

Crioablação no tratamento de fibrilação atrial na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e
informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. CONTEXTO	7
1.1 Objetivo do parecer	7
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	8
2.1 Visão geral da doença	8
2.2 Etiologia e fatores de risco.....	8
2.3 Epidemiologia	9
2.4 Classificação	9
2.5 Manifestações clínicas	10
2.6 Diagnóstico	10
2.7 Qualidade de vida	11
2.8 Abordagem terapêutica	11
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	12
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	14
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
4.1 Questão do estudo.....	16
4.1.1 Intervenção	16
4.1.2 População.....	16
4.1.3 Comparação	16
4.2 Estratégia de busca	17
4.2.1 Fontes de dados	17
4.2.2 Vocabulário controlado.....	17
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	24
4.4 Critérios de qualidade	24
4.4.1 Avaliação crítica	25
4.4.2 Qualidade da evidência	25
4.5 Resultados da busca realizada	26
4.5.1 Seleção dos artigos.....	26
4.5.2 Descrição dos estudos selecionados	28
4.5.3 Análise da qualidade da evidência	42
Jiang 2016 (20)	44
Liu 2016 (29).....	44
Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)	44
Gunawardene 2016 (30).....	47

Luik 2017 (31)	47
DelVille 2014 - Estudo VALUE PVI (32)	47
Kardos 2016 (33)	47
Ciconte 2016 (34)	49
Aryana 2016 (35)	49
John 2017 (36)	49
4.6 Resultados da busca realizada (econômico)	52
4.6.1 Seleção dos artigos.....	52
4.6.2 Descrição dos estudos selecionados	52
4.7 Outras evidências científicas.....	54
5. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	60
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	71
ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	72
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	73
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AVE	Acidente vascular encefálico
CB	Criobalão
CB-1	Criobalão de primeira geração
CB-2	Criobalão de segunda geração
ECR	Ensaio clínico randomizado
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
FA	Fibrilação atrial
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação clínica da fibrilação atrial. Magalhães, 2016. (1)	10
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	16
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	18
Tabela 4. Estratégias de busca.	22
Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	28
Tabela 6. Classificação da qualidade da evidência.	43
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Indicações para ablação por cateter da fibrilação atrial sintomática. Mostrado nesta figura são as indicações para a ablação do cateter de sintomas FA persistente, paroxística, persistente e persistente. Calkins, 2017. (14)	12
Figura 2. (A) Os componentes do balão. (B) Criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance ®). Georgiopoulos, 2017. (6)	15
Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (25)	26
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.	27
Figura 5. Forest plots para a taxa de recorrência de taquiarritmia atrial. Jiang, 2016. (20)	30
Figura 6. Sobrevida livre de eventos para o desfecho primário de eficácia e segurança na coorte por intenção de tratar modificada. Kuck, 2016. (19)	35
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	52

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Crioablação com o uso de criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance®) está sendo proposta para a seguinte indicação:

Fibrilação atrial:

Tratamento de fibrilação atrial na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração.

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da crioablação com o uso de criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance®) no tratamento de fibrilação atrial na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A fibrilação atrial (FA) é uma desordem do sistema de condução elétrica do coração que leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular. Pode ser classificada em paroxística, persistente de longa duração, permanente e não valvar, de acordo com a forma de apresentação. (1,2)

A FA pode ser assintomática ou levar a sintomas como palpitações, dispneia e tonturas. (2) Nos pacientes sintomáticos, as manifestações clínicas podem variar de palpitações a edema pulmonar agudo, sendo fadiga e sintomas inespecíficos os mais comuns. A função cognitiva também pode ser prejudicada em pacientes com idade avançada com arritmia persistente. (3)

A condição assintomática é mais comum em pacientes com FA permanente do que naqueles com FA paroxística. Em geral, a FA não é diagnosticada até que os pacientes sejam admitidos no hospital com acidente vascular encefálico (AVE), ou é diagnosticada incidentalmente durante exames de eletrocardiograma de rotina. A FA assintomática apresenta o mesmo risco de AVE que a sintomática e, se não for diagnosticada, pode gerar riscos adicionais associados à falta de acesso a tratamentos preventivos. (4)

A FA representa um grande problema de saúde pública. Além de ser o transtorno do ritmo cardíaco mais comum, apresenta prevalência e incidência global crescente. (2) Esta arritmia permanece como uma das principais causas de AVE, insuficiência cardíaca, morte súbita e morbidade cardiovascular em todo o mundo. (5) Os custos associados ao tratamento das consequências da FA impõem um fardo econômico significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. (4)

2.2 Etiologia e fatores de risco

A FA requer um desencadeador e um substrato suscetível. O desencadeador para início e manutenção da FA parece estar relacionado a uma atividade elétrica aumentada do foco, mais comumente localizado dentro das veias pulmonares; outras fontes além das veias pulmonares podem levar a FA mais persistente. Estes focos de descarga rápida começam a atividade elétrica irregular através dos átrios, levando à condução fibrilatória. A FA é subsequentemente mantida

por um mecanismo, consistindo de fontes focais ectópicas ou reentrada local rápida, com múltiplos circuitos de reentrada variando no tempo e no espaço em um substrato vulnerável. (6)

O remodelamento elétrico e estrutural é considerado o principal mecanismo para a persistência da FA, enquanto carga inflamatória, lesão do estresse oxidativo, equilíbrio autonômico e ativação neuro-hormonal são destacados como modificadores importantes da susceptibilidade da FA. (6)

A idade avançada é um forte fator de risco para o desenvolvimento da FA. Estima-se que o risco de FA seja aumentado 2,1 vezes em homens e 2,2 vezes em mulheres por década de idade. Outros fatores de risco incluem sexo masculino, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e doenças cardiovasculares. (2)

2.3 Epidemiologia

O número estimado de indivíduos com FA na população mundial em 2010 foi de 33,5 milhões, sendo 20,9 milhões homens e 12,6 milhões mulheres. Além disso, há quase cinco milhões de novos casos de FA anualmente (7) e é projetado que o número de indivíduos afetados aumentará continuamente de forma exponencial. (8,9) A mortalidade associada à FA aumentou duas vezes em mulheres e 1,9 vezes em homens, de 1990 a 2010. (7)

Na Europa, a prevalência estimada de FA varia de 1,9%, a 2,9%. (5) Nos Estados Unidos, a prevalência foi estimada entre aproximadamente 2,7 milhões e 6,1 milhões em 2010, aumentando para 12,1 milhões em 2030. (10)

No Brasil, a prevalência de FA foi semelhante à encontrada em países desenvolvidos. Em Minas Gerais, estimou-se uma prevalência de 1,8%, sendo 2,4% em homens e 1,3% em mulheres. A prevalência aumentou com o aumento de idade. (11) Em um registro de pacientes internados com diagnóstico primário ou secundário de FA, observou-se uma média de idade de $69,1 \pm 14,1$ anos, sendo 51,2% do sexo feminino. (12)

2.4 Classificação

A classificação mais usada é a que tem como base a forma de apresentação da FA (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação clínica da fibrilação atrial. Magalhães, 2016. (1)

Tipo de FA	Características
Paroxística	É revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias de seu início
Persistente	Episódios com duração superior a 7 dias
Persistente de longa duração	Casos com duração superior a 1 ano
Permanente	Casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas
Não valvar	FA na ausência de estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia mitral prévia

2.5 Manifestações clínicas

Os sintomas da FA são variáveis e difíceis de comparar entre os pacientes. As manifestações clínicas podem variar de palpitações a edema pulmonar agudo, sendo fadiga e sintomas inespecíficos os mais comuns. Estima-se que 25 a 30% dos pacientes com arritmia sejam assintomáticos. (3,13) O estado assintomático está associado a um prognóstico semelhante ou pior em comparação com o estado sintomático. (14)

2.6 Diagnóstico

A FA pode ser diagnosticada por eletrocardiograma de superfície, eletrocardiograma intracardíaco, ou ambos. Uma arritmia com as características de FA no eletrocardiograma com duração de pelo menos 30 segundos, deve ser considerada como episódio de FA. (14)

Além destes requisitos, o diagnóstico de FA requer um eletrocardiograma ou faixa de ritmo com as seguintes características: intervalos R-R "absolutamente" irregulares (na ausência de bloqueio átrio ventricular completo); (2) nenhuma onda P distinta no eletrocardiograma de superfície; e (3) um comprimento do ciclo atrial (quando visível) que geralmente é inferior a 200 ms. (14)

2.7 Qualidade de vida

Os pacientes com FA geralmente apresentam qualidade de vida piorada em comparação com a população em geral e controles saudáveis compatíveis com idade e sexo. (15–17) Essa discrepância pode ser particularmente pronunciada entre pacientes idosos (≥ 65 anos de idade). (18)

Os principais problemas relacionados à qualidade de vida de pacientes com FA incluem os sintomas, a imprevisibilidade de início da doença, a frequência e a duração da doença, ansiedade e depressão, os eventos adversos (EAs) do tratamento (e/ou preocupações com potenciais EAs) e outras comorbidades. (2)

2.8 Abordagem terapêutica

Para a maioria dos pacientes com FA, o controle do ritmo com medicamentos antiarrítmicos é o tratamento de escolha. Entretanto, a ablação da FA pode ser mais eficaz. A II Diretriz Brasileira de FA de 2016 recomenda o tratamento invasivo da FA por meio da ablação por cateter nos cenários de controle da frequência ou do ritmo. O objetivo principal do tratamento é o isolamento das veias pulmonares. (1)

As duas tecnologias de ablação mais utilizadas para o isolamento da veia pulmonar diferem na fonte de energia e no modo de aplicação. A técnica mais usada é a ablação por radiofrequência (RF) convencional ponto a ponto, com auxílio de mapeamento eletroanatômico e/ou ecocardiografia intracardíaca, que leva à necrose celular por aquecimento. A outra técnica igualmente validada é a crioablação, que utiliza cateter balão para obter o isolamento circunferencial das veias pulmonares e leva à necrose por congelamento. (1,19)

Segundo o consenso da *Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología* de 2017, a crioablação é a alternativa mais eficiente em relação à ablação por RF para o tratamento da FA. (14) A Figura 1 apresenta as indicações para ablação no tratamento da FA sintomática.

Indicações para ablação por cateter da fibrilação atrial sintomática

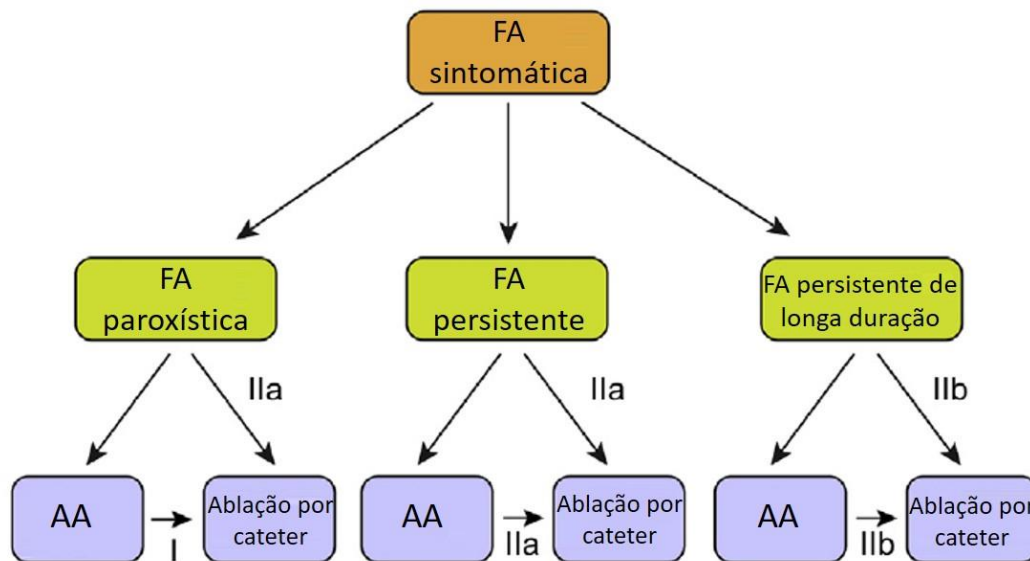


Figura 1. Indicações para ablação por cateter no tratamento da FA sintomática. Calkins, 2017.

(14)

AA: medicamento antiarrítmico. FA: fibrilação atrial. A figura apresenta a classe para cada indicação para ablação após falha de medicamentos antiarrítmico ou como terapia de primeira linha.

2.9 Necessidades médicas não atendidas

Embora a ablação por RF seja amplamente utilizada, é uma técnica relativamente complexa, demorada e altamente dependente do operador e apresenta uma longa curva de aprendizado. (20) Dessa forma, sua complexidade tem restringido o tratamento de ablação para FA para poucos centros especializados e tem limitado a disponibilidade da terapia de ablação. (19)

O isolamento agudo da veia pulmonar pode ser alcançado pela maioria dos pacientes. No entanto, os resultados clínicos são limitados por uma taxa de reconexão significativa de veias pulmonares isoladas previamente e a recuperação das veias pulmonares é um fator dominante para as recorrências da FA. O desafio em estabelecer lesões transmuralis, duradouras e contíguas pode ser relacionado a vários mecanismos. A qualidade das lesões de ablação depende de um bom contato da com a ponta do cateter. Além disso, o isolamento agudo de veias pulmonares pode ser a combinação efetiva de lesões transmuralis irreversíveis e edema reversível na junção da veia pulmonar do átrio esquerdo potencialmente resultando em atraso

na recondução elétrica das veias pulmonares. Por fim, a ablação mais agressiva pelo aumento do nível de energia, a duração da ablação, a temperatura alvo, ou a força de contato podem melhorar a taxa de isolamento duradouro das veias pulmonares, mas ao mesmo tempo podem aumentar o risco de EAs no peri e pós-procedimento. (21)

Os procedimentos de ablação por RF estão associados com altas taxas de complicações, incluindo tromboembolias, estenose das veias pulmonares, fístula átrio-esofágica, *flutter* do átrio esquerdo e derrame pericárdico. (22)

A crioablação apresenta algumas vantagens potenciais em relação à ablação por RF. A adesão do criobalão ao tecido alvo durante o congelamento fornece um contato estável entre o cateter e o tecido. As criolesões são homogêneas e fortemente demarcadas, e resultam em redução da arritmogenicidade. A preservação da integridade ultraestrutural resulta em menor incidência de formação de trombo, aneurisma e possível ruptura. O tamanho da lesão é limitado pelo aquecimento do fluxo sanguíneo e, portanto, é mais seguro de ser realizado na proximidade das artérias coronárias epicárdicas. O criomapeamento pode ser realizado para prever regiões bem sucedidas e reduzir o risco de danos ao sistema de condução átrio-ventricular. (23)

Dessa maneira, a crioablação é a alternativa mais eficiente em relação à ablação por RF para o tratamento da FA.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O cateter de criobalão é composto de um balão externo e um balão interno, onde N₂O líquido é enviado ao lúmen do balão interno e transformado em gás, esfriando os tecidos circundantes para interromper o metabolismo celular e a atividade elétrica. (24)

Como uma versão atualizada do criobalão de primeira geração (CB-1) (Arctic Front®, Medtronic), o criobalão de segunda geração (CB-2) (Arctic Front Advance®, Medtronic), foi lançado em 2012. Arctic Front Advance® foi desenhado com o objetivo de alcançar um resfriamento mais uniforme em todo o hemisfério distal do balão, usando oito tubos de injeção (Figura 2). (6)

O CB-2 está associado a maior taxa de sucesso em longo prazo, menor tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia reduzido e complicações semelhantes ao CB-1. (25,26)

O sistema Arctic Front Advance® utiliza refrigerante para congelar e ablar o tecido cardíaco em torno das veias pulmonares, em vez de criar lesões com RF ou energia aquecida com um cateter ponto a ponto. (27)

O sistema do Arctic Front Advance® inclui: (27)

- Cateter de crioablação Arctic Front Advance®, usado para isolar as veias pulmonares;
- *FlexCath Advance Steerable Sheath*, que ajuda a entregar e posicionar o criobalão no átrio esquerdo;
- Cateter de Mapeamento de Aquisição, um cateter de gravação eletrofisiológico intra-cardíaco usado para avaliar o isolamento da veia pulmonar;
- Cateter de crioablação cardíaca Freezor MAX, que é um cateter de ponto único, usado para fornecer ablações adicionais, conforme a necessidade;
- *CryoConsole*, que armazena o refrigerante e os componentes elétricos e mecânicos que comandam os cateteres durante um procedimento de crioablação.

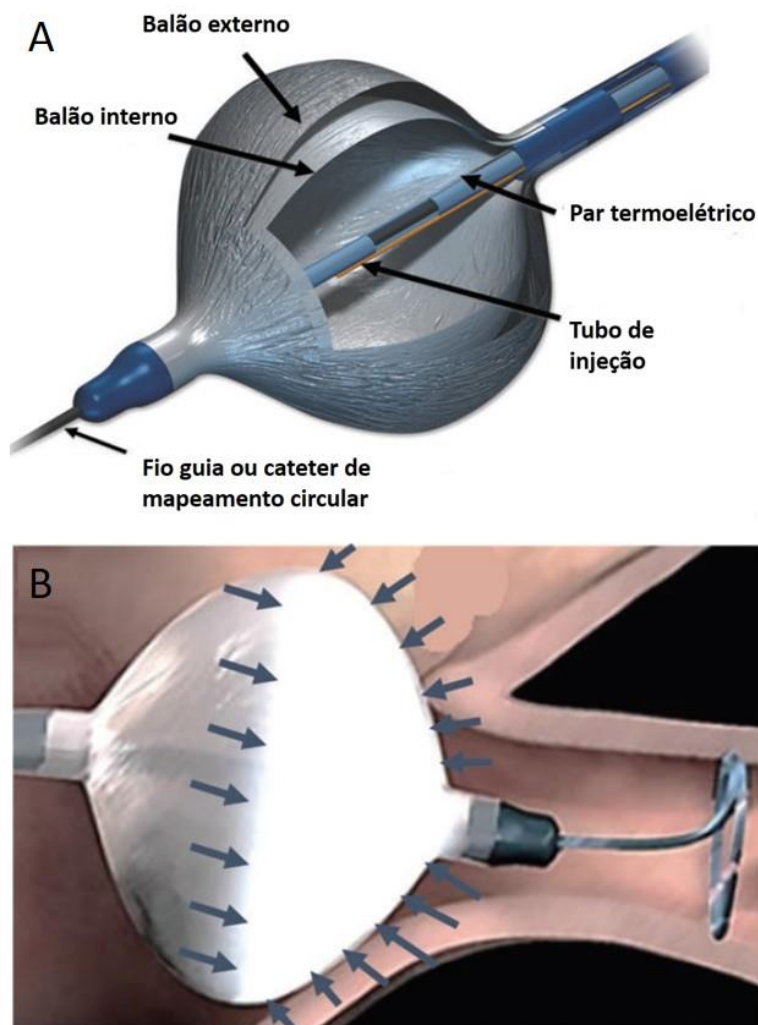


Figura 2. (A) Os componentes do balão. O refrigerante (N_2O) é enviado ao balão interno através do tubo de injeção e aspirado de volta ao console durante o processo de congelamento/descongelamento. O par termoeletrico monitora a temperatura do refrigerante vaporizado. O balão externo é mantido sob vácuo e constitui uma característica de segurança para reforçar e proteger o balão interno em caso de comprometimento acidental. O cateter de mapeamento circular (não mostrado) é implantado através do lúmen do fio guia do criobalão, pode guiar o balão na veia pulmonar e também fornece gravações de potenciais das veias pulmonares em tempo real antes, durante e após a crioablação. A seção de mapeamento distal do cateter de mapeamento é um loop circular com oito eletrodos uniformemente espaçados para mapeamento e estimulação cardíaca. Quando o balão está posicionado dentro da veia pulmonar, o corante de contraste é injetado através do lúmen do fio guia para avaliar a oclusão da veia através da fluoroscopia. (B) Criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance[®]). Georgiopoulos, 2017. (6)

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com fibrilação atrial na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração
I - Intervenção	Crioablação com criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance®)
C – Comparação	Ablação por radiofrequência
O – Desfechos	Sem restrição de desfechos
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas

Pergunta: O uso do criobalão de segunda geração na crioablação é eficaz e seguro em pacientes com FA atrial na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração quando comparado à ablação por RF?

4.1.1 Intervenção

Criobalão de segunda geração (Arctic Front Advance®).

4.1.2 População

Pacientes com FA na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração.

4.1.3 Comparação

Ablação por RF.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram o uso do criobalão de segunda geração em pacientes com FA. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2017 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. (Tabela 4).

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Comparadores	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	(Atrial Fibrillation)	(Cryosurgery)	-	-	-
PUBMED	"Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Atrial" OR "Fibrillations, Atrial" OR "Auricular Fibrillation" OR "Auricular Fibrillations" OR "Fibrillation, Auricular" OR "Fibrillations, Auricular" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Persistent" OR "Atrial Fibrillations, Persistent" OR "Fibrillation, Persistent Atrial" OR "Fibrillations, Persistent Atrial" OR "Persistent Atrial Fibrillations" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Familial" OR "Atrial Fibrillations, Familial" OR "Familial Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Familial Atrial" OR "Fibrillations, Familial Atrial" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal" OR "Atrial Fibrillations,	"Cryosurgery"[Mesh] OR "Cryosurgeries" OR "Cryoablation" OR "Cryoablations"	"Catheter Ablation"[Mesh] OR "Ablation, Catheter" OR "Catheter Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Catheter Ablation" OR "Ablation, Transvenous Catheter" OR "Catheter Ablation, Electric" OR "Electrical Catheter Ablation" OR "Catheter Ablation, Electrical" OR "Ablation, Electrical Catheter" OR "Electric Catheter Ablation" OR "Ablation, Electric Catheter" OR "Ablation, Transvenous Electric" OR "Electric Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electric Ablation" OR "Ablation, Transvenous Electrical" OR "Electrical Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electrical Ablation" OR "Catheter Ablation, Radiofrequency" OR "Radiofrequency Catheter Ablation" OR "Ablation, Radiofrequency Catheter" OR "Catheter Ablation, Percutaneous" OR "Percutaneous Catheter Ablation" OR "Ablation, Percutaneous Catheter"	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta- analysis[tiab] OR meta- analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Paroxysmal" OR
"Fibrillation, Paroxysmal
Atrial" OR "Fibrillations,
Paroxysmal Atrial" OR
"Paroxysmal Atrial
Fibrillations"

((“animals”[Mesh]) NOT
 (“humans”[Mesh]))))

LILACS

("Atrial Fibrillation" OR
"Fibrilación Atrial" OR
"Fibrilação Atrial")

("Cryosurgery" OR
"Criocirurgia" OR
"Criocirurgia")

-

-

(mh:economia OR economía OR
economics OR mh:"Custos e Análise
de Custo" OR "Costos y Análisis de
Costo" OR "Custos e Análise de
Custo" OR "Costs and Cost Analysis"
OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR
"Análise Custo-Benefício" OR
"Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-
Benefit Analysis" OR "Cost
Effectiveness" OR "Cost-Benefit
Data" OR "Costo Efectividad" OR
"Datos de Costo-Beneficio" OR
"Custo-Efetividade" OR "Dados de
Custo-Benefício" OR mh:"Controle
de Custos" OR "Controle de Custos"
OR "Control de Custos" OR "Cost
Control" OR "Cost Containment" OR
"Contenção de Custos" OR
"Contención de Custos" OR
mh:"Redução de Custos" OR
"Redução de Custos" OR "Ahorro de
Costo" OR "Cost Savings" OR
mh:"Efeitos Psicossociais da
Doença" OR "Costo de Enfermedad"
OR "Cost of Illness" OR "Burden of
Illness" OR "Burden of Disease" OR
"Burden of Diseases" OR "Disease
Costs" OR "Ônus da Doença" OR
"Carga da Doença" OR "Carga das
Doenças" OR "Fardo da Doença" OR

"Fardos Relativos à Doença" OR
 "Custos da Doença" OR "Custo da
 Doença para o Paciente" OR "Peso
 da Doença" OR mh:"Custo
 Compartilhado de Seguro" OR
 "Custo Compartilhado de Seguro"
 OR "Seguro de Costos Compartidos"
 OR "Cost Sharing" OR
 mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR
 "Deducibles y Coseguros" OR
 "Deductibles and Coinsurance" OR
 Coinsurance OR Cosseguros OR
 Coseguro OR mh:"Poupança para
 Cobertura de Despesas Médicas" OR
 "Ahorros Médicos" OR "Medical
 Savings Accounts" OR mh:"Custos
 de Cuidados de Saúde" OR "Costos
 de la Atención en Salud" OR "Health
 Care Costs" OR "Medical Care Costs"
 OR "Treatment Costs" OR "Custos
 de Cuidados Médicos" OR "Custos
 de Tratamiento" OR "Costos de la
 Atención Médica" OR "Costos del
 Tratamiento" OR mh:"Custos
 Diretos de Serviços" OR "Costos
 Directos de Servicios" OR "Direct
 Service Costs" OR mh:"Custos de
 Medicamentos" OR "Costos en
 Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos
 de Medicamentos" OR mh:"Custos
 de Saúde para o Empregador" OR
 "Costos de Salud para el Patrón" OR
 "Employer Health Costs" OR
 mh:"Custos Hospitalares" OR
 "Costos de Hospital" OR "Hospital
 Costs" OR "Custos Hospitalares" OR
 mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos

en Salud" OR "Health Expenditures"
 OR Gastos OR mh:"Gastos de
 Capital" OR "Capital Expenditures"
 OR "Gastos de Capital" OR
 mh:"valor da vida" OR "Valor de la
 Vida" OR "Value of Life" OR
 "Economic Value of Life" OR "Valor
 Econômico da Vida" OR "Avaliação
 Econômica da Vida" OR "Evaluación
 Económica de la Vida" OR "Valor
 Económico de la Vida" OR
 "Valoración Económica de la Vida"
 OR mh:"Economia da Enfermagem"
 OR "Economía de la Enfermería" OR
 "Nursing Economics" OR
 mh:Farmacoeconomia OR
 Farmacoeconomia OR "Economía
 Farmacéutica" OR "Pharmaceutical
 Economics" OR Pharmacoeconomics
 OR "Economia em Farmácia" OR
 "Economia da Farmácia" OR
 "Economia da Farmacologia" OR
 "Economia Farmacêutica" OR
 Farmacoeconomía OR
 mh:"Honorários e Preços" OR
 "Honorarios y Precios" OR "Fees and
 Charges" OR charges OR price\$ OR
 preço OR preços OR Cobros OR
 Custos OR Custo OR cargos OR
 mh:Orçamentos OR Orçamento OR
 Presupuestos OR Budgets OR
 "Budgetary Control" OR "Controle
 Orçamentário" OR "Control
 Presupuestario")

CRD

(Atrial Fibrillation)

(Cryosurgery)

-

-

-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Atrial" OR "Fibrillations, Atrial" OR "Auricular Fibrillation" OR "Auricular Fibrillations" OR "Fibrillation, Auricular" OR "Fibrillations, Auricular" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Persistent" OR "Atrial Fibrillations, Persistent" OR "Fibrillation, Persistent Atrial" OR "Fibrillations, Persistent Atrial" OR "Persistent Atrial Fibrillations" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Familial" OR "Atrial Fibrillations, Familial" OR "Familial Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Familial Atrial" OR "Fibrillations, Familial Atrial" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal" OR "Atrial Fibrillations, Paroxysmal" OR "Fibrillation, Paroxysmal Atrial" OR "Fibrillations, Paroxysmal Atrial" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillations") AND ("Cryosurgery"[Mesh] OR "Cryosurgeries" OR "Cryoablation" OR "Cryoablations" OR "Arctic Front Advance") AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "Ablation, Catheter" OR "Catheter Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Catheter Ablation" OR "Ablation, Transvenous Catheter" OR "Catheter Ablation, Electric" OR "Electrical Catheter Ablation" OR "Catheter Ablation, Electrical" OR "Ablation, Electrical Catheter" OR "Electric Catheter Ablation" OR "Ablation, Electric Catheter" OR "Ablation, Transvenous Electric" OR "Electric Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electric Ablation" OR "Ablation, Transvenous Electrical" OR "Electrical Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electrical Ablation" OR "Catheter Ablation, Radiofrequency" OR "Radiofrequency Catheter Ablation" OR "Ablation, Radiofrequency Catheter" OR "Catheter Ablation, Percutaneous" OR "Percutaneous Catheter Ablation" OR "Ablation, Percutaneous Catheter")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 344 títulos

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Atrial" OR "Fibrillations, Atrial" OR "Auricular Fibrillation" OR "Auricular Fibrillations" OR "Fibrillation, Auricular" OR "Fibrillations, Auricular" OR "Persistent Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Persistent" OR "Atrial Fibrillations, Persistent" OR "Fibrillation, Persistent Atrial" OR "Fibrillations, Persistent Atrial" OR "Persistent Atrial Fibrillations" OR "Familial Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Familial" OR "Atrial Fibrillations, Familial" OR "Familial Atrial Fibrillations" OR "Fibrillation, Familial Atrial" OR "Fibrillations, Familial Atrial" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation" OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal" OR "Atrial Fibrillations, Paroxysmal" OR "Fibrillation, Paroxysmal Atrial" OR "Fibrillations, Paroxysmal Atrial" OR "Paroxysmal Atrial Fibrillations") AND ("Cryosurgery"[Mesh] OR "Cryosurgeries" OR "Cryoablation" OR "Cryoablations" OR "Arctic Front Advance") AND ("Catheter Ablation"[Mesh] OR "Ablation, Catheter" OR "Catheter Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Catheter Ablation" OR "Ablation, Transvenous Catheter" OR "Catheter Ablation, Electric" OR "Electrical Catheter Ablation" OR "Catheter Ablation, Electrical" OR "Ablation, Electrical Catheter" OR "Electric Catheter Ablation" OR "Ablation, Electric Catheter" OR "Ablation, Transvenous Electric" OR "Electric Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electric Ablation" OR "Ablation, Transvenous Electrical" OR "Electrical Ablation, Transvenous" OR "Transvenous Electrical Ablation" OR "Catheter Ablation, Radiofrequency" OR "Radiofrequency Catheter Ablation" OR "Ablation, Radiofrequency Catheter" OR "Catheter Ablation, Percutaneous" OR

"Percutaneous Catheter Ablation" OR "Ablation, Percutaneous Catheter")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 9 títulos

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

("Atrial Fibrillation" OR "Fibrilación Atrial" OR "Fibrilação Atrial") AND ("Cryosurgery" OR "Criocirurgia" OR "Criocirurgia")

Resultado: 4 títulos

▪ BUSCA ECONÔMICA

("Atrial Fibrillation" OR "Fibrilación Atrial" OR "Fibrilação Atrial") AND ("Cryosurgery" OR "Criocirurgia" OR "Criocirurgia") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos

OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 8 títulos

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(Atrial Fibrillation) AND (Cryosurgery)

Resultados: 9 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA REVISÕES COMPLETAS DA COCHRANE**

(monuril or monurol or monural or fosfomycin trometamol or fosfomycin) and (pregnancy)

Resultados: 2 títulos

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com FA na fase paroxística, persistente ou persistente de longa duração tratados por crioablação com criobalão de segunda geração;
- Em comparação com ablação por RF, sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II e estudos sem grupo comparador.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (28), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

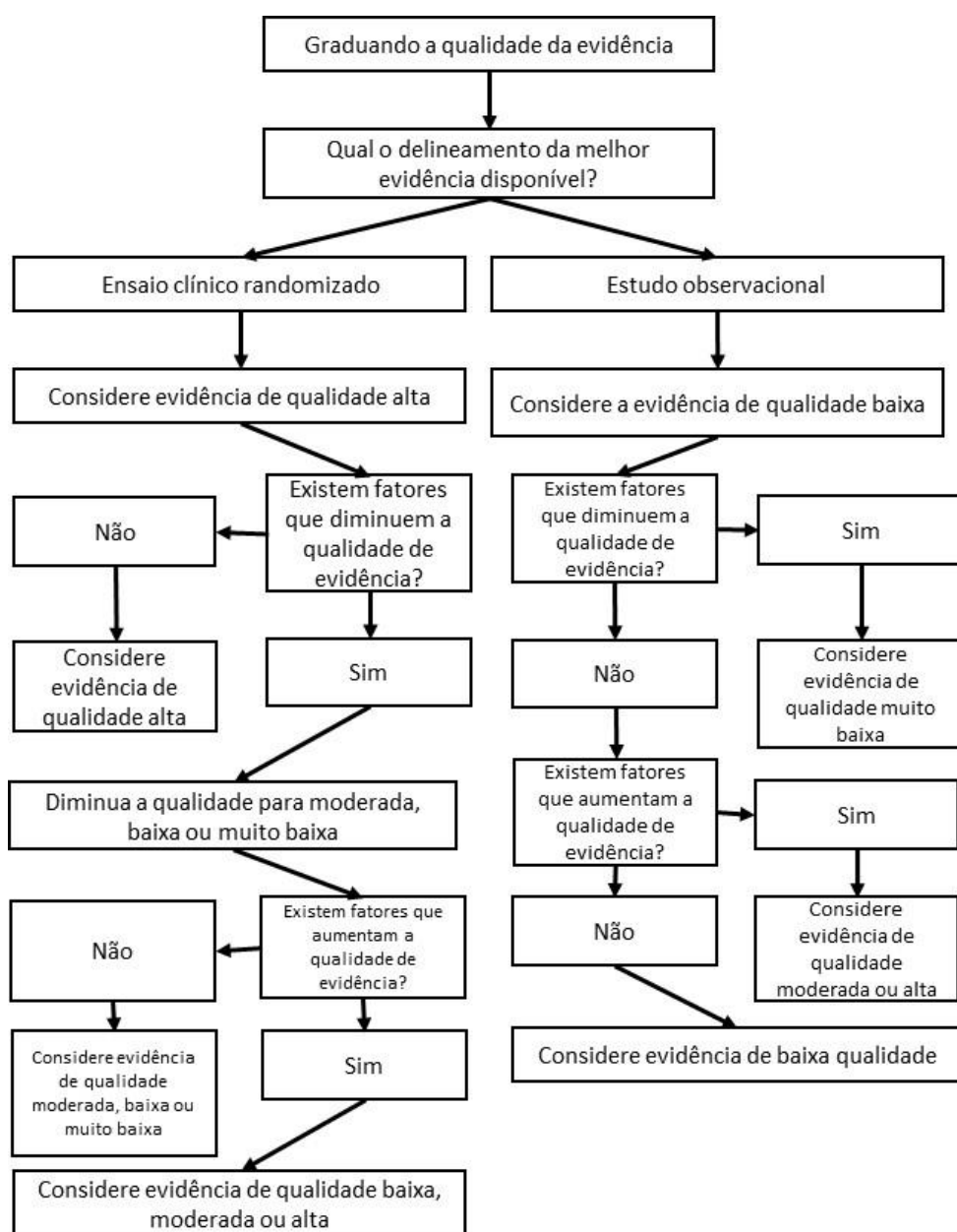


Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(28)

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 361 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 46 estudos para leitura na íntegra. Desses, 10 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 4;

Tabela 5).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2) estão demonstrados na Tabela 7. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

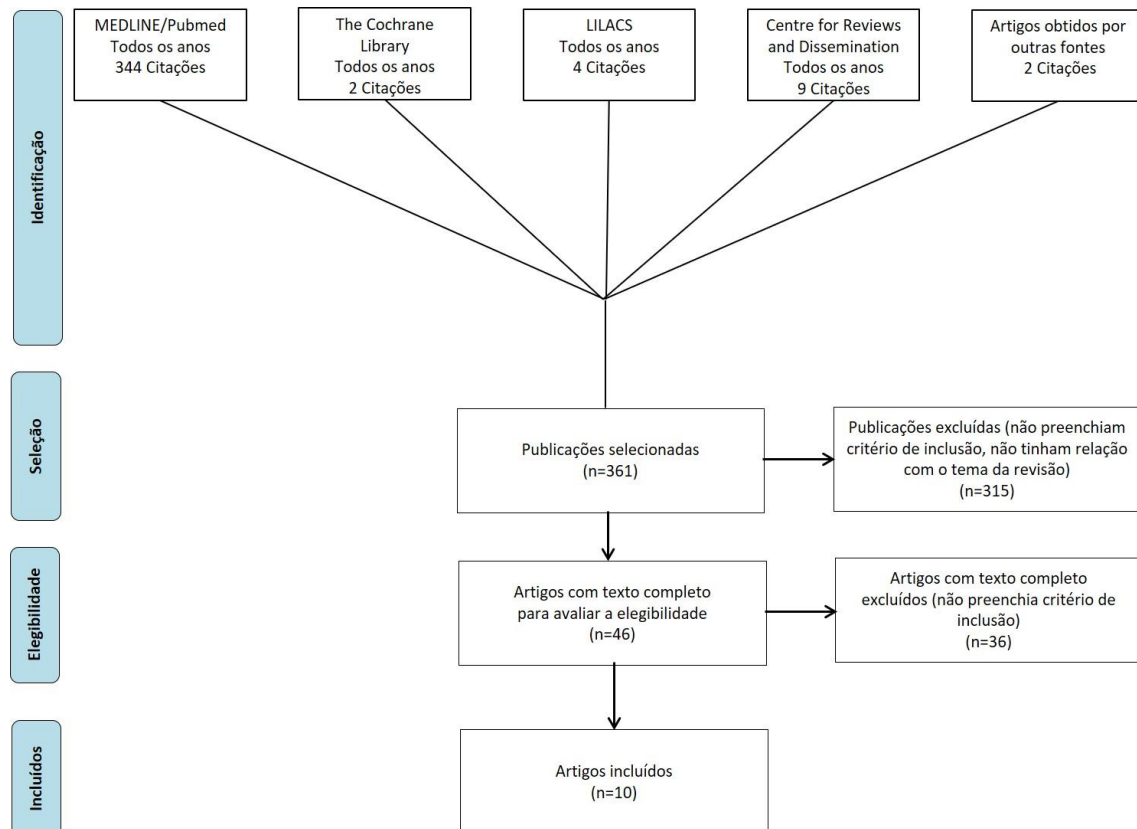


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Primeiro autor	Publicação	Ano	Referência
Revisões sistemáticas com metanálise			
Jiang	<i>J Interv Card Electrophysiol</i>	2016	(20)
Liu	<i>Pace</i>	2016	(29)
Ensaio clínico randomizado			
Kuck	<i>N Engl J Med</i>	2016	(19)
Gunawardene	<i>Europace</i>	2016	(30)
Luik	<i>BMC Cardiovascular Disorders</i>	2017	(31)
Estudos retrospectivos			
DelVille	<i>J Invasive Cardiol</i>	2014	(32)
Kardos	<i>BioMed Research International</i>	2016	(33)
Ciconte	<i>Europace</i>	2016	(34)
Aryana	<i>J Interv Card Electrophysiol</i>	2016	(35)
John	<i>Heart Rhythm Society</i>	2017	(36)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Revisões sistemáticas com metanálise

Jiang 2016 (20)

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do CB-2 em comparação com a RF para ablação no tratamento da FA paroxística.

Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed, *Cochrane Library* e Embase para estudos publicados entre 1 de janeiro de 1998 e 31 de maio de 2016. O desfecho primário incluiu a taxa de recorrência de taquiarritmia atrial, e os desfechos secundários incluíram tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia e complicações.

Foram incluídos nove estudos observacionais (37–45) (2.336 pacientes) com um período médio de acompanhamento de 8,8 a 16,8 meses. Para o desfecho primário, foi observada uma taxa de

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

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

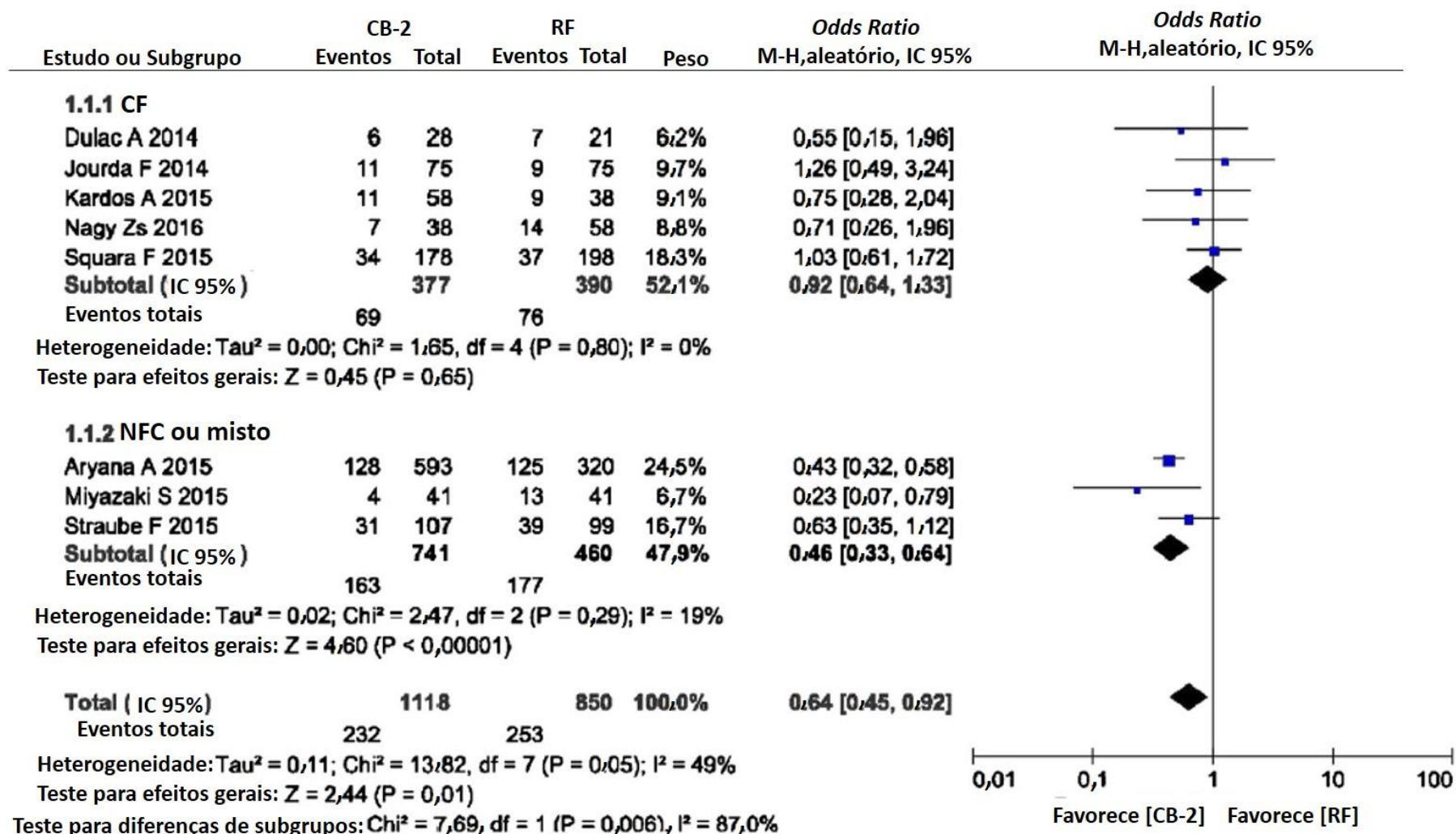


Figura 5. *Forest plots* para a taxa de recorrência de taquiarritmia atrial. Jiang, 2016. (20)

CB-2: criobalão de segunda geração; RF: radiofrequência; NFC: cateter sem força de contato, do inglês *non-contact force sensing*; CF: cateter com força de contato, do inglês *contact force sensing*; M-H: teste de Mantel-Haenszel; IC 95%: intervalo de confiança.

Para os desfechos secundários, foi observado que o grupo CB-2 apresentou uma tendência em diminuir o tempo de procedimento por uma média ponderada de -39,72 min em comparação com a ablação por RF (IC 95%: -61,36 a -18,08, $p=0,0003$). Por outro lado, o uso do CB-2 não reduziu o tempo de fluoroscopia (diferença ponderada das médias: -2,86 min, IC 95%: -7,02 a 1,30, $p = 0,18$).

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

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

Liu 2016 (29)

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança da ablação por CB e RF para o tratamento da FA.

A busca eletrônica foi realizada com as bases de dados MEDLINE, PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, *Elsevier's ScienceDirect*, e diferentes trabalhos de pesquisa de diversos periódicos internacionais. Foram considerados para inclusão estudos que apresentassem os seguintes critérios: (1) pacientes refratários ao tratamento com medicamentos antiarrítmicos que aceitaram o tratamento com ablação por cateter; (2) pacientes tratados com ablação por cateter pela primeira vez; (3) comparação entre RF e CB; (4) duração do acompanhamento após a ablação >3 meses; (5) tamanho amostral ≥ 20 ; e (6) estudos que comparassem o tempo de fluoroscopia, tempo de procedimento, tempo de ablação, tempo de entrega de energia, taxa de sucesso do isolamento da veia pulmonar, recorrência de FA e complicações da ablação por CB e RF.

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

o tempo de procedimento (diferenças médias padrão: -0,38, IC 95%: -0,67 a -0,09; $p < 0,00001$) e (diferenças médias padrão: -0,67, IC 95%: -1,15 a -0,18; $p < 0,00001$), respectivamente.

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

A análise agrupada de complicações maiores demonstrou uma redução no risco relativo de 28% no grupo CB em comparação com o grupo RF (razão de risco [RR]: (RR = 0,72, IC 95%: 0,58 a 0,90; $I^2 = 13\%$, $p = 0,27$). O CB-2 poderia reduzir significativamente a taxa de complicações sem lesão do nervo frênico (RR: 0,39; IC 95%: 0,24 a 0,64; $I^2 = 9\%$, $p = 0,36$).

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

Foi observada uma redução relativa no tempo de ablação no grupo CB-2 (diferenças médias padrão: -1,31, IC 95%: -1,49 a -1,13; $I^2 = 25\%$, $p = 0,25$). Não foi observada diferença significativa no tempo de entrega de energia no subgrupo CB-2 *versus* ablação por RF (diferenças médias padrão: -0,65, IC 95%: -1,65 a 0,35; $p < 0,00001$).

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

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

Ensaio clínico controlado

Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)

Foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, de não-inferioridade, com cegamento na avaliação do desfecho, com o objetivo de comparar a performance da crioblação *versus* ablação por RF em uma ampla população de pacientes com FA paroxística.

Foram incluídos pacientes com FA paroxística sintomática refratária ao tratamento com antiarrítmicos de classe I ou III ou beta bloqueadores. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para ablação com isolamento da veia pulmonar realizada com o uso de um criobalão (grupo criobalão) ou por RF (grupo RF). A randomização foi estratificada de acordo com o centro e a idade (≤ 65 *versus* >65 anos). Após o procedimento índice de ablação, as consultas foram agendadas em três, seis e 12 meses e a cada seis meses.

O desfecho primário de eficácia em uma análise de tempo para evento foi a primeira falha clínica documentada (recorrência de FA, ocorrência de *flutter* atrial ou taquiarritmia atrial, uso de medicamentos antiarrítmicos ou ablação repetida) após um período de 90 dias após o procedimento índice de ablação. Os desfechos secundários incluíram morte por qualquer causa, morte por arritmia, duração total do procedimento, tempo total de fluoroscopia, e primeira hospitalização por causas cardiovasculares. A margem de não inferioridade foi pré-especificada como razão de risco (RR) de 1,43. Para segurança, foi considerado o desfecho composto, que incluiu morte por qualquer causa, acidente vascular encefálico (AVE) ou isquemia transitória por qualquer causa, e EAs sérios relacionados ao tratamento.

A inscrição dos pacientes começou em janeiro de 2012 e foi completada em janeiro de 2015. Um total de 769 pacientes foram inscritos. A população por intenção de tratar (ITT) modificada incluiu 750 pacientes que foram randomizados para um grupo de tratamento (376 no grupo RF e 374 no grupo criobalão) e receberam tratamento. Desses pacientes, 352 no grupo de RF e 341 no grupo criobalão não apresentaram violação importante do protocolo e consistiram da coorte por protocolo.

Na análise por ITT modificada, após o período de 90 dias após a ablação no *baseline*, denominado “*blanking*”, o desfecho primário ocorreu em 138 e 143 pacientes no grupo criobalão e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 34,6% e 35,9%, respectivamente, *Hazard ratio* [HR]; 0,96; IC 95%: 0,76 a 1,22; $p < 0,001$ para não-inferioridade) (Figura 6 A).

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

Um teste de superioridade pré-especificado realizado para o desfecho primário de eficácia não indicou uma diferença significativa entre os grupos de tratamento ($p = 0,74$). A análise de subgrupo pré-especificada do desfecho primário não revelou interações significativas. A comparação pré-especificada do desfecho primário entre os quatro tipos de cateter não revelou heterogeneidade significativa ($p = 0,25$) (Figura 6 B).

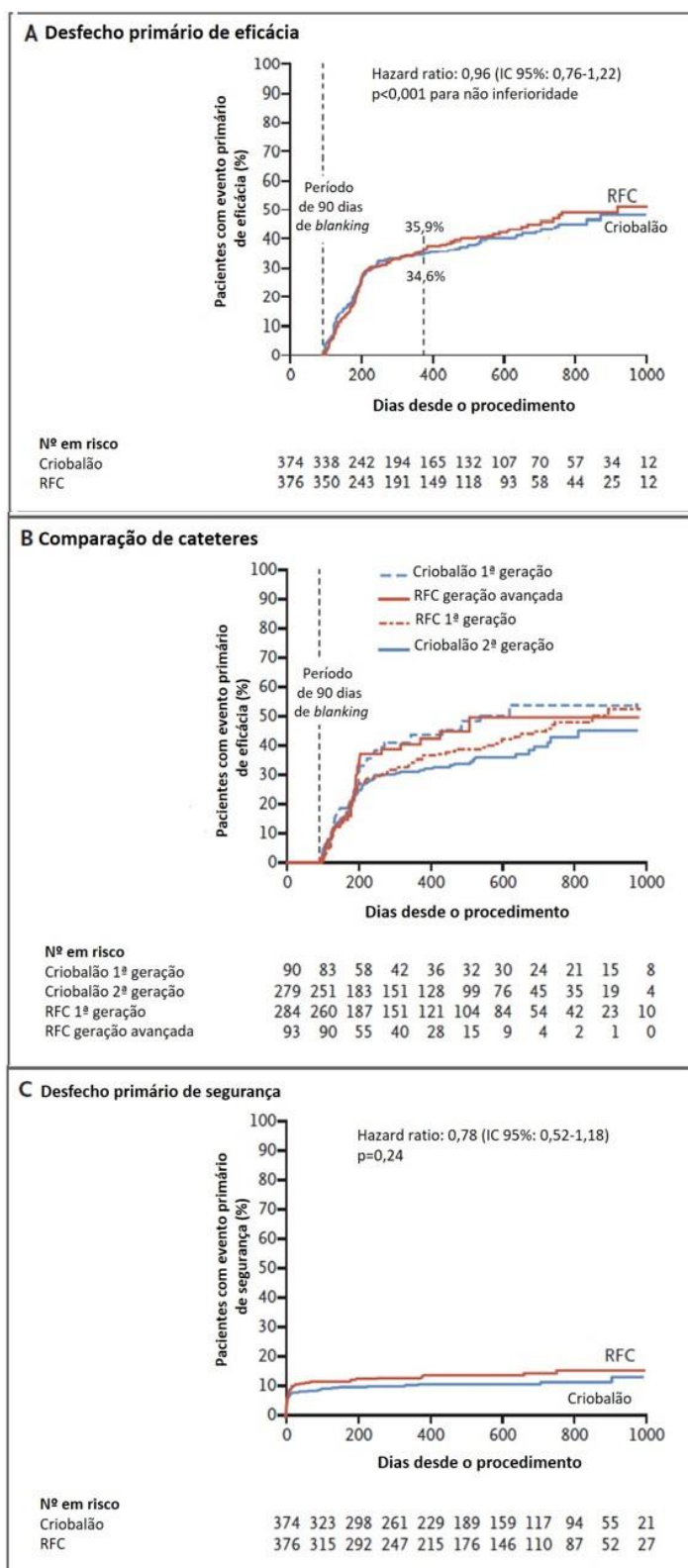


Figura 6. Sobrevida livre de eventos para o desfecho primário de eficácia e segurança na coorte por intenção de tratar modificada. Kuck, 2016. (19)

O painel A mostra a análise histórica de 90 dias do desfecho primário de eficácia. O estudo confirmou a não-inferioridade da ablação por criobalão em relação à ablação por RF. O período dos primeiros 90 dias após a ablação

no *baseline* foi denominado “*blanking*”; os eventos durante esse período não foram contados na determinação de falha clínica para o desfecho primário.

O painel B apresenta o teste de subgrupo de homogeneidade entre todas as quatro categorias de cateter; não foram observadas diferenças significativas entre os cateteres ($p=0,25$). A coorte tratada foi utilizada para esta análise. Cinco pacientes foram randomizados para o grupo criobalão, mas foram submetidos à ablação por radiofrequência; eles foram incluídos no grupo de RF de primeira geração; quatro pacientes que foram randomizados para o grupo RF e foram tratados com cateteres não estudados de RF não foram incluídos.

O painel C mostra a análise do desfecho primário de segurança. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos criobalão e RF.

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

O desfecho primário de segurança ocorreu em 40 e 51 pacientes dos grupos criobalão e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 10,2% e 12,8%, respectivamente, HR: 0,78; IC 95%, 0,52 a 1,18; $p=0,24$) (Figura 6 C). Os eventos de segurança mais comuns foram complicações no local da inserção na virilha (16 no grupo RF e 7 no grupo criobalão) e lesão no nervo frênico (10 no grupo criobalão [2,7%]). Não foram observadas fístulas átrio-esofágicas, estenoses da veia pulmonar ou mortes relacionadas ao procedimento.

EAs sérios de arritmia atrial relacionados ao tratamento ocorreram em 2,7% dos pacientes no grupo RF e em 0,8% dos pacientes no grupo criobalão ($p=0,09$). Essas novas arritmias podem ter sido causadas pelo isolamento incompleto da veia pulmonar.

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

Gunawardene 2016 (30)

Gunawardene *et al.*, 2016 (30), realizaram um estudo piloto prospectivo e randomizado com o objetivo de comparar a crioablação com CB-2 e a ablação por RF de alto padrão com a implementação da força de contato, além do desfecho de não excitabilidade da linha de ablação, em relação às recorrências precoces da FA.

A ablação foi realizada em 30 pacientes com FA paroxística no grupo CB-2 e em 30 pacientes com FA paroxística no grupo RF com estimulação bipolar na linha de ablação e ablação adicional até a excitabilidade ser realizada. O acompanhamento incluiu 48h de monitoramento hospitalar seguido de cinco dias de eletrocardiograma com Holter nos meses 1, 2, 3, 6 e 12 após a ablação para avaliar as taxas de recorrência de FA.

O desfecho avaliado no procedimento foi o isolamento completo da veia pulmonar no grupo CB-2 e a não excitabilidade da linha de ablação no grupo RF. O desfecho primário incluiu a documentação da recorrência de FA com duração de pelo menos 30 segundos.

O isolamento agudo da veia pulmonar foi alcançado em 100% dos pacientes no grupo RF *versus* 99% no grupo CB-2 ($p=1,0$). No grupo CB-2, a duração do procedimento foi menor ($98,0 \pm 21,9$ *versus* $114,3 \pm 18,7$ min, $p<0,05$), mas com maior tempo de fluoroscopia ($15,4 \pm 3,9$ *versus* $10,0 \pm 4,3$ min, $p<0,05$).

Foram observadas 10 complicações não graves (6 *versus* 4 nos grupos CB-2 e RF, respectivamente, $p=0,73$). No grupo RF, cinco pacientes tiveram recorrência precoce de FA em comparação com sete pacientes no grupo CB-2 ($p=0,67$). O tempo até a ocorrência de recorrência precoce de FA foi menor no grupo RF (um dia) em comparação com 22 dias no grupo CB-2 ($p=0,025$).

O estudo concluiu que as taxas de recorrência de FA foram semelhantes entre os grupos. No grupo RF, a recorrência de FA ocorreu mais cedo na fase inicial após a ablação em comparação com o grupo CB-2. O isolamento da veia pulmonar no grupo CB-2 foi associado com menor duração do procedimento, porém com maior tempo de fluoroscopia, ao mesmo tempo em que apresentou a mesma extensão de segurança.

Luik 2017 (31)

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

O desfecho primário foi definido como ausência de FA em combinação com ausência de complicações persistentes durante o período de seguimento 30 meses (após um período de *blanking* de três meses). As complicações persistentes foram definidas como maiores ou sintomáticas, que permaneceram seis meses após o procedimento.

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

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

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

Dos 22 procedimentos realizados com CB-2, 17 foram bem sucedidos, enquanto apenas 42 dos 120 procedimentos com CB-1 foram bem sucedidos após o primeiro procedimento. Com o CB-2, o tempo médio de procedimento foi reduzido de 170,5 min para 103,2 min, o que corresponde a uma diferença média de 67,3 min (IC 95%: 49,7-84,9 min; $p < 0,0001$). Também foi observada uma redução da duração da fluoroscopia (27,2 vs. 18,6 min; diferença média de 8,6 min; IC 95%: 3,8-13,2 min; $p = 0,0004$).

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

Estudos retrospectivos

DeVille 2014 - Estudo VALUE PVI (32)

Foi realizado um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar as variáveis relacionadas ao procedimento durante a ablação para isolamento de veia pulmonar em pacientes com FA paroxística, através de extração e avaliação retrospectiva e multicêntrica de prontuários em sete centros de cuidados cardíacos.

Em diversas medidas de procedimento, as ablações por CB e RF foram comparáveis em eficácia, incluindo: isolamento agudo da veia pulmonar >96%, tempo de internação de aproximadamente 27 horas, aproximadamente 30% de uso de adenosina após o procedimento de teste.

A crioablação demonstrou redução de 13% no tempo de uso do laboratório de eletrofisiologia (247 min com CB *versus* 283 min com RF), redução de 13% no tempo de procedimento (174 min com CB *versus* 200 min com RF) e redução de 21% no tempo de fluoroscopia (33 min com CB *versus* 42 min com RF).

O estudo concluiu que há potenciais vantagens com o uso do CB em relação à alocação de recursos hospitalares. Não foi observada diferença estatística entre os cateteres de CB e RF em relação ao sucesso do isolamento agudo da veia pulmonar durante o procedimento de ablação.

Kardos 2016 (33)

Kardos *et al.*, 2016 (33), realizaram um estudo retrospectivo, não randomizado e de centro único com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da crioablação com CB-2 com a ablação por RF por força de contato.

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

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

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

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

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

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

Ciconte 2016 (34)

Foi realizado um estudo não prospectivo, não randomizado de centro único com o objetivo de avaliar a incidência da reconexão tardia da veia pulmonar com ablação por RF por força de contato *versus* ablação por CB-2.

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

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

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

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

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

Aryana 2016 (35)

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

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

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

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

Com o CB-2, as veias pulmonares inferiores direitas ($p < 0,001$) e esquerdas comuns ($p = 0,039$) apresentaram maior chance de reconexão tardia em comparação com a veia pulmonar esquerda superior com RF ($p = 0,012$).

No entanto, na comparação das duas estratégias, a veia pulmonar comum esquerda apresentou maior probabilidade de reconexão com CB-2, enquanto todas as outras veias pulmonares, com

exceção da veia pulmonar inferior direita, demonstraram uma menor taxa de reconexão com CB-2 em comparação com RF.

Em uma análise multivariada de regressão logística, o CB-2 e o tempo de ablação da veia pulmonar emergiram como preditores significativos de isolamento da veia pulmonar durável no procedimento repetido.

Concluiu-se que a ablação por CB-2 foi associada com uma maior duração do isolamento da veia pulmonar em comparação com a ablação por RF sem força de contato.

John 2017 (36)

Foi realizado um estudo com o objetivo de determinar a incidência e as características associadas à fístula-átrio-esofágica após uso de criobalão.

Foram coletados mais de 120 mil casos de fístula átrio-esofágica registrados desde 2011 na base de dados do *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE), publicações e base de dados do fabricante. A localização da fístula átrio-esofágica foi comparada com a fístula átrio-esofágica associada à ablação por RF.

Um total de 11 casos foram identificados, sendo oito com CB-2 e três com CB-1. A média de idade foi de 60 anos, sendo 80% dos pacientes do sexo masculino.

Todos os casos de fístula átrio-esofágica para os quais a localização foi identificada estavam relacionados às veias pulmonares esquerdas. A veia pulmonar inferior esquerda estava envolvida em oito de 10 pacientes com CB em comparação com nenhum de 11 pacientes no grupo RF ($p < 0,05$). A mortalidade para fístula átrio-esofágica associada à CB foi de 64%.

Os autores concluíram que a fístula átrio-esofágica associada ao uso de criobalão ocorre raramente, com uma incidência estimada de <1 em 10 mil. Todos os casos documentados de fístula átrio-esofágica estavam relacionados à veia pulmonar inferior esquerda.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 6. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Taxa de recorrência de taquiarritmia atrial	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de procedimento	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Complicações maiores sem lesão do nervo frênico	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de fluoroscopia	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de ablação	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Reconexão da veia pulmonar	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)	Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)
País onde estudo foi realizado	-	-	Alemanha, Holanda, Suíça, Hungria, Espanha, França, Itália, República Checa, Reino Unido
Desenho	Revisão sistemática com metanálise	Revisão sistemática com metanálise	Estudo multicêntrico, randomizado, de não-inferioridade, com cegamento
População	Pacientes com FA paroxística	Pacientes com FA refratários ao tratamento com medicamento antiarrítmicos	Pacientes com FA paroxística
Intervenção e comparadores	CB-2 <i>versus</i> ablação por RF	Crioablação <i>versus</i> ablação por RF	Crioablação <i>versus</i> ablação por RF
Desfechos	<p>Primário: taxa de recorrência de taquiarritmia atrial.</p> <p>Secundários: tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia e complicações.</p>	<p>Tempo de procedimento, recorrência de FA e complicações, tempo de fluoroscopia, tempo de ablação, tempo de entrega de energia, taxa de sucesso do isolamento da veia pulmonar,</p>	<p>Primário: primeira falha clínica documentada (recorrência de FA, ocorrência de <i>flutter</i> atrial ou taquiarritmia atrial, uso de medicamentos antiarrítmicos ou ablação repetida) após um período de 90 dias após o procedimento de ablação <i>no baseline</i>.</p> <p>Secundários: morte por qualquer causa, morte por arritmia, duração total do procedimento, tempo total de fluoroscopia, e primeira hospitalização por causas cardiovasculares.</p>

Autor, data	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)	Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)
			Segurança: composto de morte por qualquer causa, AVE ou isquemia transitória por qualquer causa, e EAs sérios relacionados ao tratamento.
Resultados	<p>Desfecho primário: significativamente menor após um único procedimento no grupo CB-2 <i>versus</i> grupo RF (20,8 vs. 29,8%; OR: 0,64; IC 95%: 0,45 a 0,92; Z = 2,44; p = 0,01);</p> <p>CB-2 reduziu significativamente a incidência de taquiarritmia atrial (22,0 vs. 38,5%; OR: 0,46; IC 95%: 0,33 a 0,64; p<0,00001) <i>versus</i> cateter sem força de contato ou cateter misto. Não houve diferença significativa com CB-2 vs. cateter com força de contato (18,3 vs. 19,5%; OR 0,92; IC 95%: 0,64 a 1,33, p = 0,65).</p> <p>Secundários: grupo CB-2: tendência em diminuir o <i>tempo de procedimento</i> por uma média ponderada de -39,72 min vs. ablação por RF (IC 95%: -61,36 a -18,08, p=0,0003). Não reduziu o <i>tempo de fluoroscopia</i> (diferença ponderada das médias: -2,86 min, IC 95%: -7,02 a 1,30, p = 0,18).</p> <p><i>Taxa de complicações</i> ligeiramente maior no grupo CB-2 vs. o grupo RF (8,8</p>	<p>Tempo de procedimento: redução significativa para CB-2 (diferenças médias padrão: -0,67, IC 95%: -1,15 a -0,18; p <0,00001);</p> <p>Recorrência de FA: menor risco para CB-2 <i>versus</i> ablação por RF (OR: 0,63; IC 95%: 0,48 a 0,83; I²= 70%, p= 0,03);</p> <p>Complicações maiores sem lesão do nervo frênico: CB-2 poderia reduzir significativamente (RR: 0,39; IC 95%: 0,24 a 0,64; I²= 9%, p= 0,36);</p> <p>Tempo de fluoroscopia: menor para CB-2 (diferenças médias padrão : -0,76, IC 95%: -1,36 a -0,16; p <0,00001);</p> <p>Tempo de ablação: redução relativa para CB-2 (diferenças médias padrão : -1,31, IC 95%: -1,49 a -1,13; I²= 25%, p= 0,25);</p> <p>Tempo de entrega de energia: sem diferença significativa no grupo CB-2 vs. ablação por RF (diferenças médias padrão : -0,65, IC 95%: -1,65 a 0,35; p <0,00001).</p>	<p>Desfecho primário: <i>Análise por ITT modificada:</i> 138 e 143 pacientes no grupo CB e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 34,6% e 35,9%, respectivamente, HR: 0,96; IC 95%: 0,76 a 1,22; p <0,001 para não-inferioridade);</p> <p><i>Análise por protocolo:</i> 118 e 131 pacientes nos grupos CB e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 31,9% e 35,0%, respectivamente; HR: 0,91; IC 95% 0,71 a 1,17; p<0,001 para não-inferioridade).</p> <p>Segurança: 40 e 51 pacientes dos grupos CB e RF, respectivamente (estimativas de taxa de evento de Kaplan-Meier de 1 ano, 10,2% e 12,8%, respectivamente, HR: 0,78; IC 95%, 0,52 a 1,18; p= 0,24). Os eventos de segurança mais comuns foram complicações no local da virilha (16 no grupo RF e 7 no grupo criobalão) e lesão</p>

Autor, data	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)	Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)
	vs. 4,4%; OR: 2,01; IC: 95%: 0,91 a 4,43; Z = 1,72; p=0,08).		no nervo frênico (10 no grupo CB [2,7%]).
Limitações	Não foram encontrados ECRs para a análise e o nº total da amostra foi insuficiente. Dois estudos incluídos eram <i>abstracts</i> publicados como suplemento. Os estudos comparando tempo de procedimento e de fluoroscopia apresentaram grande heterogeneidade. Dados sobre os diversos tipos de taquiarritmias atriais não estavam disponíveis na maioria dos estudos. Estudos com diferentes desfechos e tempos de acompanhamento. Apenas três dos estudos foram definidos como tendo cirurgias experientes.	Um risco potencial em agrupar dados de diferentes estudos foi a combinação de pacientes com características clínicas diferentes. Viés de publicação não pôde ser completamente excluído. Número limitado de ECRs. A maioria dos estudos envolveu caucasianos de comunidades ocidentais, o que limita a generalização dos achados do estudo.	-
Nível de evidência/ Grau de recomendação*	2A/B	2A/B	1B/A

AVE: acidente vascular encefálico; FA: fibrilação atrial; EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; CB-2: criobalão de segunda geração; RF: radiofrequência; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; ITT: intenção de tratar.

Autor, data	Gunawardene 2016 (30)	Luik 2017 (31)	DeVilleville 2014 - Estudo VALUE PVI (32)	Kardos 2016 (33)
País onde estudo foi realizado	Alemanha	Alemanha	Estados Unidos	Hungria
Desenho	Estudo piloto prospectivo e randomizado	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, de não-inferioridade	Estudo retrospectivo	Estudo retrospectivo, não randomizado e de centro único
População	Pacientes com FA paroxística	Pacientes com FA paroxística refratária ao tratamento com medicamentos.	Pacientes com FA paroxística	Pacientes com FA paroxística refratários ao tratamento com medicamentos
Intervenção e comparadores	CB-2 (n=30) <i>versus</i> RF com estimulação bipolar na linha de ablação e ablação adicional até a excitabilidade ser realizada (n=30)	Crioablação (n=145) <i>versus</i> RF (n=147)	Crioablação <i>versus</i> ablação por RF	CB-2 (n=40) <i>versus</i> RF (n=58)
Desfechos	Primário: documentação da recorrência de FA com duração de pelo menos 30 segundos.	Primário: ausência de FA em combinação com ausência de complicações persistentes durante o período de seguimento 30 meses.	Eficácia do procedimento, uso de recursos hospitalares.	Duração do procedimento, tempo de fluoroscopia, isolamento da veia pulmonar completo, taxa de sucesso em 24 meses, reconexão, complicações.
Resultados	Isolamento agudo da veia pulmonar: RF: 100% vs. CB-2: 99% (p=1,0); Duração do procedimento: menor para CB-2 (98,0 ± 21,9 vs. 114,3 ± 18,7 min, p<0,05);	Taxa de sucesso do procedimento único: 40% dos pacientes no grupo RF e 42% no grupo CB (p<0,001 para não-inferioridade);	CB e RF foram comparáveis em eficácia: isolamento agudo da veia pulmonar >96%, tempo de internação de aproximadamente 27 horas, aproximadamente 30% de uso	Duração do procedimento: menor para CB-2 (74 ± 17 vs. 120 ± 49 minutos p <0,05); Tempo de fluoroscopia: semelhante em ambos os

Autor, data	Gunawardene 2016 (30)	Luik 2017 (31)	DelVille 2014 - Estudo VALUE PVI (32)	Kardos 2016 (33)
	<p>Tempo de fluoroscopia: maior para CB-2 ($15,4 \pm 3,9$ versus $10,0 \pm 4,3$ min, $p < 0,05$);</p> <p>Pacientes com recorrência precoce de FA: RF:5 vs. CB-2:7 ($p=0,67$).</p>	<p>Taxa de sucesso do procedimento múltiplo: 72% no grupo RF e 76% no grupo CB;</p> <p>O uso de CB-2 aparentou ser um preditor de eficácia melhorada (OR: 9,77; IC 95%: 0,30-320,56; $p = 0,20$).</p>	<p>de adenosina após o teste de procedimento;</p> <p>CB: redução de 13% no tempo de uso do laboratório de eletrofisiologia (CB: 247 min vs. RF: 283 min), redução de 13% no tempo de procedimento (CB: 174 min vs. RF: 200 min) e uma redução de 21% no tempo de fluoroscopia (CB: 33 min vs. RF: 42 min).</p>	<p>grupos (14 ± 17 vs. 16 ± 5 minutos, $p = 0,45$);</p> <p>Isolamento da veia pulmonar completo: RF: 96%; CB-2: 98%;</p> <p>Taxa de sucesso em 24 meses: comparável nos grupos RF e CB-2 (65,5% vs. 67%, resp., log rank $p = 0,54$);</p> <p>Reconexão: RF: 61%, 2,5 por paciente vs. CB-2: 35%, 1,4 por paciente ($p=0,01$);</p> <p>Complicações: RF: 1 complicação grave não-letal (tamponamento cardíaco); CB-2: 3 paralisias do nervo frênico.</p>
Limitações	<p>Pequeno tamanho amostral. Os medicamentos antiarrítmicos foram interrompidos após a ablação, não antes da ablação, de modo que os efeitos potenciais destes medicamentos não foram excluídos.</p>	<p>No início do estudo, os sistemas de força de contato ainda não estavam disponíveis. A análise é principalmente uma comparação dos dispositivos de RF de primeira geração e CB, embora com um pequeno número de procedimentos de CB-2 incluídos.</p>	<p>Este estudo não se propôs a testar uma hipótese prospectiva e nenhum ajuste foi formulado para a multiplicidade de testes. Foram avaliadas apenas medidas agudas de sucesso (isolamento de veia pulmonar no final do procedimento e ausência de EAs graves). Não foi incluída</p>	<p>Número relativamente pequeno de pacientes.</p>

Autor, data	Gunawardene 2016 (30)	Luik 2017 (31)	DeVilleville 2014 - Estudo VALUE PVI (32)	Kardos 2016 (33)
			avaliação da eficácia em longo prazo.	
Nível de evidência/ Grau de recomendação*	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

FA: fibrilação atrial; RF: radiofrequência; CB-2: criobalão de segunda geração; RF: radiofrequência; OR: *odds ratio*.

Autor, data	Cicconte 2016 (34)	Aryana 2016 (35)	John 2017 (36)
País onde estudo foi realizado	Bélgica	Estados Unidos e Bélgica	-
Desenho	Estudo não prospectivo, não randomizado e de centro único	Estudo retrospectivo não randomizado e multicêntrico	Estudo retrospectivo
População	Pacientes que tiveram que realizar novamente o procedimento de ablação por cateter devido à recorrência de taquiarritmia atrial após isolamento da veia pulmonar inicialmente alcançado com ablação para o tratamento de FA paroxística e persistente	Pacientes que tiveram que realizar novamente o procedimento de ablação por cateter para o tratamento da FA após um período de três meses de <i>blanking</i> após o procedimento inicial	Pacientes que usaram CB
Intervenção e comparadores	CB-2 (n=26) <i>versus</i> RF com cateter de força de contato (n=30)	CB-2 (n= 186/1.126) <i>versus</i> RF sem força de contato (n=174/876)	Ablação por CB <i>versus</i> ablação por RF

Autor, data	Ciconte 2016 (34)	Aryana 2016 (35)	John 2017 (36)
Desfechos	Reconexão	Incidência de <i>flutter</i> atrial/ taquiarritmia, reconexão da veia pulmonar.	Fístula átrio-esofágica
Resultados	<p>RF: 43/119 veias pulmonares (36,1%) apresentaram <i>gaps</i> de condução em 24 pacientes (1,8 por paciente);</p> <p>CB-2: 21/103 veias (20,4%) apresentaram reconexão de veias pulmonares em 18 pacientes (1,2 por paciente) (p=0,01).</p> <p>A veia pulmonar superior esquerda foi reconectada com menos frequência após a crioablação com CB-2 vs. ablação por RF (2/25 [8%] vs. 11/29 [37,9%], respectivamente; p=0,01).</p>	<p>Repetiram o procedimento em 11 ± 5 meses: CB-2: 186/1.126 (16,5%) vs. RF: 174/876 (19,9%);</p> <p>Incidência de <i>flutter</i> atrial/taquiarritmia: menor para CB-2 (19,9 vs. 32,8 %; p=0,005);</p> <p>Reconexão da veia pulmonar: menos pacientes com CB-2 (47,3 vs. 60,9%; p=0,007);</p> <p>menos veias pulmonares foram reconectadas com CB em comparação com RF (18,8 vs. 34,6 %; p <0,001).</p>	<p>Dentre os mais de 120 mil casos de fístula átrio-esofágica coletados, 11 casos foram identificados, sendo oito com CB-2 e três com CB-1;</p> <p>Todos os casos de fístula átrio-esofágica estavam relacionados às veias pulmonares esquerdas;</p> <p>A veia pulmonar inferior esquerda estava envolvida em 8/ 10 pacientes com vs. 0/11 pacientes no grupo RF (p<0,05);</p> <p>A mortalidade para fístula átrio-esofágica associada à CB foi de 64%.</p>
Limitações	Número relativamente pequeno de pacientes. Apenas pacientes com recorrência de taquiarritmia atrial após o procedimento no <i>baseline</i> foram incluídos.	Confundidores não ajustados poderiam existir e impactar os achados. A não utilização de RF com força de contato impediu suposições sobre a eficácia e segurança desta tecnologia. Como o estudo foi multicêntrico, ocorreram pequenas variações na estratégia de ablação e no tratamento peri-procedimento entre os cirurgiões e os centros. Uma vez que a alocação do tratamento não foi randomizada, não se	O pequeno número de pacientes nesta série limita o poder das conclusões. O grupo comparador é proveniente de um único centro e pode não ser aplicável à prática geral.

Autor, data	Ciconte 2016 (34)	Aryana 2016 (35)	John 2017 (36)
		pode excluir características desconhecidas que podem ter confundido qualquer braço de tratamento.	
Nível de evidência/ Grau de recomendação*	2B/B	2B/B	2B/B

FA: fibrilação atrial; CB-2: criobalão de segunda geração; RF: radiofrequência; OR: *odds ratio*.

4.6 Resultados da busca realizada (econômico)

4.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 28 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 7).

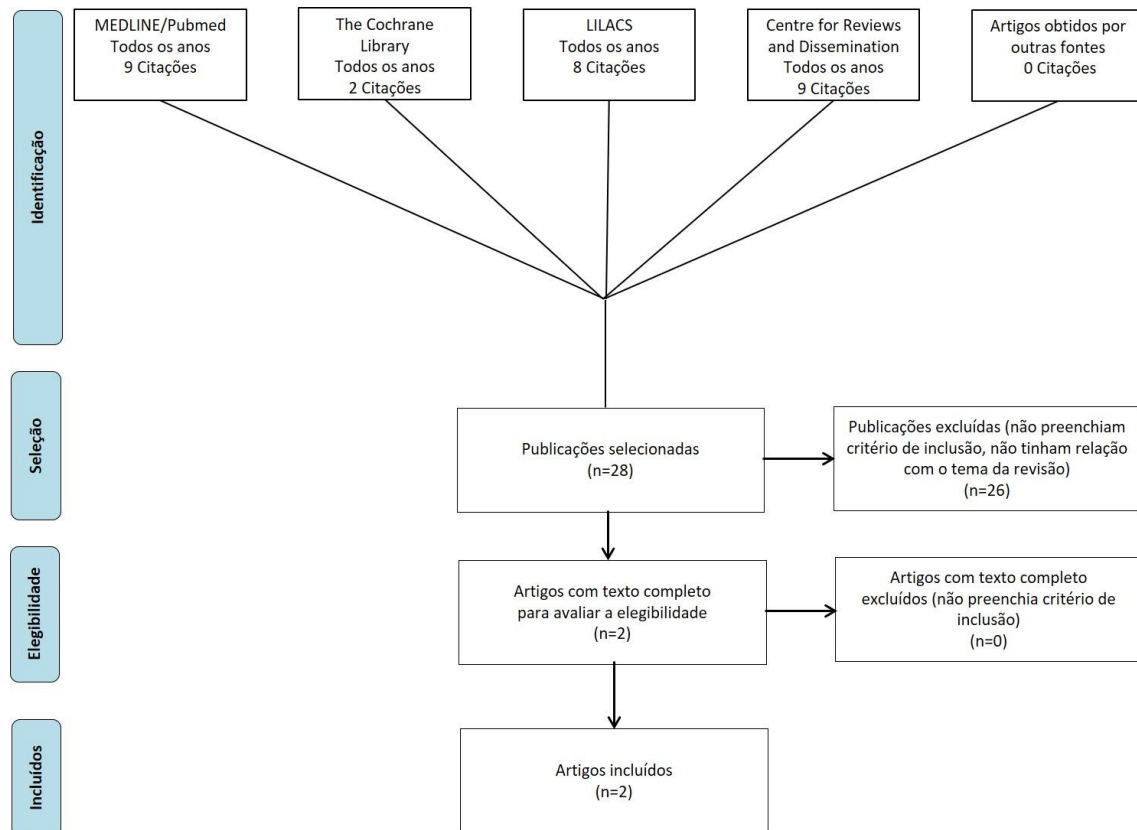


Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

4.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Hunter 2016 (46)

Foi realizado um estudo de comparação de custos com o objetivo de usar evidência de mundo real para quantificar e comparar os custos variáveis, e identificar qualquer diferença nas taxas de EAs que poderiam afetar esses custos, para o tratamento da FA com ablação por RF ou criobalão.

Foram elegíveis pacientes adultos com FA da *Premier Healthcare Database* que realizaram ablação por cateter entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014. Foram excluídos os pacientes que também realizaram ablação átrio-ventricular, substituição ou reparo de válvulas, implante cardíaco, ablação cirúrgica ou remoção cirúrgica do apêndice atrial esquerdo. Os hospitais deveriam realizar pelo menos 20 procedimentos usando cada tecnologia, com a tecnologia identificável em pelo menos 90% dos casos. O desfecho primário foi o total de custo de visita variável, ajustado segundo características do paciente e do hospital e modelado de forma separada para visitas hospitalares e ambulatoriais. Desfechos compostos de EAs também foram analisados.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram estratificados em duas coortes primárias de acordo com a tecnologia usada para a ablação (RF ou criobalão). As visitas com utilização de tecnologia dupla foram categorizadas como crioablação, uma vez que o criobalão é projetado apenas para isolamento da veia pulmonar, sugerindo que crioablação era a principal modalidade. As visitas usando apenas a tecnologia de RF incluíram ablação da veia pulmonar com e sem ablações adicionais. Para as análises de sensibilidade, a coorte de crioablação foi dividida em apenas crioablação e crioablação com RF.

Um total de 1.261 e 1.276 procedimentos de RF e crioablação, respectivamente, corresponderam aos critérios de elegibilidade. Dos 1.276 procedimentos de crioablação, 500 também incluíam ablação por RF.

Os pacientes que realizaram RF eram ligeiramente mais velhos e mais debilitados, com maior frequência de doenças cardiovasculares associadas a arritmias. Os custos ajustados para pacientes hospitalizados que realizaram crioablação foram US\$ 2.803 (30%) maiores e, os ajustados para pacientes ambulatoriais foram US\$ 2.215 (19,5%) maiores.

Os modelos de sensibilidade mostraram custos maiores em ambos subgrupos de crioablação, em comparação com a RF. As taxas de complicações do procedimento não foram significativamente diferentes entre os grupos ($p=0,4888$ pacientes internados, $p=0,5072$ pacientes ambulatoriais).

Os autores concluíram que a ablação por RF resulta em custos significativamente menores que a crioablação, apesar da população no grupo RF ter apresentado mais doenças cardiovasculares. Esta economia não pode ser atribuída à diferença nas taxas de complicação.

Kowalski 2016 (47)

Foi realizado um estudo de comparação de custos com o objetivo de avaliar o custo associado aos tempos mais curtos de procedimento de ablação na FA com base em dados do estudo VALUE PVI. (32)

Um modelo foi formulado a partir dos dados do estudo VALUE PVI. Este modelo usou uma simulação de evento discretos para traduzir os benefícios do procedimento em métricas utilizadas pelos administradores hospitalares. Um período de 1.000 dias foi simulado para determinar o impacto acumulado do tempo de procedimento no laboratório de eletrofisiologia de uma instituição considerando recursos de funcionários e hospital.

A simulação demonstrou que os procedimentos realizados com criobalão resultaram em diversos benefícios. Em relação ao impacto na eficiência do laboratório de eletrofisiologia, foi observada uma redução de 36,2% nos dias com horas extras (422 dias com RF *versus* 60 dias com CB); e menos horas extras acumuladas ao longo do período de simulação de 1.000 dias (370 horas com RF *versus* 27 horas com CB, redução de 92,7%) e um aumento de 46,7% nos dias para uso adicional do laboratório de eletrofisiologia (186 dias com RF *versus* 653 dias com CB). Entretanto, esse aumento de tempo para uso adicional do laboratório não seria suficiente para mais um procedimento de ablação para o tratamento da FA.

Os autores concluíram que a simulação de eventos discretos dos dados do estudo VALUE PVI demonstraram o potencial valor econômico positivo dos procedimentos de ablação com criobalão. Estes benefícios incluem mais dias de hora extra evitados, menos horas extras cumulativas e mais dias com o tempo para o uso adicional de recursos de laboratório de eletrofisiologia.

4.7 Outras evidências científicas

As evidências científicas encontradas durante a busca que avaliaram o uso da crioablação sem grupo comparador foram descritas separadamente nessa seção. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação e servem como comparação com outros resultados.

Ciconte 2015 (48)

Foi realizado um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia em um ano do tratamento da FA persistente com isolamento da veia pulmonar como procedimento índice usando o CB-2.

A partir de julho de 2012, pacientes que realizaram isolamento da veia pulmonar como procedimento índice para FA persistente sintomática resistente a pelo menos um medicamento antiarrítmico classe I ou classe III, foram incluídos consecutivamente na análise e acompanhados de maneira prospectiva.

Como desfecho primário, foi avaliado o desfecho de um único procedimento em um ano de acompanhamento. Os desfechos secundários incluíram potenciais preditores de recorrência de arritmia e complicações relacionadas ao procedimento. O acompanhamento consistiu de consultas ambulatoriais em 1, 2, 3 e 12 meses, durante as quais foram realizados eletrocardiograma e Holter de 24 horas. Todos os episódios documentados com mais de 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência de taquiarritmia atrial.

No total, 63 pacientes consecutivos (45 do sexo masculino, média de idade de $62,7 \pm 9,7$ anos) foram incluídos. Um total de 247 veias pulmonares foram identificadas e isoladas com sucesso, com média de congelamento de $1,7 \pm 0,4$. Os tempos de procedimento e de fluoroscopia foram de $87,1 \pm 38,2$ minutos e $14,9 \pm 6,1$ minutos, respectivamente. Entre 26 pacientes (41,3%) com FA no início do procedimento, sete (26,9%) converteram para ritmo sinusal durante a ablação.

Paralisia do nervo frênico ocorreu em quatro pacientes (6,3%). No acompanhamento de um ano, após um período de *blanking* de três meses, 38 pacientes (60,3%) apresentavam ritmo sinusal. Devido às recorrências de taquiarritmias atriais, nove pacientes foram submetidos a um segundo procedimento de ablação por RF mostrando reconexão da veia pulmonar em quatro veias pulmonares do lado direito (44,4%) e três veias pulmonares do lado esquerdo (33,3%). A análise multivariada demonstrou que a duração da FA persistente ($p=0,01$) e recorrências durante o período de *blanking* ($p=0,04$) foram preditores independentes das recorrências taquiarritmias atriais.

Os autores concluíram que, em um ano de acompanhamento, a ausência de taquiarritmias atriais após ablação como tratamento da FA persistente foi de 60% com CB-2. A paralisia do nervo frênico foi a complicação mais comum. A duração e a recorrência de FA persistente podem ser preditores da recorrência de arritmia.

Irfan 2015 (49)

Foi realizado um estudo retrospectivo de centro único com o objetivo de avaliar o uso do CB-2 em pacientes com FA refratária a medicamentos.

Foram considerados elegíveis pacientes consecutivos com FA refratária a medicamentos que realizaram isolamento da veia pulmonar com CB-2 de junho de 2012 a dezembro de 2014 em um hospital na Bélgica. O acompanhamento consistiu de consultas em 1, 3, 6 e 12 meses, durante as quais foram realizados eletrocardiograma e Holter de 24 horas. Todos os episódios documentados com mais de 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência de taquiarritmia atrial.

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

Durante uma média de acompanhamento de 12 meses, a ausência de casos de taquiarritmias atriais após um procedimento único foi alcançada em 85,8% dos pacientes com FA paroxística e em 61,3% dos pacientes com FA persistente. Foram observadas taxas de sucesso semelhantes entre as estratégias de congelamento bônus e de congelamento único (82,5 e 81,8%, respectivamente; $p=0,9$). A análise multivariada demonstrou que FA persistente ($p=0,04$) e recorrência durante o período de *blanking* ($p<0,0001$) foram preditores independentes de recorrências taquiarritmias atriais.

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

Koektuerk 2015 (50)

Foi realizado um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia em médio prazo do CB-2 em pacientes com FA persistente.

Foram incluídos 100 pacientes com FA persistente sintomática (63 ± 10 anos, 80% do sexo masculino) apesar de tratamento com um ou mais medicamentos antiarrítmicos submetidos ao isolamento de veia pulmonar com CB-2. O acompanhamento consistiu de consultas em 1, 3, 6 e 12 meses, incluindo eletrocardiograma e Holter de 24 horas. Todos os episódios documentados com mais de 30 segundos ou sintomáticos foram definidos como recorrência.

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

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

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

Straube 2016 (51)

Straube *et al.*, 2016 (51), realizaram um estudo observacional e prospectivo com o objetivo de avaliar os desfechos clínicos ≥ 12 meses após um procedimento inicial de ablação com CB-2 para isolamento das veias pulmonares, em uma grande coorte de pacientes consecutivos com FA persistente. Além disso, foram avaliados dados dos procedimentos e o perfil de segurança no período periprocedimento.

De maio de 2012 a fevereiro de 2014, um total de 173 pacientes consecutivos (29% do sexo feminino) com FA persistente realizaram crioablação com CB-2. O desfecho primário foi ausência de FA, taquiarritmia atrial ou sintomas relacionados após período de *blanking* de três meses. O desfecho secundário incluiu a ocorrência de complicações periprocedimento.

O isolamento agudo de veia pulmonar foi alcançado em 100% das veias pulmonares por meio da técnica de CB. O tempo do procedimento no átrio esquerdo foi de 112 ± 30 minutos. As complicações maiores ocorreram em 1,7% (3/173) dos pacientes, incluindo duas paralisias do

nervo frênico (1%) que foram resolvidas até a alta dos pacientes, e uma efusão pericárdica (0,6%).

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

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

Padeletti 2017 (52)

Um estudo de mundo real foi realizado com o objetivo de avaliar características clínicas, demográficas e desfechos de procedimento em uma grande coorte de pacientes submetidos à crioablação.

Um total de 903 pacientes (73% do sexo masculino, média de idade 59 ± 11) realizaram isolamento da veia pulmonar por crioablação. Foram avaliadas as correlações entre o tempo de inclusão do paciente e as características clínicas, a duração do procedimento, a taxa de sucesso agudo e as complicações do procedimento.

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

Com relação à análise do tempo de inclusão do paciente, observou-se um aumento no tratamento da FA persistente, uma redução significativa nos tempos de crioablação (procedimento, ablação e fluoroscopia: $136,0 \pm 46,5$ minutos, $28,8 \pm 19,6$ minutos e $34,3 \pm 15,4$ minutos, respectivamente), com taxa de sucesso aguda comparável e complicações intra-operatórias ao longo do tempo.

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

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

5. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Arctic Front Advance® foi aprovado pelo *Food And Drug Administration* (FDA) em 2012. (53)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o Arctic Front Advance® nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration* (Austrália): Recomenda-se o uso de Arctic Front Advance® em pacientes com FA paroxística sintomática e recorrente. Seu uso foi aprovado em outubro de 2012. (54)
- *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (Japão): O uso de Arctic Front Advance® é recomendado para o tratamento de FA paroxística sintomática e recorrente. (55)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio de uma revisão sistemática da literatura, avaliou-se o uso do CB-2 (Arctic Front Advance®) no tratamento de pacientes com FA. Foram incluídos 10 artigos completos, sendo duas revisões sistemáticas com metanálise, três estudos clínicos controlados e cinco estudos retrospectivos, além de dois estudos econômicos e cinco evidências adicionais.

A metanálise que incluiu apenas estudos com CB-2 concluiu que esta tecnologia tende a ser mais eficaz em comparação com o cateter sem força de contato e pelo menos não-inferior ao cateter com força de contato e com menor tempo de procedimento. (20) Os pacientes que realizaram crioablação com CB-2 aparentaram receber um maior benefício clínico (tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia, tempo de ablação, recorrência de FA) e menos complicações. (29)

O estudo FIRE AND ICE demonstrou que a crioablação foi não-inferior à ablação por RF em relação à eficácia no tratamento de pacientes com FA paroxística refratária ao tratamento medicamentoso. (19)

A ablação com CB-2 foi associada com uma maior duração do isolamento da veia pulmonar em comparação com a ablação por RF sem força de contato. (35) A taxa de reconexão das veias pulmonares é significativamente menor após a ablação com CB-2 em comparação com a ablação por RF com força de contato. (34) Além disso, os dados em longo prazo sugerem que a ablação por CB é não-inferior à ablação por RF, com uma grande proporção de pacientes reportando ausência de FA no acompanhamento ≥ 24 meses após o procedimento. (31,33)

Os eventos de segurança mais comuns com crioablação foram complicações no local do acesso na virilha e lesão no nervo frênico. (19) Não foram observadas diferenças significativas entre crioablação e ablação por RF em relação à segurança. (19,20) Observou-se que a fístula átrio-esofágica associada ao uso de criobalão ocorre raramente, com uma incidência menor que um caso a cada 10 mil pacientes. (36) Em um cenário de mundo real, a crioablação com CB-2 apresentou um perfil de segurança excelente, com uma taxa de sucesso satisfatória e, no geral, tempos curtos de procedimento. (52)

O uso da crioablação apresentou um valor econômico positivo em potencial, e os benefícios desta tecnologia incluem mais dias de hora extra evitados, menos horas extras cumulativas e mais dias com o tempo para o uso adicional de recursos de laboratório de eletrofisiologia. (50)

Em resumo, a crioablação com Arctic Front Advance® demonstrou ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes com FA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):44–53.
2. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16016.
3. Falk R. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1067–78.
4. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: What progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):229–39.
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
6. Georgiopoulos G, Tsiachris D, Manolis AS. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):333–42.
7. 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 Feb 25;129(8):837–47.
8. 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. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142–7.
9. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep 1;34(35):2746–51.
10. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics’2017 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 146-603 p.
11. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: Prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787–90.
12. Barcellos E, Luísa A, Salles F, Tavares LR, Lima MV. Características Clínicas e Demográficas e Perfil Terapêutico de Pacientes Hospitalizados com Fibrilação Atrial: Estudo EPIFA. *Rev SOCERJ*. 2009;22(1):9–14.
13. McCrae CA. Editorial: Symptoms in atrial fibrillation; Why keep score? *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(3):215–7.
14. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017

- HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Hear Rhythm*. 2017;14(10):e275–444.
15. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: How to assess it and how to improve it. Vol. 16, *Europace*. 2014. p. 787–96.
 16. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1303–9.
 17. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006 May;119(5):448.e1-448.e19.
 18. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013 Jan 22;7:1–20.
 19. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235–45.
 20. Jiang J, Li J, Zhong G, Jiang J. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;48(1):69–79.
 21. Reissmann B, Metzner A, Kuck K-H. Cryoballoon ablation versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(4):271–7.
 22. Defaye P, Kane A, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of pulmonary veins isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(6):789–95.
 23. Shakkottai P, Sy RW, McGuire MA. Cryoablation for Atrial Fibrillation in 2017: What Have We Learned? *Hear Lung Circ*. 2017;26(9):950–9.
 24. Xu J, Huang Y, Cai H, Qi Y, Jia N, Shen W, et al. Is cryoballoon ablation preferable to radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation? a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90323.
 25. Di Giovanni G, Wauters K, Chierchia G-B, Sieira J, Levinstein M, Conte G, et al. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Aug;25(8):834–9.
 26. Liu J, Kaufmann J, Kriatselis C, Fleck E, Gerds-Li JH. Second generation of cryoballoons can improve efficiency of cryoablation for atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):129–35.

27. Medtronic. Arctic Front Advance® System [Internet]. Available from: <http://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/us-en/newsroom/media-resources/media-kits/arctic-front-advance-cardiac-cryoablation-system/documents/arctic-front-backgrounder-10.3.16.pdf>
28. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
29. Liu X-H, Chen C-F, Gao X-F, Xu Y-Z. Safety and Efficacy of Different Catheter Ablations for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(8):883–99.
30. Gunawardene M a., Hoffmann B a., Schaeffer B, Chung D-U, Moser J, Akbulak RO, et al. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;[Epub ahead of print].
31. Luik A, Kunzmann K, Hörmann P, Schmidt K, Radzewitz A, Bramlage P, et al. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):135.
32. DeVille JB, Svinarich JT, Dan D, Wickliffe A, Kantipudi C, Lim HW, et al. Comparison of resource utilization of pulmonary vein isolation: cryoablation versus RF ablation with three-dimensional mapping in the Value PVI Study. *J Invasive Cardiol*. 2014 Jun;26(6):268–72.
33. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Two-Year Follow-Up after Contact Force Sensing Radiofrequency Catheter and Second-Generation Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Comparative Single Centre Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6495753.
34. Ciconte G, Velagic V, Mugnai G, Saitoh Y, Irfan G, Hunuk B, et al. Electrophysiological findings following pulmonary vein isolation using radiofrequency catheter guided by contact-force and second-generation cryoballoon: lessons from repeat ablation procedures. *Europace*. 2016;18(1):71–7.
35. Aryana A, Singh SM, Mugnai G, de Asmundis C, Kowalski M, Pujara DK, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(3):341–8.
36. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with

- cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Hear Rhythm*. 2017;14(2):184–9.
37. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):832–9.
 38. Dulac A, Sarrazin J, Nault I, O'Hara G, Philippon F, Molin F, et al. Comparison of pulmonary vein isolation using the first-generation arctic front cryoballoon versus the most recent arctic front advance cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):S291–S292.
 39. Jourda F, Rui Providencia EM, Bouzeman A, Hireche H, Khoueiry Z, Cardin C, et al. Contact-force guided radiofrequency vs . second- generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation — a prospective evaluation. *Europace*. 2015;17(2):225–31.
 40. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Comparison of contact force sensing radiofrequency catheter and new generation cryoballoon ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. 1 year follow up. *Europace*. 2015;17:iii98.
 41. Miyazaki S, Kuroi A, Hachiya H, Nakamura H, Taniguchi H, Ichihara N, et al. Early Recurrence After Pulmonary Vein Isolation of Paroxysmal Atrial Fibrillation With Different Ablation Technologies – Prospective Comparison of Radiofrequency vs. Second-Generation Cryoballoon Ablation –. *Circ J*. 2015;80(2):346–53.
 42. Nagy Z, Kis Z, Som Z, Földesi C, Kardos A. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: new generation cryoballoon or contact force sensing radiofrequency ablation? *Orv Hetil*. 2016;157(22):849–54.
 43. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Jourda F, Providencia R, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation : a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17(5):718–24.
 44. Straube F, Dorwarth U, Ammar-busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation : outcome of radiofrequency vs . cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18(3):368–75.
 45. Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, Verma N, Bohn M, Li Z, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:483–9.

46. Hunter TD, Palli SR, Rizzo JA. Cost comparison of radiofrequency catheter ablation versus cryoablation for atrial fibrillation in hospitals using both technologies. *J Med Econ.* 2016;19(10):959–64.
47. Kowalski M, DeVille JB, Svinarich JT, Dan D, Wickliffe A, Kantipudi C, et al. Using Discrete Event Simulation to Model the Economic Value of Shorter Procedure Times on EP Lab Efficiency in the VALUE PVI Study. *J Invasive Cardiol.* 2016 May;28(5):176–82.
48. Ciconte G, Ottaviano L, De Asmundis C, Baltogiannis G, Conte G, Sieira J, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Hear Rhythm.* 2015;12(1):60–6.
49. Irfan G, De Asmundis C, Mugnai G, Poelaert J, Verborgh C, Umbrain V, et al. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: A single-centre experience. *Europace.* 2016;18(7):987–93.
50. Koektuerk B, Yorgun H, Hengeoez O, Turan CH, Dahmen A, Yang A, et al. Cryoballoon Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015;8(5):1073–9.
51. Straube F, Hartl S, Dorwarth U, Wanklerl M, Bunz B, Ebersberger U, et al. Cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation – Large single-center experience. *J Cardiol.* 2016;68(6):492–7.
52. Padeletti L, Curnis A, Tondo C, Lunati M, Porcellini S, Verlato R, et al. Pulmonary Vein Isolation with the Cryoballoon Technique: Feasibility, Procedural Outcomes, and Adoption in the Real World: Data from One Shot Technologies TO Pulmonary Vein Isolation (1STOP) Project. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(1):46–56.
53. US Food and Drug administration (FDA). MAUDE Adverse Event Report: Medtronic cryocath IP arctic front advance cardiac cryoablation catheter percutaneous catheter intended for treatment of atrial fibrillation [Internet]. 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=2830008
54. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public summary report: Catheter, cardiac, ablation. 2012.
55. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) - Japan. Products Approved in FY 2013: New Medical Devices Approval - Arctic Front Advance Cryoablation Catheter. 2013.
56. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon JP, Halimi F, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial

- fibrillation: Is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017;19(1):48–57.
57. Pott A, Messemer M, Petscher K, Iturbe-Orbe M, Bothner C, Rottbauer W, et al. Clinical outcome of 2nd generation cryoballoon pulmonary vein isolation in patients over 75 years of age. *J Cardiol*. 2017;69(1):24–9.
 58. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation--One-year outcome data. *Hear Rhythm*. 2016;13(4):836–44.
 59. Guhl EN, Siddoway D, Adelstein E, Voigt A, Saba S, Jain SK. Efficacy of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(4):423–7.
 60. Antolič B, Pernat A, Cvijić M, Žižek D, Jan M, Šinkovec M. Radiofrequency catheter ablation versus balloon cryoablation of atrial fibrillation: markers of myocardial damage, inflammation, and thrombogenesis. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13–14):480–7.
 61. Davies AJ, Jackson N, Barlow M, Leitch J. Long Term Follow-up of Pulmonary Vein Isolation using Cryoballoon Ablation. *Heart Lung Circ*. 2016;25(3):290–5.
 62. Reddy VY, Sediva L, Petru JAN, Ph D, Skoda JAN, Chovanec M, et al. Durability of Pulmonary Vein Isolation with Cryoballoon Ablation: Results from the Sustained PV Isolation with Arctic Front Advance (SUPIR) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):493–500.
 63. Juliá J, Chierchia GB, de Asmundis C, Mugnai G, Sieira J, Ciconte G, et al. Regular atrial tachycardias following pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a retrospective comparison between the cryoballoon and conventional focal tip radiofrequency techniques. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;42(2):161–9.
 64. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1311–9.
 65. Cheng X, Hu Q, Zhou C, Liu LQ, Chen T, Liu Z, et al. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;181:297–302.
 66. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*.

2015;26(12):1307–14.

67. Andrade JG, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: Insights from the multicenter sustained treatment of paroxysmal atrial fibrillation (STOP AF) trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(1):69–75.
68. Knecht S, Sticherling C, Von Felten S, Conen D, Schaer B, Ammann P, et al. Long-term comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):645–50.
69. Pérez-Castellano N, Fernández-Cavazos R, Moreno J, Cañadas V, Conde A, González-Ferrer JJ, et al. The COR trial: A randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Hear Rhythm.* 2014;11(1):8–13.
70. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(1):1–7.
71. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the North American arctic front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1713–23.
72. Malmborg H, Lonnnerholm S, Blomstrom P, Blomstrom-Lundqvist C. Ablation of atrial fibrillation with cryoballoon or duty-cycled radiofrequency pulmonary vein ablation catheter: a randomized controlled study comparing the clinical outcome and safety; the AF-COR study. *Europace.* 2013;15(11):1567–73.
73. Mandell J, Amico F, Parekh S. Early Experience With the Cryoablation Balloon Procedure for the Treatment of Atrial Fibrillation by an Experienced Radiofrequency Catheter Ablation Center. *J Invasive* 2013;25(6):288–92.
74. Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace.* 2013;15(8):1143–9.
75. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, et al. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(3):274–9.
76. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): Comparison of pulmonary vein

- isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011;13(1):37–44.
77. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe T V, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96(17):1379–84.
 78. Luik A, Merkel M, Hoeren D, Riexinger T, Kieser M, Schmitt C. Rationale and design of the FreezeAF trial: A randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010;159(4):555–560.e1.
 79. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Müller-Burri A, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: A comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12(3):337–41.
 80. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
 81. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Providencia	2017	(56)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
2. Padeletti	2017	(52)	Estudo de braço único
3. Pott	2017	(57)	Estudo de braço único (n=40)
4. Straube	2016	(51)	Estudo de braço único
5. Schmidt	2016	(58)	Avalia apenas criobalão de primeira geração.
6. Miyazak	2016	(41)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20)
7. Straube	2016	(44)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20)
8. Guhl	2016	(59)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
9. Antolic	2016	(60)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
10. Davies	2016	(61)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
11. Irfan	2015	(49)	Estudo de braço único
12. Reddy	2015	(62)	Estudo de braço único (n=21)
13. Koektuerk	2015	(50)	Estudo de braço único
14. Juliá	2015	(63)	Incluído na metanálise de Liu 2016 (29)
15. Aryana	2015	(37)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20)
16. Squara	2015	(43)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20) e de Liu 2016 (29)
17. Wasserlauf	2015	(45)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20) e de Liu 2016 (29)
18. Luik	2015	(64)	A extensão desse estudo foi descrita na revisão (Luik, 2017 (31))
19. Cheng	2015	(65)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
20. Hunter	2015	(66)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
21. Jourda	2014	(39)	Incluído na metanálise de Jiang 2016 (20) e de Liu 2016 (29)

22. Andrade	2014	(67)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
23. Knecht	2014	(68)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
24. Pérez-Castellano	2014	(69)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
25. Xu	2014	(24)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
26. Schmidt	2014	(70)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
27. Packer	2013	(71)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
28. Malmborg	2013	(72)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
29. Mandell	2013	(73)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
30. Neumann	2013	(74)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
31. Pokushalov	2013	(75)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
32. Defaye	2011	(22)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
33. Neumann	2011	(76)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
34. Kojodjojo	2010	(77)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
35. Luik	2010	(78)	Avalia apenas criobalão de primeira geração
36. Chierchia	2010	(79)	Avalia apenas criobalão de primeira geração

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (28)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	(X) Sim	(X) Sim
A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	() Não () Sem resposta () Não aplicável	() Não () Sem resposta () Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não
Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	() Sem resposta () Não aplicável	() Sem resposta () Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não
Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	() Sem resposta () Não aplicável	() Sem resposta () Não aplicável

Parâmetros	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)
<p>4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?</p> <p>Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>
<p>5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.</p>	<p>() Sim</p> <p>(X) Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>	<p>() Sim</p> <p>(X) Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>
<p>6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?</p> <p>De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>
<p>7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>“A <i>priori</i>, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>	<p>(X) Sim</p> <p>() Não</p> <p>() Sem resposta</p> <p>() Não aplicável</p>

Parâmetros	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)
placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.		
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta
Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I^2). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).		
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).		

Parâmetros	Jiang 2016 (20)	Liu 2016 (29)
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não
As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.	() Sem resposta () Não aplicável	() Sem resposta () Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (80)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)	Gunawardene 2016 (30)	Luik 2017 (31)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	() Sim (x) Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não

Parâmetros	Kuck 2016 – Estudo FIRE AND ICE (19)	Gunawardene 2016 (30)	Luik 2017 (31)
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	RF: 376 (ITT modificada) - 352 (população por protocolo) 4 pacientes perderam o acompanhamento e 32 descontinuaram Criobalão: 374 (ITT modificada) - 341 (população por protocolo) 5 pacientes perderam o acompanhamento e 37 descontinuaram em um total de 378.	RF: 1/30 paciente perdeu o acompanhamento (2%), nenhum descontinuou. Criobalão: nenhum paciente descontinuou o tratamento ou perdeu o acompanhamento.	RF: 12 de 159 Criobalão: 11 de 156
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	() Sim (x) Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim () Não (x) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(x) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sem informações que permitam avaliação (x) Não se aplica	() Sem informações que permitam avaliação (x) Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (81)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Kardos 2016 (33)	Ciconte 2016 (34)	Aryana 2016 (35)	DeVille 2014 (32)	John 2017 (36)
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()
SELECTION OF SUBJECTS					
1.2 The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes (x) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (x) No () Can't say () Does not apply ()	Yes (x) No () Can't say () Does not apply ()	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)
1.3 The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes () No () Does not apply (x)	Yes () No () Does not apply (x)	Yes () No () Does not apply (x)	Yes () No () Does not apply (x)	Yes () No () Does not apply (x)
1.4 The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)
ASSESSMENT						
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say () No ()	Yes (x) Can't say () No ()	Yes (x) Can't say () No ()	Yes (x) Can't say () No ()	Yes (x) Can't say () No ()
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)	Yes () Can't say () No () Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes () Can't say (x) No ()	Yes () Can't say (x) No ()	Yes () Can't say (x) No ()	Yes () Can't say (x) No ()	Yes () Can't say (x) No ()
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) Can't say () No ()

	Can't say ()	Can't say ()	Can't say ()	Can't say ()	
1.1 1 Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) No () Can't Does not say () apply ()	Yes (x) No () Can't Does not say () apply ()	Yes (x) No () Can't Does not say () apply ()	Yes (x) No () Can't Does not say () apply ()	Yes (x) No () Can't say () Does not apply ()
1.1 2 Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () No () Can't Does not say () apply (x)	Yes () No () Can't Does not say () apply (x)	Yes () No () Can't Does not say () apply (x)	Yes () No () Can't Does not say () apply (x)	Yes () No () Can't say () Does not apply (x)
CONFOUNDING					
1.1 3 The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () No () Can't say (x)	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()	Yes (x) No () Can't say ()	Yes () No () Can't say (x)
STATISTICAL ANALYSIS					
1.1 4 Have confidence intervals been provided?	Yes () No (x)	Yes () No (x)	Yes (x) No ()	Yes () No (x)	Yes () No (x)
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY					

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()	Yes (x) No ()
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	A criação com criobalão de segunda geração aparenta ser um tratamento efetivo e seguro para a FA.				

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (81)

