

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Área Científica de Cardiologia**

# **SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE**

**Artigo de Revisão**

**Cláudia Sofia Oliveira Galamba**

**Trabalho realizado sob a orientação de:**

**Professor Doutor Lino Gonçalves**

**Doutora Carolina Négrier Lourenço**

**Março 2010**

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho não estaria devidamente concluído sem que nele expressasse os meus mais sinceros agradecimentos e enorme reconhecimento àqueles que de alguma forma colaboraram no decurso da sua elaboração.

Agradeço ao Professor Doutor Lino Gonçalves pela dedicação, motivação, apoio e disponibilidade na orientação deste trabalho.

À Doutora Carolina Négrier Lourenço, deixo o meu sincero agradecimento pela disponibilidade demonstrada, pelo saber transmitido, pelo incentivo sempre constante e, acima de tudo, pela amizade.

Aos meus amigos e companheiros desta longa viagem de quase seis anos, particularmente à Marta, Cátia e Catarina, deixo o meu agradecimento sentido pelo inestimável apoio, disponibilidade, amizade verdadeira e por tudo aquilo que representam para mim.

Aos meus pais e irmão, obrigado por tudo. Obrigado pelo vosso incentivo e apoio incessante, pela compreensão e, acima de tudo, pelo vosso amor. O meu apreço a todos os familiares que sempre me apoiaram.

Ao meu tio Raúl quero expressar o meu agradecimento sincero, por ter acreditado em mim e por me ter despertado, desde sempre, o interesse por esta bela e fascinante arte que é a Medicina.

Por fim um agradecimento muito especial ao meu querido Carlos. Obrigada pelo amor, carinho, compreensão e paciência demonstrada em todos os momentos ao longo desta caminhada. Obrigada por tudo...

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	1
ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS .....	3
LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
RESUMO .....	5
INTRODUÇÃO .....	9
OBJECTIVOS .....	9
DESENVOLVIMENTO .....	10
<b>1. Epidemiologia .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Resenha Histórica.....</b>	<b>12</b>
2.1 Introdução.....	12
2.2 Achados anatómicos.....	12
2.3 Evolução das teorias de pré-excitação ventricular e taquicardia.....	14
2.4 Exame electrofisiológico.....	15
2.5 Do passado ao futuro.....	15
<b>3. Fisiopatologia.....</b>	<b>16</b>
3.1 Introdução.....	16
3.2 Mecanismos de formação de vias acessórias .....	17
3.3 Tipos de vias acessórias .....	18
3.4 Propriedades electrofisiológicas das vias acessórias .....	19
<b>4. Características electrocardiográficas da Síndrome de WPW.....</b>	<b>20</b>
4.1 Padrão WPW e outros padrões electrocardiográficos .....	21
<b>5. Manifestações clínicas e arritmias .....</b>	<b>23</b>
5.1 Introdução.....	23
5.2 Taquicardia supraventricular paroxística .....	23
5.2.1 Taquicardia ortodrómica ou anterógrada .....	24
5.2.2 Taquicardia antidrómica ou retrógrada.....	25
5.3 Fibrilhação auricular .....	26
5.4 Fibrilhação ventricular .....	26
5.5 Morte súbita.....	27
5.6 Reconhecimento de WPW em pacientes com arritmia .....	27
5.7 Anomalias congénitas associadas.....	28
<b>6. Genética.....</b>	<b>29</b>

6.1	Determinantes genéticos da formação das vias acessórias.....	29
6.2	Padrões de hereditariedade.....	29
6.3	Pré-excitação isolada não sindrômica .....	29
6.4	Pré-excitação sindrômica .....	30
6.5	Conhecimentos moleculares sobre WPW e MCH .....	32
6.6	Implicações na avaliação clínica e genética dos membros familiares .....	34
6.7	Estudos genéticos futuros.....	35
<b>7.</b>	<b>Localização da via acessória.....</b>	<b>36</b>
<b>8.</b>	<b>A evolução da terapêutica.....</b>	<b>38</b>
<b>9.</b>	<b>Estratificação do risco.....</b>	<b>40</b>
9.1	Métodos não invasivos .....	40
9.2	Métodos invasivos .....	43
<b>10.</b>	<b>Terapêutica .....</b>	<b>46</b>
10.1	Ablação por catéter com radiofrequência.....	46
10.2	Crioablação.....	49
10.3	Tratamento farmacológico a longo prazo.....	49
10.4	Terapêutica da fibrilhação auricular.....	53
10.5	Tratamento da taquicardia supraventricular paroxística.....	55
10.6	Terapêutica em crianças com Síndrome de WPW .....	56
10.7	Abordagem terapêutica do paciente assintomático .....	57
<b>11.</b>	<b>Prognóstico.....</b>	<b>61</b>
CONCLUSÃO .....		62
BIBLIOGRAFIA.....		63

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1.A	Sistema de condução aurículo-ventricular normal .....	16
Figura 1.B	Síndromes de pré-excitação ventricular .....	16
Figura 2	Características electrocardiográficas da Síndrome de WPW .....	20
Figura 3	Taquicardia ortodrômica ou anterógrada.....	24
Figura 4	Taquicardia antidrômica ou retrógrada .....	25
Figura 5	Bloqueio súbito da via acessória durante o exercício.....	41
Figura 6	Pré-excitação intermitente .....	41
Figura 7	Bloqueio completo da via acessória após administração de procainamida.....	42
Tabela 1	Complicações da ablação por radiofrequência .....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AD</b>	-	Autossômica dominante
<b>AMP</b>	-	Adenosina monofosfato
<b>AMPK-</b>		Proteína cinase adenosina monofosfato activada
<b>AR</b>	-	Autossômica recessiva
<b>ATP</b>	-	Adenosina trifosfato
<b>AV</b>	-	Aurículo-ventricular
<b>bpm</b>	-	Batimentos por minuto
<b>ECG</b>	-	Electrocardiograma
<b>EEF</b>	-	Estudo electrofisiológico
<b>FA</b>	-	Fibrilhação auricular
<b>IV</b>	-	Intravenoso
<b>Kg</b>	-	Quilogramas
<b>KHz</b>	-	Quilohertz
<b>MCH</b>	-	Miocardioptia hipertrófica
<b>mA</b>	-	Miliamperes
<b>mg</b>	-	Miligramas
<b>mm</b>	-	Milímetros
<b>ms</b>	-	Milisegundos
<b>NAV</b>	-	Nódulo aurículo-ventricular
<b>NS</b>	-	Nódulo sinusal
<b>RNA</b>	-	Ácido ribonucleico
<b>RNA<sup>t</sup></b>	-	Ácido ribonucleico de transferência
<b>VA</b>	-	Via acessória
<b>WPW</b>	-	Wolff-Parkinson-White

## RESUMO

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White é considerada a forma mais comum de pré-excitação ventricular e caracteriza-se pela presença de uma via acessória de condução aurículo-ventricular. A via acessória permite a ocorrência de *bypass* ao nódulo aurículo-ventricular, o que condiciona uma activação do músculo ventricular mais precoce do que seria de esperar, se o impulso seguisse a via normal do sistema de condução cardíaco, dando assim origem ao fenómeno de pré-excitação. A sua prevalência, na população geral, é de aproximadamente 0,01 a 0,31%.

A maioria dos pacientes permanece assintomática, ao longo da sua vida, sendo que quando ocorrem sintomas estes são normalmente decorrentes de taquiarritmias, sendo as mais comuns a taquicardia supraventricular paroxística, podendo esta ser ortodrómica ou antidrómica, a fibrilhação e flutter auriculares e a fibrilhação ventricular. A incidência anual de morte súbita cardíaca varia de 0 a 0,39%, sendo o seu mecanismo mais comum a fibrilhação ventricular precipitada por fibrilhação auricular capaz de condução rápida através da via acessória. Por este motivo, os pacientes com esta Síndrome devem ser submetidos a uma estratificação do risco de morte súbita.

O padrão electrocardiográfico clássico desta Síndrome caracteriza-se por intervalo PR curto  $<0,12$  segundos, progressão lenta do segmento inicial do complexo QRS, conhecida como onda delta, complexo QRS alargado  $>0,12$  segundos e alterações secundárias de repolarização.

Relativamente à genética, verificou-se a existência de uma Síndrome de transmissão autossómica dominante, compreendendo miocardiopatia hipertrófica, Wolff-Parkinson-White e doença de condução, sendo que nesta Síndrome foi identificado um *locus* genético no cromossoma 7q3 e uma mutação *missense* no gene que codifica a subunidade reguladora  $\gamma 2$  da proteína cinase AMP activada (PRKAG2).

Apesar de existirem várias modalidades terapêuticas disponíveis para estes pacientes, nomeadamente terapêuticas farmacológicas e cirúrgicas, a ablação por catéter com radiofrequência é o tratamento de escolha para pacientes com taquiarritmias sintomáticas.

Os inúmeros desenvolvimentos alcançados, a nível diagnóstico e terapêutico, contribuem para a cura de grande maioria dos pacientes, que podem usufruir de um bom prognóstico a longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Wolff-Parkinson-White; pré-excitação; via acessória aurículo-ventricular; taquicardia supraventricular paroxística; morte súbita; ablação por catéter com radiofrequência.



## ABSTRACT

Wolff-Parkinson-White syndrome is considered the most common form of ventricular preexcitation and is characterized by the presence of an accessory atrioventricular pathway. This accessory pathway allows the bypass to the atrioventricular node, which causes an activation of the ventricular muscle earlier than expected if the impulse had traveled through the normal atrioventricular conduction system, thereby giving rise to the phenomenon of preexcitation. Its prevalence in the general population is approximately 0,01 to 0,31 %.

Most patients remain asymptomatic throughout their lives and when symptoms do occur, they are usually due to tachyarrhythmias, and the most common are paroxysmal supraventricular tachycardia, which may be orthodromic or antidromic, atrial fibrillation, atrial flutter and ventricular fibrillation. The annual incidence of sudden death ranges from 0 to 0,39%, and its most common mechanism is ventricular fibrillation precipitated by atrial fibrillation capable to conduct rapidly over the accessory pathway. For this reason, patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome should undergo a risk stratification of sudden death.

The classic electrocardiographic pattern of this Syndrome is characterized by a shortened PR interval  $<0,12$  seconds, slurred slow rising onset of QRS, known as the delta wave, a prolonged QRS complex  $>0,12$  seconds and secondary repolarization changes.

With regard to genetics, the existence of an autosomal-dominant Syndrome, was verified, which comprises hypertrophic cardiomyopathy, Wolff-Parkinson-White and conduction disease. In this Syndrome it was identified a genetic *locus* on chromosome 7q3 and a *missense* mutation in the gene that encodes the  $\gamma 2$  regulatory subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2).

Although there are several treatment modalities available for these patients, including pharmacological and surgical treatments, the radiofrequency catheter ablation is considered the treatment of choice in patients with symptomatic tachyarrhythmias.

The numerous developments achieved, at diagnosis and treatment, contribute to the healing of most patients, who can enjoy a good long-term prognosis.

**KEY-WORDS:** Wolff-Parkinson-White Syndrome; preexcitation; accessory atrioventricular pathway; paroxysmal supraventricular tachycardia; sudden death; radiofrequency catheter ablation.

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é considerada a forma mais comum de pré-excitação ventricular, sendo caracterizada pela presença de uma via acessória de condução aurículo-ventricular (AV). A via acessória permite a ocorrência de *bypass* ao nódulo aurículo-ventricular, o que condiciona uma activação do músculo ventricular que ocorre mais precocemente do que seria de esperar (pré-excitação), caso o impulso eléctrico seguisse a via normal do sistema de condução cardíaco <sup>(1,2,3)</sup>.

A prevalência da Síndrome de WPW na população geral é de aproximadamente 0,01 a 0,31%, <sup>(4-7)</sup> e apesar da maioria dos pacientes permanecer assintomática durante a sua vida, eles têm propensão a desenvolver taquiarritmias, nomeadamente taquicardia supraventricular paroxística, fibrilhação e flutter auriculares e fibrilhação ventricular <sup>(3)</sup>.

O desenvolvimento das referidas taquiarritmias pode levar ao aparecimento de sintomas incapacitantes e à morte súbita cardíaca <sup>(3)</sup>, sendo o risco da sua ocorrência de 0,5 a 4% <sup>(8)</sup>.

## **OBJECTIVOS**

Este trabalho tem por objectivo, apresentar a contínua evolução dos conhecimentos sobre a Síndrome de Wolff-Parkinson-White, com base numa revisão de artigos, de publicação recente, sobre esta Síndrome, relativamente à sua fisiopatologia, genética, epidemiologia, características clínicas e electrocardiográficas e terapêutica.

## DESENVOLVIMENTO

### 1. Epidemiologia

Ao abordar a questão da prevalência de WPW, torna-se fundamental distinguir a prevalência do padrão WPW (padrão electrocardiográfico característico em pacientes assintomáticos) da prevalência da Síndrome de WPW (padrão electrocardiográfico característico associado a arritmias) <sup>(9)</sup>.

A prevalência do padrão WPW no electrocardiograma (ECG) varia entre 0,15 a 0,25%, aumentando este valor para 0,55% nos pacientes que têm um familiar de primeiro grau afectado <sup>(9,10)</sup>.

Um estudo realizado numa população diversa de residentes em Olmsted County, Minnesota, revelou uma incidência anual de novos casos diagnosticados de pré-excitação de 0,004%, sendo que 50% destes pacientes eram assintomáticos. Nesse mesmo estudo, verificou-se que 22% dos indivíduos que manifestaram padrão WPW no ECG, tinham inicialmente um traçado negativo e que 40% desses pacientes não voltaram a manifestar pré-excitação nos ECGs subsequentes <sup>(11)</sup>. Este dado relaciona-se com o facto do padrão no ECG poder ser intermitente e poder eventualmente desaparecer definitivamente ao longo do tempo <sup>(9,10)</sup>. Esta natureza intermitente da pré-excitação verificada em alguns pacientes (6,7% no sexo masculino e 16% no sexo feminino, num estudo) pode subestimar a sua prevalência <sup>(2)</sup>.

Relativamente à Síndrome de WPW, é importante salientar que o valor exacto da sua prevalência tem variado em diferentes estudos, dependendo, em parte, da duração do seguimento clínico dos indivíduos <sup>(9)</sup>. Apesar disso, este valor estimado na população geral, varia entre 0,01 a 0,31%, aproximadamente <sup>(4-7)</sup>, sendo este frequentemente mais baixo do que o valor da prevalência do padrão WPW <sup>(2)</sup>.

Conforme referido, o padrão WPW no ECG pode desaparecer definitivamente, ao longo do tempo, sendo que a Síndrome de WPW pode sofrer uma evolução semelhante <sup>(9)</sup>.

Um estudo com um seguimento clínico de nove anos, que envolveu 113 pacientes com WPW e taquicardia nodal aurículo-ventricular de reentrada mostrou que 23% dos pacientes manifestaram perda de pré-excitação ventricular e condução anterógrada, enquanto 8% deixaram de apresentar condução retrógrada através da via acessória <sup>(12)</sup>.

A pré-excitação afecta duas vezes mais o sexo masculino <sup>(2)</sup>, sendo que esta diferença de incidência entre sexos não é verificada nas crianças <sup>(13)</sup>.

Os pacientes, no momento do diagnóstico, podem estar enquadrados num intervalo de idades bastante amplo, que pode variar desde meses até aos 80 anos de idade, ocorrendo um pico de incidência na terceira e quarta décadas de vida <sup>(2)</sup>.

No que concerne à forma familiar da Síndrome de WPW, Vidaillet *et al.* <sup>(14)</sup> observaram que a incidência da Síndrome de WPW familiar entre pacientes com vias acessórias comprovadas electrofisiologicamente foi de 3,4% e referiram uma prevalência de pré-excitação em pacientes de primeiro grau destes pacientes de 0,55%, substancialmente mais alta que a prevalência da Síndrome de WPW na população geral. Para além disso, Vidaillet *et al.* fizeram referência ao facto da forma familiar não demonstrar preponderância pelo sexo masculino, ao contrário da forma esporádica, (0,9:1 vs 1,9:1), de não apresentar associação com anomalias cardíacas estruturais e de estar relacionada com uma maior incidência de vias anómalas múltiplas <sup>(14)</sup>.

## **2. Resenha Histórica**

### **2.1 Introdução**

A Síndrome de WPW despertou ao longo dos anos o interesse de anatomistas, cirurgiões, cardiologistas e electrofisiologistas <sup>(15)</sup>. O conhecimento actual sobre esta interessante Síndrome concentra os esforços de um grande número de investigadores de variadíssimas especialidades e assenta em dois pilares fundamentais: a investigação do sistema normal de condução cardíaca e do mecanismo de arritmias por reentrada <sup>(15)</sup>.

A primeira descrição completa da Síndrome de WPW foi publicada no *American Heart Journal*, em Agosto de 1930. Louis Wolff, Sir John Parkinson e Paul Dudley White <sup>(10)</sup> descreveram 11 pacientes sem doença cardíaca estrutural, que apresentavam um intervalo P-R curto, “Bloqueio de Ramo” e taquicardia supraventricular paroxística e/ou fibrilhação auricular. Estes autores fizeram particular referência ao facto de que a atropina ou o exercício físico tendiam a normalizar o ECG, enquanto que o aumento no tónus vagal despoletava precisamente o efeito oposto. Consideraram que as arritmias seriam devidas ao “controlo nervoso associado ao coração” <sup>(16)</sup>. Wolff, Parkinson e White, no seu relatório, fizeram referência ao facto de que quer Dr. F.N. Wilson havia descrito achados idênticos em 1915 num único caso, assim como, em 1921, o Dr. A.M. Wedd. <sup>(15)</sup>. Wolff, Parkinson e White são considerados os responsáveis pela elucidação inicial desta entidade como uma Síndrome <sup>(15)</sup>.

### **2.2 Achados anatómicos**

Aquando das primeiras observações, foi descrito que as aurículas e os ventrículos estavam electricamente ligados pelo nóculo AV e pelo feixe de His, tendo sido posteriormente descritas as vias do sistema de condução, o sistema Purkinje e identificado o padrão electrocardiográfico do bloqueio de ramo. Deste modo, torna-se claro o motivo pelo qual os clínicos consideravam inicialmente a pré-excitação ventricular como sendo um fenómeno de bloqueio de ramo <sup>(15)</sup>.

Em 1893, Stanley Kent observou conexões aurículo-ventriculares laterais e considerou-as como fazendo parte das vias normais de condução AV, o que foi rejeitado por Thomas Lewis e Drs Keith e Flack, tendo sido o trabalho de His e Tawara que veio definir claramente o sistema de condução AV normal<sup>(15)</sup>.

Um trabalho posterior de Kent revelou-se interessante ao descrever uma conexão AV lateral e uma estrutura semelhante a um nódulo dentro da conexão. Embora tenha havido quem considerasse o achado de Kent como sendo a primeira descrição do trato aurículo-fascicular direito, torna-se importante referir que Kent considerava esta estrutura como fazendo parte do sistema normal de condução e por esse facto, não é considerado como sendo a primeira pessoa a descrever a via acessória extra-nodal<sup>(15)</sup>.

Wood *et al.* foram então os responsáveis pela primeira descrição de uma via acessória extra-nodal localizada à direita (1943), enquanto Ohnell descobriu a primeira via lateral esquerda em 1944<sup>(15)</sup> e introduziu, pela primeira vez, o termo pré-excitação na literatura médica<sup>(2,17)</sup>.

O trabalho desenvolvido por Mahaim também constitui uma importante contribuição, na medida em que permitiu a descrição de conexões entre o nódulo AV/feixe de His e fascículos/músculo ventricular<sup>(15)</sup>.

Lev descobriu que o feixe de Mahaim podia produzir um padrão de pré-excitação e num estudo de referência Lev e Lerner<sup>(18)</sup>, através do estudo anatómico de 33 corações fetais e neo-natais concluíram que normalmente não existe nenhuma via acessória fora do sistema de condução AV, que as estruturas que Kent considerava como nódulos eram inserções de músculo auricular e que nos corações fetais e neonatais havia uma proximidade, mas não propriamente uma comunicação entre as aurículas e os ventrículos<sup>(15)</sup>.

### **2.3 Evolução das teorias de pré-excitação ventricular e taquicardia**

Conforme referido, os primeiros clínicos viam os efeitos vagais como sendo os responsáveis pelo padrão de pré-excitação e consideravam os mecanismos vagais neuro-cardíacos a explicação para as arritmias associadas<sup>(19)</sup>.

O conceito de ritmo recíproco estava bem estabelecido e foi Mines quem postulou um ritmo recíproco envolvendo o nódulo AV e as vias acessórias<sup>(19)</sup>.

Butterworth e Poindexter desenvolveram um trabalho influente, em 1942, que demonstrou claramente que uma conexão artificial entre as aurículas e os ventrículos podia mimetizar a pré-excitação clássica, o que levou à aceitação de uma via extra-nodal como causa de pré-excitação<sup>(15)</sup>.

Segundo TN James, Holzmann e Scherf em 1952 foram os primeiros a descrever a pré-excitação como consequência de uma via acessória extra-nodal, sendo que Wolfeth e Wood chegaram a conclusões semelhantes classificando esta via como “feixe de Kent”<sup>(15)</sup>. Estes achados não foram, contudo, aceites na generalidade e levaram a uma perfusão de ideias alternativas. Por exemplo, Hunter *et al.* consideravam que a síndrome era devida a uma fusão de marca-passos, Prinzmetal (1952) atribuiu os achados à condução AV acelerada com vias em torno do nódulo<sup>(15)</sup>, enquanto Sodi-Pallares (1952) invocou o conceito de “hiperexcitabilidade do lado direito do septo” como causa para este síndrome<sup>(20)</sup>.

Pela análise detalhada e meticulosa de milhares de ECG, Pick, Langendorf e Katz descreveram, de forma notável, as variações na refractividade do nódulo versus via como um mecanismo para o início da taquicardia supraventricular paroxística. Eles elucidaram ainda a relação existente entre taquicardia supraventricular paroxística e fibrilhação auricular e distinguiram vias nodais de extra-nodais. As suas ideias influenciaram de forma marcante os estudos electrofisiológicos cardíacos subsequentes<sup>(15)</sup>.



## **2.4 Exame electrofisiológico**

Drs. Durrer e Wellens foram os primeiros a usar sistematicamente a estimulação eléctrica programada cardíaca com o objectivo de definir melhor o mecanismo das arritmias. Deve ser enfatizado que as suas observações precederam o registo de actividade no feixe de His em humanos. O grupo holandês mostrou que a taquicardia recíproca podia ser induzida por estimulação prematura a nível auricular ou ventricular, que a taquicardia podia ser ortodrómica ou antidrómica e definiu ainda a relação entre o período refractário da via acessória e a resposta ventricular durante a fibrilhação auricular. Na realidade, eles constituíram a base para a realização de estudos intra-cardíacos com o objectivo de definir a localização e a fisiologia destas vias <sup>(15)</sup>.

## **2.5 Do passado ao futuro**

A história da Síndrome de WPW, compreendendo inúmeros conhecimentos e progressivos desenvolvimentos particularmente na área da terapêutica, culminou numa situação notável que actualmente permite a cura de grande parte dos pacientes, como será abordado posteriormente no presente trabalho <sup>(10)</sup>.

É fundamental referir que a situação actual não poderia ser alcançada sem a notável perspicácia clínica dos nossos predecessores, associada a um trabalho interdisciplinar meticuloso de anatomistas, electrofisiologistas clínicos e cirurgiões cardíacos, para além de biólogos moleculares e geneticistas <sup>(15,21)</sup>.

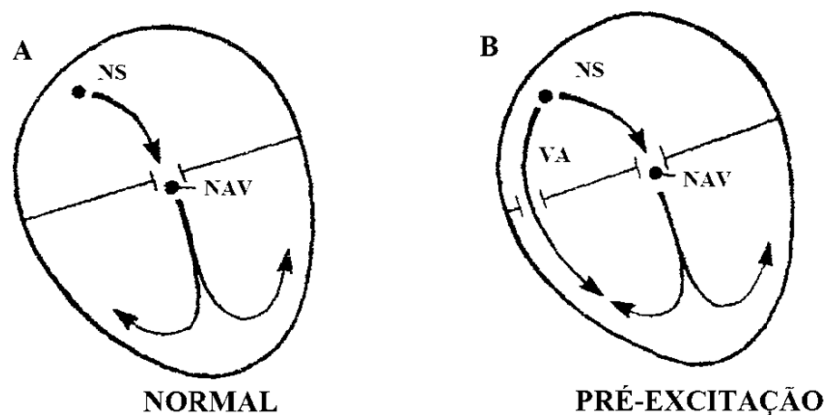
Apesar de já terem sido realizados vários estudos genéticos com importantes conclusões, as quais serão abordadas posteriormente neste trabalho, ainda persistem muitas questões em aberto. Desta forma, os próximos grandes avanços no conhecimento e terapêutica desta síndrome pertencem aos biólogos moleculares <sup>(15)</sup>.

### 3. Fisiopatologia

#### 3.1 Introdução

No sistema de condução cardíaco normal, os impulsos eléctricos originados no nódulo sinusal, localizado na aurícula direita, são transmitidos através da aurícula, alcançando o nódulo AV onde sofrem um atraso fisiológico. Após esse atraso, o impulso é conduzido através do feixe de His, ramos do feixe, rede de Purkinje e miocárdio ventricular<sup>(22,23)</sup> (Figura 1A).

Na Síndrome de WPW os impulsos fazem *bypass* em relação ao nódulo AV e sistema His-Purkinje, devido à presença de vias acessórias entre as aurículas e os ventrículos. Assim, o impulso conduzido pela via acessória activa o miocárdio ventricular, mais precocemente do que seria de esperar, caso o impulso fosse conduzido através do nódulo AV, originando assim o fenómeno de pré-excitação<sup>(22,23)</sup> (Figura 1B).



**Figura 1. A. Sistema de condução aurículo-ventricular normal.** No coração normal, os impulsos eléctricos originados no nódulo sinusal (NS), localizado na aurícula direita, são transmitidos através da aurícula, alcançando o nódulo aurículo-ventricular (NAV), onde sofrem um atraso fisiológico. Após esse atraso, o impulso é conduzido através do feixe de His, ramos do feixe, rede de Purkinje e miocárdio ventricular. **B. Síndromes de pré-excitação ventricular.** Nas síndromes de pré-excitação ventricular, como WPW, os impulsos fazem *bypass* ao nódulo aurículo-ventricular (NAV) e sistema His-Purkinje, activando o miocárdio ventricular directamente. A pré-excitação significa que o impulso auricular conduzido pela via acessória (VA) activa o miocárdio ventricular mais precocemente do que seria de esperar caso o impulso fosse conduzido através do NAV. (Adaptado de Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML<sup>(3)</sup>)

As vias acessórias normalmente são fibras de miocárdio morfológicamente normal que podem estar localizadas tanto no subendocárdio como no subepicárdio, apesar de já terem sido descritas vias acessórias de tecido de condução especializado <sup>(24,25)</sup>.

Durante a fase inicial da cardiogénese existe continuidade directa entre o miocárdio auricular e ventricular, sendo que esta continuidade é normalmente perdida <sup>(26)</sup>. A existência de defeitos ao nível do ânulo fibroso permite a continuidade aurículo-ventricular, providenciando a base anatómica para a presença de condução eléctrica anómala entre as aurículas e os ventrículos, que constitui o substrato para a pré-excitação ventricular <sup>(27)</sup>. Anatomicamente, as vias podem surgir de praticamente qualquer ponto à volta do ânulo aurículo-ventricular direito ou esquerdo, sendo, no entanto, as vias acessórias esquerdas as mais comuns <sup>(28)</sup>. Em cerca de 10% dos pacientes existem vias acessórias múltiplas <sup>(29)</sup>.

### **3.2 Mecanismos de formação de vias acessórias**

As várias síndromes de pré-excitação podem apresentar vias acessórias, o que leva à asserção de que estas vias provavelmente estão relacionadas com diversas etiologias genéticas <sup>(21)</sup>.

Estudos imunohistoquímicos em corações humanos em desenvolvimento realizados por Wessel *et al.* <sup>(30)</sup> mostraram que a formação da junção AV isolante é influenciada pela migração de tecido do sulco entre o miocárdio auricular e ventricular e fusão com coxins endocárdicos, dos quais o aparelho valvular é derivado. Deste modo, no coração normal, o miocárdio auricular e ventricular estão separados pela fusão do tecido do sulco com o tecido do coxim <sup>(30)</sup>. A fusão completa é inibida com o coxim endocárdico dorsal e esta continuidade no tecido muscular origina o nódulo AV primordial. Apesar deste processo ter início por volta da sétima semana de gestação e o sulco AV e a fusão de tecidos dos coxins estar completa por volta da décima segunda semana de gestação, observou-se que em todos os corações fetais estudados, existem bandas isoladas de cardiomiócitos, na linha de fusão, fazendo a conexão

entre o tecido muscular auricular e ventricular. Para além disso, a observação de corações neonatais revelou que estas bandas isoladas de cardiomiócitos continuam a ser observadas nestes corações normais <sup>(31)</sup>. Esta observação pode explicar porque é que a vasta maioria de casos de pré-excitação ocorre sem uma história familiar significativa <sup>(21)</sup>. Para além disso, as vias acessórias podem simplesmente representar os remanescentes desta fusão falhada dos tecidos de junção AV, sendo que neste processo a apoptose celular desempenha um papel central <sup>(21)</sup>.

Assim, as conexões persistentes na margem do nódulo AV constituem um substrato adequado para o mecanismo de reentrada e desenvolvimento de taquicardias recíprocas <sup>(21)</sup>.

### **3.3 Tipos de vias acessórias**

A Síndrome de WPW é a forma mais comum de pré-excitação ventricular <sup>(2)</sup> e envolve uma via acessória de condução, denominada feixe de Kent. Este feixe, também denominado conexão acessória aurículo-ventricular ou *bypass* AV, faz *bypass* em relação ao nódulo AV, criando assim uma conexão eléctrica directa entre as aurículas e os ventrículos <sup>(3,10)</sup>.

O padrão WPW é apenas uma forma de pré-excitação. Vários outros padrões ocorrem dependendo da anatomia da via acessória e da direcção na qual os impulsos são conduzidos <sup>(10)</sup>. As fibras de James englobam vias intra-nodais (fibras especializadas no nódulo AV) e vias aurículo-nodais (responsáveis pela conexão da aurícula ao feixe de His ou parte inferior do nódulo), resultando na síndrome Lown-Ganong-Levine ou numa condução AV nodal reforçada <sup>(10)</sup>.

As fibras de Mahaim englobam as vias aurículo-fasciculares (conexão entre a aurícula e ramo direito ou ventrículo direito próximo do ápex), as vias aurículo-ventriculares (conexão entre a aurícula e ventrículo direito perto do ânulo AV, junto ao sistema de condução), vias nodofasciculares (conexão entre nódulo AV e ventrículo) e ainda as vias fascículo-ventriculares (conexão entre sistema His-Purkinje e ventrículo) <sup>(10)</sup>.

### 3.4 Propriedades electrofisiológicas das vias acessórias

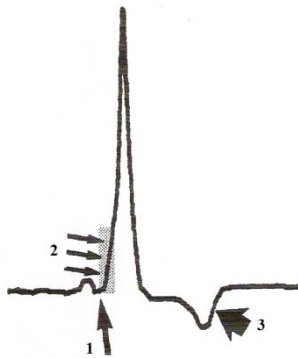
A maioria das vias acessórias apresenta propriedades electrofisiológicas diferentes das apresentadas pelas vias normais do sistema de condução aurículo-ventricular normal <sup>(32)</sup>. Na maioria dos casos, as vias acessórias são caracterizadas por condução rápida, não decremental e anterógrada/retrógrada. O facto da maioria das vias acessórias serem caracterizadas por condução não decremental, significa que não são capazes de reduzir o número de impulsos transmitidos para os ventrículos, ao contrário do nódulo AV que apenas conduz um número fixo de descargas eléctricas para os ventrículos por unidade de tempo <sup>(22)</sup>. No entanto, algumas vias podem exibir atraso progressivo na condução como resposta a uma frequência aumentada, sendo que esta condução decremental apenas pode ser observada em cerca de 7% dos pacientes com Síndrome de WPW <sup>(23)</sup>.

A descrição anterógrada/retrógrada refere-se à direcção na qual o impulso é conduzido ao longo da via acessória <sup>(22)</sup>. Enquanto que algumas vias acessórias exibem condução bidireccional, outras apenas são capazes de conduzir impulsos numa única direcção <sup>(33-35)</sup>. As vias acessórias que apenas permitem a condução na direcção retrógrada, são denominadas vias ocultas <sup>(23)</sup>, pela falta de evidência electrocardiográfica de pré-excitação em ritmo sinusal <sup>(33-35)</sup>. As vias acessórias ocultas encontram-se em 15 a 42% dos pacientes com vias acessórias, sendo que 1/3 das taquicardias AV são devidas a estas vias <sup>(2)</sup>. Este tipo de vias é mais frequentemente localizado na parede esquerda (64%) e menos frequentemente no septo (31%) e lado direito <sup>(2,23)</sup>. As vias acessórias capazes de condução anterógrada, são denominadas manifestas, pela evidência electrocardiográfica de pré-excitação e normalmente permitem a condução em ambas as direcções <sup>(23)</sup>. Noutros casos, a via conduz apenas intermitentemente, dependendo de factores como medicação cardioactiva, factores fisiológicos de *stress* com libertação de catecolaminas, desenvolvimento de isquémia coronária e envelhecimento normal <sup>(3)</sup>.

#### 4. Características electrocardiográficas da síndrome WPW

O padrão clássico electrocardiográfico da pré-excitação em ritmo sinusal é caracterizado pela fusão da condução pela via acessória com a condução através do sistema normal de condução <sup>(10)</sup>.

O padrão electrocardiográfico clássico da Síndrome de WPW apresenta as seguintes características: intervalo PR curto <0,12 segundos, progressão lenta do segmento inicial do complexo QRS, conhecida como onda delta, complexo QRS alargado >0,12 segundos, e alterações secundárias de repolarização reflectidas no segmento ST e onda T que são geralmente discordantes em relação à onda delta e complexo QRS <sup>(2,3)</sup> (Figura 2).



**Figura 2. Características electrocardiográficas da Síndrome de WPW.**

Os critérios electrocardiográficos da Síndrome de WPW encontram-se representados nesta imagem: intervalo PR curto <0,12 segundos (1), progressão lenta do segmento inicial do complexo QRS, conhecida como onda delta (2), complexo QRS alargado >0,12 segundos e alterações secundárias de repolarização reflectidas no segmento ST e onda T que são geralmente discordantes em relação à onda delta e complexo QRS (3). (Adaptado de Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML <sup>(3)</sup>)

O intervalo PR é curto, com duração inferior a 0,12 segundos, pelo facto do impulso conduzido pela via acessória não estar sujeito ao normal atraso fisiológico do nódulo AV, ocorrendo assim uma rápida condução AV através da via acessória <sup>(3,10)</sup>.

A onda delta, traduzida por uma progressão lenta do segmento inicial do complexo QRS, deve-se ao facto do miocárdio ventricular não especializado conduzir os impulsos a um ritmo mais lento. Desta forma, a sua despolarização directa causa um atraso no início da activação ventricular, havendo assim uma progressão lenta e arrastada do segmento inicial do complexo QRS <sup>(1,10)</sup>. Quanto mais rápida a condução ao longo da via acessória, maior a quantidade de miocárdio despolarizada por esta via, o que resulta numa onda delta mais proeminente ou mais larga e num maior prolongamento do complexo QRS <sup>(10)</sup>.

O complexo QRS é alargado, com duração superior a 0,12 segundos, consistindo numa fusão entre a activação ventricular precoce causada pela pré-excitação e a activação ventricular tardia resultante da transmissão através do nóculo AV e sistema de condução infra-nodal <sup>(3,10)</sup>. O resultado da fusão do complexo QRS varia com as propriedades electrofisiológicas da via acessória, influenciadas pelo tónus simpático. Desta forma, a aparência e a largura do complexo QRS dependem do balanço entre pré-excitação e excitação normal <sup>(10)</sup>.

A sequência anormal de activação gera uma sequência anormal de repolarização, resultando em anomalias do segmento ST e onda T, cujos vectores são usualmente directamente opostos aos vectores da onda delta e complexo QRS <sup>(3,10)</sup>.

A porção terminal do complexo QRS é usualmente normal, devido à normal condução através do nóculo AV e activação ventricular via sistema Purkinje <sup>(3,10)</sup>.

O grau da pré-excitação observada no ECG depende do tempo relativo de condução através do nóculo AV e vias acessórias.

Em casos de pré-excitação subtil, o aumento do tónus vagal (massagem seio carotídeo ou manobras de Valsalva) ou a administração de adenosina, aumentam a condução através da via acessória, tornando a pré-excitação mais evidente <sup>(2)</sup>.

#### **4.1 Padrão WPW e outros padrões electrocardiográficos**

É importante ter em conta que ECGs de pacientes com pré-excitação podem mimetizar outras patologias como enfarte do miocárdio, bigeminismo ventricular, ritmo idioventricular acelerado ou alternância eléctrica, importantes situações a ter em conta no diagnóstico diferencial <sup>(2)</sup>. Uma onda delta negativa pode mimetizar um padrão de enfarte do miocárdio, enquanto que, uma onda delta positiva pode mascarar a presença de um enfarte do miocárdio prévio <sup>(36)</sup>. Como exemplo, Ruskin *et al.* <sup>(37)</sup> reportaram que entre 44 pacientes com Síndrome de WPW, 70% apresentavam ECG simulando padrão de enfarte do miocárdio <sup>(37)</sup>.

Um padrão WPW intermitente pode ser confundido com contracções ventriculares prematuras frequentes. Se o padrão persistir por vários batimentos, o ritmo pode ser diagnosticado como um ritmo idioventricular acelerado. O padrão WPW é ocasionalmente observado em batimentos alternados e pode sugerir bigeminismo ventricular. Um padrão normal alternado com padrão WPW pode ocasionalmente sugerir alternância eléctrica <sup>(36)</sup>.

As pistas para um diagnóstico correcto incluem intervalo PR curto, ondas delta mais evidentes em diferentes derivações e vectores de QRS e ondas T discordantes, resultando de alterações de repolarização secundárias <sup>(36)</sup>.



## **5. Manifestações clínicas e arritmias**

### **5.1 Introdução**

Em termos clínicos, a maioria dos pacientes com pré-excitação é assintomática ao longo da sua vida, sendo que quando ocorrem sintomas estes são normalmente decorrentes de taquiarritmias <sup>(38)</sup>. De facto, apenas cerca de 50% dos pacientes com pré-excitação apresenta sintomas no momento do diagnóstico. Apesar de as palpitações serem o sintoma mais comum <sup>(11,39)</sup>, os pacientes podem também manifestar tonturas, síncope, dispneia e desconforto torácico <sup>(39,40)</sup>.

Num estudo realizado em Olmsted County, Minnesota, Munger *et al.* <sup>(11)</sup> observaram que cerca de 30% dos pacientes com pré-excitação assintomática desenvolveram sintomas ao fim de 10 anos de seguimento clínico <sup>(11)</sup>.

Torna-se aqui importante referir que nem todos os sintomas cardiovasculares em pacientes com a Síndrome de WPW são devidos à presença de vias acessórias. Assim, e tendo em conta que na ausência de arritmias a pré-excitação é assintomática, quando um paciente com a referida Síndrome apresenta dor torácica é imperativo avaliar a possível existência de doença coronária <sup>(41)</sup>.

Conforme já referido, os sintomas, quando presentes, são normalmente decorrentes de taquiarritmias. As taquiarritmias mais frequentemente verificadas na Síndrome de WPW são a taquicardia supraventricular paroxística (70%), podendo esta ser ortodrómica (90%) ou antidrómica (10%), a fibrilhação auricular (25%), o flutter auricular (<5%) e a fibrilhação ventricular (rara) <sup>(38)</sup>.

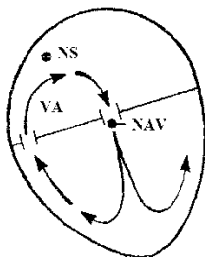
### **5.2 Taquicardia supraventricular paroxística**

A taquicardia mais frequentemente encontrada na Síndrome de WPW é a taquicardia supraventricular paroxística, também denominada taquicardia recíproca AV, com uma incidência de 70%. <sup>(38,42)</sup>. Neste tipo de taquicardias, a activação ventricular pode ocorrer quer

através do sistema normal de condução cardíaco quer através da via acessória, ocorrendo posteriormente um retorno do impulso para as aurículas, condicionando assim um circuito de reentrada <sup>(1,3)</sup>. Este circuito de reentrada pode ser classificado em 2 tipos, ortodrômico ou anterógrado se os ventrículos são activados pelo sistema normal de condução AV ou antidrômico ou retrógrado se os ventrículos são activados através da via acessória <sup>(1)</sup>.

### 5.2.1 Taquicardia ortodrômica ou anterógrada

A taquicardia ortodrômica ou anterógrada é uma taquicardia de reentrada AV e representa cerca de 90% dos casos de taquicardia supraventricular paroxística. A condução ocorre na direcção anterógrada via nóculo AV e na direcção retrógrada através da via acessória <sup>(1,3,11,40,43)</sup> (Figura 3).



TAQUICARDIA ANTERÓGRADA

#### **Figura 3. Taquicardia ortodrômica ou anterógrada.**

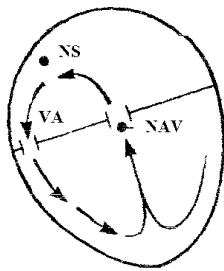
Na taquicardia ortodrômica ou anterógrada o estímulo auricular é conduzido para os ventrículos através do nóculo aurículo-ventricular (NAV), havendo um retorno do impulso para as aurículas através da via acessória (VA). (Adaptado de Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML <sup>(3)</sup>)

As características electrocardiográficas deste tipo de arritmia são complexo QRS estreito de morfologia normal, ausência de ondas delta (pelo facto dos ventrículos serem activados através do sistema de condução normal), frequências ventriculares de 160 a 220 batimentos por minuto (bpm) no adulto e 160 a 260 bpm na criança e a existência ocasional de ondas P invertidas a deformar o segmento ST, resultando de uma activação auricular retrógrada, em que a despolarização auricular ocorre depois da despolarização ventricular <sup>(1,3)</sup>.

Se a via acessória for uma via oculta, ou seja, uma via que apenas permite a condução na direcção retrógrada, esta arritmia é a única taquicardia observada <sup>(3)</sup> e o ECG em ritmo sinusal é normal, sem evidência de pré-excitação <sup>(1)</sup>.

### 5.2.2 Taquicardia antidrómica ou retrógrada

A taquicardia antidrómica ou retrógrada representa cerca de 10% dos casos de taquicardia supraventricular paroxística e caracteriza-se pela condução anterógrada através da via acessória e condução retrógrada através do nóculo AV<sup>(1,2,3)</sup> (Figura 4).



TAQUICARDIA RETRÓGRADA

#### **Figura 4. Taquicardia antidrómica ou retrógrada.**

Na taquicardia antidrómica ou retrógrada, o circuito de reentrada apresenta condução numa direcção oposta, com condução anterógrada através da via acessória (VA), ocorrendo retorno retrógrado do impulso para as aurículas, através do sistema His-Purkinje e nóculo aurículo-ventricular (NAV). (Adaptado de Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML<sup>(3)</sup>)

Atié *et al.*<sup>(39)</sup> estudaram 36 pacientes com Síndrome de WPW e taquicardia antidrómica tendo concluído que estes pacientes apresentavam uma idade mais jovem e uma maior incidência de tonturas e síncope (61 e 67% respectivamente) do que os pacientes com taquicardia ortodrómica<sup>(39)</sup>.

Os pacientes com taquicardia antidrómica apresentam um risco maior de fibrilhação ventricular, desencadeada por fibrilhação auricular com recurso a uma via acessória com período refractário curto. Isto acontece pelo facto destes pacientes apresentarem uma maior incidência de vias acessórias múltiplas (61%), sendo que, por sua vez, este factor aumenta a probabilidade da presença de uma via acessória com período refractário curto. A combinação destes dois factores leva a que os pacientes com taquicardia antidrómica estejam mais propensos a desenvolver fibrilhação ventricular<sup>(44)</sup>.

As características electrocardiográficas da taquicardia antidrómica são complexos QRS largos por activação ventricular anormal, sendo que esta taquicardia de complexos largos é quase indistinguível da taquicardia ventricular<sup>(1,3)</sup>.

### **5.3 Fibrilhação auricular**

A fibrilhação auricular (FA) ocorre em 11,5 a 39% dos pacientes com a síndrome WPW <sup>(40,43,45)</sup>.

A ocorrência da fibrilhação auricular na presença de uma via acessória de condução rápida é potencialmente fatal, porque uma rápida resposta ventricular pode desencadear fibrilhação ventricular, sendo esta sequência a causa mais comum de morte súbita <sup>(46-48)</sup>. Enquanto que, em indivíduos normais, o nódulo AV desempenha um papel importante ao retardar a condução, evitando a transmissão de frequências auriculares rápidas aos ventrículos, isto não acontece nos indivíduos com Síndrome de WPW, pelo facto da via acessória não apresentar esta capacidade de retardar a condução (condução decremental). Assim, a via acessória pode permitir a condução de frequências auriculares de cerca de 300 bpm, sujeitando o ventrículo a frequências muito rápidas, com o conseqüente aumento do risco de fibrilhação ventricular <sup>(49)</sup>.

### **5.4 Fibrilhação ventricular**

A fibrilhação ventricular ocorre devido à rápida resposta ventricular, em consequência da ocorrência de fibrilhação auricular na presença de uma via acessória de condução rápida, podendo resultar em morte súbita <sup>(46-48)</sup>.

Existem determinados factores que aumentam o risco de fibrilhação ventricular em pacientes com a Síndrome de WPW, nomeadamente história de fibrilhação auricular e taquicardia recíproca, vias acessórias múltiplas, condução rápida através da via acessória na fibrilhação auricular com intervalo R-R curto  $\leq 250$  milisegundos (ms), período refractário curto da via de condução anterógrada e história de paragem cardíaca prévia <sup>(44,49)</sup>.

## **5.5 Morte súbita**

A incidência anual de morte súbita é bastante baixa, variando de 0 a 0,39 % em vários estudos <sup>(50,51)</sup>, sendo que a maior parte dos estudos efectuados não revelou casos de morte súbita em pacientes assintomáticos <sup>(52,53)</sup>.

Um estudo <sup>(51)</sup> incluindo 162 pacientes inicialmente assintomáticos, com seguimento clínico de 5 anos, revelou que 33 dos 162 pacientes se tornaram sintomáticos, 8 dos quais com fibrilhação auricular. Dois desses 8 pacientes tiveram um episódio de fibrilhação ventricular, tendo sido reanimados com sucesso e 1 paciente teve mesmo morte súbita devido a fibrilhação ventricular. No entanto, deve ser enfatizado que estes 3 casos de episódios de morte súbita haviam sido precedidos por fibrilhação auricular sintomática <sup>(51)</sup>.

O mecanismo mais comum de morte súbita, especialmente nos jovens, é fibrilhação ventricular precipitada por fibrilhação auricular capaz de condução rápida através da via acessória <sup>(48)</sup>.

Os factores de risco para a morte súbita, actualmente aceites, no paciente com WPW são sexo masculino, período refractário anterógrado curto da via acessória, intervalo R-R curto <200 ms durante fibrilhação auricular e elevado estado adrenérgico. Os factores de risco controversos incluem vias acessórias múltiplas, localização septal da via acessória, idade, taquicardia AV por reentrada e digitálicos <sup>(54)</sup>.

## **5.6 Reconhecimento de WPW em pacientes com arritmia**

Quando o paciente apresenta arritmia, o diagnóstico da Síndrome de WPW pode não ser aparente devido à presença de ritmo não sinusal no ECG, não sendo possível observar os critérios electrocardiográficos *standard* do WPW. Assim, existem outras características sugestivas de diagnóstico de WPW <sup>(3)</sup>.

Caso o paciente apresente um ritmo regular, a existência de uma resposta ventricular rápida (>220 bpm no adulto e >240-260 bpm na criança) ou uma taquicardia de complexo

QRS largo, particularmente no jovem com menos de 25 anos de idade, deve sugerir a Síndrome de WPW<sup>(3)</sup>.

Se o paciente apresentar um ritmo irregular, a presença de um complexo QRS alargado, taquicardia de complexos QRS largos com resposta ventricular rápida (> 180 bpm), morfologia do complexo QRS variável de batimento para batimento, morfologia bizarra do complexo QRS ou onda delta, devem sugerir o diagnóstico de WPW<sup>(3)</sup>.

Para além disso, pacientes que apresentem uma taquicardia de complexos QRS estreitos com ritmo regular, com uma rápida resposta ventricular (>220 bpm no adulto e > 240-260 bpm na criança) ou pacientes com frequências ventriculares muito altas no estabelecimento de uma taquiarritmia devem ser considerados como possíveis doentes com WPW<sup>(3)</sup>.

### **5.7 Anomalias congénitas associadas**

Apesar da maior parte dos pacientes com Síndrome de WPW não apresentar doença cardíaca congénita concomitante<sup>(55)</sup>, estima-se que 7 a 20% dos pacientes com Síndrome de WPW apresentem outras anomalias congénitas acompanhantes<sup>(2)</sup>. A anomalia congénita mais frequentemente observada nos pacientes com Síndrome de WPW é a anomalia de Ebstein<sup>(2)</sup>, sendo que cerca de 10% dos pacientes com anomalia de Ebstein têm Síndrome de WPW<sup>(17,55)</sup>.

No entanto, outras condições têm sido associadas a esta Síndrome, nomeadamente miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, prolapso da válvula mitral, defeitos nos septos auricular e ventricular, transposição dos grandes vasos, coarctação da aorta, dextrocardia, divertículos do seio coronário, aneurismas auriculares, rabdomiomas cardíacos (como nos pacientes com esclerose tuberosa), síndrome de Marfan, ataxia de Friedrich e neuropatia óptica hereditária de Leber<sup>(2)</sup>.

## **6. Genética**

### **6.1 Determinantes genéticos da formação das vias acessórias**

A principal questão subjacente à temática da genética, não é se a síndrome é uma doença genética, mas se a existência de vias acessórias tem uma base genética.

A evidência de que isso de facto acontece provém de três áreas principais: padrões hereditários, maior conhecimento sobre a formação das vias acessórias e estudos genéticos moleculares de raras Síndromes de WPW hereditárias <sup>(21)</sup>.

### **6.2 Padrões de hereditariedade**

Na maioria dos casos, a Síndrome de WPW não apresenta um envolvimento familiar claro. Apesar disso, uma minoria significativa de casos resulta de uma doença claramente hereditária ou ocorre como parte de uma síndrome com uma forte base genética <sup>(21)</sup>. Deste modo, a Síndrome de WPW pode ser herdada como um simples ou isolado traço de pré-excitação, como parte de uma doença cardíaca mais extensa ou ainda como parte de uma síndrome multissistémica <sup>(21)</sup>.

Relativamente às formas hereditárias da Síndrome de WPW, estas podem ser classificadas em dois grupos: pré-excitação não sindromática e pré-excitação sindromática <sup>(21)</sup>.

A pré-excitação isolada não sindromática abrange os casos de WPW isolados, esporádicos e sem componente genético óbvio, representando a maioria dos casos. WPW isolado pode raramente ser familiar, mas não há identificação de genes responsáveis <sup>(21)</sup>.

A pré-excitação sindromática, situação mais rara, relaciona-se com várias patologias, nomeadamente doenças cardíacas congénitas, miocardiopatia hipertrófica (MCH) familiar, miopatias metabólicas, doenças de armazenamento e síndromes mitocondriais <sup>(21)</sup>.

### **6.3 Pré-excitação isolada não sindromática**

A pré-excitação isolada não sindromática pode ser herdada por transmissão mendeliana, sendo que vários estudos descreveram famílias com transmissão autossómica

dominante (AD), não apenas de WPW isolado, como também de WPW em associação com cardiomiopatia <sup>(21)</sup>.

Vidaillet *et al.* <sup>(14)</sup> observaram que a incidência da Síndrome de WPW familiar entre pacientes com vias acessórias comprovadas electrofisiologicamente foi de 3,4% e referiram uma prevalência de pré-excitação em pacientes de primeiro grau destes pacientes de 0,55%, substancialmente mais elevada que a prevalência da Síndrome de WPW na população geral. Para além disso, Vidaillet *et al.* fizeram referência ao facto da forma familiar não demonstrar preponderância pelo sexo masculino, ao contrário da forma esporádica, (0,9:1 vs 1,9:1), não apresentar associação com anomalias cardíacas estruturais e estar relacionada com uma maior incidência de vias anómalas múltiplas <sup>(14)</sup>. Pacientes com pré-excitação familiar têm uma incidência mais alta de vias acessórias múltiplas e possivelmente um risco aumentado de morte súbita. O padrão hereditário nos casos familiares é AD <sup>(21)</sup>. Este estudo subestima a incidência da doença familiar, pelo facto da identificação de familiares afectados ter sido certamente incompleta, uma vez que incluiu apenas os familiares sintomáticos <sup>(21)</sup>.

A penetrância parcial, condição na qual os membros familiares são portadores e podem transmitir o traço genético, manifestando-se este apenas de uma forma subtil é a norma das doenças de transmissão AD de gene único.

Deste modo, a verdadeira proporção da doença familiar na pré-excitação não sindromática não será conhecida até estudos mais aprofundados serem desenvolvidos <sup>(21)</sup>.

#### **6.4 Pré-excitação sindromática**

Relativamente às doenças cardíacas congénitas, a Síndrome de WPW acompanha a anomalia de Ebstein, mais frequentemente do que outras doenças cardíacas congénitas, estando presente em cerca de 10% dos pacientes, como já foi referido <sup>(56)</sup>. A forma familiar da anomalia de Ebstein é de transmissão AD e foi relacionada com o cromossoma 11q <sup>(57)</sup>.



As miopatias metabólicas e distúrbios de armazenamento englobam várias doenças nomeadamente a doença de Pompe, de transmissão autossómica recessiva (AR), doença de Danon de transmissão ligada ao cromossoma X e esclerose tuberosa de transmissão AR <sup>(21)</sup>. A pré-excitação é uma componente da doença de Pompe, que consiste num distúrbio lisossómico de armazenamento de glicogénio, devido a uma deficiência AR da maltase ácida  $\alpha$ -1,4 glucosidase <sup>(58)</sup>. A doença de Danon apresenta-se como uma síndrome multissistémica em homens adultos, compreendendo atraso mental, miopatia esquelética e hipertrofia cardíaca com pré-excitação, sendo uma doença de armazenamento lisossómica ligada ao X. A base molecular é conhecida e isto permitiu a demonstração de mutações similares (gene LAMP<sub>2</sub>) em homens com características predominantes de hipertrofia cardíaca com pré-excitação <sup>(59)</sup>. A Síndrome de WPW é observada em crianças com esclerose tuberosa, muitas vezes em associação com rabdomioma cardíaco, sendo que dois genes causais supressores tumorais foram identificados <sup>(60)</sup>.

Wolff-Parkinson-White e outras doenças de pré-excitação são componentes frequentes de síndromes mitocondriais, como a neuropatia óptica hereditária de Leber e mutações no ácido ribonucleico de transferência (RNAt) <sup>(21)</sup>. Por exemplo, a pré-excitação Lown-Ganong-Levine é frequentemente observada na neuropatia óptica hereditária de Leber <sup>(61)</sup>, enquanto outros síndromes mitocondriais, devido a mutações no RNAt, se podem apresentar com WPW e um conjunto de características mais subtis de doenças mitocondriais como surdez e diabetes <sup>(62)</sup>.

Braunwald <sup>(63)</sup> referiu uma associação entre WPW e MCH familiar (causada por mutações sarcoméricas de transmissão AD) propondo que a activação ventricular anormal possa resultar em hipertrofia miocárdica regional ou que a hipertrofia localizada possa provocar disrupção na normal descontinuidade eléctrica no ânulo AV <sup>(63)</sup>. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com MCH familiar apresentam características sugestivas de pré-excitação no

ECG, mas apenas um subgrupo apresenta vias acessórias demonstradas em estudos electrofisiológicos <sup>(21)</sup>.

Estudos genéticos moleculares mostram que as características ECG da Síndrome de WPW podem ser associadas com uma gama típica de mutações genéticas nas proteínas contrácteis do sarcómero, mas não há associação com nenhuma doença genética ou mutação sarcomérica em particular <sup>(21)</sup>. A única situação na qual existe uma associação consistente é numa síndrome de transmissão AD, recentemente reconhecida, compreendendo MCH, WPW e doença de condução manifestada por bradicardia e bloqueio AV. Apesar de vários estudos descreverem esta síndrome, a primeira avaliação sistemática foi realizada por MacRae *et al.* <sup>(64)</sup> na qual foi identificado o cromossoma 7q3, através de análises de ligação numa grande família.

## **6.5 Conhecimentos moleculares sobre WPW e MCH**

Apesar da síndrome de transmissão AD caracterizada por WPW, doença de condução e características clínicas de MCH, ser uma condição rara, constitui uma entidade útil na investigação dos genes que influenciam a persistência das vias acessórias.

MacRae *et al.* identificaram um *locus* genético no cromossoma 7 (7q3) através de uma análise de ligação numa grande família com WPW herdado, bloqueio de condução AV e MCH <sup>(55,64)</sup>.

Na base das observações, e considerando o compromisso energético como um mecanismo patológico central da MCH sarcomérica <sup>(65)</sup>, Blair *et al.* <sup>(66)</sup> investigaram o gene PRKAG2, como gene candidato nesta síndrome. Isto levou à demonstração de mutações na subunidade  $\gamma 2$  da proteína cinase adenosina monofosfato activada (AMPK) como causa desta síndrome de pré-excitação <sup>(21)</sup>.

Gollob *et al.* <sup>(67)</sup> analisaram duas famílias não relacionadas, com a Síndrome de WPW e MCH familiar para identificar o gene mutante. Em ambas as famílias foi observada uma

mutação *missense* (substituição da glutamina por arginina na posição 302 [R302Q]) no gene que codifica a subunidade reguladora  $\gamma 2$  da proteína cinase adenosina monofosfato (AMP) activada (PRKAG2) <sup>(55)</sup>.

Subsequentemente, outras mutações no gene PRKAG2 foram descritas e o fenótipo histológico descrito, que revelou deposição excessiva de glicogénio e ausência de desorganização dos miócitos que define a MCH sarcomérica <sup>(21)</sup>.

A proteína cinase AMP activada foi descrita por Hardie e Carling <sup>(68)</sup> como “indicador de combustível celular” e é composta por três subunidades, a subunidade  $\alpha$  catalítica e as subunidades reguladoras  $\beta$  e  $\gamma$  <sup>(55,69)</sup>.

A AMP liga-se e activa este complexo quando existem baixas concentrações de adenosina trifosfato (ATP) <sup>(21,55)</sup>.

A mutação R302Q na subunidade  $\gamma 2$  pode modificar a estabilidade da proteína cinase AMP activada ou alterar a afinidade da ligação ao AMP e desta forma, a AMPK mutante pode ser a responsável por alterações na capacidade de resposta às necessidades energéticas celulares durante a vida embrionária e adulta <sup>(21,55)</sup>.

A mutação R302Q deve contribuir para um defeito embriológico, durante a morfogénese cardíaca, resultando numa via acessória. Para além disso, esta mutação pode tornar os seus portadores mais susceptíveis, durante a infância e vida adulta, ao *stress* fisiológico que torna o uso da via acessória num circuito eléctrico aberrante <sup>(55)</sup>.

Gollob *et al.* <sup>(67)</sup> sugeriram que o aumento do tónus  $\beta$ -adrenérgico pode dar origem a taquicardias supraventriculares paroxísticas como resultado de uma sinalização intracelular anormal pela proteína cinase AMP activada mutada. Contudo, as consequências bioquímicas precisas da mutação R302Q no PRKAG2 e a explicação para o facto de esta mutação afectar apenas o coração, apesar da ampla expressão desta proteína noutros tecidos, são questões que permanecem ainda por esclarecer <sup>(55)</sup>.

Arad *et al.* <sup>(70)</sup> concluíram que as mutações na PRKAG2 causam uma miocardiopatia de armazenamento de glicogénio, providenciando uma explicação anatómica para os achados electrofisiológicos. Estas mutações implicam uma perturbação do ânulo fibroso por miócitos ingurgitados por glicogénio que causa pré-excitação em Pompe, Danon e outras doenças de armazenamento de glicogénio <sup>(21,70)</sup>.

Os dados disponíveis obtidos através de estudos com modelos animais suportam a proposta de que o estado metabólico alterado que resulta na deposição de glicogénio *in útero* parece mediar o fenótipo WPW <sup>(21)</sup>. Segundo estes estudos, a condução seria potencialmente acelerada através dos cardiomiócitos ingurgitados pelo glicogénio. As características clínicas da MCH nesta síndrome provavelmente indicam uma via de sinalização partilhada com a MCH sarcomérica <sup>(21)</sup>.

A demonstração de que mutações em genes codificadores de factores de transcrição (TBX5 e NKX2.5) dificultam a função do nódulo AV <sup>(71)</sup>, associada ao reconhecimento de mutações numa subunidade da proteína cinase AMP activada responsáveis pela Síndrome de WPW, permite sugerir que determinadas vias moleculares são essenciais para o desenvolvimento do sistema de condução AV em humanos <sup>(55)</sup>.

## **6.6 Implicações na avaliação clínica e genética dos membros familiares**

Como os dados epidemiológicos demonstram, a maioria dos indivíduos com WPW isolado, não apresenta doença familiar evidente. Assim, o rastreio do gene PRKAG2 em pacientes com WPW esporádico (na ausência de outras anomalias) não revela qualquer mutação <sup>(72)</sup>. A identificação do WPW em mais do que um membro de uma família deve levar à avaliação clínica de familiares para identificação adicional de hipertrofia ventricular ou anomalias de condução <sup>(21)</sup>.

A clínica chave de uma mutação PRKAG2 consiste na combinação de pré-excitação (detectada ao nascimento) com bloqueio progressivo da condução AV (vida adulta). Isto

constitui uma combinação rara e, por esse motivo, indivíduos com esta combinação de traços devem ser considerados como possíveis portadores de uma mutação subjacente e traço AD. Neste caso, os familiares de primeiro grau devem ser submetidos a ECG <sup>(21)</sup>.

A combinação de WPW e miocardiopatia deve fazer suspeitar de um traço familiar <sup>(21)</sup>.

Na ausência de bloqueio de condução associado, o diagnóstico diferencial é amplo e inclui etiologias de uma ampla variedade de características e padrões de hereditariedade <sup>(21)</sup>.

### **6.7 Estudos genéticos futuros**

O facto da proteína cinase AMP activada normal ser necessária para o desenvolvimento apropriado do ânulo AV sugere que a manipulação genética desta enzima em modelos experimentais de cardiogénese, possa permitir aos biólogos determinar o valor do uso destes modelos <sup>(55)</sup>.

É inevitável que existam outros genes mutantes para formas de WPW e outras síndromes de pré-excitação, sendo que mesmo a particular associação de MCH, WPW e doença de condução é considerada geneticamente heterogénea <sup>(73)</sup>.

A pesquisa de genes mutantes deve incluir estudos sobre o WPW isolado, sem miocardiopatia ou outras patologias associadas. O leque de genes candidatos deve ser amplo, incluindo factores de transcrição envolvidos no desenvolvimento do ânulo AV e tecido de condução cardíaco, bem como determinantes das propriedades de condução dos cardiomiócitos individuais <sup>(21)</sup>.

Actualmente, a identificação das mutações da proteína cinase AMP activada constitui um passo fundamental para o conhecimento dos processos intrincados que regulam o desenvolvimento embrionário do sistema de condução AV e sua função.

No futuro, a terapia para estes doentes poderá incluir estratégias genéticas e farmacogenómicas <sup>(55)</sup>.

## 7. Localização da via acessória

A identificação de um padrão electrocardiográfico correlacionado com a localização da via acessória, remonta há cerca de quatro décadas atrás, com o início da cirurgia para esta Síndrome <sup>(74)</sup>. Em 1945, Rosebaum *et al.* <sup>(75)</sup> sugeriram a classificação do WPW em tipo A (onda delta positiva em V1 e V2) e tipo B (onda delta negativa em V1 e V2). Os electrofisiologistas tentaram estabelecer algoritmos para prever onde poderiam proceder à ablação das vias <sup>(76)</sup>. Vários algoritmos foram utilizados (por exemplo, algoritmos de Chern-En Chiang, Fitzpatrick, Xie) para prever a localização da via acessória, usando diferentes critérios electrocardiográficos <sup>(2)</sup>.

Arruda *et al.* <sup>(77)</sup> desenvolveram um algoritmo baseado na revisão retrospectiva de 135 vias acessórias únicas (em 121 pacientes adultos), tendo estabelecido a localização das vias com base nos resultados da ablação por radiofrequência efectuada com sucesso. Posteriormente, o algoritmo foi testado prospectivamente, utilizando uma combinação dos primeiros 20 ms da onda delta nas derivações I, II, aVF e V1 juntamente com a razão das amplitudes das ondas R e S nas derivações III e V1. A sensibilidade foi de 90% e a especificidade de 99% <sup>(76)</sup>.

Existe uma variação significativa em relação à precisão dos vários algoritmos publicados <sup>(77)</sup>. Num estudo de 106 pacientes adultos, Xie *et al.* <sup>(78)</sup> compararam a precisão de três algoritmos diferentes em relação ao local de ablação por radiofrequência (um utilizando a morfologia e polaridade do complexo QRS e os outros dois utilizando as ondas delta), através de três observadores, num estudo cego e verificaram que as taxas de precisão variaram entre 65 a 92% <sup>(76,78)</sup>.

A precisão de um algoritmo nos corações normais, é influenciada pela presença de vias múltiplas, vias tangenciais, interpretação subjectiva da definição do local e erros técnicos <sup>(76)</sup>. Os resultados obtidos nos estudos relativos à precisão podem ser desapontadores para os

clínicos que utilizam algoritmos para prever a localização da via acessória. No entanto, os electrofisiologistas sabem que apesar da análise cuidadosa do vector de onda delta no ECG pré-ablação, a única localização verdadeiramente precisa de uma via só pode ser avaliada ao vê-la desaparecer permanentemente durante a libertação de energia num local preciso durante o processo de ablação <sup>(76)</sup>. Em relação às vias acessórias ocultas, há ainda menos evidência para a sua localização, a menos que um ECG de 12/15 derivações em taquicardia mostre ondas P retrógradas distintas <sup>(76)</sup>.

Christopher C Erikson <sup>(76)</sup> questiona mesmo se fará verdadeiramente alguma diferença saber onde se localiza a via antes da ablação. Segundo este autor, pode haver benefício mínimo em analisar o ECG para localizar a via e mapear vias que são difíceis de localizar, havendo, no entanto, uma utilidade limitada mesmo nesses pequenos esforços preparatórios <sup>(76)</sup>. Considera ainda que a utilidade de prever a localização da via é maioritariamente um interesse académico para os electrofisiologistas pediátricos <sup>(76)</sup>.

## 8. A evolução da terapêutica

Previamente à era da ablação por catéter, os pacientes com arritmias supraventriculares, refractários à terapêutica médica, eram submetidos a ablação cirúrgica directa da junção AV <sup>(15)</sup>. No entanto, essa abordagem não era apropriada para os pacientes com fibrilhação auricular com condução rápida através da via acessória <sup>(15)</sup>.

Durrer e Roos foram os primeiros a realizar mapeamento intra-operatório, no ano de 1967 <sup>(15)</sup>.

Burchell *et al.* em 1967 mostraram que a pré-excitação poderia ser abolida através da injeção de procainamida <sup>(15)</sup>.

Em 1968, Sealy e os seus colegas da Duke University Medical Center foram os responsáveis pela primeira ablação com sucesso de uma via acessória localizada na parede direita, usando inicialmente uma abordagem epicárdica <sup>(74)</sup>. Os seus resultados subsequentes demonstraram, de forma conclusiva, que a grande maioria dos pacientes com Síndrome de WPW podia ser tratada tanto por via cirúrgica directa, como por crioablação <sup>(15)</sup>.

Iwa <sup>(79)</sup> demonstrou concomitantemente a eficácia da electrocirurgia cardíaca para os pacientes com WPW, sendo considerado o responsável pela primeira abordagem endocárdica para ablação da via acessória. Esta abordagem foi subsequentemente utilizada pela equipa de Sealy e Cox, sendo que Guiraudon mais tarde reintroduziu a abordagem epicárdica <sup>(15)</sup>.

A técnica da ablação por catéter da junção AV foi introduzida por Scheinman *et al.* <sup>(80)</sup>, em 1981, sendo que as primeiras tentativas tiveram por base o uso de choques de alta energia por corrente directa, com o objectivo de destruir tecido cardíaco <sup>(15)</sup>.

Fisher *et al.* <sup>(81)</sup>, em 1984, tentaram proceder à ablação de vias acessórias localizadas no lado esquerdo, através do seio coronário. No entanto, esta técnica foi abandonada pela eficácia limitada e incidência elevada de tamponamento cardíaco <sup>(15)</sup>.



Em 1984, Morady e Scheinman <sup>(82)</sup> introduziram uma técnica com catéter para disrupção de vias acessórias póstero-septais, com 65% de eficácia e em que o tamponamento cardíaco poderia ser evitado através da libertação de energia exteriormente ao seio coronário.

Warin *et al.* <sup>(83)</sup> descreveram a ablação com sucesso de vias não septais.

No final de 1980, a introdução da energia de radiofrequência veio alterar completamente os procedimentos da ablação por catéter <sup>(15)</sup>. Para além da introdução da energia de radiofrequência, um *design* melhorado dos catéters e a demonstração de que a localização da via podia ser facilitada por registo directo do potencial de acção da via, constituíram avanços notáveis no conceito desta modalidade terapêutica <sup>(15)</sup>. Os trabalhos desenvolvidos por Jackman *et al.*, Kuck *et al.* e Calkins contribuíram para os conhecimentos da era moderna da terapêutica ablativa de vias em qualquer localização, tendo sido desenvolvidos vários estudos prospectivos que documentaram a sua segurança e eficácia <sup>(15)</sup>.

Actualmente, a evolução no *design* dos cateteres, a utilização de fontes de energia alternativas (ex. crioablação) e o desenvolvimento de técnicas imagiológicas fazem com que a ablação por catéter se aproxime do auge do sucesso <sup>(15)</sup>.

Também são fundamentais novos avanços no domínio da genética molecular, sendo que futuras terapêuticas podem incluir estratégias genéticas ou farmacogenómicas <sup>(55)</sup>.

## 9. Estratificação do risco

Todos os pacientes com a Síndrome de WPW necessitam de ser submetidos a uma estratificação do risco, de forma a avaliar o risco de morte súbita <sup>(17)</sup>.

A presença de um período refractário anterógrado curto da via acessória acarreta o risco potencial de morte súbita, enquanto que se esse período for longo, apesar de a possibilidade de taquicardia AV de reentrada não ser excluída, o paciente não se encontra em tão elevado risco quando a taquicardia se degenera em fibrilhação auricular <sup>(54)</sup>.

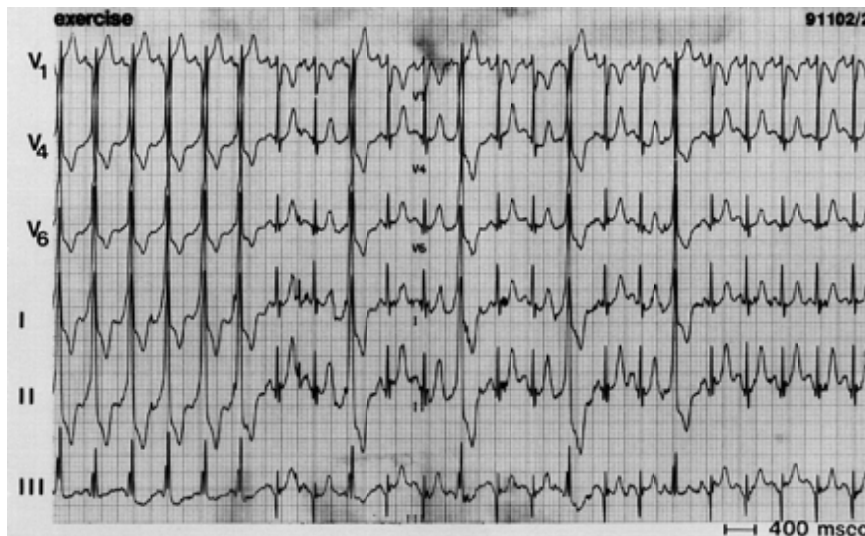
A informação acerca do período refractário anterógrado da via acessória, pode ser obtida através de métodos invasivos e não invasivos <sup>(54)</sup>.

### 9.1 Métodos não invasivos

Os achados reveladores de baixo risco de morte súbita, que podem ser obtidos através de métodos não invasivos, são o bloqueio na via acessória durante o exercício, a pré-excitação intermitente e o bloqueio na via acessória devido a administração de fármacos <sup>(54)</sup>.

O melhor indicador de baixo risco, descrito pela primeira vez por Levy *et al.* <sup>(84)</sup>, é o desaparecimento súbito de pré-excitação durante o exercício, fenómeno revelador de um período refractário longo da via acessória. A estimulação simpática que ocorre durante o exercício provoca a diminuição deste período <sup>(85)</sup>. Quando o período refractário da via acessória é alcançado durante o exercício, como manifestado pelo bloqueio súbito da via acessória, o paciente não apresenta risco de FA, mesmo durante estimulação simpática <sup>(54)</sup>. É importante diferenciar o bloqueio verdadeiro da VA da diminuição do grau de pré-excitação, produzida por estimulação simpática durante o exercício, o que vai diminuir o tempo de condução trans-nódulo AV, o que é mais provável quando a via acessória se localiza no lado esquerdo. Para além disso, devem ser seleccionadas várias derivações simultaneamente e deve ser prestada especial atenção à ocorrência súbita de bloqueio durante o exercício e ao ECG após o exercício, porque no caso do bloqueio induzido, uma alteração súbita e marcada no

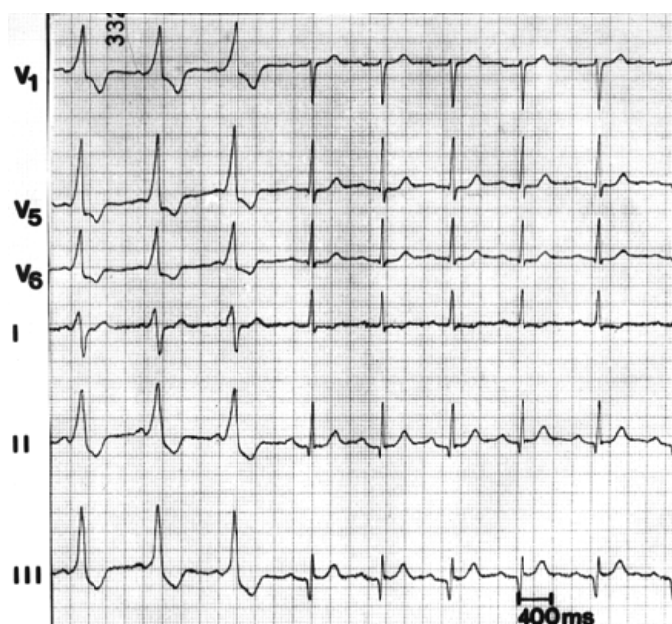
ECG ocorre no recomeço da condução AV através da via acessória <sup>(54)</sup>. Um exemplo de bloqueio na via acessória durante o exercício está representado na figura 5.



**Figura 5. Bloqueio súbito da via acessória durante o exercício.**

Conforme representado, a pré-excitação está presente à esquerda. Ao ser alcançada uma frequência cardíaca de 150 bpm, ocorre bloqueio súbito na condução anterógrada através da via acessória. Após condução ocasional através da via acessória, o bloqueio completo está representado mais à direita (Adaptado de Wellens HJ <sup>(54)</sup>).

A pré-excitação intermitente está presente quando durante o ritmo sinusal, alguns complexos QRS denotam pré-excitação, sendo seguidos por complexos QRS compatíveis com condução AV através da via de condução normal. Este achado, representado na figura 6, indica um período refractário longo da via acessória <sup>(86)</sup>.

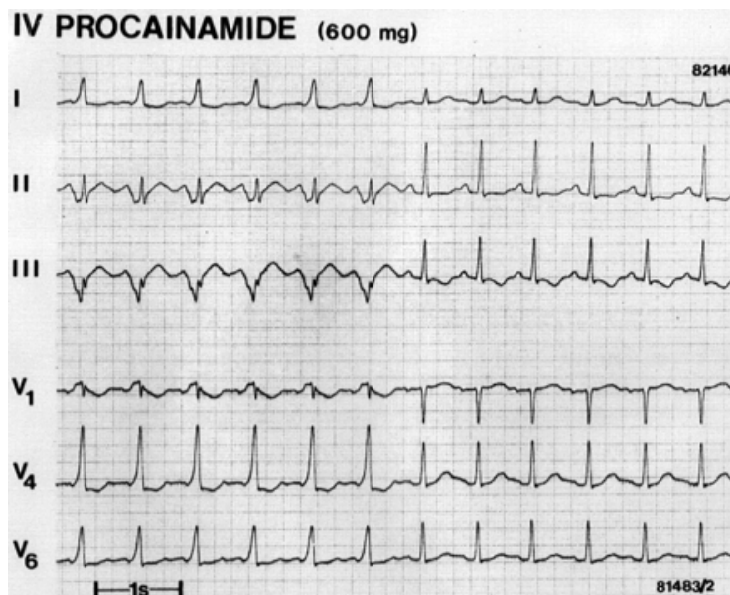


**Figura 6. Pré-excitação intermitente.**

Exemplo de pré-excitação intermitente. É possível observar três complexos QRS revelando pré-excitação, sendo seguidos por seis complexos QRS mostrando condução AV através da via normal de condução (Adaptado de Wellens HJ <sup>(54)</sup>).

No paciente com pré-excitação intermitente, condução 1:1 através da via acessória pode ocorrer durante o exercício, devido ao encurtamento do período refractário da via acessória por estimulação simpática. Apesar disso, nunca há um encurtamento tal que se desenvolva período refractário perigosamente curto da via acessória <sup>(54)</sup>.

Quando durante o ritmo sinusal, a injeção intravenosa (IV) de ajmalina (1miligrama /quilograma (mg/Kg) em 3 minutos) ou procainamida (10 mg/Kg durante um período de 5 minutos), resulta num bloqueio completo da via acessória, é provável a existência de um período refractário longo (>270 ms). A figura 7 mostra o bloqueio da via acessória após a administração de 600 mg de procainamida. Pelo facto da ajmalina e procainamida também prolongarem o período refractário do sistema His-Purkinje, estes testes devem ser realizados em locais onde um possível bloqueio AV completo, possa ser devidamente tratado. O aspecto negativo da utilização dos testes farmacológicos é que os fármacos são administrados em repouso, não permitindo avaliar a acção do fármaco no período refractário durante estimulação simpática como em situações de exercício, emoção ou ansiedade <sup>(54)</sup>.



**Figura 7. Bloqueio completo da via acessória após administração de procainamida.** Exemplo de bloqueio completo na via acessória durante o ritmo sinusal, após administração intravenosa de 600 mg de procainamida. (Adaptado de Wellens HJ <sup>(54)</sup>).

A combinação dos diferentes métodos não invasivos, permite habitualmente identificar pacientes em baixo risco de morte súbita devido a um período refractário anterógrado relativamente longo da via acessória <sup>(87)</sup>.

## 9.2 Métodos invasivos

O achado revelador de um baixo risco de morte súbita, que pode ser obtido através de métodos invasivos, é um período refractário anterógrado da via acessória > 270 ms durante estimulação intracardíaca ou esofágica <sup>(54)</sup>.

Conforme demonstrado há 30 anos atrás, nos pacientes com a Síndrome de WPW existe uma boa co-relação entre o valor do período refractário anterógrado da via acessória obtido durante o teste de estimulação auricular e *pacing* auricular, e o aumento da frequência ventricular durante a fibrilhação auricular <sup>(54)</sup>.

Várias medições são obtidas durante o estudo electrofisiológico (EEF), para avaliar o risco de uma arritmia potencialmente letal. A avaliação electrofisiológica é realizada utilizando *pacing* auricular incremental e extra-estímulos auriculares são realizados para determinar o período refractário da via acessória <sup>(17)</sup>. Os métodos invasivos podem, desta forma, ser considerados, nas situações em que o método não invasivo não é claro quanto à presença de um período refractário relativamente longo <sup>(54)</sup>.

O estudo electrofisiológico é usualmente recomendado para pacientes sintomáticos para elucidar a base fisiopatológica das suas arritmias e para pacientes assintomáticos com profissões de alto risco <sup>(88)</sup>. Os pacientes podem ser estudados por via transesofágica ou por via intracardíaca. A primeira via está indicada em pacientes assintomáticos, enquanto que a segunda está indicada em pacientes sintomáticos, nos quais a ablação por catéter da via acessória também poderá ser realizada <sup>(17)</sup>. A vantagem da via transesofágica é que o paciente não é hospitalizado <sup>(88)</sup>. Todos os EEF acarretam riscos e, como tal, devem ser realizados com um desfibrilhador externo pronto a ser utilizado, pelo facto de uma fibrilhação ventricular poder ser induzida, tanto em pacientes sintomáticos como assintomáticos <sup>(88)</sup>. ECG de superfície e electrogramas esofágicos são simultaneamente registados e a estimulação cardíaca é realizada com um estimulador programável conectado a um amplificador de pulso,

que pode emitir pulsos de 16 ms com 29 miliamperes (mA), no caso da estimulação esofágica<sup>(88)</sup>.

A presença de uma via acessória de condução AV com condução anterógrada é confirmada durante o EEF, pelos seguintes critérios, o primeiro critério refere-se ao alargamento do QRS, encurtamento do intervalo HV, enquanto a despolarização do feixe de His se movimenta para o complexo QRS, durante a estimulação auricular rápida, incremental ou estimulação auricular com extra-estímulos progressivamente prematuros, sendo que o segundo critério se refere ao facto do estímulo para o início de onda delta permanecer constante, apesar de algumas vias apresentarem prolongamento do tempo de condução dependente da frequência<sup>(17)</sup>.

Os seguintes parâmetros no EEF são considerados importantes: a FA continuada ou taquicardia recíproca é definida como taquicardia durante mais de um minuto, a condução através da VA é avaliada pela medida de comprimento do ciclo auricular mais curto, no qual há condução 1:1 através da VA e finalmente, o risco de morte súbita é alto quando a FA continuada é induzida e o intervalo RR mais curto é <250 ms em adultos e <220 ms em crianças ou <200 ms durante a infusão de isoproterenol<sup>(17)</sup>.

Relativamente às indicações para realização de EEF, todos os atletas de competição com Síndrome de WPW devem realizar EEF<sup>(17)</sup>, pois a morte súbita cardíaca tem a particularidade de ocorrer durante o exercício<sup>(89)</sup>. Os indivíduos com profissões de elevada responsabilidade, como os pilotos profissionais também devem ser submetidos a EEF<sup>(17)</sup>. Os idosos devem ser submetidos a EEF pelo facto de a propensão para FA aumentar o risco de arritmia potencialmente severa<sup>(90)</sup>. Relativamente às crianças, as indicações são mais controversas, sendo que a condução AV normal e através da VA são mais rápidas, potencialmente sem significado clínico. As indicações devem ser liberais, em crianças atletas de competição e em todas as crianças com mais de dez anos<sup>(89)</sup>. Em pacientes assintomáticos,

as indicações do EEF são mais questionáveis. Em primeiro lugar, se o estudo está indicado, a via esofágica deve ser preferida, porque a probabilidade de detectar uma forma com risco potencial de morte súbita permanece baixa (10%). O interesse principal é permitir aos pacientes, em 90% dos casos, continuar as suas actividades perante um EEF sem sinais de risco de arritmias auriculares rápidas <sup>(88)</sup>.

As complicações dos EEF ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes e incluem trombose venosa profunda, embolia sistémica, infecção, pneumotórax, perfuração cardíaca e hemorragia <sup>(2)</sup>.

O valor preditivo positivo do EEF foi considerado demasiado baixo para justificar o seu uso de rotina em pacientes assintomáticos, enquanto que o valor preditivo negativo foi considerado excelente <sup>(17)</sup>.

## **10. Terapêutica**

Apesar dos sintomas associados à Síndrome de WPW poderem ser controlados com terapêutica farmacológica em muitos pacientes, esta opção terapêutica crónica é dispendiosa, inconveniente e está muitas vezes relacionada com efeitos adversos <sup>(91)</sup>. A cirurgia, apesar de ser altamente efectiva, está associada a morbilidade, período de recuperação prolongado e pequeno risco de mortalidade <sup>(91)</sup>. Ambas as modalidades terapêuticas, farmacológica e cirúrgica, estão reservadas para pacientes sintomáticos com a Síndrome de WPW, que não são candidatos à ablação por catéter com radiofrequência ou que foram submetidos, sem sucesso, a esta terapêutica <sup>(91)</sup>.

Tendo por base a vasta experiência clínica obtida ao longo dos últimos vinte anos, a ablação por catéter com radiofrequência é considerada a terapêutica de primeira linha para pacientes com Síndrome de WPW, desde que o paciente esteja adequadamente informado acerca do procedimento e dos seus riscos potenciais <sup>(92,93)</sup>.

### **10.1 Ablação por catéter com radiofrequência**

A ablação por catéter com radiofrequência constitui uma modalidade terapêutica muito segura e eficaz nos pacientes sintomáticos com WPW <sup>(91)</sup>. Pacientes submetidos a esta terapêutica, apresentam ECG normal e as suas arritmias são definitivamente tratadas <sup>(2)</sup>. A eficácia inicial da ablação por catéter com radiofrequência é aproximadamente 95% na maioria das séries <sup>(2,23,94)</sup>, sendo a taxa de recorrência após um procedimento inicial com sucesso, aproximadamente de 5% <sup>(91)</sup>. As vias acessórias com recorrência podem ser submetidas a uma segunda sessão de ablação com sucesso <sup>(17)</sup>.

As ablações por catéter utilizam energia de radiofrequência de 100 a 750 quilo-hertz (KHz), causando o aquecimento do miocárdio e necrose das células da via acessória <sup>(95)</sup>. Para a maioria das vias acessórias da parede livre, o bloqueio completo bidireccional pode ser alcançado com ablação por catéter com ponta de 4 milímetros (mm), utilizando uma energia



de 50 Watt e temperatura de 60°C. Caso o bloqueio de condução seja transitório, um catéter com ponta de 8 mm ou um catéter de ablação irrigado, poderá alcançar mais facilmente um bloqueio permanente da via acessória <sup>(17)</sup>. As vias acessórias localizadas na parede livre do ventrículo esquerdo podem ser submetidas a ablação através de abordagem retrógrada aórtica ou transeptal. As vias póstero-septais podem ser abordadas pelo lado direito com liberação de energia de radiofrequência ao longo da zona póstero-septal do ânulo tricúspide. As vias localizadas do lado esquerdo do septo posterior são submetidas a ablação por abordagem transeptal ou retrógrada aórtica, enquanto que as vias da parede livre direita podem ser abordadas através da veia cava superior e inferior <sup>(17)</sup>. As vias ântero e médio-septais constituem um verdadeiro desafio, devido à sua proximidade da junção AV, sendo nestes casos preferível proceder à crioablação <sup>(17)</sup>. Entre 5 a 17% das vias acessórias póstero-septais e posteriores esquerdas são epicárdicas, apenas podendo ser sujeitas a ablação no orifício de ramo venoso ou no divertículo do seio coronário. A abordagem transcutânea pericárdica raramente é requerida para ablação de vias acessórias epicárdicas póstero-septais ou localizadas no lado direito <sup>(17)</sup>.

As complicações associadas com a ablação por catéter com radiofrequência da via acessória resultam essencialmente da exposição à radiação, do acesso vascular (hematomas, trombose venosa profunda, perfuração arterial, fístula arterio-venosa, pneumotórax), da manipulação do catéter (lesão vascular, microêmbolos, perfuração do seio coronário ou da parede miocárdica, dissecação de artérias coronárias, trombozes) e da liberação de energia de radiofrequência (bloqueio AV, perfuração miocárdica, espasmo/oclusão de artéria coronária, isquemia transitória, acidente vascular cerebral) <sup>(23,51)</sup>.

A taxa de complicações major da ablação por catéter com radiofrequência é cerca de 2 a 4%, incluindo bloqueio cardíaco completo (0,17 a 1,0%), tamponamento cardíaco (0,13 a 1,1%) e acidente vascular cerebral (0,15 a 0,49%) <sup>(96,97)</sup>, podendo ainda ocorrer enfarte do

miocárdio e morte <sup>(53)</sup>. A mortalidade relacionada com o procedimento de ablação por catéter de via acessória varia entre 0 a 0,2% <sup>(51)</sup>.

As taxas de complicações significativas durante ablação por radiofrequência das vias acessórias obtidas no *Multicentre European Radiofrequency Survey* (MERFS) <sup>(98)</sup>, na avaliação da ablação por catéter, realizada em 1993 pela *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE) <sup>(99)</sup> e no estudo *Atakr* <sup>(97)</sup>, encontram-se representadas na tabela 1 <sup>(53)</sup>. É importante ter em consideração que estes estudos foram realizados na década de 90, sendo que infelizmente não há informações disponíveis recentes acerca da taxa actual de complicações da ablação por catéter em pacientes com VA <sup>(54)</sup>.

Estudos	Número pacientes	Taxa de complicações	Perf/Tam	BAV Completo	EAM	AVC	Morte
<b>MERFS</b> <sup>(98)</sup>	n= 2222	n= 98 (4,4%)	n= 16 (0,72%)	n= 14 (0,63%)	n= 0 (0)	n= 11 (0,49%)	n= 3 (0,13%)
<b>NASPE</b> <sup>(99)</sup>	n= 5427	n= 99 (1,8%)	n= 7 (0,13%)	n= 9 (0,17%)	n= 3 (0,06%)	n= 8 (0,15%)	n= 4 (0,07%)
<b>Atakr</b> <sup>(97)</sup>	n= 500	n= nd	n= nd	n= 5 (1%)	n= nd	n= 1 (0,2%)	n= 1 (0,2%)

**Tabela 1. Complicações da ablação por radiofrequência.**

MERFS= *Multicentre European Radiofrequency Survey* ; NASPE= *North American Society of Pacing and Electrophysiology*; Atakr= *estudo Atakr*; AVC= Acidente vascular cerebral; BAV= Bloqueio aurículo-ventricular completo; EAM= Enfarte agudo do miocárdio; nd= não disponível; Perf/Tam=Perfuração/Tamponamento. (Adaptado de Tood DM, Klein GJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R. <sup>(53)</sup>)

Existem riscos específicos em determinados pacientes com vias acessórias, nomeadamente nas crianças pequenas, nas quais a lesão por ablação é relativamente grande devido ao reduzido tamanho do coração e nos pacientes com determinadas localizações da via acessória <sup>(54)</sup>. A ablação de vias na área septal acarreta um risco significativo de bloqueio cardíaco <sup>(53)</sup> e a ablação de vias póstero-septais ou posteriores esquerdas, com abordagem através do sistema venoso, está associada a risco de lesão de artéria coronária ou perfuração do sistema venoso, podendo condicionar tamponamento cardíaco <sup>(54)</sup>.

Com uma taxa tão elevada de sucesso aliada a uma baixa taxa de complicações e baixo custo, a ablação por catéter com radiofrequência tornou-se o tratamento de escolha para pacientes com taquiarritmias sintomáticas <sup>(3,94)</sup>.

## **10.2 Crioablação**

A ablação por radiofrequência no septo, perto do nódulo AV ou feixe de His, acarreta um risco muito elevado de bloqueio AV. A crioablação surge assim, como uma técnica segura e eficaz para ablação de vias acessórias próximas ao nódulo AV ou feixe de His. A ablação por catéter de energia criotérmica apresenta características específicas, como a capacidade de criar perda reversível de função para avaliar os efeitos da ablação (criomapeamento) e a aderência da ponta do catéter ao endocárdio, evitando o risco de deslocamento <sup>(100)</sup>.

Os actuais sistemas criotérmicos permitem efectuar o procedimento de crioablação em dois tempos. Numa primeira fase, procede-se ao criomapeamento, em que a temperatura do catéter baixa até aos -30°C, sendo possível verificar, com esta temperatura, se existe bloqueio da via acessória. Se tal acontecer, procede-se à crioablação, diminuindo a temperatura até -70°C, provocando assim lesão irreversível do tecido da via acessória. Se durante o criomapeamento, ocorrer bloqueio AV, é possível reaquecer a ponta do catéter, com recuperação das capacidades eléctricas do tecido, que não é definitivamente lesado. A utilização da energia criotérmica condicionou um aumento da segurança da ablação de vias acessórias para-hisianas <sup>(101,102)</sup>.

## **10.3 Tratamento farmacológico a longo prazo**

O tratamento a longo prazo está associado a uma série de dificuldades devido à ineficácia a longo termo dos fármacos anti-arrítmicos com o esforço e de propriedades pró-arrítmicas de alguns deles. Pelo facto da Síndrome de WPW ser uma condição normalmente detectada em indivíduos jovens, estas questões são pertinentes e pesam de forma significativa contra a abordagem farmacológica nesta população. Apesar da terapêutica com anti-arrítmicos

ter surgido como uma escolha inicial atractiva para vários pacientes com taquicardia de reentrada, a segurança a longo prazo destes fármacos não foi estabelecida <sup>(2)</sup>. Para além disso, o efeito dos fármacos anti-arrítmicos no aumento da taxa de mortalidade em pacientes com arritmias ventriculares foi demonstrado pelo *Cardiac Arrhythmia Supression Trial* (CAST), (envolvendo flecainida, encainida e moricizina) e pelo *Survival With Oral D-Sotalol Trial* (SWORD) <sup>(103-105)</sup>.

O tratamento crónico da taquicardia supraventricular paroxística, especificamente em pacientes com a Síndrome de WPW com digoxina,  $\beta$ -bloqueantes ou antagonistas dos canais de cálcio pode resultar em frequências cardíacas mais rápidas e fibrilhação auricular. De acordo com este dado, muitos electrofisiologistas hesitam em recomendar monoterapia com um bloqueador AV na ausência de dados que provem que o paciente se encontra em baixo risco de fibrilhação ventricular. Estes electrofisiologistas argumentam que, se para provar a existência ou não desse risco, deve ser efectuado EEF, então a ablação por catéter pode ser efectuada ao mesmo tempo <sup>(103)</sup>.

Assim, a terapêutica farmacológica crónica deve ser limitada a indivíduos mais velhos, sedentários, com arritmias ocasionais que não ponham a vida do paciente em risco <sup>(3)</sup>. Para além disso, a terapêutica farmacológica crónica supressiva é frequentemente considerada na presença de doença cardíaca congénita, pelo facto de esta estar muitas vezes associada a dificuldades na acessibilidade às câmaras cardíacas devido à anatomia ou cirurgia prévia <sup>(106)</sup>.

Os fármacos disponíveis para o seu tratamento incluem agentes que alterem a condução através do nóculo AV (antagonistas dos canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueantes, digoxina) e agentes que alteram a condução através da aurícula, ventrículo ou via acessória (fármacos anti-arrítmicos classe IA, IC ou III) <sup>(17)</sup>. Apesar de fármacos anti-arrítmicos de classe IC estarem contra-indicados na doença isquémica coronária ou doença cardíaca estrutural, são

fármacos marcadamente seguros e efectivos no controlo de sintomas da Síndrome de WPW em pacientes com coração estruturalmente normal <sup>(107,108)</sup>.

É importante referir que nenhum estudo examinou a eficácia da terapêutica crónica com  $\beta$ -bloqueantes no tratamento da taquicardia AV por reentrada e /ou Síndrome de WPW. Apesar da ausência de dados de ensaios clínicos, os  $\beta$ -bloqueantes podem ser usados em terapêutica crónica de pacientes com Síndrome de WPW, particularmente se a sua via acessória demonstrou, durante EEF, incapacidade de condução rápida anterógrada <sup>(109)</sup>. Estes fármacos actuam diminuindo a condução na taquicardia AV por reentrada e atenuando a resposta ventricular na fibrilhação auricular <sup>(106)</sup>. Os efeitos adversos são bem conhecidos e incluem fadiga, distúrbios do sono e diminuição da líbido. São fármacos geralmente considerados mais seguros no primeiro trimestre da gravidez <sup>(106)</sup>. Se o paciente que se encontra a fazer terapêutica com  $\beta$ -bloqueantes desenvolver sintomas, deverá associar a toma de um fármaco anti-arrítmico de classe IC (propafenona, flecainida), devido à evidência de eficácia melhorada e efeito sinérgico <sup>(106,107)</sup>. O sotalol é muitas vezes considerado, quando se prescreve um  $\beta$ -bloqueante, devido às suas propriedades de classe III, actuando como anti-arrítmico eficaz com efeito directo tanto no nódulo AV, como na via acessória <sup>(106)</sup>. Deve ser tido em atenção o potencial do sotalol produzir pró-arritmia ventricular. O prolongamento do intervalo QT e a bradicardia associada ocorre mais frequentemente em mulheres e na presença de doença cardíaca estrutural ou prolongamento do intervalo QT <sup>(106)</sup>. Apesar disso, o sotalol é muitas vezes prescrito como terapêutica de primeira linha na Síndrome de WPW e representa um agente efectivo para o controlo sintomático <sup>(106)</sup>.

O estudo publicado mais abrangente que relata a eficácia da propafenona em pacientes adultos, envolveu 11 indivíduos. A propafenona resultou em bloqueio da condução anterógrada da via acessória em 4 de 9 pacientes e bloqueio retrógrado em 3 dos 11 pacientes. A taquicardia AV por reentrada não foi indutível em 6 dos 11 pacientes. Nenhum dos dez

pacientes medicados com uma combinação de propafenona e  $\beta$ -bloqueante, tiveram recorrência durante o seguimento clínico de  $9\pm 6$  meses. Não foram reportados efeitos adversos significativos. Outros pequenos ensaios avaliaram a eficácia da propafenona no tratamento da taquicardia AV por reentrada nas crianças. O mais abrangente envolveu 41 crianças, sendo que a administração crónica deste fármaco foi efectiva em 69% dos casos, tendo ocorrido efeitos secundários em 25% destes pacientes <sup>(109)</sup>.

Vários estudos examinaram a eficácia da flecainida oral e intravenosa, tanto em episódios agudos, como em tratamento a longo prazo em pacientes com taquicardia AV por reentrada. O estudo mais abrangente envolveu 20 pacientes com este tipo de taquicardia. A administração oral de flecainida (200 a 300 mg/dia) resultou na incapacidade de induzir taquicardia sustentada em 17 dos 20 pacientes. Os efeitos electrofisiológicos da flecainida eram parcialmente revertidos pela administração de isoproterenol. Durante os  $15 \pm 7$  meses de seguimento clínico da terapêutica oral com flecainida, 3 pacientes desenvolveram recorrência da taquicardia. Outros estudos revelaram achados semelhantes. A adição de um  $\beta$ -bloqueante resulta numa maior eficácia, com mais de 90% dos pacientes a alcançar abolição da taquicardia sintomática <sup>(109)</sup>. Estudos demonstraram um controlo melhorado dos sintomas com a combinação de flecainida e sotalol, relativamente ao seu uso isolado, em adultos e crianças. <sup>(106)</sup>. Não é claro se é a acção bloqueadora dos canais de potássio ou acção  $\beta$ -bloqueante do sotalol que actua sinergicamente com a flecainida <sup>(106)</sup>.

Vários estudos avaliaram a eficácia da amiodarona (classe III) no tratamento de pacientes com taquicardias mediadas por vias acessórias. Contudo, estes estudos não demonstraram que a amiodarona fosse superior aos agentes anti-arrítmicos de classe IC ou ao sotalol. Assim, e tendo em conta a toxicidade orgânica bem reconhecida deste fármaco, a utilização de amiodarona não é justificada para o tratamento de pacientes com vias acessórias.

Apesar disso, há exceções, nomeadamente para os pacientes com doença cardíaca estrutural que não sejam candidatos a ablação por catéter <sup>(106,109)</sup>.

A eficácia do verapamil, na prevenção de taquicardias AV por reentrada foi descrita num estudo. O verapamil intravenoso pode condicionar compromisso hemodinâmico durante fibrilhação auricular. Verapamil e diltiazem (ambos bloqueadores dos canais de cálcio, classe IV) não devem ser utilizados como terapêutica única para pacientes com vias acessórias capazes de rápida condução durante a FA, o que também se aplica à digoxina, que também não deve ser utilizada nesta situação. Não há estudos que provem a eficácia a curto ou longo prazo da procainamida ou quinidina (classe IA), no tratamento da taquicardia AV por reentrada <sup>(106,109)</sup>.

Pelo eventual risco e inconveniência da utilização destes fármacos, o EEF e a ablação poderão constituir uma hipótese mais atractiva. Desta forma, os pacientes devem ser devidamente informados, acerca dos riscos e benefícios da ablação comparativamente ao tratamento farmacológico crónico, e deve-lhes ser dada a hipótese de decidir <sup>(2)</sup>.

#### **10.4 Terapêutica da fibrilhação auricular**

O tratamento da FA difere consoante o paciente tenha ou não a Síndrome de WPW <sup>(17)</sup>.

O princípio básico do tratamento da FA no paciente com a Síndrome WPW consiste no prolongamento do período refractário anterógrado da via acessória relativamente ao nóculo AV, o que causa diminuição da frequência da transmissão do impulso através da via acessória, diminuindo conseqüentemente a frequência ventricular <sup>(17)</sup>.

Pacientes que apresentem FA e compromisso hemodinâmico devem ser submetidos à imediata cardioversão eléctrica <sup>(2,3,17)</sup>.

Os agentes farmacológicos que permitem reduzir a condução anterógrada através da via acessória e que permitem restabelecer o ritmo sinusal podem ser utilizados <sup>(3)</sup>, sendo que a

administração de procainamida constitui o tratamento de escolha, havendo, no entanto, outros agentes com eficácia demonstrada <sup>(106)</sup>.

A procainamida (17mg/Kg IV sem exceder 50 mg/min) <sup>(17)</sup> é um bloqueador do canal de sódio, pertencendo à classe IA dos fármacos anti-arrítmicos <sup>(106)</sup>, que bloqueia a via acessória <sup>(17)</sup>, diminuindo a frequência ventricular e permitindo a conversão a ritmo sinusal <sup>(106)</sup>.

A amiodarona, fármaco anti-arrítmico de classe III, prolonga a duração do potencial de acção e o intervalo QT. Não deve ser a primeira escolha na fibrilhação auricular, na medida em que a sua acção inicial quando administrada por via intra-venosa é vagomimética, podendo assim acelerar a condução através da via acessória, não sendo, por esse motivo, recomendada por muitas autoridades como tratamento inicial da fibrilhação auricular na Síndrome de WPW <sup>(3)</sup>. A amiodarona foi recomendada na presença de função ventricular diminuída, mas apresenta início de acção lento e tempo de semi-vida longo <sup>(106)</sup>.

A propafenona é superior à procainamida na diminuição imediata da frequência ventricular da FA, mas a procainamida pode ser mais efectiva a terminar a arritmia <sup>(110)</sup>.

A disopiramida é um bloqueador do canal de sódio, pertencendo à classe IA dos fármacos anti-arrítmicos <sup>(106)</sup>. Foi estudada em 45 pacientes com Síndrome de WPW, em episódios de FA, tendo-se observado o prolongamento da média dos intervalos RR, cardioversão em 82% dos pacientes e desaparecimento da pré-excitação em 9 pacientes <sup>(106)</sup>.

O dofetilide e ibutilide são anti-arrítmicos de classe III, responsáveis pelo prolongamento da duração do potencial de acção <sup>(106)</sup>. Um estudo demonstrou que o dofetilide foi seguro e eficaz na conversão da fibrilhação auricular a ritmo sinusal com 82% de sucesso <sup>(106)</sup>, enquanto, noutros estudos, o ibutilide demonstrou eficácia na conversão da FA a ritmo sinusal, em 95% dos casos, sem efeitos adversos significativos <sup>(106)</sup>.



A flecainida é um bloqueador do canal de sódio (classe IC) que também pode ser usada na FA associada a pré-excitação <sup>(106)</sup>.

O sulfato de magnésio não é actualmente recomendado no tratamento desta arritmia, sendo que anteriormente era utilizado para reduzir a resposta ventricular à FA, após administração inadvertida de digoxina <sup>(106)</sup>.

O uso da adenosina, também não tem fundamento no contexto da FA associada à pré-excitação, à semelhança dos fármacos com acção primária no nódulo AV. Apesar disso, a adenosina é ocasionalmente administrada inapropriadamente por diagnóstico incorrecto devido à apresentação da FA com taquicardia de complexos largos <sup>(106)</sup>.

No âmbito da FA, devem ser evitados todos os agentes farmacológicos bloqueadores do nódulo AV, nomeadamente antagonistas dos canais de cálcio, como o verapamil ou o diltiazem,  $\beta$ -bloqueantes e digoxina <sup>(2)</sup>. Estes fármacos prolongam o período refractário do nódulo AV, o que pode causar um aumento na resposta ventricular, com risco consequente de fibrilhação ventricular <sup>(3,17)</sup>.

Depois do restabelecimento do ritmo sinusal, se os pacientes apresentarem risco aumentado de morte súbita cardíaca, ou recusarem a terapêutica médica com fármacos anti-arrítmicos, devem ser submetidos a estudo electrofisiológico e ablação <sup>(2)</sup>.

### **10.5 Tratamento da taquicardia supraventricular paroxística**

O tratamento da taquicardia supraventricular paroxística consiste na interrupção do circuito de reentrada <sup>(3)</sup>.

No paciente com instabilidade hemodinâmica, manifestada por perfusão sistémica alterada, alteração do estado mental, dor torácica isquémica e/ou dispneia por edema pulmonar agudo, deve ser aplicada cardioversão eléctrica <sup>(3)</sup>.

No paciente hemodinamicamente estável, a primeira intervenção terapêutica deve consistir na aplicação de manobras vagais (massagem do seio carotídeo, manobra de Valsalva,

imersão da face em água fria), com o objectivo de bloquear temporariamente a condução através do nóculo AV<sup>(111)</sup>. As manobras vagais são mais eficazes quando aplicadas logo após o início da taquicardia, porque o tónus simpático tende a aumentar durante a taquicardia<sup>(111)</sup>. Se as manobras vagais não se revelarem eficazes, o próximo passo terapêutico deve consistir na utilização de fármacos responsáveis por prolongar o período refractário do nóculo AV. A primeira escolha deve ser a adenosina, um nucléosido de purina com tempo de semi-vida curto, que bloqueia o nóculo AV, interrompendo o circuito de reentrada<sup>(38,106)</sup>. Devem ser administradas 6 mg de adenosina em bólus intravenoso, e no caso de esta administração se revelar insuficiente, devem ser administradas 12 mg pela mesma via de administração<sup>(17)</sup>. A administração de adenosina em pacientes com a Síndrome de WPW deve ser limitada a instalações médicas com equipamento de reanimação, pois este fármaco pode induzir fibrilhação ou flutter auriculares em 12% dos pacientes, o que pode resultar numa rápida resposta ventricular<sup>(1,2)</sup>.

No caso de a adenosina não se revelar eficaz, torna-se importante distinguir entre taquicardia de complexo QRS estreito (taquicardia recíproca ortodrómica) e largo (taquicardia recíproca antidrómica). O tratamento farmacológico da taquicardia ortodrómica pode ser realizado com múltiplos fármacos, nomeadamente antagonistas dos canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueantes, digoxina e fármacos anti-arrítmicos de classe IC<sup>(3)</sup>. Na presença de taquicardia antidrómica, o agente de primeira escolha deve ser a procainamida<sup>(38,111)</sup>. Agentes como antagonistas dos canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueantes e digoxina, que actuam primariamente no nóculo AV, são relativamente contra-indicados, pelo facto de facilitarem e condução pela via acessória, podendo desencadear fibrilhação ventricular<sup>(49,112)</sup>.

## **10.6 Terapêutica em crianças com Síndrome de WPW**

Para crianças sintomáticas com a Síndrome de WPW, o tratamento de escolha é a ablação por catéter com radiofrequência<sup>(2)</sup>. De facto, Garson e Kanter, através de um modelo

de custo-efectividade, mostraram que para crianças com idade igual ou superior a cinco anos com a Síndrome de WPW e taquicardia supraventricular, a ablação por catéter foi superior a estratégias terapêuticas médicas ou cirúrgicas <sup>(113)</sup>. Crianças com pré-excitação assintomática, podem ser avaliadas por problemas médicos não relacionados <sup>(2)</sup>. No caso de estas crianças serem diagnosticadas, acidentalmente, com via acessória com período refractário curto, um EEF e ablação por catéter devem ser adiados até aos dez anos de idade, com o objectivo de evitar a criação de uma lesão de ablação relativamente grande em relação ao tamanho do coração <sup>(2)</sup>. Apesar disso, ainda permanece controversa a questão da extrapolação dos critérios para estratificação do risco de pacientes adultos, para a população pediátrica <sup>(114)</sup>.

### **10.7 Abordagem terapêutica do paciente assintomático**

Enquanto que a recomendação para ablação por catéter com radiofrequência em pacientes sintomáticos com a Síndrome de WPW está bem estabelecida, a utilização de ablação por catéter com radiofrequência é uma questão muito controversa em pacientes acidentalmente diagnosticados como tendo padrão WPW num ECG de rotina. Como estes pacientes não apresentam sintomas, a razão principal para considerar a intervenção é o pequeno, mas documentado, risco de morte súbita <sup>(91)</sup>.

Munger *et al.* <sup>(11)</sup> estudaram a incidência de morte súbita cardíaca numa população, na qual todos os pacientes com pré-excitação foram incluídos, independentemente da idade, sexo ou presença de sintomas, e demonstraram que não ocorreu nenhum caso de morte súbita cardíaca no grupo de pacientes inicialmente assintomáticos durante o período de seguimento clínico <sup>(11)</sup>. Um estudo de história natural prospectivo da Síndrome de WPW também não demonstrou nenhum caso de morte súbita cardíaca em pacientes assintomáticos <sup>(52)</sup>. De facto, a incidência de morte súbita cardíaca nestes pacientes afigura-se bastante baixa. Contudo, quando ocorre é geralmente em indivíduos jovens saudáveis. Isto levou alguns electrofisiologistas a recomendar a realização de estudos invasivos, no caso dos testes não

invasivos não sugerirem baixo risco <sup>(115)</sup>. No entanto, outros electrofisiologistas argumentam que pelo facto da incidência da morte súbita nestes pacientes ser extremamente baixa e porque os EEF diagnósticos são de utilização predictiva limitada, não se devem realizar EEF em pacientes assintomáticos, a menos que haja história familiar de morte súbita cardíaca ou os pacientes desempenhem determinadas profissões como pilotagem de linhas aéreas comerciais ou atletismo de competição <sup>(2)</sup>. Assim, a estratégia de tratamento para pacientes assintomáticos com pré-excitação ventricular é uma questão controversa <sup>(48)</sup>, sendo que artigos recentes publicados por Pappone *et al.* tornaram necessário reavaliar esta questão <sup>(54)</sup>.

O primeiro passo a efectuar, num paciente assintomático com padrão electrocardiográfico WPW obtido acidentalmente, é determinar, através de métodos não invasivos, o risco de fibrilhação ventricular, que está dependente do período refractário anterógrado da via acessória <sup>(54)</sup>. Se o paciente apresenta baixo risco, deve-lhe ser dada uma explicação acerca dos achados no ECG e deve-lhe ser fornecida uma cópia deste, com uma anotação clínica, com vista a evitar futuros diagnósticos incorrectos de enfarte do miocárdio <sup>(54)</sup>.

Até ao momento, se os métodos não invasivos sugeriam um período refractário curto anterógrado da via acessória, a decisão de aconselhar estudos invasivos ou ablação por catéter, era tomada individualmente, dependendo da idade do paciente, localização da via acessória e factores sócio-profissionais. Uma vez que não se trata de um procedimento isento de riscos, a ablação por catéter não pode ser indicada por rotina nos pacientes assintomáticos com a Síndrome de WPW <sup>(54)</sup>.

Publicações recentes de Pappone *et al.* tornaram necessário rever algumas questões subjacentes à abordagem do paciente assintomático com WPW <sup>(54)</sup>. Num primeiro estudo <sup>(51)</sup>, pacientes assintomáticos, com idades compreendidas entre os 7 e 63 anos de idade, foram submetidos a estudo invasivo. Durante o EEF, o período refractário anterógrado da via

acessória foi determinado e o início da taquicardia foi tentado através de *pacing* auricular e ventricular. Ao segundo EEF, foram submetidos 162 pacientes. Durante o seguimento clínico apenas 4 dos 115 pacientes não indutíveis, desenvolveram taquicardia supraventricular paroxística sintomática. Pelo contrário, 29 dos 47 pacientes indutíveis desenvolveram quer taquicardia supraventricular (21 pacientes) quer FA (8 pacientes). Dos oito pacientes com episódios sintomáticos de FA, dois tiveram episódios de fibrilhação ventricular com reanimação com sucesso, enquanto outro paciente teve mesmo morte súbita devido à fibrilhação ventricular. Estes três pacientes eram indutíveis para taquicardia AV por reentrada e fibrilhação auricular <sup>(51)</sup>. Posteriormente, Pappone *et al.* <sup>(116)</sup> publicaram um estudo randomizado de ablação por catéter em pacientes assintomáticos com a Síndrome de WPW. Dos 224 pacientes assintomáticos, submetidos a estudo semelhante ao da publicação prévia, 72 pacientes foram randomizados a ablação por catéter com radiofrequência (37 pacientes) e a ausência de terapêutica (35 pacientes). Durante o seguimento clínico, 2 dos 37 pacientes submetidos a ablação tiveram um evento arritmico, enquanto que 21 dos 35 pacientes do grupo controlo desenvolveram eventos arritmicos, com um paciente reanimado com sucesso de episódio de fibrilhação ventricular <sup>(116)</sup>. Mais recentemente, Pappone *et al.* <sup>(117)</sup> descreveram métodos invasivos e ablação por catéter em crianças com WPW assintomático. Das 165 crianças, 60 foram consideradas de alto risco para arritmias e foram convidadas a participar num estudo randomizado com recurso a ablação por catéter da via acessória ou ausência de tratamento. Das 60 crianças, 13 foram retiradas do estudo, pelos pais, 20 foram submetidas a ablação profiláctica e 27 não foram sujeitas a qualquer tratamento. Durante o seguimento clínico, nenhum paciente do grupo submetido a ablação teve recorrência da pré-excitação ventricular e só 1 paciente teve taquicardia supraventricular utilizando uma via acessória, oculta, postero-septal. Os pacientes do grupo controlo continuaram com pré-excitação ventricular e 7 apresentaram arritmias sintomáticas. Para além disso, 5 pacientes

aparentemente assintomáticos no grupo controlo, demonstraram episódios silenciosos de fibrilhação auricular sustentada, no exame Holter, tendo permanecido assintomáticos, apesar das extremamente rápidas respostas ventriculares. No grupo controlo, 3 crianças tiveram fibrilhação ventricular, que levou à morte de uma criança <sup>(117)</sup>. Os resultados destes artigos publicados por Pappone *et al.*, tornaram necessária a reavaliação da abordagem terapêutica dos pacientes assintomáticos com WPW <sup>(54)</sup>.

As mais recentes *guidelines* do *American College of Cardiology* e *European Society of Cardiology*, relativamente à abordagem dos pacientes com WPW assintomáticos, fazem alusão à recomendação de ausência de terapêutica (indicação I com nível de evidência C), ou ablação por catéter, (indicação IIa, com nível de evidência B), referindo que a decisão de ablação de vias em pacientes com profissões de alto risco (pilotos, motoristas, mergulhadores) deve ser tomada com base nas considerações clínicas individuais <sup>(92)</sup>.

De acordo com a *NASPE Expert Consensus Conference*, o padrão WPW no ECG de paciente assintomático sem taquicardia reconhecida, constitui uma indicação de classe IIb para ablação por catéter em crianças com mais de 5 anos de idade e uma indicação de classe III em crianças mais jovens <sup>(118)</sup>.

Segundo as recomendações para participação em desportos de competição para atletas com doença cardiovascular, os atletas com WPW assintomático devem ser submetidos a EEF, sendo que a ablação das vias acessórias é recomendada, mas não mandatória. Dadas as elevadas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações, a ablação por catéter da via acessória deve ser o tratamento de primeira linha para atletas, mesmo assintomáticos com pré-excitação, mas a decisão deve ser tomada numa base individual. Os atletas assintomáticos de baixo risco e não submetidos a ablação podem praticar todos os desportos, à excepção das modalidades desportivas consideradas de elevado risco, nomeadamente automobilismo,

ciclismo, motociclismo, mergulho, sky aquático, windsurf, snowboard, sky alpino, alpinismo, hipismo, desportos de inverno com utilização de trenós (luge, bobsledding) e triatlo <sup>(109)</sup>.

## **11. Prognóstico**

A grande evolução ocorrida nas abordagens diagnóstica e terapêutica desta Síndrome, contribuíram para a cura de grande maioria dos pacientes, podendo estes usufruir de um bom prognóstico a longo prazo <sup>(1,10)</sup>.

## CONCLUSÃO

Após a revisão bibliográfica sobre a Síndrome de Wolff-Parkinson-White é possível concluir que apesar da sua baixa prevalência na população geral (0,01 a 0,31%), esta Síndrome pode originar taquiarritmias e morte súbita, o que se torna particularmente importante tendo em conta que a maioria dos pacientes permanece assintomática ao longo da sua vida. Para além disso, é possível concluir que ainda permanecem muitas questões em aberto. Serão necessários mais estudos, nomeadamente acerca da prevalência desta Síndrome e dos seus determinantes genéticos, para que se torne possível o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, das quais são exemplo a área da genética e da farmacogenómica. É, igualmente importante, aprofundar os conhecimentos em pacientes assintomáticos, de forma a que se chegue a um consenso relativamente à sua abordagem. Espera-se assim uma nova fase na vertente diagnóstica e terapêutica dos pacientes com Síndrome de Wolff-Parkinson-White.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Keating L, Morris FP, Brady WJ (2003) Electrocardiographic features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Emerg Med J* 20:491-493.
- 2 Sana M, Al-Khatib, Edward LC, Pritchett (1999) Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 138:403-430.
- 3 Rosner MH, Brady WJ Jr, Kefer MP, Martin ML (1999) Electrocardiography in the patient with the Wolff-Parkinson-White syndrome: diagnostic and initial therapeutic issues. *Am J Emerg Med* 17:705-714.
- 4 Guize L, Soria R, Chaouat JC, et al (1985) Prévalence et évolution du syndrome de Wolff-Parkinson-White dans une population de 138048 sujets. *Ann Med Interne* 136:474-478.
- 5 Averill KH, Fosmoe, RJ, Lamb LE (1960) Electrocardiographic findings in 67375 asymptomatic subjects, IV: Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 6:108-129.
- 6 Hejtmancik MR, Herrmann GR (1957) The electrocardiographic syndrome of short PR interval and broad QRS complexes: a clinical study of 80 cases. *Am Heart J* 54:708-721.
- 7 Manning GW (1954) Electrocardiography in the selection of royal Canadian air force aircrew. *Circulation* 10:401-412.
- 8 Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Dillon JD (2000) Pocket guide for cardiac electrophysiology. 1 st edn. Philadelphia: WB saunders.
- 9 Arnsdorf MF, Podrid PJ (2005) Epidemiology of the Wolff-Parkinson-White syndrome. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado em: 10 de Novembro de 2008.
- 10 Arnsdorf MF, Podrid PJ (2005) Electrocardiographic features of the Wolff-Parkinson-White pattern. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado em: 10 de Novembro de 2008.
- 11 Munger TM, Parcker DL, Hammill SC, et al (1993) A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953 to 1989. *Circulation* 87:866-873.
- 12 Chen SA, Chiang CE, Tai CT (1996) Longitudinal clinical and electrophysiologic assessment of patients with symptomatic Wolff-Parkinson-White and atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 93:2023.
- 13 Massumi RA (1967) Familial Wolff-Parkinson-White syndrome with cardiomyopathy. *Am J Med* 43:951-955.
- 14 Vidaillet JR, Pressley JC, Henke E, et al (1987) Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med* 317:65-69.
- 15 Scheinman MM (2005) History of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 28:152-156.
- 16 Wolff L, Parkinson J, While PD (1930) Bundle-branch with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 5:685:704.

- 17 Sethi KK, Dhall A, Chadha DS, Garg S, Malani SK, Mathew OP (2007) WPW and preexcitation syndromes. *J Assoc Physicians India* 55:10-15.
- 18 Lev M, Lerner R (1955) The theory of Kent. A histologic study of the normal atrioventricular communications of the human heart. *Circulation* 12:176-184.
- 19 Mines GR (1914) On circulating excitations in heart muscles and their possible relationship to tachycardia and fibrillation. *Proc Trans R Soc Can* 8:43-52.
- 20 Sodi-Pallares D, Cisneros F, Medrano GA, et al (1963) Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of bundle branch block (right and left), ventricular premature beats and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 6:107-136.
- 21 Ehtisham J, Watkins, H (2005) Is Wolff-Parkinson-White syndrome a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:1258-1262.
- 22 Wagner GS (1994) *Marriot's Practical Electrocardiography*, ed 9. Baltimore, Williams and Wilkins, pp 1104-1116.
- 23 ACC / AHA / ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. *Eur Heart J* 24:1857-1897.
- 24 Becker AE, Anderson RH, Durrer D, et al (1978) The anatomical substrates of Wolff-Parkinson-White syndrome: a clinicopathologic correlation in 7 patients. *Circulation* 57:870-879.
- 25 Peters NS, Rowland E, Bennett JG, et al (1994) The Wolff-Parkinson-White syndrome: the cellular substrate for conduction in the accessory atrioventricular pathway. *Eur Heart J* 15:981-987.
- 26 Dunnigan A (1986) Developmental aspects and natural history of preexcitation syndromes. In: Benditt DG, Benson BW, editors. *Cardiac preexcitation syndromes: Origins, evaluation, and treatment*. 1 st edition, pp 21-29. Boston: Martinus Nijhoff Publishing.
- 27 Lunel AAV (1972) Significance of annulus fibrosis of heart in relation to AV conduction and ventricular activation in cases of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Heart J* 34:1263-1271.
- 28 Gaita F, Giustetto C, Riccardi R, et al (1992) Wolff-Parkinson-White Syndrome. Identification and management. *Drugs* 43:185-200.
- 29 Colovita PG, Packer DL, Pressley Jc, et al (1987) Frequency, diagnosis and clinical characteristics of patients with multiple atrioventricular APs. *Am J Cardiol* 59:601-606.
- 30 Wessels A, Markman MW, Vermeulen JL, Anderson RH, Moorman AF, Lamers WH (1996) The development of the atrioventricular junction in the human heart. *Circ Res* 78:110-117.
- 31 Wessels A, Mijnders T, de Gier-de Vries C, Vermeulen J, Virágh S, Lamers W, Moorman A (1996) Expression of myosin heavy chain in neonatal human hearts. *Cardiol Young* 2:318-334.

- 32 Sung RJ, Tai DY (1986) Electrophysiologic characteristics of accessory connections: an overview. In: Benditt DG, Benson DW, editors. Cardiac pre-excitation syndromes: Origins, evaluation, and treatment. 1 st edition, pp 165-199. Boston: Martinus Nijhoff Publishing.
- 33 Zipes DP, DeJoseph RL, Rothbaum DA (1974) Unusual properties of accessory pathways. *Circulation* 49:1200-1211.
- 34 Wellens HJJ, Durrer D (1974) Patterns of ventriculo-atrial conduction in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 49:22-31.
- 35 Wellens HJJ, Durrer D (1975) The role of an accessory atrioventricular pathway in reciprocal tachycardia: observations in patients with and without the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 52:58-72.
- 36 Wang K, Asinger R, Hodges M (1996) Electrocardiograms of Wolff-Parkinson-White syndrome simulating other conditions. *Am Heart J* 132:152-155.
- 37 Ruskin JN, Akhtar M, Damato AN, et al (1976) Abnormal Q waves in Wolff-Parkinson-White syndrome: incidence and clinical significance. *JAMA* 235:2727-2730.
- 38 Barlett TG, Friedman PL (1993) Current management of the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *J Card Surg* 8:503-515.
- 39 Atié J, Brugada P, Brugada J, et al (1990) Clinical and electrophysiologic characteristics of patients with antidromic circus movement tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 108:1082-1091.
- 40 De Chillou C, Rodriguez LM, Schlapfer J, et al (1992) Clinical characteristics and electrophysiologic properties of atrioventricular accessory pathways: importance of the accessory pathway location. *J Am Coll Cardiol* 20:666-671.
- 41 Archer S, Gornick C, Grund F, et al (1987) Exercise thallium testing in ventricular preexcitation. *Am J Cardiol* 59:1103-1106.
- 42 Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, et al (1985) Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. *Am J Cardiol* 5:1261-1275.
- 43 Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH, et al (1975) Wolff-Parkinson-White syndrome: the problem, evaluation, and surgical correction. *Circulation* 51:767-785.
- 44 Teo WS, Klein GJ, Guiraudon GM, et al (1991) Multiple accessory pathways in the Wolff-Parkinson-White syndrome as a risk factor for ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 67:889-891.
- 45 Gallagher JJ, Pritchett ELC, Sealy WC, et al (1978) The preexcitation syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 20:285-327.
- 46 Prystowsky EN, Fananapazir L, Packer DL, et al (1987) Wolff-Parkinson-White syndrome and sudden cardiac death. *Cardiology* 74:67-71.
- 47 Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, et al (1971) Ventricular fibrillation: a possible mechanism of sudden death in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 63:520-527.

- 48 Mazur A, Meisel S, Shotan A, Strasberg B (2005) The mechanism of sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:1393.
- 49 Klein GJ, Bashore TH, Sellers TD (1979) Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *New Engl J Med* 301:1080-1085.
- 50 Fitzsimmons PJ, McWhirter PD, Peterson DW, Kruyer WB (2001) The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: A long-term follow-up of 22 years. *Am Heart J* 142:530.
- 51 Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al (2003) Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. Results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 41:239-244.
- 52 Leitch JW, Klein GJ, Yee R (1990) Prognostic value of electrophysiologic testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 82:1718-23.
- 53 Tood DM, Klein GJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R (2003) Asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: is it time to revisit guidelines? *J Am Coll Cardiol* 41:245-248.
- 54 Wellens HJ (2005) When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Circulation* 112:2201-2207.
- 55 Basson CT (2001) A molecular basis for Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 344: 1861-1864.
- 56 Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, Garson A JR (1985) Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 5: 130-135.
- 57 de Lonlay-Debeney P, de Blois MC, Bonnet D, Amiel J, Abadie V, Picq M, Lyonnet S, Sidi D, Munnich A, Vekemans M, Cormier-Daire V (1998) Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q. *Am J Med Genet* 80: 157-159.
- 58 Buckley B, Hutchins G (1978) Pompe's disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 92:246-252.
- 59 Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter RJ, Seidman CE, Seidman JG (2005) Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 352:362-372.
- 60 O'Callaghan FJ, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A, Thomas RD, Osborne JP (1998) Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child* 78:159-162.
- 61 Mashima Y, Kigasawa K, Hasegawa H, Tani M, Oguchi Y (1996) High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Genet* 50:535-537.
- 62 Aggarwal P, Gill-Randall R, Wheatley T, Buchalter MB, Metcalfe J, Alcolado JC (2001) Identification of mtDNA mutation in a pedigree with gestational diabetes, deafness, Wolff-Parkinson-White syndrome and placenta accreta. *Hum Hered* 51:114-116.

- 63 Braunwald E, Morrow A, Cornell W, Aygen M, Hilbich TF (1960) Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical hemodynamic and angiographic manifestations. *Am J Med* 29:924-945.
- 64 MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC, Anan R, Thierfelder LH, McGarry K, Rowland E, McKenna WJ, Seldman JG, Seldman CE (1995) Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 96:1216-1220.
- 65 Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H (2003) Hypertrophic cardiomyopathy: A paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 19:263-268.
- 66 Blair E, Redwood C, Ashrafian H, Oliveira M, Broxholme J, Kerr B, Salmon A, Ostman-Smith I, Watkins H (2001) Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 10: 1215-1220.
- 67 Gollob MH, Green MS, Tang AS-L, *et al.*(2001) Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 344:1823-31.
- 68 Hardie DG, Carling D (1997) The AMP-activated protein kinase- fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem* 246:259-273.
- 69 Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D (2000) Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 346:659.669.
- 70 Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Perez-Atayde AR, Sawyer DB, Walter M, Li GH, Burgon PG, Maguire CT, Stapleton D, Schmitt JP, Guo XX, Pizard A, Kupersmidt S, Roden DM, Berul CI, Seidman CE, Seidman JG (2003) Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 107:2850-2856.
- 71 Hatcher CJ, Kim MS, Basson CT (2000) Atrial form and function: lessons from human molecular genetics. *Trends Cardiovasc Med* 10:93-101.
- 72 Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, McDermott DA, Lerman BB, Basson CT (2003) Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:263-268.
- 73 Oliveira SM, Ehtisham J, Redwood CS, Ostman-Smith I, Blair EM, Watkins H (2003) Mutation analysis of AMP-activated protein kinase subunits in inherited cardiomyopathies: Implications for kinase function and disease pathogenesis. *J Mol Cell Cardiol* 35:1251-1255.
- 74 Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, Boineau JP, Wagner GS, Wallace AG (1968) Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 38:1018-1029.
- 75 Rosenbaum FF, Hecht HH, Wilson FN (1945) The potential variations of the thorax and the esophagus in anomalous atrioventricular excitation. *Am Heart J* 29:281-326.
- 76 Erickson CC (2006) Wolff-Parkinson-White: Useful clinical tool or intellectual curiosity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:717-718.

- 77 Arruda MS, McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, Widman LE, Gonzalez MD, Nakagawa H, Lazzara R, Jackman WM (1998) Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:2-12.
- 78 Xie B, Heald SC, Bashir Y, Katritsis D, Murgatroyd FD, Camm AJ, Rowland E, Ward DE (1994) Localization of accessory pathways from the 12-lead electrocardiogram using a new algorithm. *Am J Cardiol* 74:161-165.
- 79 Iwa T, Kazui T, Sugii S, et al. (1970) Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Kyobu Geka* 23:513-518.
- 80 Scheinman MM, Morady F, Iless DS, et al. (1982) Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *J Am Med Assoc* 248:851-855.
- 81 Fisher JD, Brodman R, Kim SG, et al (1984) Attempted nonsurgical electrical ablation of accessory pathways via the coronary sinus in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 4:685-694.
- 82 Morady F, Scheinman MM, Kou WH, et al. (1989) Long-term results of catheter ablation of a postero-septal accessory atrioventricular connection in 48 patients. *Circulation* 79:1160-1170.
- 83 Warin JF, Haissaguerre M, Lemetayer P, et al. (1988) Catheter ablation of accessory pathways with a direct approach. Results in 35 patients. *Circulation* 78:800-815.
- 84 Levy S, Broustet JP, Clementy J (1979) Syndrome de Wolff-Parkinson-White: correlation entre l'exploration électrophysiologique et l'effet de l'épreuve d'effort sur l'aspect électrocardiographique de pré-excitation. *Arch Mal Coeur* 72:634-643.
- 85 Wellens HJJ, Brugada P, Roy D, Weiss J, Bar FW (1981) Effect of isoproterenol on the anterograde refractory period of the accessory pathway in patients with the WPW syndrome. *Am J Cardiol* 50:180-184.
- 86 Wellens HJJ (1983) Wolff-Parkinson-White syndrome, part I. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 52:53-56.
- 87 Eshchar Y, Belhassen B, Laniado S (1986) Comparison of exercise and ajmaline tests with electrophysiologic study in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 57:782-786.
- 88 Béatrice Brembilla-Perrot. (2002) Electrophysiological evaluation of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2:143-152.
- 89 Bromberg BT, Lindsay BD, Cain ME (1996) Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 27:690-5.
- 90 Michelucci A, Padeletti L, Mezzani A, Giovannini T, Miceli M, Cupelli V, Mussante R (1989) Relationship between age and anterograde refractoriness of the accessory pathway in Wolff-Parkinson-White patients. *Cardiology* 76:270-3.

- 91 Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ (2008) When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 23:32-37.
- 92 Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. (2003) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: executive summary- a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. *Circulation* 108:1871-1909.
- 93 Scheinman M, Calkins H, Gillette P, et al. (2003) NASPE policy statement on catheter ablation: personnel, policy, procedures and therapeutic recommendations. *Pacing Clin Electrophysiol* 26:789-799.
- 94 Morady F (2004) Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. *PACE* 27:125-42.
- 95 Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et al. (1991) Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *New Engl J Med* 324:1605-1611.
- 96 Scheinman MM, Huang S (2000) The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1020-1028.
- 97 Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. (1999) Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 99:262-270.
- 98 Hindricks G. (1993) The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 14:1644-53.
- 99 Scheinman MM, Huang S (2000) The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1020-1028.
- 100 Gaita F, Haissaguerre M, Giustetto C, Grossi S, Caruzzo E, Bianchi F, Richiardi E, Riccardi R, Hocini M, Jais P (2003) Safety and efficacy of cryoablation of accessory pathways adjacent to the normal conduction system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14(8):825-9.
- 101 Drago F, De Santis A, Grutter G, Silvetti MS (2005) Transvenous cryothermal catheter ablation of re-entry circuit located near the atrioventricular junction in pediatric patients: efficacy, safety and midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 45(7):1096-103.
- 102 Theuns DA, Kimman GP, Szili-Torok T, Res JC, Jordaens LJ (2004) Ice mapping during cryothermal ablation of accessory pathways in WPW: the role of the temperature time constant. *Europace* 6(2):116-22.
- 103 Echt DS, Liebson PR, Brent M, et al. and the CAST investigators. (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324:781-8.

- 104 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. (1992) Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 327:227-33.
- 105 Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al., for the SWORD Investigators. (1996) Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 348:7-12.
- 106 Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ (2005) Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 6(6): 955-63.
- 107 Crozier I (1992) Flecainide in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 70(5):33A-37A.
- 108 Hohnloser SH, Zabel M (1992) Short and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 70(5):3A-9A.
- 109 Pelliccia A, et al. (2005) Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(14):1422-45.
- 110 Boahene KA, Klein GJ, Yee R, et al. (1990) Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 16:1408-14.
- 111 Wellens HJJ, Atie J, Penn OC, et al. (1990) Diagnosis and treatment of patients with AP's. *Cardiol Clin* 8:503-521.
- 112 Wellens HJ, Durrer D (1973) Effect of digitalis on atrioventricular conduction and circus-movement tachycardias in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 47:1229-1233.
- 113 Garson A, Kanter RJ (1997) Management of the child with Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia: model for cost effectiveness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 8:1320-6.
- 114 Niksch AL, Dubin AM (2006) Risk stratification in the asymptomatic child with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Curr Opin Cardiol* 21(3):205-7.
- 115 Wellens HJJ, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. (1997) The asymptomatic patient with the Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *PACE* 20:2082-6.
- 116 Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. (2003) A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 349:1803-1811.
- 117 Pappone C, Santinelli R, Manguso F, et al. (2004) Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 351:1197-1205.
- 118 Friedman RA, Walsh EP, Silka MJ, et al. (2002) NASPE Expert consensus conference: radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease: report of the Writing Committee. *Pacing Clin Electrophysiol* 25:1000-1017.