	21
5.3 Seleção dos estudos	22
5.4 Extração de dados	23
5.5 Avaliação dos Riscos de Viés	23
5.6 Análise estatística dos dados	24
5.7 Qualidade da evidência	24
5.8 Aspectos Éticos	25
6. RESULTADOS	26
6.1 Resultados da busca	26
Identificação	27
Triagem	27
Eligibilidade	27
Inclusão	27
6.2 Características dos artigos selecionados	28

6.3	Riscos de viés dos estudos incluídos	29
6.4	Metanálise dos desfechos primários	30
I.	Metanálise do desfecho de eficácia	32
II.	Metanálise dos desfechos de segurança	32
6.5	Metanálise dos desfechos secundários.....	35
I.	Mortalidade geral em 12 meses.....	35
II.	Fibrilação atrial após 12 meses	35
III.	Eventos Neurológicos (Acidente vascular cerebral/Ataque isquêmico transitório) em 12 meses	36
7.	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	37
8.	ANÁLISE DE SUBGRUPOS	38
8.1	Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV)	38
8.2	Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrtrial vs conservador – átrio esquerdo)	40
8.3	Análise do subgrupo quanto ao desenho do estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados)	42
9.	DISCUSSÃO	47
10.	CONCLUSÃO	53
11.	SUGESTÕES	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICES.....	60
	Apêndice I - Tabela de Extração de dados dos artigos selecionados	60
	Apêndice II - Artigos excluídos da análise e respectivas justificativas	61
	Apêndice III - Artigos elegíveis – resumo e risco de viés detalhado	62
	ANEXOS	66
	Anexo I – Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE	66

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Reumática

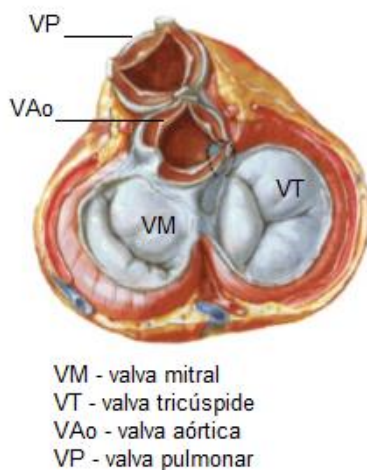
A febre reumática (FR) ou doença reumática (DR) é uma doença inflamatória sistêmica e autoimune deflagrada após infecção pelo *Streptococcus pyogenes* na orofaringe. Após o quadro inicial de faringoamigdalite, alguns indivíduos suscetíveis apresentam hiper-reatividade imunológica, ocasionando lesões em diversos órgãos como coração (cardite), sistema nervoso central e articulações(1, 2).

A cardite ocorre em 50 a 60% dos indivíduos acometidos pela FR, e cerca de um terço desses pacientes desenvolverá sequelas – a cardiopatia reumática crônica (CRC).

Estima-se de 15 a 20 milhões de portadores de CRC no mundo(1, 3), dos quais 74% encontram-se nos países em desenvolvimento. Nessas regiões, é a cardiopatia valvar mais comum e a principal causa de morte cardiovascular em adultos com menos de 40 anos. Isso porque a FR acomete principalmente crianças entre 5 e 15 anos, sendo rara a manifestação da fase aguda após os 35 anos. No Brasil, estima-se de 1 a 7 casos por 1000 escolares(4), dez vezes a prevalência em escolares norte-americanos.

As valvas são estruturas cardíacas que servem para direcionar o fluxo sanguíneo dentro do coração (figura 1), e podem sofrer um processo inflamatório pela cardite reumática.

Figura 1 – Valvas cardíacas



A inflamação leva ao espessamento de suas cúspides, que são seus componentes móveis, gerando disfunção por estenose (abertura inadequada), por insuficiência (fechamento inadequado) ou por dupla lesão (abertura e fechamento inadequados). A valva mitral é mais frequentemente acometida, seja de forma isolada ou associada ao acometimento de outras valvas(5).

Os pacientes com passado de FR podem evoluir com novos surtos, gerando novas lesões valvares ou agravando disfunções prévias. Por isso, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), por meio da Diretriz brasileira para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática(3) recomenda a profilaxia secundária com antibióticos (Quadro 1) para evitar novos episódios de cardite.

Quadro 1 – Esquemas de profilaxia secundária para febre reumática em adultos

Profilaxia secundária da febre reumática – esquemas de antibióticos		
Medicamento	Dose/Via administração	Intervalo
Penicilina Benzatina	1.200.000 U IM	21/21 dias
Penicilina V	250mg VO	12/12 horas
Sulfadiazina	1g VO	24/24 horas
Eritromicina	250mg VO	12/12 horas
IM = intramuscular VO = via oral		

Fonte: Diretriz Brasileira para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática – SBC(2)

As recomendações de duração da profilaxia secundária estão descritas no quadro 2.

Quadro 2 - Duração dos esquemas de profilaxia secundária para febre reumática em adultos

Profilaxia secundária da febre reumática - duração		
Categoria	Duração	Recomendação/ Nível Evidência
FR sem cardite	Até 21 anos ou até 5 anos do último surto*	I-C
CR - cardite leve	Até 25 anos ou até 10 anos do último surto*	I-C
CR - cardite moderada/ grave	Até os 40 anos ou vida toda	I-C
Após cirurgia valvar	Vida toda	I-C
FR = Febre reumática, CR = cardiopatia reumática, * o que durar mais tempo		

Fonte: Diretriz Brasileira para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática – SBC(2)

Essa diretriz, assim como as demais diretrizes descritas nessa dissertação, utiliza uma padronização internacional para definir as classes de recomendação (Quadro 3) e os níveis de evidência (Quadro 4) das abordagens sugeridas.

Quadro 3 – Classes de recomendação – padronização internacional

Classes de Recomendação	
I	Existem evidências conclusivas que o procedimento é seguro e eficaz
IIa	Condições em que há informações divergentes, porém maior evidência/opiniões a favor do procedimento
IIb	Condições em que há informações divergentes, sem predomínio de evidências/opiniões a favor do procedimento
III	Existem evidências conclusivas que o procedimento não é seguro ou eficaz, podendo ser prejudicial

Fonte: Diretriz Brasileira para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática – SBC(2)

Quadro 4 – Níveis de evidência – padronização internacional

Níveis de Evidência	
A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados
B	Dados obtidos a partir de um único estudo randomizado, de estudos não randomizados ou de meta-análise menos robusta
C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

Fonte: Diretriz Brasileira para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática – SBC(2)

Portadores sintomáticos de lesões valvares graves têm indicação de tratamento cirúrgico, seja por plastia ou por troca valvar biológica/mecânica(6). No quadro 5, encontram-se descritas as recomendações da SBC para o tratamento cirúrgico das valvopatias mitrales graves na CRC.

Quadro 5 – Recomendações para tratamento cirúrgico da valvopatia mitral reumática

Indicações de tratamento cirúrgico da valvopatia mitral reumática		
Acometimento mitral	Condição Clínica	Rec/NE
Insuficiência Mitral Grave (Troca Valvar)	Sintomáticos (CF > II)	I B
	Assintomáticos:	
	. FE 30-60%	I B
	. VEs ≥ 40mm	I B
	. PSAP ≥ 50mmHg (repouso)	Ila B
	. FA recente	Ila B
Estenose Mitral Grave (Troca Valvar)	Sintomáticos (CF III-IV)	I B
	Contra-indicação ao tratamento percutâneo	
	Assintomáticos:	
	. PSAP ≥ 50mmHg (repouso)	Ila C
	. PSAP ≥ 60mmHg (esforço)	Ila C
	. FA recente	Ila C
Rec = Classe de Recomendação NE = Nível de Evidência PSAP = pressão sistólica artéria pulmonar VEs = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo FA = fibrilação atrial FE = fração de ejeção CF = classe funcional		

Fonte: Tarasoutchi et al (1)

Na cardiopatia reumática mitral é comum a sobrecarga pressórica ou volumétrica do átrio esquerdo, gerando o aumento desta cavidade. Esse é o gatilho para o início e perpetuação da fibrilação atrial, arritmia cardíaca que pode piorar os sintomas e o prognóstico desses indivíduos(7, 8).

1.2 Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (FA) é definida como uma taquiarritmia supraventricular, caracterizada por ativação atrial não coordenada e consequente contração atrial não efetiva, podendo gerar frequência ventricular elevada e irregular. O diagnóstico é suspeitado pelo exame físico e confirmado pelo eletrocardiograma, onde geralmente observamos ausência da onda P (despolarização atrial), podendo apresentar oscilação de baixa amplitude da linha de base (ondas f), com ritmo ventricular irregular(8).

Representa a taquiarritmia sustentada mais frequente no mundo, e sua prevalência vem aumentando progressivamente(9, 10). A FA acomete cerca de 2% da população brasileira, e nos Estados Unidos da América estima-se um aumento de

cinco vezes no número de casos até 2050(10). Espera-se um aumento ainda maior nos países em desenvolvimento, onde há menor controle de patologias associadas a essa arritmia(7, 11), tais como: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, obesidade, apnéia obstrutiva do sono e valvopatias, que são identificadas em cerca de 20% dos pacientes com fibrilação atrial.

Além das comorbidades citadas, o avanço da idade é um dos fatores de risco mais importantes, uma vez que o risco relativo de desenvolver FA é cerca de nove vezes maior nos octogenários(7). O envelhecimento e as cardiopatias estruturais geram estímulos que ativam fibroblastos, depositam tecido conjuntivo e geram fibrose atrial, acarretando alterações na formação e condução do estímulo elétrico, permitindo tanto o surgimento, quanto a manutenção da arritmia.

A fibrilação atrial pode ser classificada de acordo com sua duração, conforme o quadro 6(12). A maior duração da arritmia está relacionada ao aumento do átrio esquerdo, dificultando a reversão para ritmo sinusal(13). Outra classificação considera a presença de estenose mitral reumática ou cirurgia valvar prévia, as quais estão relacionadas à maior incidência de eventos neurológicos, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o ataque isquêmico transitório (AIT).

Quadro 6 – Classificações da fibrilação atrial

Fibrilação Atrial – classificação quanto ao tempo de duração	
Paroxística	Duração ≤ 7 dias
Persistente	Duração > 7 dias
Persistente de longa duração	Duração > 1 ano
Fibrilação atrial valvar	
Estenose mitral reumática	
Prótese metálica ou biológica	
Plastia mitral prévia	

Fonte: II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial(12)

A maioria dos portadores de fibrilação atrial apresenta sintomas como fadiga, intolerância aos esforços, vertigem ou palpitações. No entanto, cerca de 25% dos pacientes podem ser assintomáticos. Os eventos neurológicos representam a principal complicação desta arritmia. Sabe-se que a FA aumenta o risco de AVC/AIT em até cinco vezes e pode dobrar o risco de mortalidade geral(14-16).

Aproximadamente 30% dos pacientes com AVC isquêmico têm o diagnóstico de FA ou podem desenvolver a arritmia após o evento inicial(17, 18). Comprometimento cognitivo, redução na qualidade de vida e humor deprimido também são comuns em pacientes com fibrilação atrial(19, 20). Outra complicação frequente é a piora da classe funcional (capacidade em realizar atividade física diária, que pode ser categorizada de acordo com a classificação da *New York Heart Association* – quadro 7) nos pacientes com insuficiência cardíaca, aumentando as taxas de internação.

Quadro 7 – Classe Funcional pela New York Heart Association

Classe Funcional pela New York Heart Association	
Classe I	Assintomático realizando atividades rotineiras
Classe II	Sintomas desencadeados por atividades rotineiras
Classe III	Sintomas desencadeados por esforços mais leves
Classe IV	Sintomas em repouso

Fonte: The Criteria Committee for the New York Heart Association(21)

O tratamento da FA possui dois objetivos principais: a redução de eventos tromboembólicos e a redução dos sintomas.

Os anticoagulantes orais são eficazes em reduzir os eventos tromboembólicos, mas também a mortalidade geral(22-25), e devem ser utilizados por todos os pacientes com risco intermediário ou elevado de eventos tromboembólicos (TE), segundo o escore CHA₂DS₂VASC (26, 27).

Esse escore de risco inclui comorbidades como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes, doença arterial (coronária, periférica ou placa aterosclerótica carotídea), passado de acidente vascular cerebral e idade avançada. Tais características somam um ou dois pontos ao escore, como explicado no quadro 8. Assim, podemos classificar os indivíduos como de baixo, intermediário ou alto risco para eventos tromboembólicos.

Quadro 8 – Escore CHA₂DS₂VASC e Classificação de risco para tromboembolismo

Escore CHA ₂ DS ₂ VASC		Pontuação
C	Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
H	Hipertensão Arterial	1
A₂	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes	1
S₂	Acidente Vascular Cerebral prévio	2
V	Doença Vascular Estabelecida	1
A	Idade 65-74 anos	1
S_c	Sexo Feminino	1
Classificação de risco para eventos tromboembólicos		
Risco baixo		0
Risco intermediário		1
Risco alto		≥ 2

Fonte: II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial(12)

Já com relação à redução dos sintomas, utilizam-se duas estratégias: o controle da frequência cardíaca e o controle do ritmo.

Na estratégia de controle da frequência cardíaca, os pacientes são mantidos em fibrilação atrial e utilizam-se medicações para reduzir a frequência cardíaca, tais como os betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e a digoxina. Essas medicações são eficazes em reduzir sintomas como a palpitação, porém não reduzem a mortalidade ou outras complicações(12, 28, 29).

Na estratégia de controle do ritmo, o objetivo é reverter a fibrilação atrial em ritmo sinusal, e para isso utilizam-se drogas antiarrítmicas (amiodarona e propafenona), cardioversão elétrica, ablação por cateter ou ablação cirúrgica.

A ablação, seja por cateter ou por cirurgia, mostrou-se mais eficaz e segura que o uso de medicamentos antiarrítmicos isoladamente(30-32). Além disso, também parece estar relacionada à redução de internações nos paciente com insuficiência cardíaca e à redução da mortalidade geral(28, 29, 33).

1.3 Ablação Cirúrgica

A partir de 1980, alguns pesquisadores começaram a estudar formas de tratar cirurgicamente a fibrilação atrial. No entanto, as primeiras técnicas conseguiram apenas controlar a frequência ventricular, sem reverter a fibrilação atrial ou reduzir o risco de tromboembolismo(35, 36).

Em 1986, Cox realizou uma abordagem cirúrgica(37) capaz de reverter a fibrilação atrial e, em 1987, descreveu a famosa técnica do labirinto (“cut-and-sew maze technique”)(38-40). Essa técnica compreende a realização de cortes e posterior

sutura em regiões específicas do átrio esquerdo, para gerar cicatrizes que isolam possíveis pontos de micro-reentrada, responsáveis pela formação e manutenção da fibrilação atrial. No entanto, os primeiros resultados não foram animadores, uma vez que os pacientes não conseguiam manter o ritmo sinusal por tempo prolongando e ainda evoluíam com complicações cirúrgicas, como sangramento e necessidade de implante de marca-passo definitivo devido às bradiarritmias sintomáticas, tanto por disfunção do nó sinusal, quanto por bloqueio atrioventricular.

Fez-se necessário aprimorar tal técnica, inicialmente com a Maze-II (acrescentou a ablação de parte do átrio direito, na tentativa de preservar o nó sinusal), e posteriormente com a técnica Maze-III (exposição do átrio esquerdo de maneira mais satisfatória, permitindo incisões atriais mais seguras), o que proporcionou melhores resultados, tornando-se a técnica cirúrgica de escolha para a ablação da fibrilação atrial.

Em 1999, Cox modificou a Maze-III para uma técnica minimamente invasiva, conseguindo realizá-la sem a necessidade de circulação extracorpórea. Ao longo dos anos subsequentes, diversos autores demonstraram elevada taxa de eficácia com a técnica (> 90% de ritmo sinusal após 3 anos), com pequena taxa de mortalidade (< 1,5%), porém ainda com taxas consideráveis de complicações, como até 15% de necessidade de implante de marca-passo definitivo(38, 40-42).

No entanto, apesar dos resultados promissores, a técnica Maze-III é muito complexa, com baixa taxa de reprodutibilidade, e por isso pouco difundida. Com o avanço da tecnologia, surgiram novas fontes de energia capazes de permitir a realização das linhas de lesões propostas por Cox, sem a necessidade das incisões por bisturi. Isso reduziu o tempo de procedimento e suas complicações, popularizando a técnica cirúrgica, agora chamada de Maze-IV. Nessa nova técnica, pode-se utilizar cateteres de radiofrequência (bipolares e unipolares) e os de crio-ablação, com eficácia similar à demonstrada por Cox(42, 43).

Apesar de todo desenvolvimento tecnológico, sabe-se que a ablação durante a cirurgia cardíaca aumenta o tempo de circulação extracorpórea (CEC) e de clampeamento da aorta (Clamp), ocasionando maior incidência de complicações, como sangramento com necessidade de reabordagem cirúrgica, tamponamento e implante de marca-passo(44, 45). Revisões sistemáticas recentes confirmaram a eficácia da ablação cirúrgica em manter o paciente em ritmo sinusal até um ano após o procedimento, porém com resultados divergentes a respeito da necessidade de

implante de marcapasso definitivo(45-50). Na tabela 1, encontramos os principais resultados das duas revisões sistemáticas mais recentes sobre a ablação cirúrgica da fibrilação atrial(45, 50).

Tabela 1 – Revisões sistemáticas publicadas sobre ablação cirúrgica da fibrilação atrial – resumo dos resultados

Revisão Sistemática	Huffman et al.(50)	Phan et al.(45)
<i>Odds Ratio – OR (Intervalo de Confiança - IC 95%)</i>		
Mortalidade Geral	1,14 (0,81-1,59)	1,40 (0,60-3,26)
Eventos neurológicos	1,05 (0,60-1,83)	1,43 (0,56-3,65)
Implante de Marcapasso Definitivo	1,69 (1,12-2,54)	1,00 (0,47-2,13)
Nova cirurgia por sangramento ou tamponamento	1,05 (0,58-1,91)	1,19 (0,46-3,06)
Livre de Arritmia - 12 meses	2,46 (2,16-2,80)	10,41 (5,30-20,44)

Fonte: Elaboração própria

1.4 Preditores de sucesso da ablação

A idade, sexo, comorbidades, volume atrial esquerdo e a duração da fibrilação atrial devem ser considerados para a indicação desse procedimento, uma vez que podem predizer alta taxa de recidiva da arritmia(43, 51). Os pacientes que melhor respondem à ablação são aqueles com fibrilação atrial paroxística e coração estruturalmente normal(52).

Os portadores de fibrilação atrial permanente ou com cardiopatia estrutural apresentam pior desfecho a curto e longo prazo. A valvopatia mitral, por exemplo, perpetua a lesão atrial intensificando a fibrose, remodelamento e dilatação do átrio. Outros estudos, por sua vez, demonstraram maior falha do procedimento em mulheres(53-56).

Assim, percebemos que a valvopatia reumática reúne grande parte desses preditores de insucesso da ablação. Sabe-se que é uma doença cardíaca estrutural, mais prevalente em mulheres jovens, que acomete principalmente a valva mitral, levando ao aumento importante do volume atrial esquerdo. A fibrilação atrial persistente de longa duração também é mais frequente nessa patologia. Além disso, por ser uma doença crônica, em que novos surtos podem surgir ao longo dos anos, ocorre a perpetuação da lesão atrial pela contínua lesão valvar.

1.5 Recomendações Atuais

Atualmente as sociedades americana, europeia e brasileira recomendam a ablação da fibrilação atrial nos pacientes sintomáticos, refratários ao uso de medicamentos antiarrítmicos(Quadro 9) (57-59).

Quadro 9 – Recomendações/Níveis de evidência para o tratamento da fibrilação atrial

Tratamento para Fibrilação atrial	Rec./NE
Controle do ritmo é indicado para melhorar sintomas(57)	I B
ACO indicada para homens com $CHA_2DS_2VASC \geq 2$ e mulheres com $CHA_2DS_2VASC \geq 3$ (57)	I A
ACO indicada para homens com $CHA_2DS_2VASC \geq 1$ e mulheres com $CHA_2DS_2VASC \geq 2$ (57)	IIa B
Ablação por cateter está indicada para melhoras dos sintomas naqueles que tiveram recorrência da FA mesmo em uso de medicamentos(57)	I A
Ablação cirúrgica pode ser realizada nos pacientes que serão submetidos a procedimento cirúrgico da valva mitral(59)	I A
ACO = anticoagulação oral, Rec.= Recomendação, NE= Nível de evidência	

Fonte: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS (57) e 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation(59)

Com relação à ablação cirúrgica da fibrilação atrial, a sociedade de cirurgiões torácicos(59) recomenda tal procedimento a todos os pacientes que serão submetidos à cirurgia da valva mitral (quadro 9).

2. RACIONALIDADE DO ESTUDO

Diante do exposto, destaca-se que os estudos utilizados para as recomendações não incluíram grande número de pacientes portadores de DR e tiveram acompanhamento clínico curto, geralmente por até um ano após o procedimento. Como demonstrado na tabela 2, apenas 25% a 30% dos pacientes incluídos nas duas principais revisões sistemáticas sobre o tema eram portadores de cardiopatia reumática, e somente sete estudos fizeram *follow-up* maior que um ano.

Tabela 2 – Revisões sistemáticas publicadas sobre ablação cirúrgica da fibrilação atrial – características dos estudos

Revisão Sistemática	Huffman et al.(50)	Phan et al.(45)
Ano	2016	2014
Nº Estudos (n)	22	9
Indivíduos - Intervenção (n)	1080	270
Indivíduos - Controle (n)	819	226
Doença reumática (%)	25,62	30,8
> 12 meses follow-up (n)	7	3
Livre de arritmia – 12 meses (%)	61	67

Fonte: Elaboração própria

A principal causa de valvopatia mitral com necessidade de intervenção cirúrgica no Brasil é a doença reumática(3). No entanto, esta comorbidade parece associar-se a piores resultados da ablação da FA(56). Por isso, é fundamental que se conheça a real eficácia da AC nesses doentes, principalmente a longo prazo, já que a FR acomete pacientes jovens, com maior potencial de sobrevida após a cirurgia.

Além disso, tal procedimento parece estar associado a complicações como maior necessidade de implante de marcapasso definitivo, independente da etiologia do acometimento valvar(50).

3. HIPÓTESE

A indicação da ablação cirúrgica da FA pode ser questionada, pois apesar de eficaz em evitar a recidiva da arritmia em até 12 meses do procedimento, não há evidências claras de que sua realização reduz morte ou eventos neurológicos. Além disso, parece aumentar algumas complicações cirúrgicas, como a necessidade de implante de marca-passo definitivo. Adicionalmente, a eficácia após um ano deve ser melhor estudada nos pacientes com cardiopatia reumática, os quais possuem mais fatores de risco para falha da ablação, tais como maior prevalência de mulheres, fibrilação atrial persistente de longa duração e átrio esquerdo muito aumentado (>55mm).

Portanto, faz-se necessária uma melhor avaliação da eficácia e segurança da AC da fibrilação atrial nos portadores de cardiopatia reumática, a fim de evitar indicações equivocadas que possam aumentar a incidência de complicações e custos, sem o benefício esperado. Tal questionamento foi a base para a formulação da pergunta clínica estruturada (quadro 10).

Quadro 10 – Pergunta clínica estruturada para elaboração da revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

População	Portadores de fibrilação atrial persistente e doença mitral reumática com indicação de tratamento cirúrgico
Intervenção	Ablação cirúrgica da fibrilação atrial + tratamento padrão
Controle	Tratamento padrão (cirurgia valvar + tratamento clínico otimizado)
Desfechos primários	De eficácia: Fibrilação atrial em 12 meses De segurança: Mortalidade em 30 dias, Implante de MP, Reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento
Estudos	Ensaio clínico randomizado, estudos de coorte, estudos retrospectivos
MP: marca-passo definitivo	

Fonte: Elaboração própria

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança da ablação cirúrgica da fibrilação atrial nos portadores de doença valvar reumática submetidos à cirurgia da valva mitral.

4.2 Objetivo Específico

Avaliar a eficácia da ablação cirúrgica segundo o tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV), segundo a técnica utilizada em Maze IV (ablação biatrial ou ablação apenas do átrio esquerdo) e segundo o desenho do estudo (randomizado vs. não randomizado).

5. MÉTODOS

Realizou-se uma busca estruturada e ampla em sete bases de dados: *Cochrane Library*, *Medline*, EMBASE, LILACS, *Clinical Trials Registry* – Índia, *Clinical Trials.gov*, REBEC, assim como no portal de periódicos CAPES e no *OpenGrey*, contemplando artigos de países reconhecidamente com maior prevalência de doença reumática, como a Índia e os da América Latina e da Ásia.

Também realizou-se busca de referência cruzada, utilizando as referências de artigos selecionados através dos bancos de dados já citados e das revisões sistemáticas (RS) e metanálises (MA) sobre o tema.

5.1 Critérios de Seleção

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos retrospectivos, que tenham avaliado portadores de fibrilação atrial e de doença valvar mitral reumática, submetidos à cirurgia cardíaca (valvar mitral isolada ou combinada).

Tais estudos avaliaram a ablação cirúrgica da fibrilação atrial durante a cirurgia cardíaca. Não foi feita discriminação das técnicas de ablação da FA (sendo aceitas as técnicas de Cox-Maze III modificada, Cox-Maze IV, dentre outras). No entanto, foi necessário grupo comparador composto por pacientes submetidos apenas à cirurgia valvar mitral (isolada ou combinada).

Os desfechos primários analisados foram de eficácia (incidência de fibrilação atrial em até um ano) e de segurança (mortalidade em 30 dias, necessidade de implante de marcapasso definitivo e reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento cardíaco).

Os desfechos secundários foram mortalidade geral em 12 meses, eventos neurológicos (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório) em 12 meses e incidência de fibrilação atrial após 12 meses.

5.2 Estratégias de Busca

As buscas foram realizadas com estratégias adequadas a cada base pesquisada, em agosto de 2019, sem restrição de data ou idioma, conforme demonstrado no quadro 11.

Quadro 11 – Estratégias de busca utilizadas para recuperação de artigos para elaboração da revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

Base	Estratégia de busca
LILACS	(tw:(fibrilação atrial)) AND (tw:(cardite reumatica)) AND (tw:(ablação))
Cochrane Library	"atrial fibrillation" in Title Abstract Keyword AND "rheumatic disease" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Medline	((("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND ((("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]) AND rheumatic[All Fields])) AND (ablation[All Fields] AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]))
Embase	semelhante ao Pubmed/Medline
Clinical Trials Registry - India	"atrial fibrillation"
REBEC	"fibrilação atrial"
Clinical trials.gov	"atrial fibrillation" AND "ablation" AND "rheumatic"
OpenGrey	"atrial fibrillation" AND "ablation"
Periódicos CAPES	"fibrilação atrial" AND "ablação cirúrgica"

Fonte: Elaboração própria

A busca por referência cruzada (busca manual realizada nas referências bibliográficas dos estudos identificados) não encontrou artigos diferentes daqueles já recuperados pela estratégia de busca previamente citada.

Optou-se por não restringir idioma para avaliar a quantidade e relevância de artigos a serem excluídos por estarem publicados em outras línguas. Dos artigos identificados, analisaram-se apenas aqueles em inglês, português e espanhol.

5.3 Seleção dos estudos

Dois avaliadores (B.P e M.C) avaliaram, de forma independente, todos os artigos identificados pelo título e resumo. Os artigos considerados elegíveis foram lidos integralmente para a seleção final, sendo que as discrepâncias foram resolvidas por consenso, ou utilizando a opinião de um terceiro avaliador (J.B), o qual foi eleito para o desempate.

5.4 Extração de dados

Os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram analisados por dois avaliadores (B.P e M.C) de forma independente. Foi utilizada uma tabela de extração definida previamente (Apêndice I), para reportar os dados basais dos pacientes, as características dos procedimentos realizados e os desfechos de interesse.

As discordâncias foram resolvidas por consenso ou após consulta a um terceiro avaliador (J.B). Os autores dos estudos originais foram contatados via e-mail, em busca de dados não publicados, porém não obteve-se respostas.

5.5 Avaliação dos Riscos de Viés

Dois avaliadores (B.P, M.C) avaliaram de forma independente os riscos de viés de cada estudo. Posteriormente, as discordâncias foram resolvidas por consenso ou através da análise de um terceiro avaliador (J.B).

A avaliação se deu através de ferramentas apropriadas da Cochrane, específicas para os ensaios clínicos randomizados(60) e para os estudos não randomizados(61), seguindo os seguintes critérios: geração de sequência aleatória (viés de seleção), alocação sigilosa (viés de seleção), mascaramento (“cegamento”) dos pacientes, médicos e investigadores (viés de performance e de detecção), dados de desfechos incompletos (viés de atrito), publicação seletiva (viés de publicação) e outras fontes potenciais de vieses. Cada critério foi julgado como de “baixo risco”, “alto risco” ou “risco indeterminado”, como descrito pelo manual da Cochrane(62).

Optou-se por não utilizar o gráfico de funil (“Funnel Plot”) para avaliação do viés de publicação, já que o mesmo não seria confiável com apenas sete estudos selecionados. Isso porque a avaliação da assimetria do gráfico estaria prejudicada, uma vez que são recomendados pelo menos dez estudos para uma interpretação mais fidedigna(63), representando uma limitação do estudo. Realizou-se análise individualizada de cada estudo incluído, avaliando as implicações cada desfecho não publicado. Além disso, a taxa de perda de seguimento foi considerada elevada quando acima de 15%.

5.6 Análise estatística dos dados

Os tratamentos e participantes dos estudos incluídos possuíam características clínicas similares o suficiente para serem agrupadas e analisadas, permitindo a realização da metanálise. As variáveis dicotômicas foram expressas como risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Optou-se por utilizar o RR e não o odds ratio (OR) para facilitar a interpretação dos resultados dos desfechos clínicos.

O software Review Manager (RevMan) 5.3, desenvolvido pela Cochrane, foi utilizado para a realização da metanálise, e optou-se pelo teste de Mantel-Haenszel (M-H) para avaliar as associações das variáveis binárias.

Avaliou-se a inconsistência (heterogeneidade) através da análise visual dos gráficos “Forest Plot” e do teste padrão do χ^2 , com o nível de significância de ≤ 0.1 .

Nos casos de significativa heterogeneidade estatística ($I^2 > 50\%$), utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios para calcular a medida de efeito combinado. Quando $I^2 \leq 50\%$, utilizou-se o modelo de efeito fixo.

Diante de inconsistência significativa, avaliou-se possíveis causas caso a caso e, quando necessária, realizou-se análise de subgrupos.

Considerou-se que o tipo de procedimento realizado e o desenho de estudo avaliado seriam possíveis fatores de confusão. Assim, foram analisados três subgrupos: quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV), quanto à técnica de Maze IV (biatrial vs. átrio esquerdo) e quanto ao desenho do estudo (randomizado vs. não randomizado).

Diferenças clínicas individuais não foram abordadas, uma vez que a seleção de uma população tão específica reduziu a heterogeneidade entre os pacientes.

5.7 Qualidade da evidência

A qualidade geral da evidência dos desfechos principais foram apresentadas de acordo com o sistema GRADE, do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Assim, foram analisadas a validade interna (riscos de vieses, inconsistência e imprecisão) e a validade externa.

5.8 Aspectos Éticos

A revisão foi inserida no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas - PROSPERO em junho de 2019, e registrada com o número CRD42020138127, após busca prévia ter descartado revisão sistemática (RS) semelhante em andamento. Também foi submetida ao comitê de ética e pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia – INC, através da “Plataforma Brasil”.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Foram recuperados 360 títulos (tabela 3) e, após triagem e leitura dos estudos selecionados, foram incluídos sete artigos para análise qualitativa e metanálise, como demonstrado na figura 2. Os motivos das exclusões de dezoito artigos selecionados e lidos integralmente estão detalhados no apêndice III.

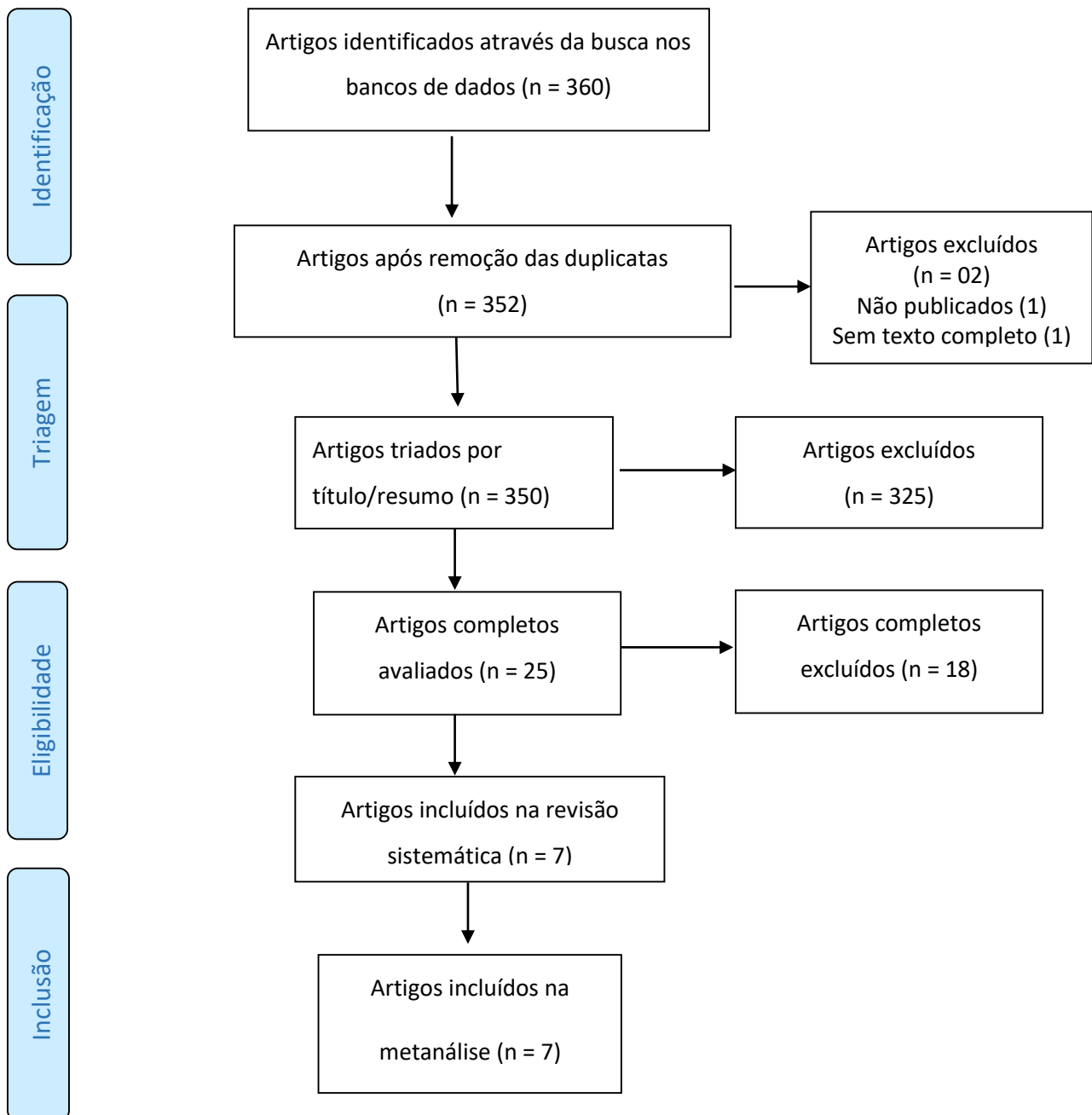
Tabela 3 – Número de citações recuperadas em cada base pesquisada durante elaboração da revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

Base	Número de citações recuperadas
LILACS	2
Cochrane Library	113
Medline	99
Embase	49
Clinical Trials Registry - India	50
REBEC	3
Clinical Trial.gov	3
Open Grey	33
Periódicos CAPES	8
Total	360

Fonte: Elaboração própria

Após a exclusão de oito artigos duplicados, foram excluídos mais dois artigos, um ainda em andamento(64), sem dados atualizados na *Cochrane Library*, e outro devido a impossibilidade de recuperação do texto completo(65), sendo um artigo chinês, com 21 pacientes, publicado em 2007.

Figura 2 – Fluxograma PRISMA - Revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática



Fonte: Adaptado do diagrama Prisma(66)

6.2 Características dos artigos selecionados

Os sete artigos selecionados originam-se de países em desenvolvimento, sendo um indiano, um sul-coreano, dois brasileiros e três chineses.

Ao todo são cinco ensaios clínicos randomizados(67-71) e dois estudos de coorte não concorrente(72, 73), como pode ser demonstrado no quadro 12. Totalizam-se 2011 pacientes, dos quais 1290 sofreram a intervenção (ablação cirúrgica da fibrilação atrial) e 721 foram submetidos apenas à cirurgia da valva mitral (grupo controle).

Quadro 12 – Resumo dos artigos elegíveis para a revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

Autor	Ano	País de Origem	Período	Desenho do estudo	Pacientes (n)	Intervenção (n)	Controle (n)
Guang, Y.(72)	2002	China	1994 - 1996	ENR	183	96	87
Vasconcelos, J.(68)	2004	Brasil	2000 - 2002	ECR	29	15	14
Abreu Filho, C.(69)	2005	Brasil	2002 - 2003	ECR	70	42	28
Srivastava, V.(67)	2007	Índia	2000 - 2005	ECR	160	120	40
Wang, X.(70)	2014	China	2008 - 2011	ECR	210	140	70
Wang, H.(71)	2018	China	2013 - 2015	ECR	130	65	65
Kim, W.(73)	2019	Coréia do Sul	1997 - 2016	ENR	1229	812	417
ECR = Ensaio Clínico randomizado		ENR = Estudo não randomizado		Total	2011	1290	721

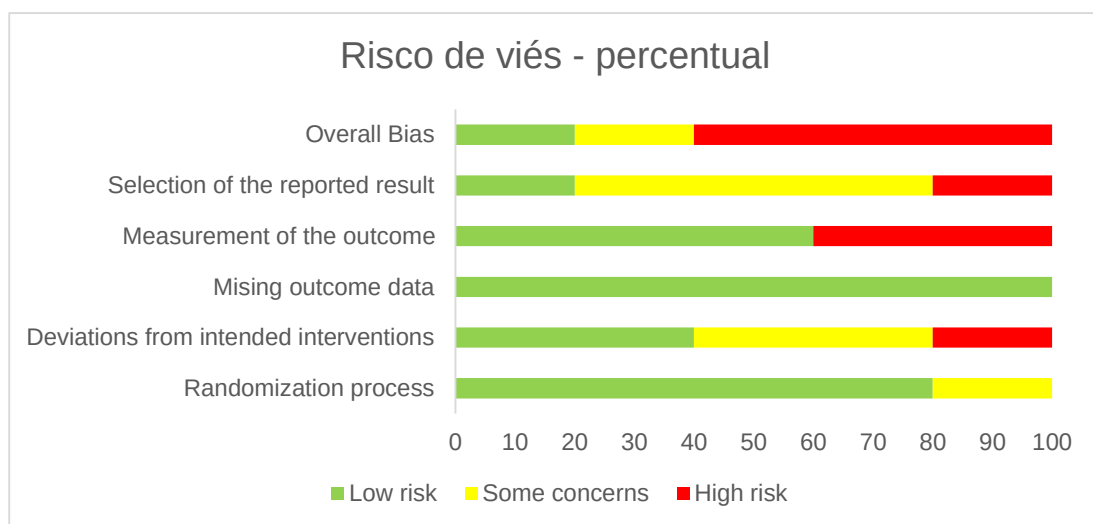
Fonte: Elaboração própria

As características dos artigos selecionados estão descritas no apêndice IV.

6.3 Riscos de viés dos estudos incluídos

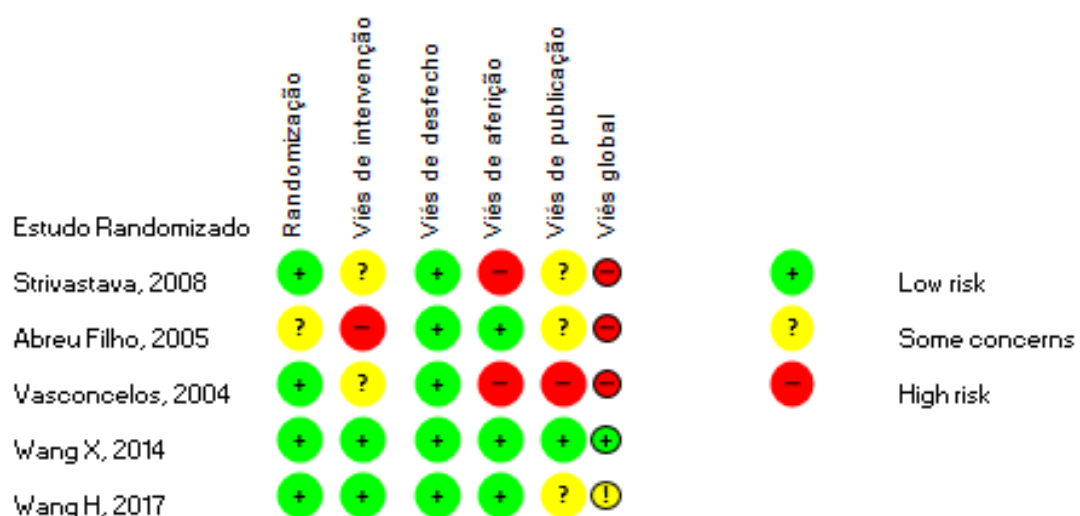
Todos os estudos foram analisados para riscos de viés, utilizando-se a ferramenta RoB2(60) para os estudos randomizados e ROBINS-I(61) para os não randomizados. A representação dos riscos de viés dos cinco ensaios clínicos randomizados pode ser observada nas figuras 3 e 4 e a análise detalhada dos riscos de viés dos sete artigos encontra-se no apêndice IV.

Figura 3 – Risco de viés percentual dos ensaios clínicos randomizados utilizados na revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática



Fonte: Ferramenta Rob2 (60)

Figura 4 – Detalhamento dos riscos de viés dos ensaios clínicos randomizados utilizados na revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática



Fonte: Ferramenta Rob2 (60)

Os estudos não randomizados(72, 73) foram julgados com elevado risco de viés, através da ferramenta ROBINS-I(61), apresentando pelo menos um domínio com alto risco, porém sem nenhum com risco crítico (quadro 13).

Quadro 13 – Risco de viés dos estudos não randomizados utilizados na revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

Vieses de								
	Confusão	Seleção	Classificação Intervenção	Desvios Intervenção	Atrito	Aferição	Publicação	Geral
Guang(72)	Elevado	Moderado	Baixo	NI	Baixo	Moderado	Baixo	Elevado
Kim(73)	Elevado	Moderado	Moderado	Elevado	Elevado	Baixo	Moderado	Elevado
NI : não informado								

Fonte: Adaptado da ferramenta ROBINS-I(61)

6.4 Co-intervenções

Anticoagulação oral, uso de drogas antiarrítmicas, cardioversão elétrica e exclusão da auriculeta esquerda são consideradas co-intervenções e estão resumidas no quadro 14. São estratégias que podem gerar vieses, se não forem homogêneas nos grupos controle e intervenção, afetando desfechos como: a incidência de fibrilação atrial, a mortalidade geral e os eventos tromboembólicos.

Observamos que a anticoagulação oral (warfarina) foi utilizada de forma semelhante nos diversos estudos, seguindo as recomendações das principais diretrizes(12, 22). Com relação ao uso de antiarrítmicos, como a amiodarona, houve grande heterogeneidade entre os protocolos dos estudos. No entanto, os estudos mantiveram a mesma indicação de antiarrítmicos nos grupos controle e intervenção, exceto no estudo de Kim *et al*(73) e de Wang *et al*(71).

Os estudos não randomizados(72, 73) não descreveram protocolos de cardioversão elétrica. Apesar dos demais estudos relatarem tal protocolo, o estudo de Wang *et al*(71), apresentou abordagens de CVE diferentes entre os grupos controle e intervenção.

Já a realização da exclusão ou ligação da auriculeta esquerda, que reduz a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (74), também foi realizada de maneira heterogênea entre os estudos.

Quadro 14 – Co-intervenções realizadas em cada estudo incluído na revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

Estudos	Anticoagulação	Cardioversão Elétrica	Antiarrítmicos	Tipo Ablação	Auriculeta Esquerda
Guang, Y.(72)	Warfarina nos dois grupos – pelo cardiologista assistente	Ausência de protocolo definido	Amiodarona de rotina por 2 a 3 meses	Maze IV Radiofrequência	Ligação
Vasconcelos, J.(68)	Warfarina nos dois grupos de acordo com os guidelines	Na recorrência da FA, se falha, paciente mantido e controle de FC	Não de rotina. Amiodarona se recorrência e após CVE bem sucedida	Maze III	Ressecção no grupo intervenção
Abreu Filho, C.(69)	Warfarina de rotina por 3-6 meses. Se RS estável, poderia suspender	Na recorrência da FA, se falha, paciente mantido e controle de FC	Amiodarona de rotina por 3-6 meses. Retirado se RS estável	Maze IV Radiofrequência - SICTRA Cateter unipolar	Ressecção
Srivastava, V.(67)	Não descrito	Na recorrência da FA, podendo realizar até três vezes para ser considerada falha	Não de rotina. Amiodarona por 2 meses se recorrência de FA e após CVE bem sucedida	Maze IV Radiofrequência - RFMC Crioablação Cateter bipolar	Não descrito
Wang, X.(70)	Warfarina nos dois grupos de acordo com os guidelines	Protocolo de CVE durante internação ou dentro de 30 dias após procedimento	Amiodarona de rotina por 3 meses. Retirado se RS estável	Maze IV Radiofrequência Cateter monopolar	Ressecção
Wang, H.(71)	Warfarina nos dois grupos de acordo com os guidelines	Protocolo de CVE diferente entre os grupos	Protocolo de amiodarona diferente entre os grupos	Maze III	Intervenção: Ressecção Controle: Ressecção ou Ligação
Kim, W.(73)	Warfarina nos dois grupos de acordo com os guidelines	Realizado a critério médico, sem protocolo definido	Realizado a critério médico, sem protocolo definido	Diversas técnicas	Ressecção não de rotina

CVE: Cardioversão elétrica, RS: Ritmo sinusal, FA: Fibrilação atrial

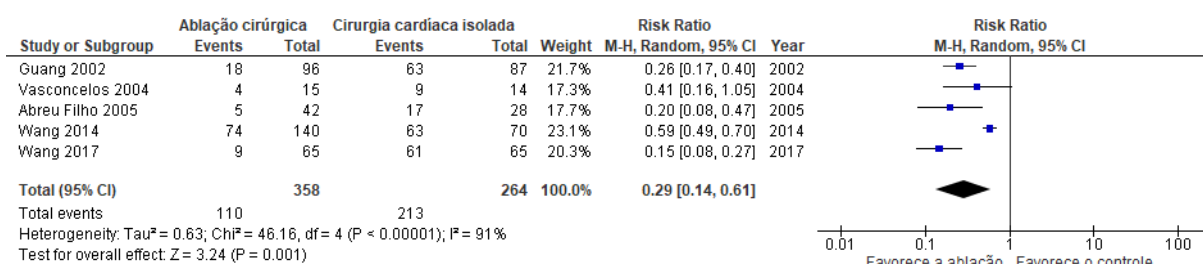
Fonte: Elaboração própria

6.5 Metanálise dos desfechos primários

I. Metanálise do desfecho de eficácia

A ablação cirúrgica da FA reduz a incidência de fibrilação atrial em até 12 meses (RR 0,29, IC 95% [0,14-0,61], $I^2 = 91\%$, $p = 0,001$), com elevada qualidade de evidência. Cinco estudos(68-72) avaliaram esse desfecho, totalizando 622 pacientes, com 323 eventos detectados, como podemos observar na figura 5. Devido a elevada heterogeneidade foi utilizado o modelo de análise por efeitos aleatórios. As revisões sistemáticas anteriores(45, 50) analisaram como desfecho os pacientes livres de fibrilação atrial e não a presença de fibrilação atrial, e por isso tiveram o sentido do efeito oposto ao resultado encontrado. A título de comparação dos resultados, calculou-se o risco relativo para pacientes livres de fibrilação atrial em 12 meses, encontrando RR 3,44, IC 95% [1,63-7,14].

Figura 5 – Metanálise do desfecho primário de eficácia – Fibrilação atrial em 12 meses (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)



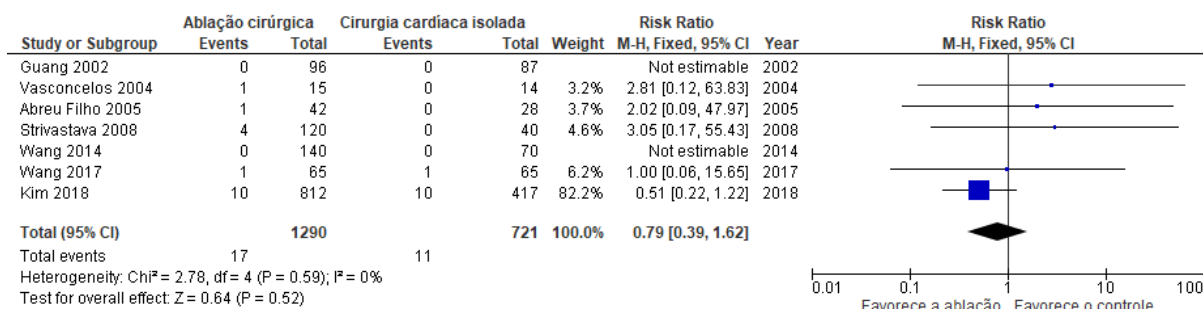
Fonte: Elaboração própria

II. Metanálise dos desfechos de segurança

Os desfechos de segurança considerados foram: mortalidade em 30 dias, reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento, necessidade de implante de marcapasso definitivo.

A realização da ablação cirúrgica durante a cirurgia cardíaca não reduz a taxa de mortalidade em 30 dias (RR 0,79, IC 95% [0,39-1,62], $I^2 = 0\%$, $p = 0,52$) (figura 6), com alta qualidade da evidência (anexo I). Os sete estudos avaliaram esse desfecho, totalizando 2011 pacientes, com 28 eventos detectados. Detectou-se baixa heterogeneidade nesse grupo, sendo utilizado o modelo de análise por efeito fixo.

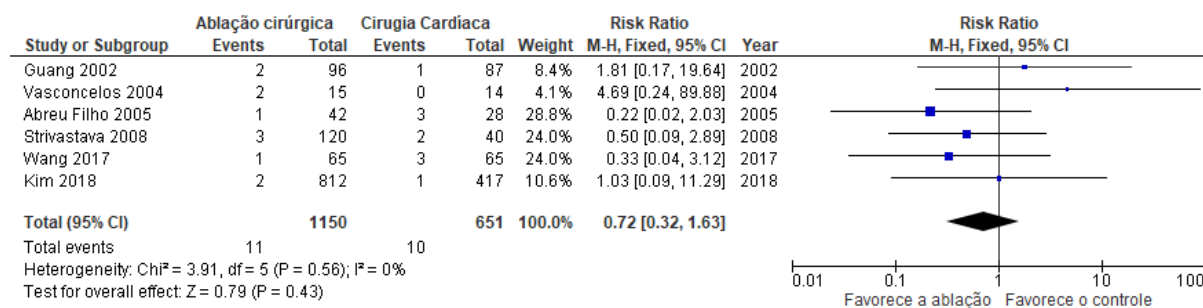
Figura 6 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Mortalidade em 30 dias (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)



Fonte: Elaboração própria

A reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento não diminuiu no grupo submetido à ablação cirúrgica (RR 0,72, IC 95% [0,32-1,63], I²=0%, p= 0,43) (figura 7), com alta qualidade da evidência (anexo I) e baixa heterogeneidade, entre os seis estudos analisados(67-69, 71-73).

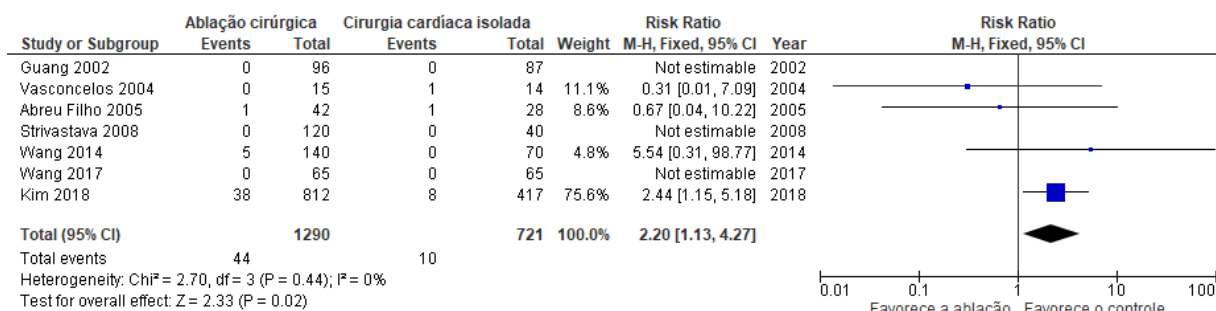
Figura 7 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Reabordagem cirúrgica por sangramento/tamponamento (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)



Fonte: Elaboração própria

Com relação a necessidade de implante de marca-passo, observou-se maior risco nos pacientes submetidos à ablação cirúrgica (RR 2,2 IC [1,13-4,27], I²=0%, p= 0,02) (figura 8), com qualidade da evidência baixa (anexo I). Esses dados foram obtidos após avaliação dos sete estudos incluídos na RS, totalizando os 2011 pacientes e 54 eventos, com baixa heterogeneidade, utilizando o modelo de análise por efeito fixo.

Figura 8 – Metanálise do desfecho primário de segurança – Implante de marca-passo definitivo (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)



Fonte: Elaboração própria

No quadro 15, estão descritas as indicações de implante de MP em cada estudo, assim como o tipo de ablação, fonte de energia e cateter utilizado nos procedimentos. No entanto, o estudo de Kim *et al*, que apresentou o maior número de eventos relatados, não especificou as indicações para o implante do MP, dificultando a associação desse desfecho com o tipo de procedimento realizado.

Quadro 15 – Indicações de marca-passo definitivo incluído na revisão sistemática sobre a eficácia da ablação cirúrgica da fibrilação atrial na cardiopatia reumática

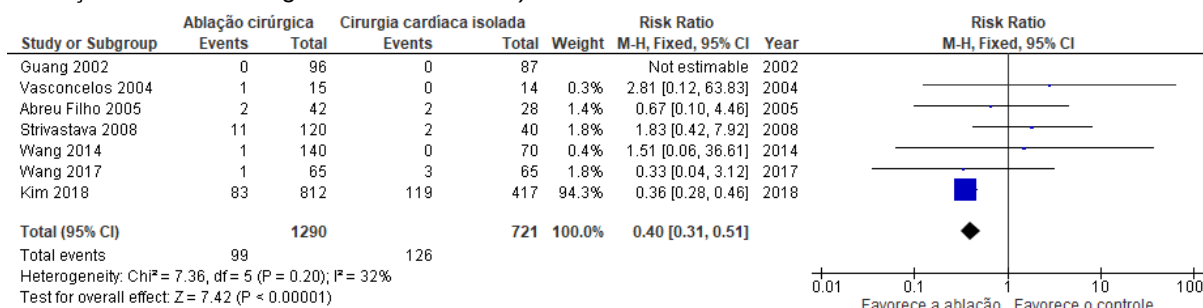
Estudos	Tipo Ablação	Implante de marca-passo definitivo (n)	Indicações do marca-passo definitivo
Guang, Y. (72)	Maze IV Radiofrequência	Intervenção: 0 Controle: 0	Ausência de eventos
Vasconcelos (68)	Maze III	Intervenção: 0 Controle: 1	Bradicardia sinusal
Abreu Filho (69)	Maze IV Radiofrequência - SICTRA Cateter monopolar	Intervenção: 1 Controle: 1	Intervenção: Ritmo juncional Controle: FA baixa resposta
Srivastava (67)	Maze IV Radiofrequência - RFMC Crioablação Cateter bipolar	Intervenção: 0 Controle: 0	Ausência de eventos
Wang, X. (70)	Maze IV Radiofrequência Cateter monopolar	Maze IV biatrial: 3 Maze IV átrio esquerdo: 2 Controle: 0	BAVT: 1 Bradicardia sinusal: 4 (não especificado em qual grupo)
Wang, H. (71)	Maze III	Intervenção: 0 Controle: 0	Ausência de eventos
Kim, W. (73)	Diversas técnicas	Intervenção: 38 Controle: 8	Não foi especificado
BAVT: bloqueio atrioventricular total			

6.6 Metanálise dos desfechos secundários

I. Mortalidade geral em 12 meses

A realização da ablação cirúrgica da fibrilação atrial reduz a mortalidade em 12 meses (RR 0,40, IC 95% [0,31-0,51], $I^2 = 32\%$, $p < 0,00001$) (figura 9), com qualidade da evidência baixa (anexo I). Foram incluídos os sete artigos selecionados, totalizando 2011 pacientes e 227 eventos detectados. Utilizou-se o modelo de análise por efeito fixo devido à baixa heterogeneidade observada nesse grupo. O estudo de Kim et al(73) foi determinando para esse resultado, detectando RR 0,36, IC 95% (0,28-0,46).

Figura 9 – Metanálise do desfecho secundário – Mortalidade geral em 12 meses (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)

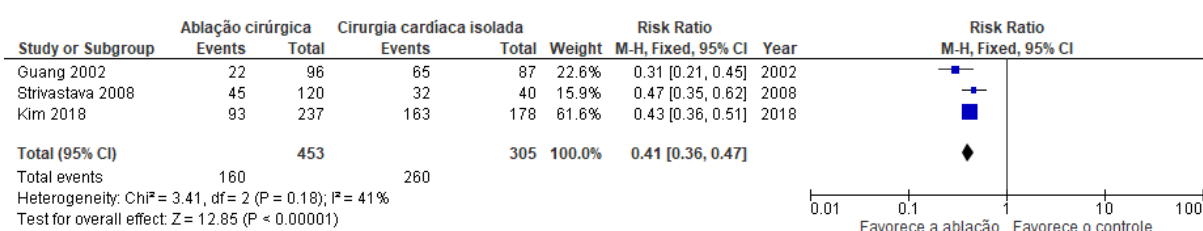


Fonte: Elaboração própria

II. Fibrilação atrial após 12 meses

Apenas 3 estudos(67, 72, 73) avaliaram os pacientes em FA após 12 meses, totalizando 758 pacientes e 420 eventos, demonstrando redução da incidência da fibrilação atrial a longo prazo (RR 0,41, IC 95% [0,36-0,47], $I^2 = 41\%$, $p < 0,00001$) (figura 10), com muito baixa qualidade da evidência (anexo I), e baixa heterogeneidade entre os estudos, utilizando o modelo de análise por efeito fixo.

Figura 10 – Metanálise do desfecho secundário – Fibrilação atrial após 12 meses (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)

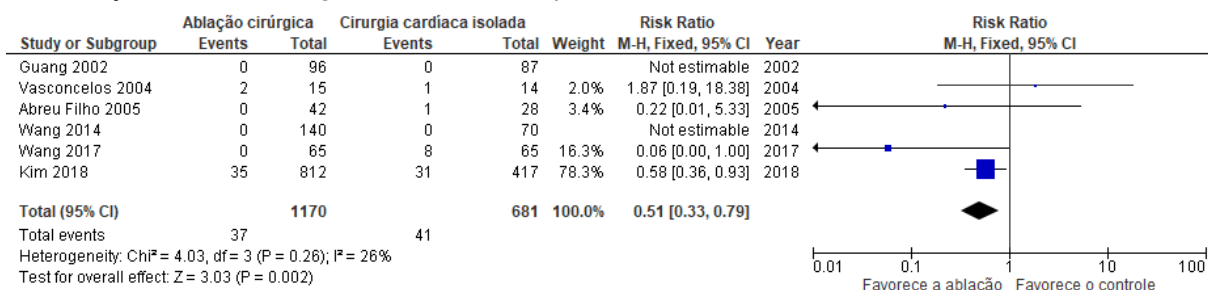


Fonte: Elaboração própria

III. Eventos Neurológicos (Acidente vascular cerebral/Ataque isquêmico transitório) em 12 meses

Com relação ao risco de eventos neurológicos em 12 meses, observou-se redução do risco nos pacientes submetidos à intervenção (RR 0,51, IC 95% [0,33-0,79], $I^2 = 26\%$, $p=0,002$) (figura 11). Tais dados foram obtidos após análise de 06 estudos(68-73), que totalizaram 1851 pacientes e 78 eventos, com moderada qualidade da evidência (anexo I) e baixa heterogeneidade entre os estudos, utilizando-se o modelo de análise por efeito fixo para calcular a medida de efeito combinado.

Figura 11 – Metanálise do desfecho secundário – Eventos neurológicos em 12 meses (Ablação cirúrgica da fibrilação atrial vs. cirurgia cardíaca isolada)



Fonte: Elaboração própria

7. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Utilizou-se o sistema GRADE, através do programa GRADE-pro GDT, para avaliar a qualidade da evidência dos desfechos. Esta avaliação encontra-se sumarizada na tabela 4 e no anexo I.

Tabela 4 – Qualidade de evidência dos desfechos avaliada pelo sistema GRADE

Desfecho	Qualidade da evidência	Risco Relativo
Fibrilação atrial em 12 meses	Alta	RR 0.29 (0.14 para 0.58)
Fibrilação atrial após 12 meses	Muito baixa	RR 0.41 (0.36 para 0.47)
Mortalidade em 12 meses	Baixa	RR 0.40 (0.31 para 0.51)
Eventos neurológicos em 12 meses	Moderada	RR 0.51 (0.33 para 0.79)
Mortalidade em 30 dias	Alta	RR 2.08 (0.48 para 8.98)
Implante de marca-passo definitivo	Baixa	RR 2.20 (1.13 para 4.27)
Reabordagem por sangramento ou tamponamento	Alta	RR 0.68 (0.28 para 1.64)

Fonte: Modificado do GRADE-pro GDT

8. ANÁLISE DE SUBGRUPOS

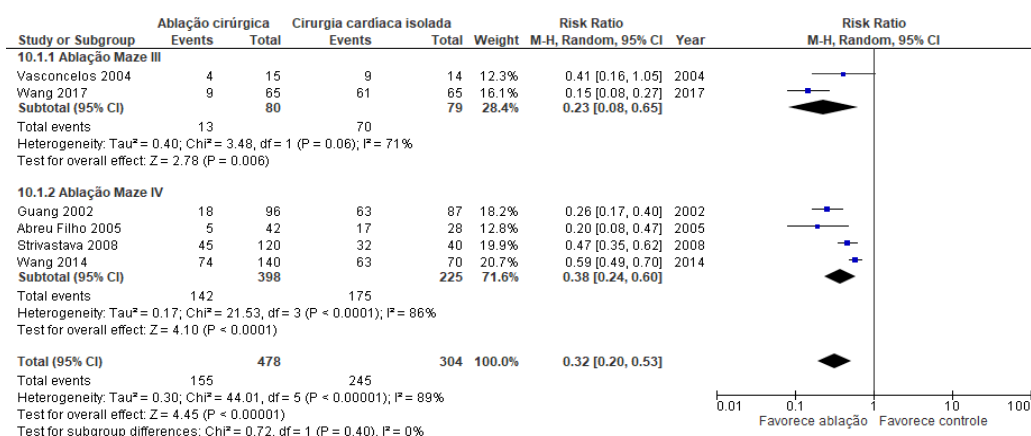
Três análises de subgrupo foram realizadas para avaliar possíveis fatores de confusão, de acordo com o tipo de procedimento utilizado e com o desenho do estudo analisado:

- Quanto ao tipo de intervenção: comparando os pacientes submetidos ao Maze III e ao Maze IV;
- Quanto ao subtipo de intervenção Maze IV: comparando aqueles pacientes submetidos à ablação biatrial com os submetidos à ablação conservadora (apenas do átrio esquerdo);
- Quanto ao desenho do estudo: comparando os resultados dos estudos randomizados e dos estudos não randomizados.

8.1 Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV)

Verificou-se que os dois tipos de ablação reduzem a incidência de fibrilação atrial ao final de 12 meses, porém os submetidos ao Maze III(68, 71) tiveram uma maior redução do risco (RR 0,23, IC 95% [0,08-0,65], $I^2=71\%$, $p=0,006$), totalizando 159 pacientes e 83 eventos, em comparação aos submetidos ao Maze IV(67, 69, 70, 72) (RR 0,38, IC 95% [0,24-0,60], $I^2=86\%$, $p<0,0001$), totalizando 623 pacientes e 317 eventos (figura 12). Ambos subgrupos apresentaram elevada heterogeneidade para esse desfecho, utilizando-se o modelo de análise por efeito aleatório para calcular a medida de efeito combinado.

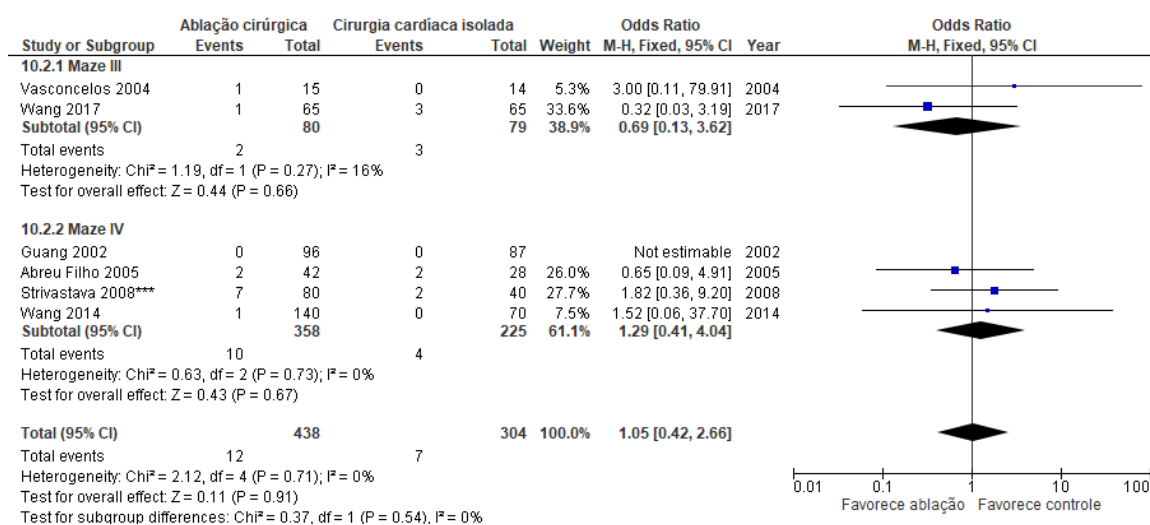
Figura 12 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Fibrilação atrial em 12 meses



Fonte: Elaboração própria

No entanto, isso não significou diferença na incidência de mortalidade em 30 dias. Os pacientes submetidos ao Maze III(68, 71) apresentaram risco relativo (RR) de 0,69, IC 95% [0,13-3,62], $I^2=16\%$, $p=0,66$, com apenas 5 eventos detectados. Já os pacientes submetidos ao Maze IV(67, 69, 70, 72), totalizaram 14 eventos, com RR 1,29, IC 95% [0,41-4,04], $I^2 0\%$, $p=0,67$ (figura 13)

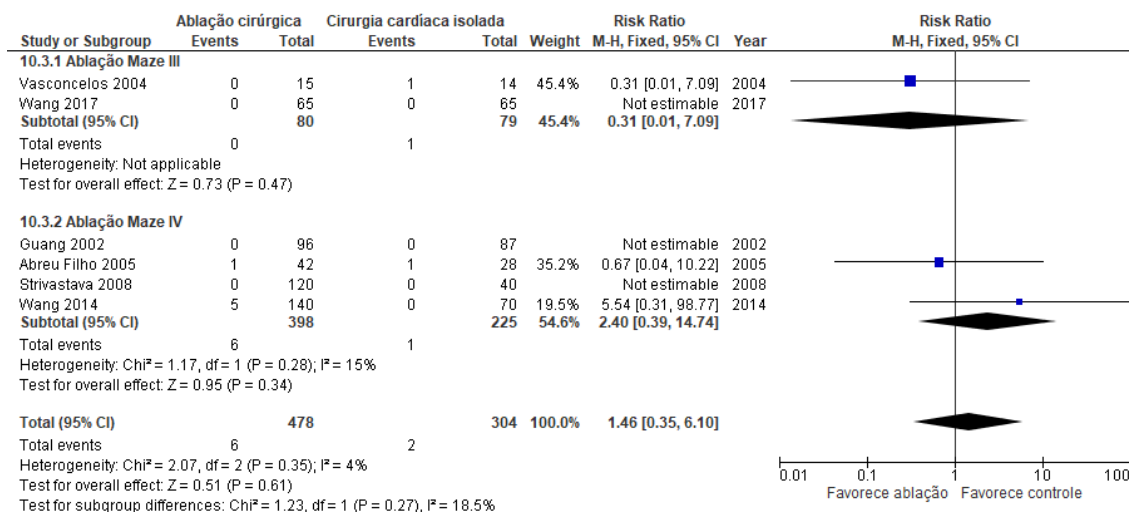
Figura 13 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Mortalidade em 30 dias



Fonte: Elaboração própria

Com relação à necessidade de implante de marca-passo definitivo. Os pacientes submetidos ao Maze III(68, 71) apresentaram RR 0,31, IC 95% [0,01-7,09], totalizando apenas 159 pacientes e 1 evento, o que impossibilitou a avaliação de heterogeneidade. Já os pacientes submetidos ao Maze IV(67, 69, 70, 72) obtiveram RR 2,40, IC 95% [0,39-14,74], $I^2 15\%$, $p=0,34$, com 7 eventos detectados (figura 14).

Figura 14 – Análise do subgrupo quanto ao tipo de intervenção (Maze III vs. Maze IV) – Implante de marca-passo definitivo

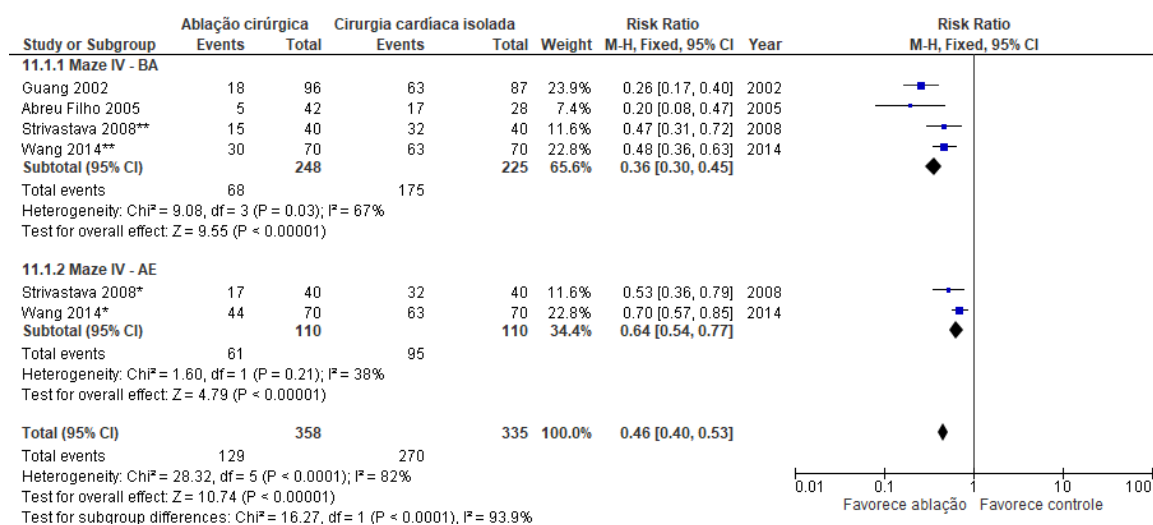


Fonte: Elaboração própria

8.2 Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrital vs conservador – átrio esquerdo)

Ao comparar os subtipos do procedimento Maze IV (procedimento mais extenso – biatrial “versus” mais conservador – apenas átrio esquerdo), observou-se maior eficácia da ablação “mais extensa”(67, 69, 70, 72) em reduzir a incidência da FA em até 12 meses (RR 0,36, IC 95% [0,30-0,45], I² = 67%, p< 0,00001), totalizando 473 pacientes e 243 eventos (figura 15). Aqueles indivíduos submetidos à ablação restrita ao átrio esquerdo(67, 70) apresentaram RR 0,64 IC 95% [0,54-0,77], I² =38%, p<0,00001, somando 220 pacientes e 399 eventos.

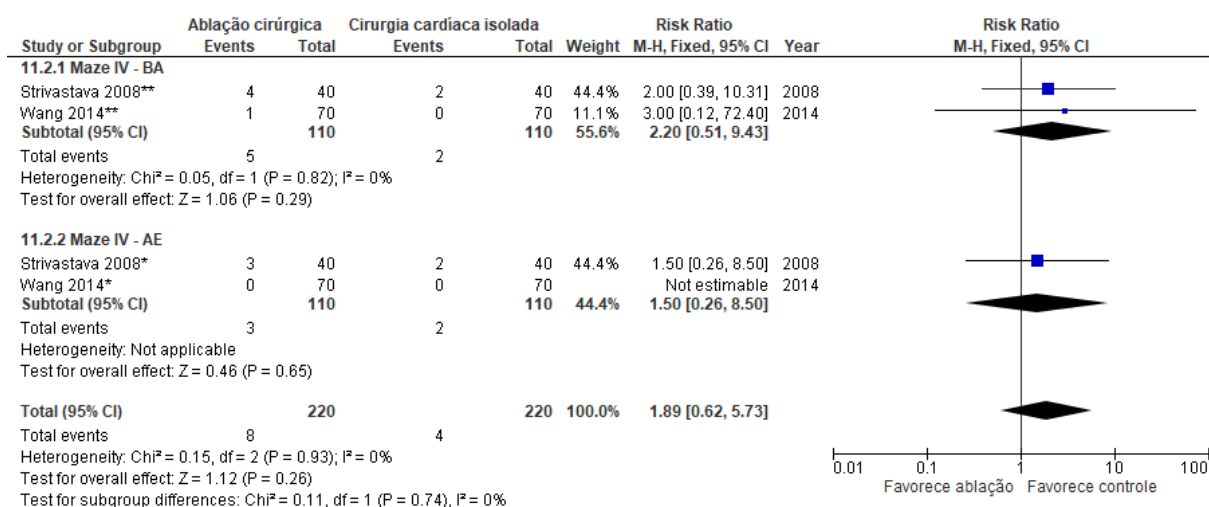
Figura 15 – Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrtrial vs. Conservador)
– Fibrilação atrial em 12 meses



Fonte: Elaboração própria

No entanto, não houve redução de mortalidade aos 30 dias nos pacientes submetidos à ablação cirúrgica, independentemente do tipo da técnica de ablação (figura 16). Os que realizaram Maze IV biatrial tiveram RR 2,2, IC 95% [0,51-9,43], I² = 0%, p = 0,29, totalizando 220 pacientes e apenas 7 eventos. Já os submetidos ao Maze IV conservadora, apresentaram RR 1,5, IC 95% [0,26-8,50], com apenas 5 eventos nos 220 pacientes incluídos.

Figura 16 – Análise do subgrupo quanto ao subtipo de intervenção Maze IV (Biatrtrial vs. Conservador)
– Mortalidade em 30 dias

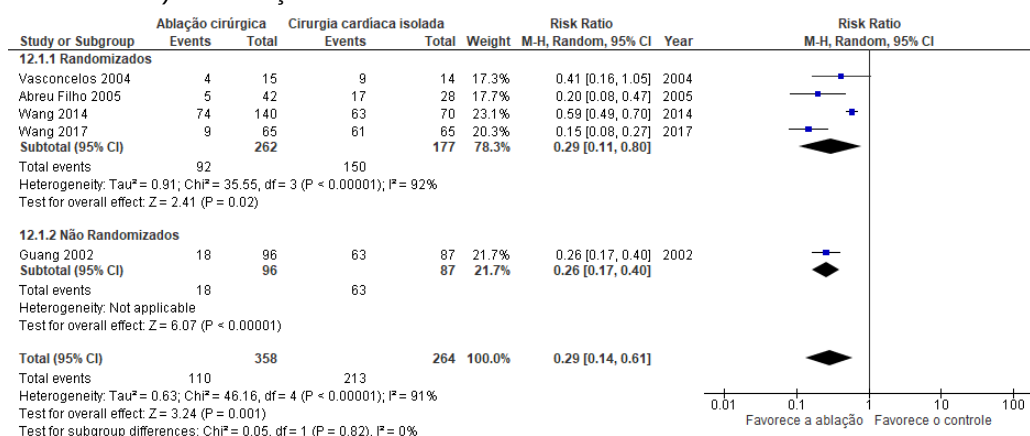


Fonte: Elaboração própria

8.3 Análise do subgrupo quanto ao desenho do estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados)

Com relação aos desfechos primários, detectou-se redução da incidência de fibrilação atrial em 12 meses nos dois subgrupos, porém com maior relevância no subgrupo de estudos não randomizados(72): RR 0,26, IC 95% [0,17-0,40], $p < 0,00001$, sem possibilidade de avaliar heterogeneidade uma vez que foi incluído apenas um estudo. Enquanto que os estudos randomizados(68-71) obtiveram RR 0,29, IC 95% [0,11-0,80], $p=0,02$, $I^2 = 92\%$ (figura 17), com elevada heterogeneidade entre os estudos para esse desfecho.

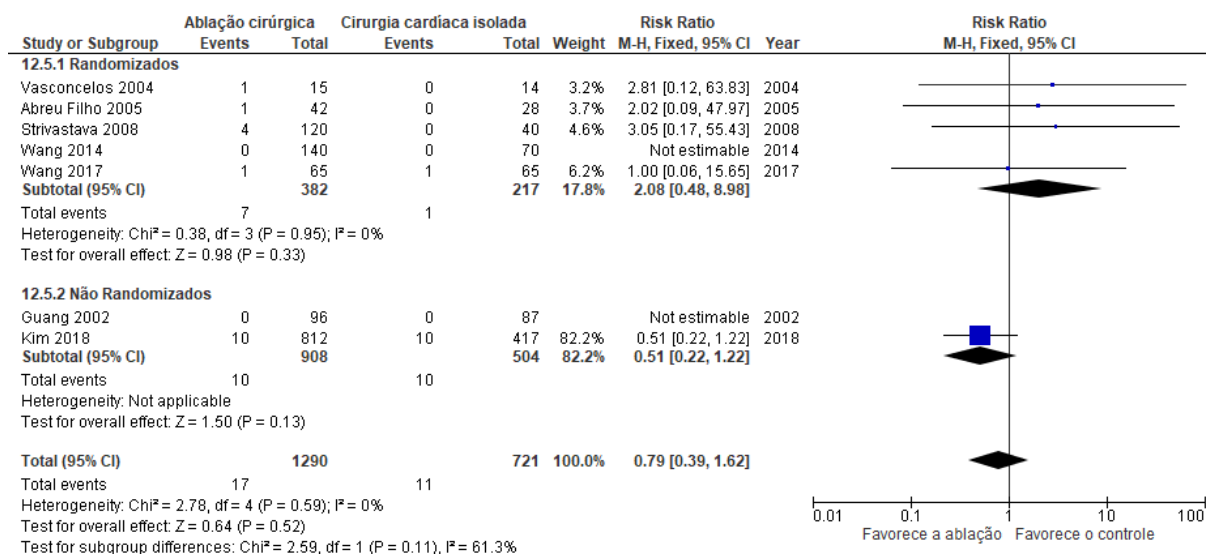
Figura 17 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Fibrilação atrial em 12 meses



Fonte: Elaboração Própria

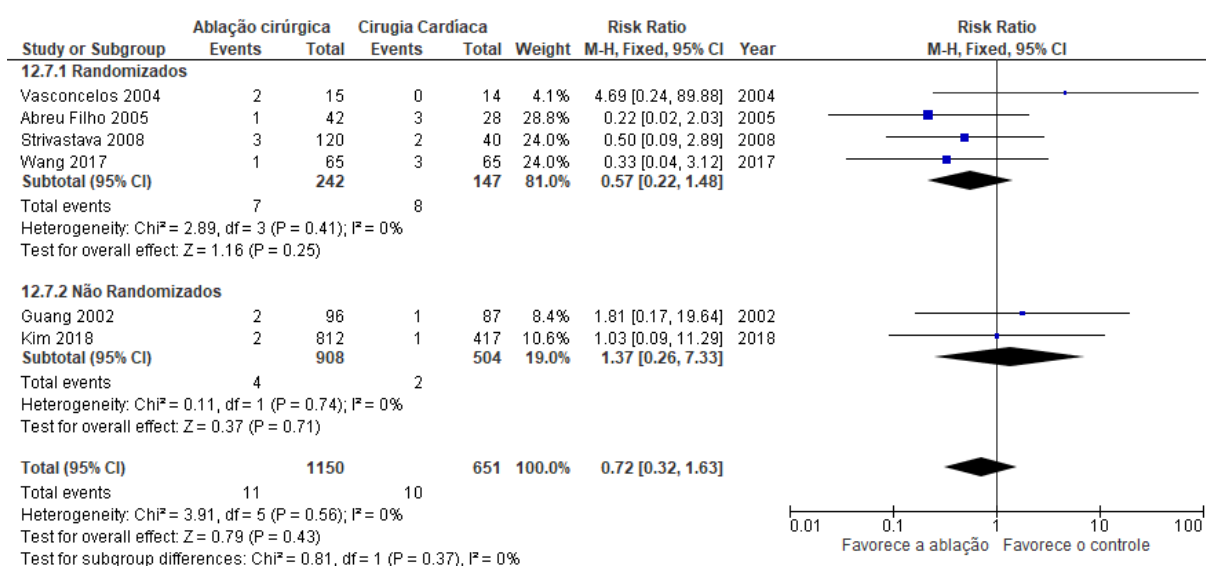
A respeito dos desfechos de segurança (morte em 30 dias e reabordagem cirúrgica por sangramento/tamponamento) não foram observados, em nenhum dos subgrupos, modificação desses desfechos após ablação cirúrgica da fibrilação atrial. Como observado na figura 18 e na figura 19.

Figura 18 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Mortalidade em 30 dias



Fonte: Elaboração própria

Figura 19 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Reabordagem cirúrgica por sangramento/tamponamento

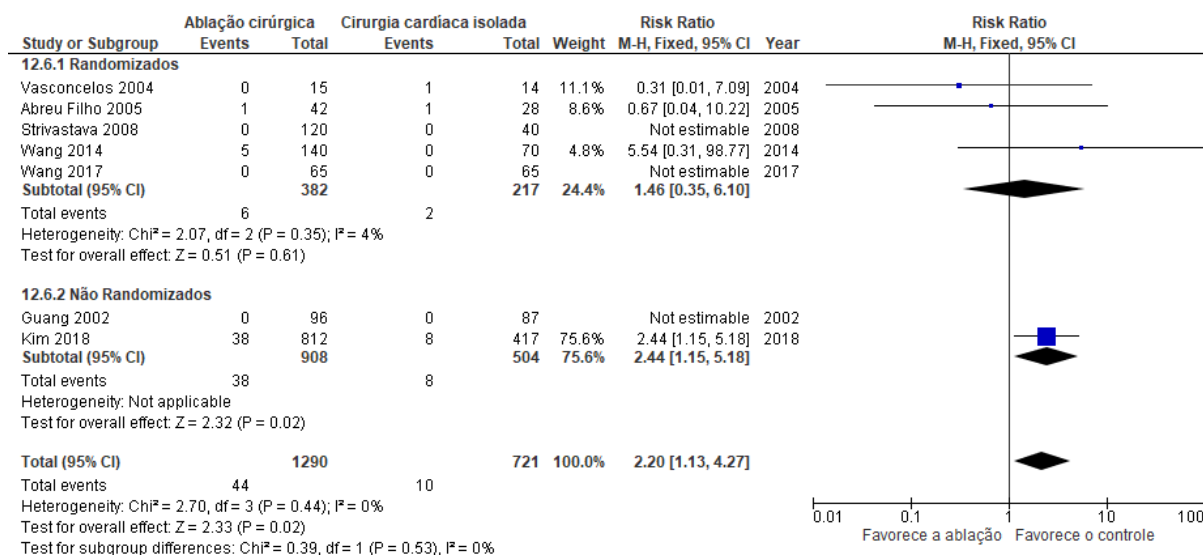


Fonte: Elaboração própria

No entanto, com relação a necessidade de implante de marca-passo definitivo, houve na análise geral um aumento dessa complicação nos pacientes submetidos à intervenção (RR: 2,2, IC 95% [1,13-4,27], I² 0%, p = 0,02), porém às custas dos resultados do subgrupo de estudos não randomizados (RR 2,44, IC 95% [1,15-5,18], p = 0,02), sem análise de heterogeneidade uma vez que o estudo de Guang *et al.* (72)

não apresentou tal desfecho para análise. O mesmo resultado não foi encontrado nos estudos randomizados: RR 1,46, IC 95% [0,35-6,10], $I^2 = 4\%$, $p = 0,61$ (figura 20).

Figura 20 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Implante de marca-passo definitivo

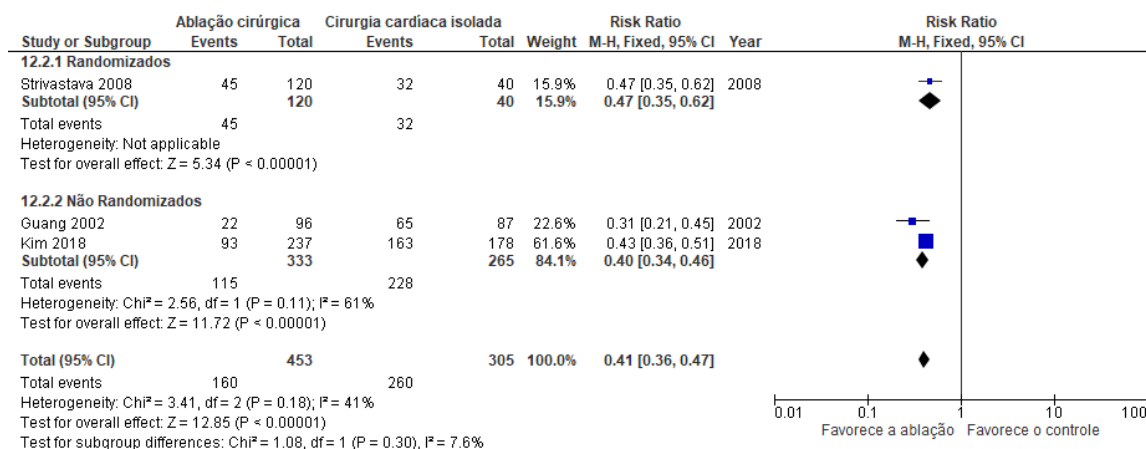


Fonte: Elaboração própria

Ao analisar os desfechos secundários, observa-se que a redução da incidência de fibrilação atrial naqueles submetidos a ablação cirúrgica se mantém por um período mais longo (> 12 meses), em ambos os subgrupos, como demonstrado na figura 21.

O subgrupo de estudos randomizados foi representado apenas por Srivastava et al.(67), que demonstraram RR 0,47, IC 95% [0,35-0,62], $p < 0,00001$. Já o subgrupo de estudos não randomizados, representado por Kim et al.(73) e Guang et al.(72), detectou risco relativo (RR) de 0,40, IC 95% [0,34-0,46], $I^2 = 61\%$, $p < 0,00001$, com elevada heterogeneidade entre os dois estudos para esse desfecho.

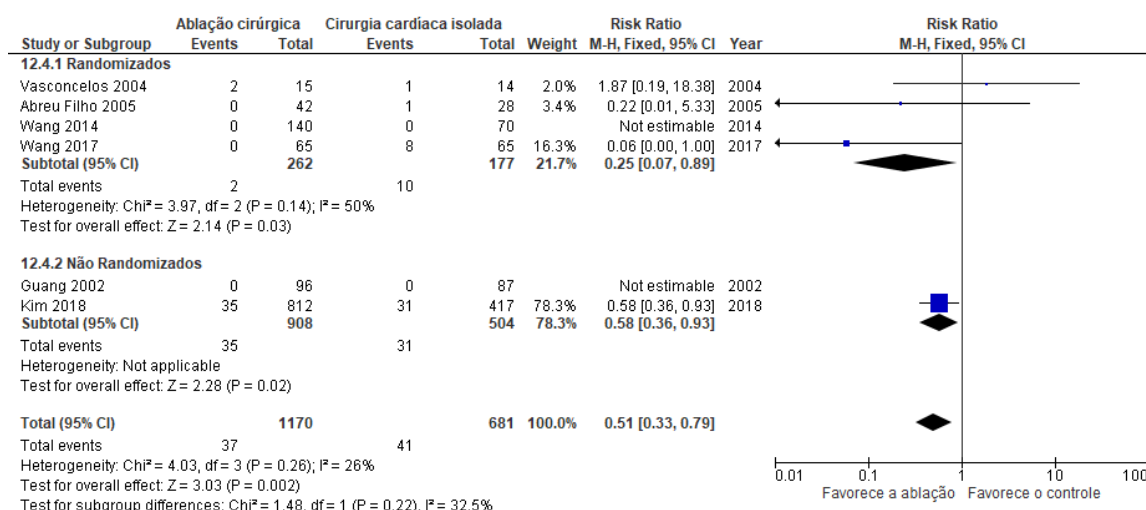
Figura 21– Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Fibrilação atrial após 12 meses



Fonte: Elaboração própria

Verificou-se redução de eventos neurológicos (AVC/AIT) em 12 meses nos estudos randomizados (RR 0,25, IC 95% [0,07 – 0,89], $I^2 = 50\%$, $p = 0,03$) (68-71). O subgrupo dos estudos não randomizados incluiu apenas o estudo de Kim et al.(73), que demonstrou RR 0,58, IC 95% [0,58-0,93], $p = 0,02$, sem análise de heterogeneidade, já que o estudo de Guang et al.(72) não apresentou eventos no período e não pôde ser analisado (figura 22).

Figura 22 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Acidente vascular cerebral em 12 meses

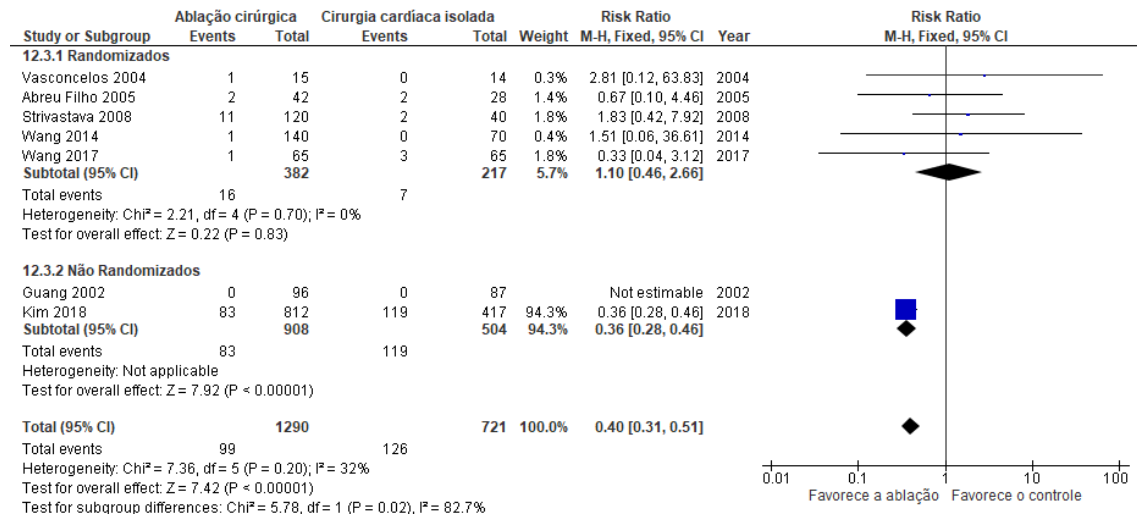


Fonte: Elaboração própria

Para o desfecho mortalidade em 12 meses (figura 23), observa-se que a redução encontrada na análise geral (RR 0,40, IC 95% [0,31-0,51], $I^2 = 32\%$, $p < 0,00001$), é semelhante à encontrada no subgrupo de estudos não randomizados(72, 73) (RR

0,36, IC 95% [0,28-0,46], $p < 0,00001$). Porém, quando analisamos os cinco estudos randomizados o efeito é neutro RR 1,10, IC 95% [0,46-2,66], I^2 0%, $p=0,83$.

Figura 23 – Análise do subgrupo quanto ao desenho de estudo (Estudos randomizados vs. Não randomizados) – Morte em 12 meses



Fonte: Elaboração própria

9. DISCUSSÃO

Este estudo sugere que a ablação cirúrgica reduz a incidência de fibrilação atrial na população reumática em até 12 meses após o procedimento, com elevada qualidade de evidência. Além disso, a análise dos desfechos de segurança não encontrou diferenças na mortalidade em 30 dias e na reabordagem cirúrgica por sangramento ou tamponamento. No entanto, demonstrou aumento da necessidade de implante de marca-passo definitivo por bradiarritmias desenvolvidas no pós-operatório, porém com baixa qualidade de evidência.

Com relação aos desfechos secundários, a ablação cirúrgica reduziu a incidência de fibrilação atrial após 12 meses, porém com muito baixa qualidade da evidência, devido ao pequeno número de estudos que analisaram esse desfecho. A ablação cirúrgica resultou em menor mortalidade geral e menos eventos neurológicos em 12 meses, com baixa e moderada qualidade de evidência, respectivamente.

Esta revisão sistemática selecionou sete estudos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados(67-71) e dois estudos não randomizados(72, 73), totalizando 2011 indivíduos, exclusivamente portadores de valvopatia reumática e fibrilação atrial. As RS anteriores(45, 50) incluíram de 25 a 30% de doentes reumáticos e não realizaram análise de subgrupo para avaliar os resultados nesses indivíduos, demonstrando a escassez de informação sobre o assunto na literatura.

Phan *et al.* publicaram em 2014 uma RS(45) com 9 artigos avaliando a ablação cirúrgica durante cirurgia da valva mitral, independente da doença de base. Foram incluídos pacientes portadores de doença degenerativa, congênita, infecciosa e diversas outras patologias. Dos 496 indivíduos incluídos, apenas cerca de 30% eram portadores de valvopatia reumática. Já Huffman *et al.* publicaram em 2016 uma RS(50) mais ampla, totalizando 22 estudos e 1899 pacientes. No entanto, foram incluídos pacientes com qualquer tipo de cardiopatia com indicação cirúrgica que apresentassem fibrilação atrial, como coronariopatia, valvopatias e doenças congênitas. A doença reumática contemplava cerca de 25% do total dessa população.

No presente estudo, a AC foi eficaz em manter o paciente livre de fibrilação atrial em até um ano (RR 3,44, IC95% [1,63-7,14], $I^2 = 91\%$, $p = 0,001$), com elevada heterogeneidade entre os estudos analisados. Esse resultado foi concordante com os encontrados nos estudos prévios: Phan *et al.*(45) (RR 10,41, IC 95% [5,30-20,44]) e Huffman *et al.*(50) (RR 2,46, IC 95% [2,16-2,80]).

Apesar dessas RS mostrarem a eficácia da intervenção em reduzir a incidência de FA em até um ano, a magnitude do efeito no estudo de Phan *et al.*(45) se destaca. O uso de diferentes métodos de detecção do desfecho (viés de aferição) pode justificar tal diferença, principalmente em dois artigos(75, 76) incluídos na RS de Phan *et al.* Nesses dois estudos, a detecção da fibrilação atrial foi realizada apenas por eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações na consulta de 12 meses do seguimento, diferente de outros estudos que utilizaram o Holter de 24-72 horas ou até mesmo o eletrocardiograma a cada três meses de “*follow-up*”. A utilização de um único ECG tende a superestimar a eficácia do procedimento, uma vez que é incapaz de detectar episódios de fibrilação atrial paroxística. Assim sendo, Chevalier *et al.*(75) encontraram RR 42,86, IC 95% [4,75-386,65] e Akpınar *et al.*(76) observaram RR 57,87, IC 95% [12,66-264,54], provavelmente superestimando a magnitude de efeito no estudo de Phan *et al.*(45), muito superior aos valores encontrados por Huffman *et al.*(50) e por esta metanálise.

Optou-se por definir a incidência de fibrilação atrial como desfecho primário de eficácia devido à ausência de informação, em todos os estudos, sobre incidência de outras arritmias supraventriculares ou do ritmo sinusal ao longo do seguimento. Apesar desse desfecho ser mais homogêneo entre os estudos, não é o ideal do ponto de vista clínico, uma vez que a ausência de fibrilação atrial pode significar a presença de flutter atrial ou outras arritmias, que também podem conferir pior prognóstico ao paciente. Desta maneira, devemos levar em consideração que tal desfecho superestima a eficácia do procedimento ao não levar em conta outras possíveis arritmias ao longo do *follow-up*.

Os protocolos de uso de antiarrítmicos e de cardioversão elétrica foram heterogêneas entre os estudos randomizados, porém com a mesma estratégia entre os grupos de pacientes, exceto no estudo de Wang *et al.*(71), que determinou abordagens diferentes em os pacientes do grupo controle e do grupo intervenção. Dessa maneira, essas co-intervenções não parecem justificar o benefício em reduzir a incidência de fibrilação atrial em 12 meses encontrado em todos os estudos avaliados.

Considerando que os pacientes reumáticos são submetidos a procedimentos cirúrgicos mais jovens e possuem doença inflamatória crônica, sua exposição ao risco de recidiva da arritmia é persistente. Portanto, a análise da eficácia a longo prazo é fundamental. Apesar disso, apenas três artigos avaliaram o desfecho com mais de 12

meses(67, 72, 73). Observou-se, com base no presente estudo, que os pacientes se mantêm livre de arritmia após 12 meses (RR 2,43, IC 95% [2,12-2,77], $I^2 = 41\%$, $p < 0,00001$), com baixa heterogeneidade entre os três estudos que avaliaram esse desfecho(67, 72, 73). Huffman *et al.*(50) não avaliaram tal desfecho em sua metanálise, já Phan *et al.*(45) demonstraram eficácia a longo prazo, porém com maior magnitude de efeito (RR 11,61, IC 95% [4,53-29,79]), em comparação ao resultado deste estudo. Além do viés de aferição, que pode ter superestimado a magnitude de efeito no estudo de Phan *et al.*(45), a população composta exclusivamente por doentes reumáticos do presente estudo, pode ter contribuído para a menor eficácia da intervenção após 12 meses. O carácter inflamatório crônico da doença e a possibilidade de novos surtos podem gerar piores resultados a longo prazo, quando comparados a pacientes portadores de outras doenças de base.

A pequena quantidade de artigos que avaliaram a eficácia do procedimento a longo prazo representa uma limitação desta metanálise. Além disso, dos três artigos que analisaram esse desfecho, dois são não randomizados(72, 73) e apenas um randomizado(67). Neste último, Srivastava *et al.* avaliaram 160 pacientes com um “follow-up” médio de três anos e oito meses, porém não avaliaram a eficácia do procedimento segundo o tempo de seguimento. Dessa maneira, não foram divulgados os dados da eficácia após 12 meses, mas sim a média dos resultados, dificultando a interpretação dos achados. Guang *et al.*(72) divulgaram os desfechos de eficácia com 12 meses (RR 0,26, IC 95% [0,17-0,40]) e 36 meses (RR 0,31, IC 95% [0,21-0,45]). Apesar da redução da eficácia a longo prazo, a mesma se mantém até três anos do procedimento. No entanto, a detecção do desfecho no seguimento é realizada apenas com ECG e, como discutido anteriormente, pode superestimar esse benefício a longo prazo. Kim *et al.*(73), em 2019, publicaram o maior estudo sobre o tema com quase vinte anos de seguimento, utilizando o holter-24h anualmente para detecção do desfecho. Porém, este estudo apresentou alta taxa de perda de seguimento, com apenas 29,18% do grupo de intervenção e 42,92% do grupo controle mantidos em acompanhamento no nono ano de *follow-up*. Além dessa perda de seguimento desproporcional entre os dois grupos afetar diretamente a interpretação dos resultados, observa-se queda na eficácia do procedimento em manter o paciente livre de arritmia ao longo dos anos. Apenas 2,33% dos pacientes receberam alta em FA, porém 17,4%, 23,1% e 39,2% recorreram com a arritmia no terceiro, sexto e nono ano, respectivamente. A baixa eficácia a longo prazo da AC da fibrilação atrial já havia sido

demonstrada em um estudo brasileiro(77), que encontrou controle efetivo da arritmia em apenas 68% dos pacientes reumáticos após 14 meses de seguimento.

As diferentes técnicas cirúrgicas utilizadas em cada estudo podem explicar possíveis discrepâncias de resultados. É plausível esperar melhores resultados de eficácia com técnicas mais extensas, que abordem tanto o átrio esquerdo, quanto o átrio direito, porém, nesses casos, às custas de maiores complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico. Melhores resultados foram detectados nos pacientes submetidos à ablação tipo Maze III (RR 0,23, IC 95% [0,08-0,65], $I^2 = 71\%$, $p = 0,006$) em comparação aos submetidos ao Maze IV (RR 0,38, IC 95% [0,24-0,60], $I^2 = 86\%$, $p < 0,0001$), ambos os subgrupos com elevada heterogeneidade entre os estudos, sendo que o subgrupo Maze IV com heterogeneidade considerável.

Melhores resultados também foram encontrados naqueles que realizaram o Maze IV subtipo biatrial, mais extenso (RR 0,36, IC 95% [0,30-0,4], $I^2 = 67\%$, $p < 0,00001$), em comparação com os submetidos ao procedimento mais conservador, restrito ao átrio esquerdo (RR 0,64, IC 95% [0,54-0,77], $I^2 = 38\%$, $p < 0,00001$). Phan *et al.* não realizaram análise de subgrupo, provavelmente pelo pequeno tamanho da amostra, já Huffman *et al* divulgaram apenas os resultados encontrados no grupo Maze III (RR 0,39, IC 95% [0,002 – 0,68]), sem citar a eficácia da AC nos submetidos ao Maze IV.

De todos os eventos adversos estudados, apenas a necessidade de implante de marca-passo definitivo apresentou-se mais elevada no grupo intervenção (RR: 2,2, IC 95% [1,13-4,27], $I^2 0\%$, $p = 0,53$), com baixa heterogeneidade entre os sete estudos. Huffman *et al.* encontraram resultados semelhantes em 2016 (RR 1,69, IC 95% [1,12-2,54], $I^2 0\%$, $p=0,59$). Por sua vez, Phan *et al.*(45) não encontraram associação entre a realização do procedimento e implante de marca-passo definitivo (RR 1,00, IC 95% [0,47-2,13], $I^2 0\%$, $p=0,66$). Uma possível explicação para essa discordância poderia ser o tipo de procedimento realizado nos diferentes estudos, porém a análise de subgrupo quanto ao tipo de procedimento não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes submetidos ao Maze III (RR 0,31 IC 95% [0,01-7,09]) e Maze IV (RR 2,40 IC 95% [0,39-14,74]. Por outro lado, a análise de subgrupo quanto ao desenho de estudo mostrou que tal complicação foi maior apenas nos estudos não randomizados (RR 2,44, IC 95% [1,15-5,18], não sendo detectada nos estudos randomizados (RR 1,45, IC 95% [0,35-6,10]).

Deve-se considerar que o único estudo não randomizado incluído nessa análise(73) foi classificado como de elevado risco global de viés, assim a associação

entre implante de MP e ablação cirúrgica pode estar associada à seleção de pacientes mais graves para a realização do procedimento. Além disso, tal estudo(73), que apresentou a maior incidência de eventos, não descreveu as indicações para o implante do MP para cada tipo de intervenção realizada, dificultando a avaliação da associação entre o tipo de intervenção, da fonte de energia e do tipo de cateter utilizado com a maior necessidade de implante de MP.

Uma possível justificativa para a maior necessidade de implante de marca-passo definitivo encontrada por Huffman *et al.*(50), que incluíram apenas ensaios clínicos randomizados, é a inclusão de pacientes portadores de doença valvar degenerativa. A média de idade de alguns estudos desta RS chegou a 75 anos(78), o que eleva o risco de doenças do sistema de condução em comparação à população exclusivamente reumática, com média de idade de aproximadamente 50 anos no presente estudo.

Com relação aos desfechos secundários, detectou-se redução de acidente vascular cerebral isquêmico em 12 meses naqueles submetidos à ablação cirúrgica (RR 0,51, IC 95% [0,33-0,79], I^2 26%, $p=0,002$), com baixa heterogeneidade entre os estudos. A redução da incidência da FA pode ser um possível fator para redução da incidência de AVC. Por ausência de tal evento em alguns estudos, não foi possível realizar análise de subgrupo comparando as diversas técnicas de ablação, porém o resultado foi consistente quando analisados os subgrupos dos estudos randomizados (RR 0,25, IC 95% [0,07-0,89], I^2 50%, $p=0,14$) e não randomizados (RR 0,58, IC 95% [0,36-0,93]). Esse achado é diferente dos resultados publicados nas RS/metanálises anteriores (45, 50), onde Phan *et al.* encontraram RR 1,43, IC 95% [0,56-3,65], $I^2=0\%$, $p=0,56$ e Huffman *et al.* RR 1,05, IC 95% [0,58-1,91], $I^2=0\%$, $p=0,83$, ou seja, sem associação entre ablação cirúrgica e redução dos eventos neurológicos. Essa diferença pode ser explicada pelo fato dos pacientes reumáticos possuírem maior risco de eventos tromboembólicos, justificando o benefício ter sido encontrado apenas no presente estudo.

No entanto, devemos considerar que a realização de co-intervenções são possíveis formadoras de viés, principalmente quando não são homogêneas entre os grupos intervenção e controle de um mesmo estudo. O uso de anticoagulantes orais foi homogênea entre os estudos, seguindo as recomendações de diretrizes, não justificando diferenças de eventos tromboembólicos entre os grupos estudos nos estudos incluídos.

Porém, a realização da exclusão da auriculeta esquerda foi heterogênea entre os estudos, não sendo descrita no estudo de Srivastava *et al*(67), e não realizada de rotina no estudo de Kim *et al*(73). Além disso, no estudo de Wang *et al*(71) não teve a mesma indicação nos grupos controle e intervenção. Como é uma co-intervenção que reduz a incidência de eventos tromboembólicos(74), essa heterogeneidade pode ter contribuído para a redução de eventos no grupo intervenção: RR:0,06, IC 95% [0,00-1,00].

A redução dos episódios de acidente vascular cerebral em 12 meses pode justificar a redução da mortalidade geral em 12 meses (RR 0,49 IC 95% [0,31-0,51], $I^2 = 32\%$, $p=0,20$), com baixa heterogeneidade entre os sete estudos analisados. No entanto, ao realizar a análise de subgrupo quanto ao desenho do estudo, observou-se que a redução de mortalidade é encontrada exclusivamente nos estudos não randomizados (RR 0,36, IC 95% [0,28-0,46], e não nos estudos randomizados (RR 1,10, IC 95% [0,46-2,66])). A redução de mortalidade não foi demonstrada na RS de Huffman *et al*.(50) (RR 1,82, IC 95% [0,72-4,6], $I^2=0\%$, $p=0,90$), contando apenas com ensaios clínicos randomizados. No presente estudo, o subgrupo dos artigos não randomizados incluiu apenas o estudo de Kim *et al*.(73), que possui viés de seleção e utilizou diversas técnicas de ablação que geram viés de confusão, além da ausência de padronização do tipo de procedimento cirúrgico, como a exclusão ou não da auriculeta. Além disso, é um estudo unicêntrico chinês, e por isso deve-se ter cautela na extrapolação deste resultado para outras populações.

10. CONCLUSÃO

Este estudo sugere redução da incidência de fibrilação atrial em até 12 meses após ablação cirúrgica desta arritmia nos pacientes reumáticos. Tal benefício pode estar associado a uma maior necessidade de implante de marcapasso definitivo, porém sem outras complicações cirúrgicas maiores. Em contrapartida, os resultados apontam para redução de acidente vascular cerebral e redução da mortalidade geral em 12 meses, benefícios que ainda precisam ser confirmados.

A escassez de evidências de boa qualidade não possibilita afirmar que a eficácia do procedimento permaneça após 12 meses do procedimento.

11. SUGESTÕES

É recomendável a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar esse desfecho a longo prazo na população reumática. Devido às dificuldades na execução de estudos com *follow-up* prolongado, recomenda-se a elaboração de estudos de coorte, preferencialmente multicêntricos, para melhor embasamento da decisão clínica.

REFERÊNCIAS

1. Manfrini O, Bugiardini R. [Rheumatic fever and rheumatic heart disease]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2006;7(4):266-72.
2. Mathan JJ, Ekart J, Houlding A, Payinda G, Mills C. Clinical management and patient persistence with antibiotic course in suspected group A streptococcal pharyngitis for primary prevention of rheumatic fever: the perspective from a New Zealand emergency department. *The New Zealand medical journal*. 2017;130(1457):58-68.
3. Sociedade Brasileira de C. [Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(3 Suppl 4):3-18.
4. Meira ZM GE, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005;91(8):1019-22.
5. Zuhlke L, Mayosi BM. Echocardiographic screening for subclinical rheumatic heart disease remains a research tool pending studies of impact on prognosis. *Current cardiology reports*. 2013;15(3):343.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualizacao das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesoes Anatomicamente Importantes. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
8. Bonow RO. Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares 9ed2013.
9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
10. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *The American journal of cardiology*. 2013;112(8):1142-7.
11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
12. LP M, MJO F, FD C, EB S. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;106(4):1-22.
13. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *European heart journal*. 2008;29(7):915-22.
14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
16. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *European heart journal*. 2013;34(14):1061-7.
17. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *American heart journal*. 2010;160(1):36-41 e1.
18. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.

19. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(6):E329-36.
20. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2006;119(5):448 e1-19.
21. The Criteria Committee of the New York Heart Association . Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9ed ed: Little, Brown & Co; 1994.
22. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2006;118(3):321-33.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
24. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
26. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
27. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110(16):2287-92.
28. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.
29. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
30. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(6):1011-8.
31. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart, lung & circulation*. 2015;24(3):270-80.
32. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(1):31-8.
33. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.
34. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Minooee S, Simbar M, Noroozzadeh M, et al. Validation of Billewicz Scoring System for Detection of Overt Hypothyroidism During Pregnancy. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2018;16(3):e64249.
35. Scheinman MM MF, Hess DS, Gonzalez R. . Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA cardiology*. 1982;248(7):851-5.
36. Edgerton ZJ, Edgerton JR. History of surgery for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S1-4.
37. JL C. The first maze procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(5):1093-7.

38. JL C. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fi brillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):2-14.
 39. R L. Surgery for atrial fi brillation. *Nat Rev Cardiol Clin.* 2009;6(8):505-13.
 40. Cox J. The surgical treatment of atrial fibrillation The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1991;101(4):584-92.
 41. McCarthy PM. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):25-9.
 42. Schaff HV. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):30 -7.
 43. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2005;129(1):104-11.
 44. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB, Jr., O'Brien SM, et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *The Annals of thoracic surgery.* 2008;85(3):909-14.
 45. Phan K, Xie A, Tian DH, Shaikhrezai K, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Annals of cardiothoracic surgery.* 2014;3(1):3-14.
 46. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2005;27(2):258-65.
 47. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2006;131(5):1029-35.
 48. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations.* 2010;5(2):84-96.
 49. Phan K, Xie A, La Meir M, Black D, Yan TD. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2014;100(9):722-30.
 50. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016(8):CD011814.
 51. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, McCarthy PM, Rajeswaran J, Pettersson G, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2005;130(6):1653-60.
 52. Lee G. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(2):163-8.
 53. Rostock T, Steven D. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. . *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1391-7.
 54. Winkle RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAPAF score. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2119-25.
 55. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm.* 2015;12(11):2207-12.
 56. Schreiber D, Rostock T. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circulation*
- Arrhythmia and Electrophysiology Review.* 2015;8(2):308-17.
57. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the*

working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2016;18(11):1609-78.

58. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.

59. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):329-41.

60. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.

61. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.

62. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane 2019.

63. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011;343:d4002.

64. A randomized controlled trial of classic cut-and-sew Cox maze III procedure for atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease in a single-center. *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*. 2015.

65. Li L, Xu ZY, Cui Y, Li YX, Pei DA. [Ablation of the orifices of the pulmonary veins under direct vision by using the transballoon ultrasound ablation catheter for permanent atrial fibrillation with rheumatic valve disease]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35(2):123-6.

66. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery*. 2010;8(5):336-41.

67. Srivastava V, Kumar S, Javali S, Rajesh TR, Pai V, Khandekar J, et al. Efficacy of three different ablative procedures to treat atrial fibrillation in patients with valvular heart disease: a randomised trial. *Heart, lung & circulation*. 2008;17(3):232-40.

68. Vasconcelos JT, Scanavacca M, Sampaio RO, Grinberg M, Sosa EA, Oliveira SA. Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial por Isolamento da Parede Posterior do Átrio Esquerdo em Doentes com Valvopatia Mitral Reumática Crônica. Um Estudo Randomizado com Grupo Controle. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;83(3).

69. Abreu Filho CAC, Lisboa LAF, Dallan LAO, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, et al. Effectiveness of the maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I20-5.

70. Wang X, Wang X, Song Y, Hu S, Wang W. Efficiency of radiofrequency ablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation in rheumatic valvular disease. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):497-502.

71. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, et al. A prospective randomized trial of the cut-and-sew Maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(2):608-17.

72. Guang Y, Zhen-jie C, Yong LW, Tong L, Ying L. Evaluation of clinical treatment of atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease by radiofrequency ablation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):249-54.

73. Kim WK, Kim HJ, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, et al. Concomitant ablation of atrial fibrillation in rheumatic mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;157(4):1519-28 e5.

74. Abridh VA, Narichania AD, Love WT, Lanza LA, Shen WK, Sorajja D. Left atrial appendage exclusion during mitral valve surgery and stroke in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;53(3):285-92.
75. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carteaux JP, Corbineau H, Caus T, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Archives of cardiovascular diseases*. 2009;102(11):769-75.
76. Akpınar B, Guden M, Sagbas E, Sanisoglu I, Ozbek U, Caynak B, et al. Combined radiofrequency modified maze and mitral valve procedure through a port access approach: early and mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(2):223-30.
77. Canale LS, Colafranceschi AS, Monteiro AJO, Marques BM, Canale CS, Koehler EC, et al. Tratamento cirúrgico de fibrilação atrial utilizando ablação com radiofrequência bipolar em doença mitral reumática. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(4):565-72.
78. Knaut M, Kolberg S, Brose S, Jung F. Epicardial microwave ablation of permanent atrial fibrillation during a coronary bypass and/or aortic valve operation: prospective, randomised, controlled, mono-centric study. *Applied cardiopulmonary pathophysiology*. 2010;14(4):220-8.

APÊNDICES

Apêndice I - Tabela de Extração de dados dos artigos selecionados

1º Autor	Ano	Instituição
Randomização	Cegamento	Centros – nº
Período do Estudo	Desenho do estudo	Total de pacientes (n)
Controle (n)	Cirurgia + Intervenção (n)	Tipo de Intervenção
Desfecho 1º	Desfecho 2º	Idade Controle
Idade Intervenção	Masculino Controle	Feminino Controle
Masculino Intervenção	Feminino Intervenção	FE% basal Intervenção
FE% pós Controle	Duração FA controle	Duração FA intervenção
AE pós Controle	AE pós intervenção	FE% basal Controle
FE% pós Intervenção	AE basal Controle	AE basal intervenção
VEd basal Controle	VEd basal intervenção	VEd pós Controle
VEd pós intervenção	CEC controle	CEC intervenção
Clamp controle	Clamp intervenção	Reoperação controle
Reoperação intervenção	MP definitivo controle	MP definitivo intervenção
Mortalidade 30 dias controle	Mortalidade 30 dias intervenção	AVC em 30 dias - controle
AVC em 30 dias - intervenção	Protocolo de Antirritmicos	Protocolo de CVE
Protocolo de Anticoagulação	Morte em 1 ano controle	AVC em 1 ano intervenção
Morte em 1 ano intervenção	AVC em 1 ano controle	Livre de FA controle - alta
Livre de FA intervenção - alta	Livre de FA controle - 12m	Livre de FA intervenção - 12m
Livre de Arritmias controle - 12m	Livre de Arritmias atriais intervenção - 12m	Livre de FA controle > 12m
Livre de FA intervenção > 12m	Onda A no ECO pós intervenção	

Fonte: Elaboração própria

Apêndice II - Artigos excluídos da análise e respectivas justificativas

Estudo	Motivo da exclusão
Comparison of two radiofrequency ablation devices for atrial fibrillation concomitant with a rheumatic valve procedure	Desenho do estudo: sem grupo controle, comparou dois tipos de ablação
The Mid-Term Results of Patients who Underwent Radiofrequency Atrial Fibrillation Ablation Together with Mitral Valve Surgery	População: Não eram exclusivamente reumáticos
Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation post-cardiac valve replacement	Desenho do estudo: ablação realizada após cirurgia cardíaca
Safety and efficacy of Cox-maze III procedure for patients with atrial fibrillation associated with rheumatic mitral valve disease	Desenho do estudo: sem grupo controle, comparou dois tipos de ablação
Concomitant unipolar radiofrequency ablation of nonparoxysmal atrial fibrillation in rheumatic and degenerative valve disease	Desenho do estudo: sem grupo controle
Bipolar radiofrequency ablation is useful for treating atrial fibrillation combined with heart valve diseases	Desenho do estudo: sem grupo controle
Clinical analysis of concomitant valve replacement and bipolar radiofrequency ablation in 191 patients	Desenho do estudo: sem grupo controle
Surgical treatment of atrial fibrillation using bipolar radiofrequency ablation in rheumatic mitral disease	Desenho do estudo: sem grupo controle
Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial	Desenho do estudo: ablação realizada após cirurgia cardíaca
Efficacy of surgical ablation of atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease	Desenho do estudo: reumáticos vs não reumático
Limited posterior left atrial linear radiofrequency ablation for patients with chronic atrial fibrillation undergoing rheumatic valvular heart surgery	População: Não eram exclusivamente portadores de valvopatia mitral
Surgical treatment of atrial fibrillation with maze procedure by radiofrequency ablation	População: Não eram exclusivamente reumáticos
Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery	População: Não eram exclusivamente reumáticos
Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: Final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study	População: Não eram exclusivamente reumáticos
Long-Term Results of Surgical Atrial Fibrillation Radiofrequency Ablation: Comparison of Two Methods	Desenho do estudo: sem grupo controle, comparou dois tipos de ablação
Efficiency of radiofrequency ablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation in rheumatic valvular disease	Mesma população de outro estudo
Trial to study efficacy of two surgical procedures for treating atrial fibrillation (abnormal heart rhythm) in patients needing heart valve operation	Desenho estudo: sem comparador
Tratamento da fibrilação atrial com ablação por ultrassom, durante correção cirúrgica de doença valvar cardíaca	População: Não eram exclusivamente reumáticos

Fonte: Elaboração própria

Apêndice III - Artigos elegíveis – resumo e risco de viés detalhado

Estudo	Guang et al.(72)	
Desenho	Coorte não concorrente – estudo retrospectivo	
População	183 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente de longa duração. Critérios de exclusão não foram relatados Controle (N=87) - Mulheres (55,1%), Idade: 41,6 anos, AE: 64,45 mm Intervenção (N=96) - Mulheres (61,4%), Idade: 40,6 anos, AE: 62,7mm	
Intervenção	"Cirurgia da valva mitral + Bi-atrial maze utilizando gerador de radiofrequência - EPT2000	
Desfechos	Incidência de FA e eventos adversos	
Seguimento	3 anos – avaliação clínica, eletrocardiograma e ecocardiograma	
Observações	Antiarrítmicos utilizados de rotina até o 3º mês do pós operatório	
Risco de Viés – ROBINS-I		Julgamento do autor
De confusão	Elevado	Estudo retrospectivo sem realizar métodos para controlar domínios de confusão
De seleção	Moderado	A seleção dos grupos não levou em conta a intervenção. Não houve diferenças significativas entre os grupos
Classificação intervenção	Baixo	Os grupos de intervenção foram bem definidos, antes da realização da intervenção
Desvio da intervenção	Não informado	Ausência de dados
De atrito	Baixo	Todos pacientes foram acompanhados e com desfechos divulgados
De aferição	Moderado	Eletrocardiograma com 12 e 36 meses
De publicação	Baixo	Não houve publicação apenas de algum subgrupo ou de algum desfecho específico, todas previamente mencionadas foram publicas

Estudo	Kim et al.(73)	
Desenho	1229 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial Critérios de exclusão: tumor cardíaco, endocardite, cirurgia cardíaca prévia	
População	Controle (N=417) - Mulheres (62,6%), Idade: 56,1 anos, AE> 60mm (58,5%) Intervenção (N=812) - Mulheres (71,1%), Idade: 53,6 anos, AE: >60mm (36,7%)	
Intervenção	"Intervenção: Cirurgia da valva mitral + /1997-2001: Cox-Maze III modificado - técnica ""cut and sew"" / 2001-2005: Cox-Maze III modificado - técnica de crioablação (FCCS200) / após 2001: Cox-Maze III modificado - técnica de crioablação (Cardioblate)	
Desfechos	Primários: Sobrevida e livre de eventos tromboembólicos / Informação adicional: Livre de FA tardia (> 90 dias)	
Seguimento	ECG no 3º,6º,12º,18º e 24ºmês pós operatório, e após anualmente. Holter-24h nos pacientes em ritmo sinusal para descartar paroxismo de arritmia	
Observações	Antiarrítmicos ou cardioversão elétrica - nos pacientes com recorrência da FA	
Risco de Viés – ROBINS-I		Julgamento do autor
De confusão	Elevado	Estudo retrospectivo e longo, que utilizou diversas técnicas de ablação e cirúrgica durante o estudo
De seleção	Moderado	A seleção da intervenção levou em conta as características dos pacientes, porém realizou-se métodos para tratar os vieses
Classificação intervenção	Moderado	O tipo de intervenção é citada por períodos de ano, mas não citado quais pacientes receberam determinada técnica.
Desvio da intervenção	Elevado	Intervenção poderia mudar de acordo com evolução clínica do paciente
De atrito	Elevado	Perda assimétrica de seguimento entre os grupos
De aferição	Baixo	Realização de Holter-24h
De publicação	Moderado	Não divulgado ritmo em 12 meses, assim como não foi divulgado resultados por subgrupo de intervenção

Estudo	Vasconcelos et al.(68)	
Desenho	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado, em paralelo (1:1)	
População	29 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente (pelo menos 6 meses de duração). Critérios de exclusão: Passado de infarto agudo do miocárdio / coronariopatia com necessidade de cirurgia / insuficiência tricúspide grave / estenose tricúspide / Hipertensão pulmonar com PSAP > 60mmHg / FEVE < 30% / VE diâmetro diastólico > 70mm / Cardiopatia dilatada / Cardiopatia Chagásica / Colagenoses / Doença pulmonar obstrutiva crônica / Insuficiência renal crônica com necessidade de diálise / contra-indicação para uso de amiodarona Controle (N=14) - Mulheres (57%), Idade: 50,8 anos Intervenção (N=15) - Mulheres (73%), Idade: 49,4 anos	
Intervenção	Cirurgia da valva mitral + MAZE modificado - com ablação do átrio esquerdo / Controle: Cirurgia da valva mitral (incluindo exclusão da auricula esquerda) + manejo clínico padrão	
Desfechos	Primário (Livre de Fibrilação Atrial) / Secundário (não relatado)	
Seguimento	Médio de 10,3 meses (intervenção) e 11,5m (controle) - Avaliação eletrocardiográfica	
Observações	Amiodarona apenas na recorrência da FA, assim como a realização de CVE	
Risco de Viés	Julgamento do autor	
De seleção	Baixo	Foram distribuídos de maneira aleatória mediante sorteio com uso de envelope lacrado
De alocação	Baixo	Foram distribuídos de maneira aleatória mediante sorteio com uso de envelope lacrado
De cegamento	Alto	Não relatado, porém pela natureza da intervenção, a equipe cirúrgica não estava "cega"
De aferição	Indeterminado	Não relatado se equipe avaliadora estava "cega"
De atrito	Indeterminado	2 de 29 pacientes foram perdidos no "follow-up" e excluídos da análise
De relato	Indeterminado	Protocolo não disponível
Outros	Alto	Viés de estudo de pequeno tamanho

Estudo	Abreu Filho et al.(69)	
Desenho	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado	
População	70 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente de longa duração. Critérios de exclusão: não foram relatados Controle (N=28) - Mulheres (57,1%), Idade: 50,7 anos, AE: 58,8 mm Intervenção (N=42) - Mulheres (66,6%), Idade: 55,4 anos, AE: 61,1mm	
Intervenção	Cirurgia da valva mitral + Biatrial maze utilizando gerador de radiofrequência e cateter unipolar - SICTRA System (Cardioblate, Medtronic Inc, Minneapolis, MN)	
Desfechos	Ritmo após 12 meses / Mortalidade geral/ Eventos adversos	
Seguimento	Média de 13,8m (intervenção) e 11,5m (controle) - Avaliação clínica, ECG e Holter-24h no 3º, 6º e 12º mês	
Observações	Amiodarona usada de rotina até o 3º-6º mês - retirada apenas se Holter no follow-up demonstrasse ritmo sinusal	
Risco de Viés	Julgamento do autor	
De seleção	Indeterminado	Não foi relatado
De alocação	Indeterminado	Não foi relatado
De cegamento	Alto risco	Cegamento não foi relatado, provavelmente equipe cirúrgica não estava cega pela natureza da intervenção
De aferição	Indeterminado	Não foi relatado. Holter-24h foi utilizado para avaliação do desfecho
De atrito	Baixo risco	Seguimento completo em 12 meses, com análise de todos os pacientes incluídos
De relato	Indeterminado	Protocolo não disponível
Outros	Alto risco	Viés de estudo de pequeno tamanho

Estudo	Srivastava et al.(67)	
Desenho	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado, em paralelo (1:1:1:1)	
População	160 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente de longa duração. Critérios de exclusão: uso de antiarrítmicos antes da cirurgia / menores de 12 anos e maiores de 60 anos / Grávidas / AE > 60mm / Cirurgia cardíaca prévia / Doença coronariana com necessidade de cirurgia Controle (N=40) - Mulheres (43%), Idade: 36,7 anos Intervenção 1 (N=40) - Mulheres (50%), Idade: 41,0 anos Intervenção 2 (N=40) - Mulheres (45%), Idade: 36,0 anos Intervenção 3 (N=40) - Mulheres (55%), Idade: 37,1 anos	
Intervenção	Intervenção 1 - cirurgia + isolamento veia pulmonar (utilizando cateter bipolar de radiofrequência) / Intervenção 2 - cirurgia + ablação MAZE modificada do átrio esquerdo (utilizando cateter bipolar de radiofrequência) / Intervenção 3 - cirurgia + ablação MAZE modificada biatrial (utilizando cateter bipolar de radiofrequência) / Controle - cirurgia cardíaca isolada + tratamento clínico padrão	
Desfechos	Primários (Conversão para ritmo sinusal / Sobrevida livre de FA após 12 meses) ; Secundários não relatados	
Seguimento	Médio de 3 anos e 8 meses - Avaliação clínica e ECG a cada 3 meses	
Observações	Cardioversão elétrica no 7º dia de pós-operatório em caso de FA. Mantidos em uso de amiodarona por 2 meses, em caso de persistência de FA, realizada nova cardioversão elétrica após esse período	
Risco de Viés	Julgamento do autor	
De seleção	Baixo risco	Randomização gerada por sistema de computação
De alocação	Indeterminado	Métodos de alocação não foram relatados
De cegamento	Alto risco	"Cegamento simples" – investigadores não foram "cegos"
De aferição	Alto risco	"Cegamento simples" – avaliadores não foram "cegos"
De atrito	Baixo risco	Pequena perda de seguimento – 4 em cada grupo. 13 mortes no seguimento.
De relato	Indeterminado	Protocolo não disponível
Outros	Baixo risco	Sem outros riscos de viés identificados

Estudo	Wang, X. et al(70)	
Desenho	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado, em paralelo (1:1:1)	
População	210 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente (> 6 meses de longa duração). Critérios de exclusão: menores de 18 anos / cirurgias de emergência / AE > 70mm / FEVE < 30% / trombo no átrio esquerdo / infarto agudo do miocárdio < 6 semanas Controle (n=70) - Mulheres (59%), Idade: 53,6 anos Intervenção 1 (n=70) - Mulheres (60%), Idade: 52,3 anos Intervenção 2 (n=70) - Mulheres (67%), Idade: 53,1 anos	
Intervenção	Intervenção 1 - cirurgia + ablação MAZE modificada do átrio esquerdo (utilizando cateter monopolar de radiofrequência - Cardioblate) / Intervenção 2 - cirurgia + ablação MAZE modificada biatrial (utilizando cateter monopolar de radiofrequência - Cardioblate)	
Desfechos	Primários (Em 12 meses: Morte cardíaca, AVC, Recorrência da FA) ; Secundários (Recorrência da taquicardia atrial, implante de marca-passo, disfunção protética)	
Seguimento	Médio de 12 meses - Avaliação clínica, ECG e Holter-24h no 3º, 6º e 12º mês	
Observações	Amiodarona de rotina - durante 1 ano no controle e 3 meses nos grupos de intervenção	
Risco de Viés	Julgamento do autor	
De seleção	Baixo	Randomização realizada pelo software SAS
De alocação	Indeterminado	Não relatado
De cegamento	Baixo	Estudo foi "cego" para pacientes, coordenadores e investigadores.

De aferição	Baixo	Grupo de adjudicação contou com cardiologistas “seniors” para avaliação e classificação de desfechos.
De atrito	Baixo	100% de follow-up e de análise dos pacientes
De relato	Baixo	Desfechos publicados semelhantes aos divulgados no protocolo do estudo – NCT01013688
Outros	Baixo	Nenhum outro risco de viés identificado

Estudo	Wang, H. et al(71)	
Desenho	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado, em paralelo (1:1)	
População	130 pacientes portadores de valvopatia reumática mitral e fibrilação atrial persistente > 12 meses Critérios de exclusão: FA paroxística, doença valvar degenerativa ou isquêmica, doença aórtica com necessidade de cirurgia Controle (n=65) - Mulheres (59%), Idade: 55,3 anos, AE: 51,4mm Intervenção (n=65) - Mulheres (70,8%), Idade: 55,9 anos, AE: 51,7mm	
Intervenção	Intervenção - cirurgia da valva mitral + ablação MAZE III modificada biatrial	
Desfechos	Primários (Em 12 meses: Morte, Livre de AVC); Secundário (Recorrência de FA)	
Seguimento	Avaliação clínica, ECG e Holter-24h no 1º, 3º, 6º, 12º mês de pós-operatório e após, anualmente.	
Observações	Grupo Intervenção - Amiodarona até os 3º mês nos pacientes com arritmias ventriculares/supraventriculares e com cardioversão elétrica até o 6º mês se necessário/ Grupo controle - amiodarona caso reversão para ritmo sinusal no pós operatório, sem utilização de cardioversão elétrica.	
Risco de Viés	Julgamento do autor	
De seleção	Baixo	Randomização numérica
De alocação	Indeterminado	Não relatado
De cegamento	Alto	Cirurgiões e equipe clínica não eram “cegos” – condutas diferentes a depender do grupo (uso de amiodarona e cardioversão elétrica)
De aferição	Indeterminado	Não relato sobre “cegamento” da equipe avaliadora
De atrito	Baixo	8 pacientes (6,25%) foram perdidos no seguimentos e não analisados – 5 no grupo intervenção e 3 no grupo controle
De relato	Indeterminado	Protocolo não disponível
Outros	Baixo	Nenhum outro risco de viés identificado

Fonte: Elaboração própria

ANEXOS

Anexo I – Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE

População: Portadores de fibrilação atrial e valvopatia reumática com indicação cirúrgica

Contexto: Eficácia da ablação cirúrgica nos portadores de valvopatia reumática

Intervenção: Ablação cirúrgica da fibrilação atrial durante cirurgia cardíaca

Comparação: Cirurgia cardíaca isolada

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Cirurgia cardíaca isolada	Diferença de risco com Ablação cirúrgica
Fibrilação atrial em 12 meses	692 (4 ECR /1 ENR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.29 (0.14 para 0.58)	826 por 1,000	587 menos por 1,000 (711 menos para 347 menos)
Fibrilação atrial após 12 meses	758 (1 ECR/ 2ENR)	⊕○○○ MUITO BAIXA	RR 0.41 (0.36 para 0.47)	852 por 1,000	503 menos por 1,000 (546 menos para 452 menos)
Mortalidade em 12 meses	2011 (5 ECR /2 ENR)	⊕⊕○○ BAIXA	RR 0.40 (0.31 para 0.51)	175 por 1,000	105 menos por 1,000 (121 menos para 86 menos)
Acidente Vascular Cerebral em 12 meses	1851 (4 ECR /2 ENR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	RR 0.51 (0.33 para 0.79)	60 por 1,000	30 menos por 1,000 (40 menos para 13 menos)
Mortalidade em 30 dias	2011 (5 ECR /2 ENR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 2.08 (0.48 para 8.98)	3 por 1,000	4 mais por 1,000 (2 menos para 26 mais)

População: Portadores de fibrilação atrial e valvopatia reumática com indicação cirúrgica

Contexto: Eficácia da ablação cirúrgica nos portadores de valvopatia reumática

Intervenção: Ablação cirúrgica da fibrilação atrial durante cirurgia cardíaca

Comparação: Cirurgia cardíaca isolada

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Cirurgia cardíaca isolada	Diferença de risco com Ablação cirúrgica
Implante de marca-passo definitivo	2011 (5 ECR /2 ENR)	⊕⊕○○ BAIXA	RR 2.20 (1.13 para 4.27)	14 por 1,000	17 mais por 1,000 (2 mais para 45 mais)
Reabordagem cirúrgica no pós operatório sangramento/ta mponamento	(4 ECR /2 ENR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.68 (0.28 para 1.64)	38 por 1,000	12 menos por 1,000 (28 menos para 25 mais)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

ECR – ensaio clínico randomizado / ENR – estudo não randomizado

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Fonte: GRADE-pro GDT