



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

NOVEMBRO 2019
NÚMERO 9

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 Razão entre pressão atrial direita e pressão distal de artéria pulmonar ocluída na pericardite constrictiva primária e mista
Jeong Hoon Yang, William R. Miranda, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Relação da pressão atrial/ pressão capilar pulmonar na pericardite constrictiva primária e mista
Fábio Fernandes, Dirceu Thiago Pessoa de Melo
- 12 Rivaroxabana e aspirina *versus* somente aspirina em relação ao risco vascular no estudo COMPASS
Sonia S. Anand, John W. Eikelboom, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Rivaroxaban associado com aspirina *versus* aspirina em relação ao risco vascular no *trial* COMPASS
José Rocha Faria Neto
- 24 Miocardite fulminante *versus* miocardite não fulminante aguda em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda
Enrico Ammirati, Giacomo Veronese, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Miocardite fulminante: estabelecendo um novo paradigma
Sandrigo Mangini
- 39 Interrupção da digoxina e desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
Awais Malik, Ravi Masson, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Digoxina: todos merecem uma segunda chance?
Marcelo Gimenes Bonatto, Lídia Zytynski Moura
- 53 Cirurgia de revascularização miocárdica sem *versus* com circulação extracorpórea para lesão de tronco de coronária esquerda
Umberto Benedetto, John Puskas, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** O debate sobre a cirurgia de revascularização miocárdica ser realizada com ou sem uso de circulação extracorpórea
Walter J. Gomes
- 68 Biomarcadores e desfechos cardiovasculares clínicos com ezetimiba no estudo IMPROVE-IT
Arman Qamar, Robert P. Giugliano, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Biomarcadores-estatinas-ezetimiba no IMPROVE-IT *trial*: correlação, relação ou associação com resultados
Whady Hueb



ELSEVIER

A tradução dos artigos para o português brasileiro foi realizada pela Scientific Linguagem, sob sua exclusiva responsabilidade. A Elsevier e a American College of Cardiology Foundation não assumem qualquer responsabilidade quanto à tradução. Embora a tradução tenha sido feita com todo o cuidado necessário, o leitor deve sempre se basear em sua própria experiência e seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações contidas nesta publicação, e deve sempre verificá-las em fontes originais. A empresa responsável pela tradução não assume nenhuma responsabilidade pelo uso de quaisquer informações desta publicação e/ou quaisquer erros, omissões ou imprecisões, resultantes de negligência ou qualquer outro motivo, ou por quaisquer consequências que resultarem deles.

Os profissionais e os pesquisadores devem sempre se basear em sua própria experiência e em seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações, métodos, compostos ou experimentos descritos aqui. Devido aos rápidos avanços observados, em especial, nas ciências médicas, deve-se realizar uma verificação independente dos diagnósticos e das posologias dos medicamentos. Dentro do limite máximo permitido pela lei, a Elsevier, a American College of Cardiology Foundation e a empresa de tradução não assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões e/ou danos a pessoas ou propriedades como consequência de responsabilidade de produtos, negligência ou qualquer outro motivo, nem por qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Embora se espere que todos os materiais publicitários estejam em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui garantia ou endosso da qualidade ou do valor de tal produto ou das afirmações feitas pelo fabricante.

The translation into Brazilian Portuguese has been undertaken by Scientific Linguagem at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translation company in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, or the translation company for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

**EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION****EDITOR-CHEFE**

Edimar A. Bocchi, MD

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo, Brasil

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

Professor in Cardiology, Universidade Católica de São Paulo (PUC)

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

Razão entre pressão atrial direita e pressão distal de artéria pulmonar ocluída na pericardite constritiva primária e mista



Jeong Hoon Yang, MD,^{a,b} William R. Miranda, MD,^a Barry A. Borlaug, MD,^a Rick A. Nishimura, MD,^a Hartzell V. Schaff, MD,^c Kevin L. Greason, MD,^c Joseph J. Maleszewski, MD,^d Jae K. Oh, MD^{a,b}

RESUMO

CONTEXTO As pressões de enchimento cardíaco podem se elevar devido a alterações no miocárdio, aumento da restrição pericárdica, ou ambos. A hipótese dos autores é que as contribuições relativas ao miocárdio e ao pericárdio podem ser estimadas pela razão entre pressão atrial direita e pressão atrial direita (PAD) e pressão distal de artéria pulmonar ocluída (pressão capilar pulmonar, PCP), o que permitiria uma melhor discriminação da extensão da miocardiopatia em pacientes com pericardite constritiva (PC).

OBJETIVOS Este estudo investigou as relações da PAD/PCP com a espessura do pericárdio e parâmetros ecocardiográficos da função miocárdica, bem como avaliou as implicações prognósticas da PAD/PCP para mortalidade de longo prazo em pacientes com PC primária e mista que foram submetidos a pericardiectomia.

MÉTODOS Neste estudo, foram incluídos 113 pacientes com PC confirmada por cirurgia que foram submetidos a ecocardiografia e cateterismo cardíaco com intervalo de até 7 dias no período entre 2005 e 2013. Os pacientes foram divididos em grupo de alta PAD/PCP ($\geq 0,77$; $n = 56$) e grupo de baixa PAD/PCP ($< 0,77$; $n = 57$) de acordo com o valor mediano da PAD/PCP. O desfecho primário foi a implicação prognóstica da PAD/PCP na mortalidade de longo prazo e a avaliação da relação entre PAD/PCP e parâmetros da ecocardiografia com Doppler na PC primária e mista. Além disso, foi avaliada a relação entre PAD/PCP e espessura do pericárdio.

RESULTADOS A PAD/PCP se correlacionou com a espessura do pericárdio [coeficiente de regressão (β) = 8,34; $p < 0,001$]. A PAD/PCP apresentou correlação direta significativa com a velocidade diastólica precoce do anel mitral medial (e') ($\beta = 10,69$; $p < 0,001$) e relação inversa com a velocidade diastólica transmitral precoce (E) ($\beta = -105,15$; $p < 0,001$), resultando em uma relação inversa com a razão entre E/e' ($\beta = -23,53$; $p < 0,001$). Os pacientes com alta PAD/PCP apresentaram melhor taxa de sobrevivida em comparação com aqueles com baixa PAD/PCP ($p = 0,01$). O valor prognóstico foi significativo na PC primária ($p = 0,03$), mas não na PC mista com miocardiopatia concomitante ($p = 0,89$).

CONCLUSÕES A razão PAD/PCP pode refletir o grau de restrição pericárdica em comparação com a restrição miocárdica e se associou à sobrevivida de longo prazo após a pericardiectomia. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3312-21) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A pericardite constritiva (PC) é caracterizada por um prejuízo do enchimento diastólico ventricular resultante de fibrose e consequente perda da elasticidade normal do saco pericárdico (1, 2). A PC pode se desenvolver de forma isolada (PC pura ou primária) ou de forma mista no contexto de uma miocardiopatia subjacente. Muitas vezes, avaliar a contribuição da miocardiopatia em pacientes que apresentam PC é um desafio, mas essa distinção é crucial para a tomada de

decisões relacionadas ao tratamento. A PC primária pode ser curada com cirurgia, enquanto a forma mista com miocardiopatia concomitante costuma ser resistente ao tratamento.

A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) é igual à soma da pressão de distensão transmural do VE e a pressão externa aplicada ao VE pelo pericárdio e lado direito do coração. A pressão atrial direita (PAD) é substituída da pressão pericárdica (3, 4), e a pressão



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartment of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^bDivision of Cardiology, Department of Critical Care Medicine and Medicine, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Coreia do Sul; ^cDepartment of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; e ^dDepartment of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA. Todos os autores informaram não ter relações relevantes ao conteúdo deste artigo a serem divulgadas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****E** = velocidade do fluxo
transmitral**e'** = velocidade diastólica
precoce do anel mitral**IC** = intervalo de confiança**PAD** = pressão atrial direita**PC** = pericardite constritiva**PCP** = pressão capilar pulmonar**VD** = ventrículo direito**VE** = ventrículo esquerdo

distal de artéria pulmonar ocluída (pressão capilar pulmonar, PCP) é substituída da pressão diastólica final do VE. Portanto, o efeito da restrição pericárdica ou externa sobre o VE pode ser estimado pela razão entre a “pressão de contato superficial” pericárdica e a pressão diastólica final do VE (PAD/PCP) (5-7). Uma vez que a elevação da pressão de enchimento é impulsionada em maior grau pela PC isolada, é de se esperar que a PAD/PCP seja mais alta em condições de maior restrição pericárdica, como em pacientes com insuficiência cardíaca

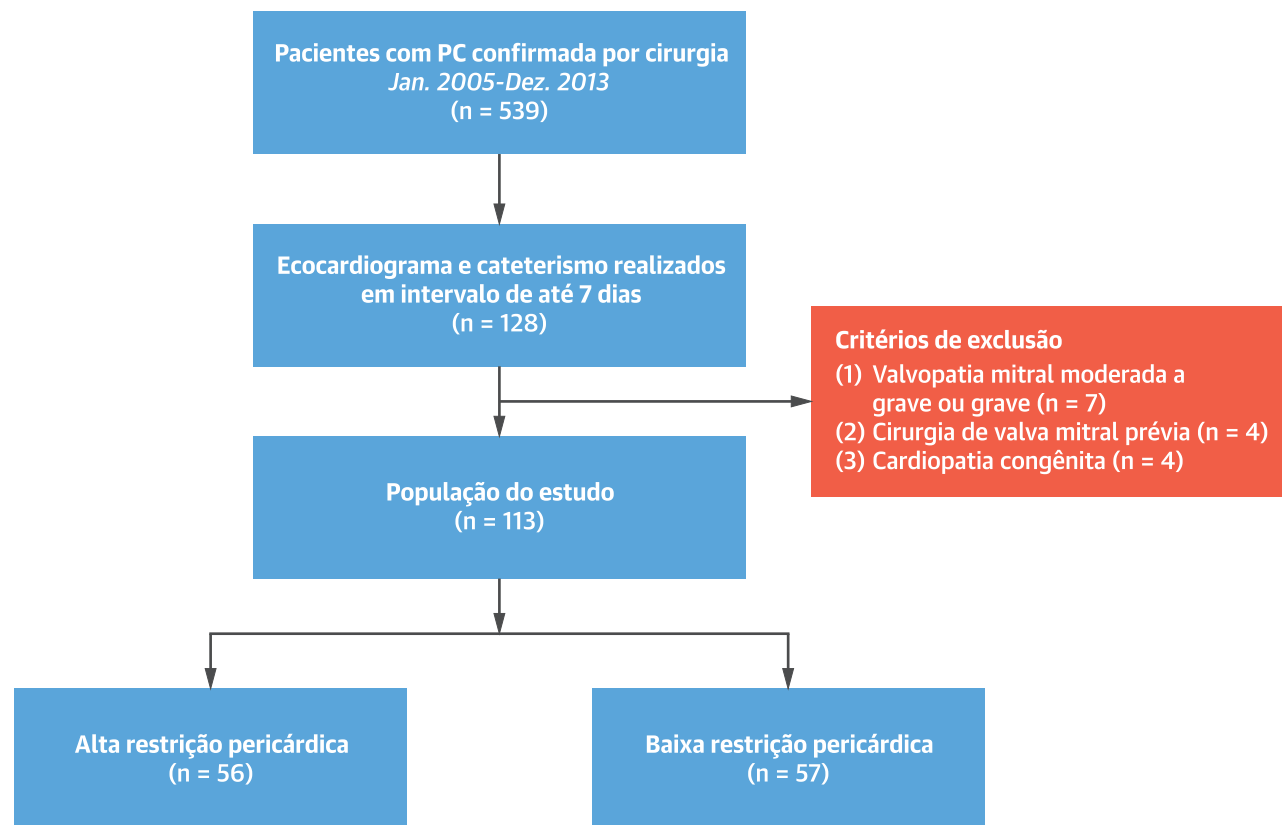
relacionada à obesidade (7). No contexto da PC, que pode ser concomitante à doença miocárdica, a razão PAD/PCP pode refletir o grau e o impacto hemodinâmico da restrição pericárdica em comparação com a miocardiopatia restritiva, com valores mais altos indicando maior impacto hemodinâmico da constrição pericárdica e valores mais baixos indicando maior impacto da miocardiopatia. Entretanto, até o momento,

as implicações clínicas e hemodinâmicas da razão PAD/PCP não foram avaliadas em pacientes com PC.

Neste estudo, buscamos investigar as relações entre a razão PAD/PCP e parâmetros ecocardiográficos aferidos por Doppler da função diastólica do VE, a espessura do pericárdio medida no exame anatomopatológico e os desfechos de longo prazo em uma coorte de pacientes com PC com graus variados de envolvimento miocárdico após pericardiectomia.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Utilizando a base de dados de PC da Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, EUA), foram identificados pacientes diagnosticados com PC confirmada por cirurgia entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013 que foram submetidos a exame ecocardiográfico e cateterismo cardíaco direito com intervalo de até 7 dias. Os critérios de exclusão foram: 1) valvopatia mitral > moderada; 2) histórico de cirurgia da valva mitral; e 3)

FIGURA 1 Fluxograma mostrando a seleção de pacientes do estudo

Os pacientes diagnosticados com PC confirmada por cirurgia entre janeiro de 2005 e dezembro de 2013 que foram submetidos a ecocardiografia antes do cateterismo cardíaco direito com intervalo de até 7 dias foram analisados após as exclusões dos pacientes com valvopatia mitral > moderada, histórico de cirurgia da valva mitral e cardiopatia congênita. PC = pericardite constritiva.

cardiopatía congênita. Após as exclusões, 113 pacientes foram incluídos na presente análise (Figura 1). O estudo foi aprovado por comitê de ética.

Todos os pacientes apresentavam características hemodinâmicas invasivas e não invasivas diagnosticadas antes da pericardiectomia, e a constrição foi confirmada no momento da operação conforme descrito anteriormente (8, 9). A PC primária foi definida como achados clássicos de constrição pericárdica no momento da cirurgia e no exame anatomopatológico, sem histórico de miocardiopatia. A PC mista foi determinada pela presença de PC no momento da pericardiectomia em conjunto com miocardiopatias concomitantes, que foram definidas como qualquer uma destas: cirurgia cardíaca prévia, histórico de tratamento com radiação, procedimento percutâneo prévio para doença arterial coronariana ou arritmias cardíacas, ou cardiomiopatia conhecida. A espessura do pericárdio foi medida por um médico especializado em patologia cardíaca após ressecção cirúrgica. A espessura do pericárdio foi considerada normal quando ≤ 2 mm, conforme descrito anteriormente (10).

EXAME ECOCARDIOGRÁFICO. Todos os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico de forma padrão, utilizando equipamentos comerciais disponíveis (8). A partir da janela apical, o Doppler de onda pulsada da válvula mitral foi realizado com o volume amostral no nível das pontas do folheto mitral, sendo utilizado para medir a velocidade do fluxo transmitral precoce (E) e tardio (A), bem como o tempo de desaceleração. As velocidades diastólicas precoces do anel mitral medial e lateral (e') foram medidas por ecocardiografia com Doppler tecidual, conforme recomendado por diretrizes (11).

CATERISMO CARDÍACO HEMODINÂMICO. O cateterismo cardíaco foi realizado sob sedação leve em estado de jejum. Em todos os pacientes, as pressões dos lados direito e esquerdo foram coletadas simultaneamente; as medidas relatadas representam uma média de 5 a 8 batimentos, dependendo da frequência cardíaca. Cate-teres com micromanômetro de alta fidelidade (Millar Instruments, Houston, Texas, EUA) foram usados para obter formas de onda da pressão cardíaca dos lados direito e esquerdo em 111 pacientes, conforme descrito anteriormente (12). A posição correta do cateter na artéria pulmonar foi confirmada por uma combinação de fluoroscopia, presença de formas de onda típicas e oximetria sanguínea (13). A pressão transmural do VE, que é a pressão de distensão do VE, foi definida como a diferença entre a PAD média e a PCP média (7, 14, 15).

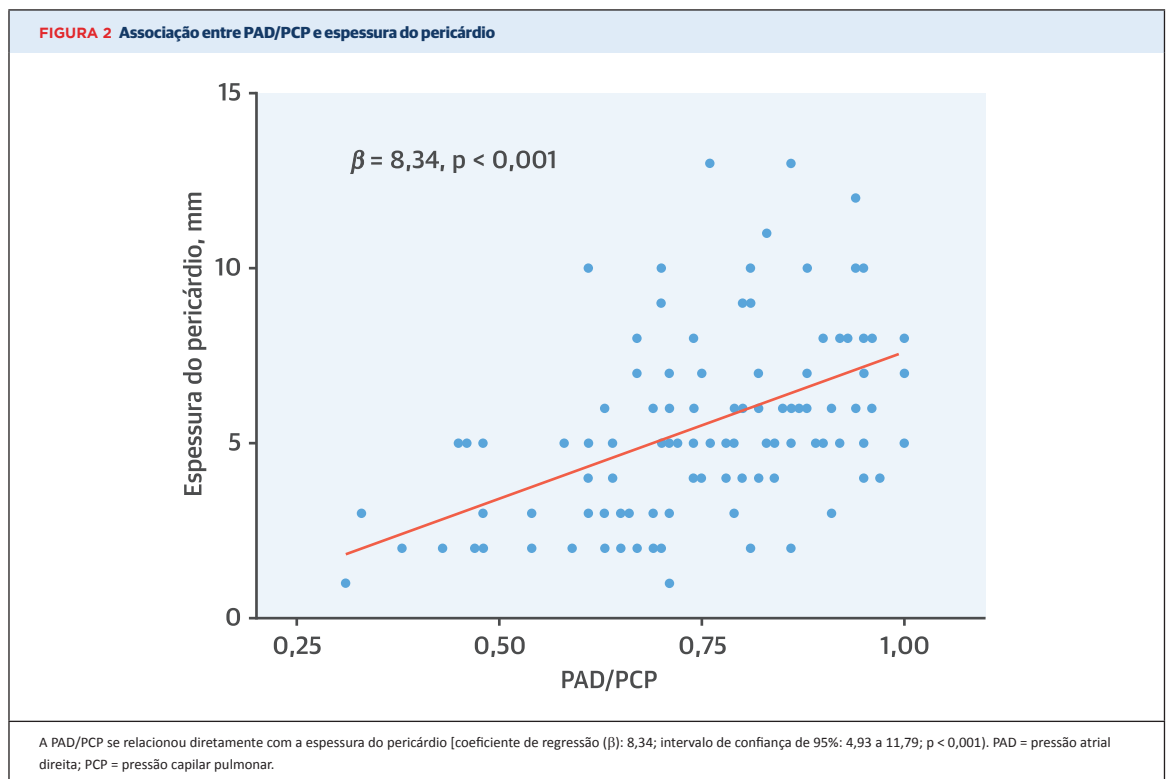
AValiação de Desfechos. O seguimento dos pacientes foi iniciado no dia da operação. O estado vital foi

TABELA 1 Características basais dos pacientes			
	Alta PAD/PCP (n = 56)	Baixa PAD/PCP (n = 57)	Valor de p
Idade, anos	60,8 ± 12,8	61,0 ± 13,3	0,942
Sexo masculino	44 (78,6)	43 (75,4)	0,692
Classificação funcional III ou IV da NYHA	36 (64,3)	43 (75,4)	0,196
Índice de massa corporal, kg/m ²	30,0 ± 6,7	29,5 ± 6,5	0,690
Etiologia			0,008
Idiopática/viral	31 (55,4)	14 (24,6)	
Pós-operatória	16 (28,6)	24 (42,1)	
Pós-irradiação	4 (7,1)	10 (17,5)	
Outras	5 (8,9)	9 (15,8)	
Histórico médico			
Diabetes melito	12 (21,4)	13 (22,8)	0,860
Hipertensão	22 (39,3)	19 (33,3)	0,511
Dislipidemia	16 (28,6)	22 (38,6)	0,259
Histórico de doença arterial coronariana	20 (35,7)	23 (40,4)	0,612
Histórico de câncer	11 (19,6)	18 (31,6)	0,146
Histórico de insuficiência cardíaca	24 (42,9)	30 (52,6)	0,298
Fibrilação atrial no eletrocardiograma	10 (17,9)	14 (24,6)	0,384
Calcificação pericárdica na radiografia de tórax	11 (19,6)	12 (21,2)	0,192
Efusão pleural na radiografia de tórax	21 (37,5)	21 (36,8)	0,942
Achados laboratoriais			
Hemoglobina, g/dL	12,6 ± 2,0	12,0 ± 1,8	0,147
Sódio, mmol/L	138,1 ± 4,6	139,3 ± 3,2	0,142
Creatinina, mg/dL	1,4 ± 1,0	1,4 ± 1,4	0,854
Pericardiectomia total	53 (94,6)	52 (91,2)	0,716
Espessura do pericárdio no exame macroscópico	6,6 ± 3,3	4,5 ± 2,5	<0,001
Espessura do pericárdio considerada normal (≤ 2 mm)	2 (3,6)	16 (28,1)	<0,001

Os valores são expressos em média ± DP ou n (%).
NYHA = New York Heart Association; PAD = pressão atrial direita; PCP = pressão capilar pulmonar.

determinado a partir da base de dados da Mayo Clinic, que inclui informações obtidas de prontuários médicos, certidões de óbito, obituários e comunicações de óbito nos jornais locais e no Accurint, um serviço de localização aprovado institucionalmente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Para avaliar a relação entre critérios clínicos e ecocardiográficos, cateterismo cardíaco e PAD/PCP, os participantes foram divididos em grupos de alta e baixa PAD/PCP, utilizando o valor mediano para todo o grupo como o valor de corte. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste t de Student ou do teste de soma de postos de Wilcoxon, conforme aplicável, enquanto os dados categóricos foram comparados através do teste do qui-quadrado. A regressão linear univariada foi usada para avaliar as associações entre PAD/PCP e: 1) espessura do pericárdio; e 2) parâmetros do ecocardiograma com Doppler e associações relatadas através do coeficiente de regressão (β). Para avaliar o valor diagnóstico incremental da PAD/PCP, comparamos a prevalência da miocardiopatia subjacente, definida pela presença de baixa PAD/PCP ou por e' medial <8 cm/s (o marco ecocardiográfico do miocárdio anormal). Além disso, um modelo logístico



aninhado foi criado ajustando-se inicialmente o modelo completo, que incluiu “baixa PAD/PCP” dicotomizada e e' mitral < 8 cm/s, seguido pelo modelo aninhado que incluiu somente $e' < 8$. O teste de razão de verossimilhança foi utilizado para comparar a qualidade do ajuste entre os modelos completo e aninhado. As curvas de sobrevivência foram construídas através das estimativas de Kaplan-Meier e comparadas com o teste de *log-rank*. As análises estatísticas foram realizadas com o *software* R, versão 3.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Todos os testes foram bicaudais, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. As características basais são apresentadas na Tabela 1. A mediana da PAD/PCP foi 0,77, com 56 pacientes com PC no grupo de alta PAD/PCP e 57 no grupo de baixa PAD/PCP, com valores médios de PAD/PCP de 0,88 e 0,63, respectivamente ($p = 0,001$). Não houve diferenças nas variáveis clínicas e demográficas, com exceção da maior prevalência de PC idiopática/viral em pacientes com alta PAD/PCP em comparação com aqueles com baixa PAD/PCP. A PAD/PCP foi mais alta na PC primária do que na PC mista ($0,81 \pm 0,15$ vs. $0,72 \pm 0,15$; $p = 0,001$). As características

basais dos pacientes de acordo com a presença ou a ausência de miocardiopatia concomitante são mostradas na Tabela On-line 1.

A espessura do pericárdio foi maior em pacientes com alta PAD/PCP em comparação com os de baixa PAD/PCP ($6,6 \pm 3,3$ mm vs. $4,5 \pm 2,5$ mm; $p < 0,001$). A espessura do pericárdio foi considerada normal em 18 pacientes (15,9%), e a prevalência de espessura normal foi menor em pacientes com alta PAD/PCP (3,6% vs. 28,1%; $p < 0,001$). A PAD/PCP se relacionou diretamente com a espessura máxima do pericárdio [β : 8,34; intervalo de confiança (IC) de 95%: 4,93 a 11,79; $p < 0,001$] (Figura 2).

RAZÃO PAD/PCP E ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

Os dados da ecocardiografia e do cateterismo cardíaco para os grupos de alta e baixa PAD/PCP são mostrados na Tabela 2, enquanto os achados de acordo com a miocardiopatia concomitante são apresentados na Tabela On-line 2. A mediana do intervalo entre a avaliação ecocardiográfica e o cateterismo cardíaco foi de 1 dia (intervalo interquartil: 1 a 2 dias). A pressão diastólica final do ventrículo direito (VD) e a PAD foram maiores, enquanto a pressão sistólica do VE, o débito cardíaco e a pressão transmural do VE foram menores no grupo de alta PAD/PCP em comparação com o de baixa PAD/PCP.

A dimensão diastólica final do VE, o volume de bombeamento, a velocidade E mitral, a E/e' medial e a velocidade de regurgitação da valva tricúspide foram menores no grupo de alta PAD/PCP em relação ao de baixa PAD/PCP. Em contrapartida, o diâmetro máximo da veia cava inferior e as velocidades e' medial e lateral foram maiores no grupo de alta PAD/PCP em relação ao de baixa PAD/PCP. Os coeficientes de regressão entre PAD/PCP e velocidade E, velocidade e' medial e E/e' medial foram de -105,15 (IC95%: -148,52 a -61,78; $p < 0,001$), 10,69 (IC95%: 6,47 a 14,92; $p < 0,001$) e -23,53 (IC95%: -31,35 a -15,72; $p < 0,001$), respectivamente (Figura 3). Ademais, a relação inversa foi consistente em diversos subgrupos, com exceção dos pacientes com PC que não utilizaram agentes diuréticos, nos quais não houve interação significativa entre PAD/PCP e E/e' medial. A relação inversa foi mais forte em pacientes com PC tratados com diuréticos e cujos ecocardiograma e cateterismo cardíaco direito foram realizados num intervalo de até 24 h (Figura On-line 1).

A prevalência da miocardiopatia subjacente determinada por PAD/PCP foi maior do que a determinada por e' medial < 8 cm/s em pacientes com PC primária (37% vs. 2%, respectivamente; $p < 0,001$); não houve diferenças entre aqueles com PC mista (63% vs. 43%, respectivamente; $p = 0,87$). Da mesma forma, utilizando um modelo logístico aninhado, a PAD/PCP forneceu informações diagnósticas incrementais para o diagnóstico de miocardiopatia subjacente em comparação com a presença de e' < 8 cm/s somente ($p = 0,03$).

RAZÃO PAD/PCP E SOBREVIDA GERAL. A mediana da duração do seguimento foi de 9,6 anos (intervalo interquartil: 7,8 a 11,7 anos). Nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, a taxa de sobrevida foi menor em pacientes com baixa PAD/PCP do que naqueles com alta PAD/PCP na coorte geral ($p = 0,01$) (Figura 4A) e nos pacientes com PC primária ($p = 0,03$) (Figura 4B). Entretanto, não houve diferença significativa na sobrevida entre os dois grupos no grupo de PC mista ($p = 0,89$) (Figura 4C).

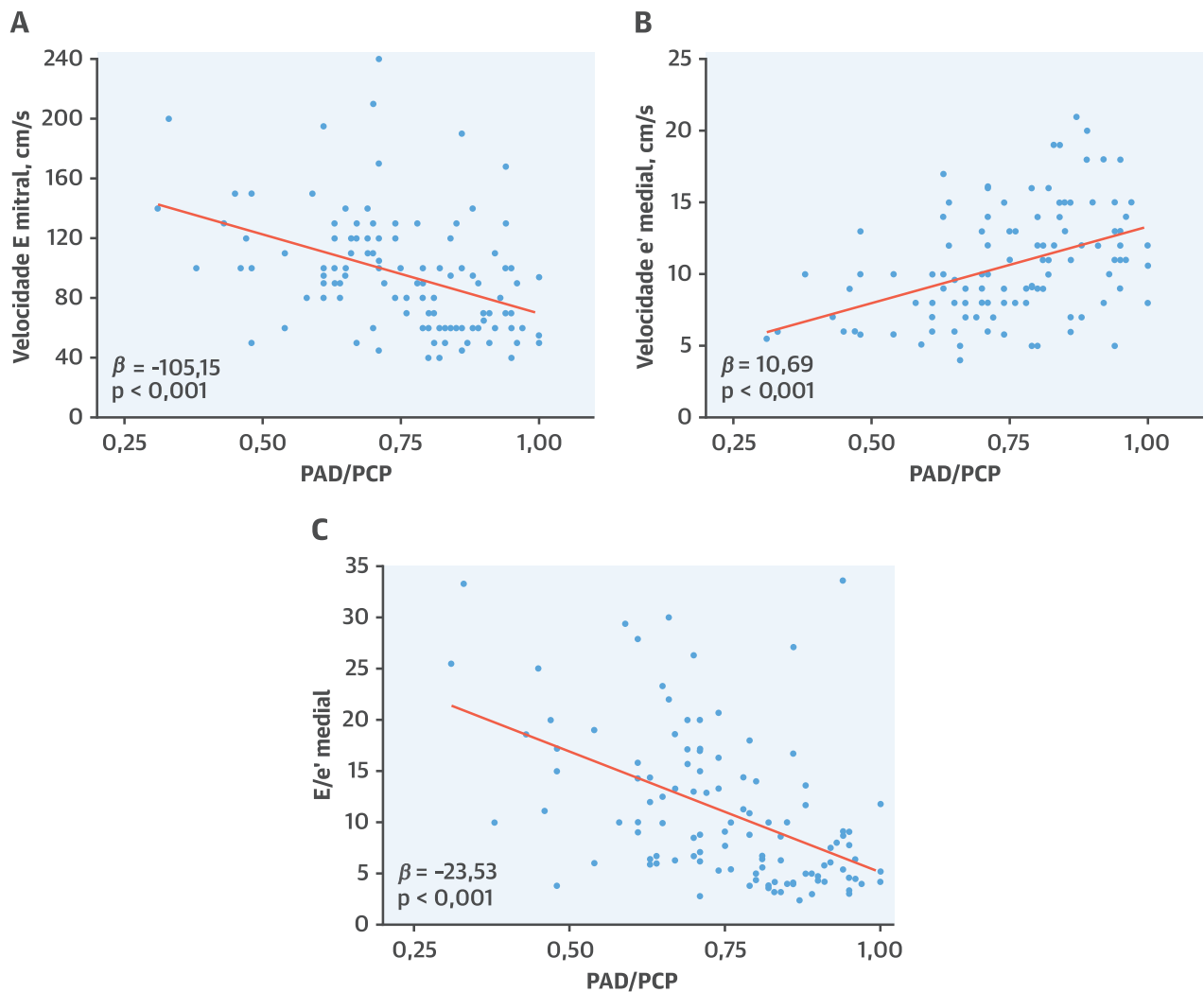
DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que a razão PAD/PCP: 1) é mais alta em pacientes com PC primária isolada do que em pacientes com PC mista; 2) correlaciona-se com a espessura do pericárdio; e 3) relaciona-se inversamente com a velocidade E mitral e E/e' medial, ao mesmo tempo em que se correlaciona proporcionalmente com a velocidade e' medial (4) (Ilustração Central). Por fim, pacientes com alta PAD/PCP apresentaram melhor sobrevida de longo prazo do que aqueles com baixa PAD/PCP.

TABELA 2 Ecocardiografia e cateterismo cardíaco

	Alta PAD/PCP (n = 56)	Baixa PAD/PCP (n = 57)	Valor de p
Cateterismo cardíaco			
Pressão arterial pulmonar média, mmHg	29,3 ± 8,0	30,3 ± 7,8	0,475
Pressão sistólica do VD, mmHg	39,7 ± 11,3	43,4 ± 12,1	0,096
Pressão diastólica final do VD, mmHg	20,9 ± 5,1	18,0 ± 4,4	0,002
Pressão sistólica do VE, mmHg	105,1 ± 17,8	114,4 ± 25,8	0,028
Pressão diastólica final do VE, mmHg	23,4 ± 4,8	21,8 ± 4,9	0,082
Pressão atrial direita, mmHg	19,1 ± 4,7	13,9 ± 4,1	<0,001
Pressão distal de artéria pulmonar ocluída, mmHg	21,8 ± 5,2	22,3 ± 5,7	0,605
Débito cardíaco, L/min	4,4 ± 1,2	4,9 ± 1,4	0,045
Frequência cardíaca, batimentos/min	78,4 ± 15,6	78,7 ± 13,8	0,928
Volume de bombeamento, mL	57,2 ± 16,9	63,6 ± 21,7	0,087
Resistência vascular pulmonar, unidade Wood	1,8 ± 1,4	2,1 ± 1,5	0,452
Pressão transmural do VE, mmHg	2,6 ± 1,6	8,4 ± 3,6	<0,001
Dados ecocardiográficos			
Dimensão diastólica final do VE, mm	42,5 ± 5,7	45,4 ± 6,2	0,01
Dimensão sistólica final do VE, mm	29,1 ± 5,0	30,7 ± 5,0	0,093
Fração de ejeção do VE, %	58,6 ± 7,5	58,4 ± 6,8	0,849
Tempo de velocidade integral do TSVE, cm	16,8 ± 4,8	20,3 ± 5,0	<0,001
Volume de bombeamento, mL	66,7 ± 19,8	78,2 ± 19,2	0,002
Índice de volume atrial esquerdo, mL/m ²	39,3 ± 12,3	41,9 ± 15,5	0,315
Velocidade E mitral, cm/s	78,5 ± 32,0	113,1 ± 38,1	<0,001
Tempo de desaceleração, ms	161,5 ± 36,6	166,5 ± 38,1	0,481
Velocidade e' medial, cm/s	12,2 ± 3,8	9,2 ± 3,3	<0,001
Velocidade e' lateral, cm/s	11,9 ± 3,9	9,7 ± 2,8	0,008
E/e' medial	7,7 ± 5,8	14,2 ± 7,4	<0,001
Velocidade A mitral, cm/s	49,2 ± 20,7	60,0 ± 30,6	0,051
Diâmetro máx. da VCI, cm	2,7 ± 0,4	2,4 ± 0,4	<0,001
Velocidade máx. da RT, m/s	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,4	0,001
Regurgitação da valva tricúspide, grau II-IV	16 (28,6)	22 (38,6)	0,259
Velocidade sistólica do anel tricúspide, cm/s	11,0 ± 3,2	10,0 ± 3,0	0,180
Efusão pericárdica	11 (19,6)	10 (17,5)	0,774
Os valores são expressos em média ± DP ou n (%). RT = regurgitação da valva tricúspide; TSVE = trato de saída do ventrículo esquerdo; VCI = veia cava inferior; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; outras abreviações conforme a Tabela 1.			

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RAZÃO PAD/PCP. A PAD é associada, muitas vezes, à PCP em pacientes com insuficiência cardíaca (16). A relação entre PAD e PCP pode ser expressa como a proporção entre PAD e PCP, mas ela é complexa, considerando que 20% a 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam uma discordância entre as pressões de enchimento do lado direito e esquerdo. Isso ocorre porque a insuficiência do VD pode levar ao aumento da PAD, em comparação com a pré-carga do VE, manifestando-se como um aumento da razão PAD/PCP (16-18). Diversos estudos mostraram que o aumento da razão PAD/PCP está associado a desfechos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca devido a miocardiopatia, além de ser um preditor mais específico da mortalidade. Também serve de indicador de insuficiência do VD e alta resistência vascular pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (18, 19). Contrariando esses estudos, nossos dados demonstraram um melhor desfecho clínico em

FIGURA 3 Correlação entre PAD/PCP e parâmetros da ecocardiografia com Doppler

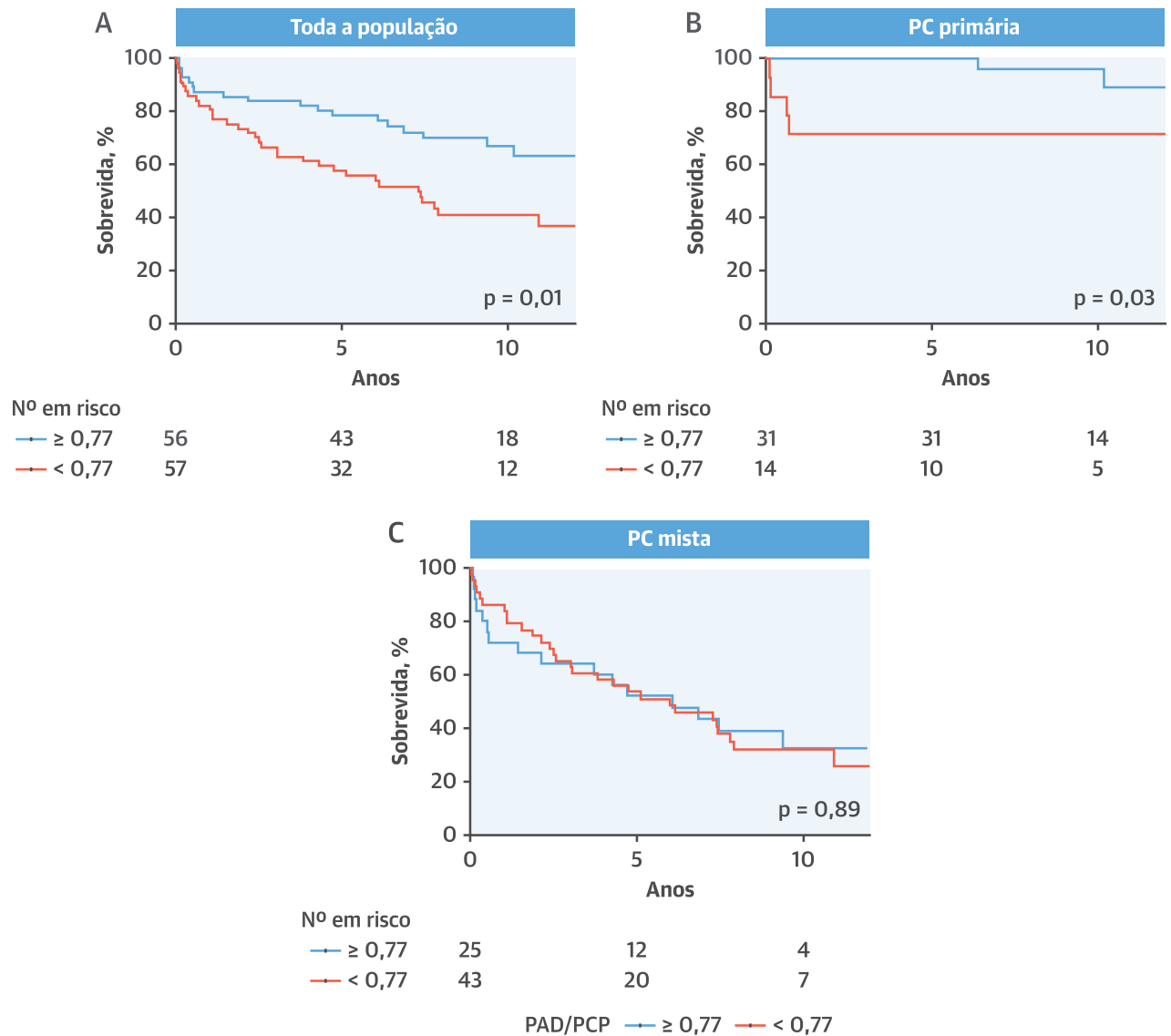
Os coeficientes de regressão (β) entre PAD/PCP e velocidade E (A), velocidade e' medial (B) e E/e' medial (C) foram de $-105,15$ (IC95%: $-148,52$ a $-61,78$; $p < 0,001$), $10,69$ (IC95%: $6,47$ a $14,92$; $p < 0,001$) e $-23,53$ (IC95%: $-31,35$ a $-15,72$; $p < 0,001$), respectivamente. E = velocidade de fluxo transmitral; e' = velocidade diastólica precoce do anel mitral; IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas conforme a Figura 2.

pacientes com PC com aumento da PAD/PCP após pericardiectomia. Isso sugere que a elevação da pressão de enchimento está mais intimamente relacionada a uma restrição pericárdica externa nesses pacientes, e que é mais provável, portanto, que eles respondam favoravelmente à remoção dessa restrição elevada.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA PAD/PCP NA PC. Até onde sabemos, a associação entre PAD/PCP e desfecho nos pacientes com PC não foi investigada anteriormente. No nosso estudo, embora a sobrevida de longo prazo tenha sido significativamente pior em pacientes com PC mista em comparação com pacientes com PC primária,

a razão PAD/PCP não se associou ao desfecho clínico do grupo de PC mista após pericardiectomia. É provável que isso esteja relacionado ao fato de que a miocardiopatia subjacente foi responsável pelo desfecho clínico pós-pericardiectomia. Em pacientes com PC primária, aqueles com alta PAD/PCP apresentaram melhor taxa de sobrevida de longo prazo em comparação com aqueles com baixa PAD/PCP pós-pericardiectomia, o que sugere que a razão pode identificar um subconjunto de pacientes que têm de fato miocardiopatia subjacente apesar de não haver nenhum histórico clínico claro de miocardiopatia.

FIGURA 4 Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas após pericardiectomia em pacientes com PC referentes à razão PAD/PCP

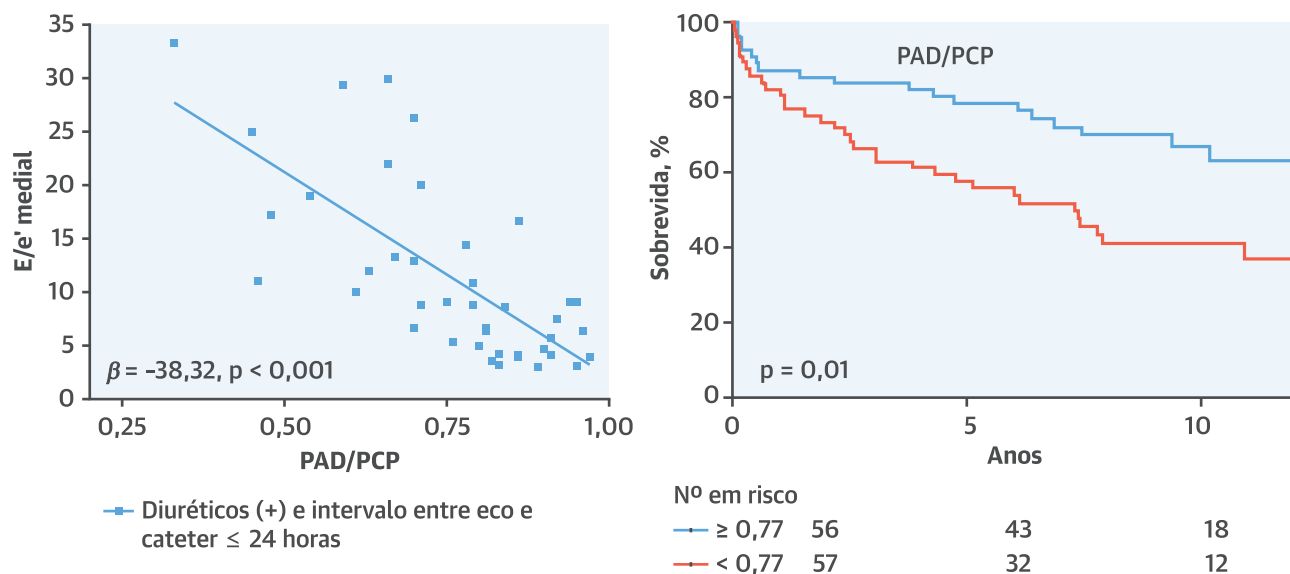


A taxa de sobrevivida foi menor no grupo de baixa PAD/PCP em relação ao de alta PAD/PCP na coorte geral (A) ($p = 0,01$) e nos pacientes com PC primária (B) ($p = 0,03$). Não houve diferença significativa na sobrevivida entre os dois grupos nos pacientes com PC mista (C) ($p = 0,89$). PC = pericardite constritiva; outras abreviaturas conforme a Figura 2.

RELAÇÃO ENTRE PAD/PCP E ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER NA PC.

A ecocardiografia transtorácica com Doppler é uma valiosa ferramenta para diagnóstico de PC, e nosso grupo estabeleceu critérios diagnósticos ecocardiográficos sensíveis e específicos para PC, incluindo aumento da velocidade e' medial >8 cm/s, mesmo em pacientes com PC mista com miocardiopatia concomitante (1, 20, 21). Estudos anteriores mostraram que a velocidade e' medial aumenta porque o movimento longitudinal do anel mitral se intensifica para aumentar

o enchimento do VE no contexto de expansão lateral limitada de todo o coração pelo pericárdio constritor. Assim, acreditava-se que a e' medial fosse maior com uma constrição mais grave e uma maior pressão de enchimento (22). No entanto, no nosso estudo, a velocidade e' medial não se correlacionou com a PCP, embora tenha se correlacionado bem com a razão PAD/PCP. Esses achados sugerem que a gravidade da restrição pericárdica pode ser mais bem avaliada pela razão PAD/PCP do que somente pela PCP.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Pressão atrial direita/pressão distal de artéria pulmonar ocluída na pericardite constritiva

Yang, J.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3312-21.

Razão PAD/PCP vs. E/e' e desfecho de sobrevivência por PAD/PCP em pacientes com pericardite constritiva. A PAD/PCP teve forte relação inversa com a E/e' medial em pacientes com PC tratados com agentes diuréticos e cujos ecocardiograma e cateterismo cardíaco direito foram realizados num intervalo de até 24 h [coeficiente de regressão (β): -38,32; IC95%: -50,17 a -26,48; $p < 0,001$]. Ademais, pacientes com PC com alta PAD/PCP apresentaram melhor taxa de sobrevivência de longo prazo em comparação com aqueles com baixa PAD/PCP após pericardiectomia, o que sugere que a razão pode identificar um subconjunto de pacientes que de fato apresentam miocardiopatia na forma mista. E = velocidade de fluxo transmitral; e' = velocidade diastólica precoce do anel mitral; IC = intervalo de confiança; PAD = pressão atrial direita; PC = pericardite constritiva; PCP = pressão capilar pulmonar.

À medida que a interação ventricular aumenta devido a uma maior restrição pericárdica, o septo se torna menos convexo em direção ao VD, e as pressões se equilibram nos dois lados do coração(7). É provável que isso explique por que pacientes com aumento da PAD/PCP (isto é, alta restrição pericárdica) apresentaram menores dimensões diastólicas do VE e menor volume de bombeamento em comparação com pacientes com baixa PAD/PCP no nosso estudo. Além disso, é provável que explique a correlação inversa entre PAD/PCP e velocidade E mitral, bem como entre PAD/PCP e relação E/e' medial nos pacientes com PC. Essa relação sugere que podemos avaliar a extensão da restrição pericárdica de forma não invasiva em pacientes com PC pela E/e' medial através da ecocardiografia com Doppler.

Além disso, a PAD/PCP se associou significativamente à espessura do pericárdio de acordo com os achados patológicos, e a espessura do pericárdio foi considerada normal no grupo de baixa PAD/PCP em comparação com o de alta PAD/PCP. Inflamação crônica e fibrose são significativamente menos comuns em pacientes com espessura normal do que naqueles com espessura aumentada, e não houve deposição de hemo-

siderina, tecido de granulação ou hiperplasia mesotelial nesta coorte (10). Esses achados patológicos fornecem evidências adicionais de que a PAD/PCP pode refletir o grau de restrição pericárdica e miocárdica em pacientes com PC.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Este foi um estudo unicêntrico conduzido em um hospital de referência de nível terciário; portanto, existe um inerente viés de seleção e encaminhamento. Além disso, foi realizada uma análise retrospectiva, que pode incluir viés de relato. A ecocardiografia e o cateterismo cardíaco foram realizados num intervalo de até 7 dias, o que pode ter afetado de forma significativa a volemia de cada paciente. Embora 50% dos procedimentos tenham sido realizados num intervalo de até 24 h, o fluido em bólus administrado durante o cateterismo ainda pode afetar a volemia do paciente com um intervalo mediano de 1 dia. Embora este registro tenha sido relativamente grande, não pudemos realizar uma análise multivariável para identificar fatores prognósticos pós-pericardiectomia devido ao número limitado de participantes e taxas de mortalidade de longo prazo dos pacientes com PC primária.

CONCLUSÕES

O aumento da PAD/PCP, que é indicativo de restrição pericárdica elevada, correlacionou-se inversamente com a E/e' medial por diminuição do fluxo E devido à limitação da expansão diastólica ventricular esquerda e aumento de e' em pacientes com PC. Associou-se a uma melhor sobrevida de longo prazo pós-pericardiectomia, especialmente em pacientes com PC sem histórico de miocardiopatia concomitante. Isso sugere que a razão PAD/PCP pode ser um marcador útil para identificar pacientes com causas pericárdicas mais isoladas de hemodinâmica anormal, que, portanto, responderão de forma mais favorável à cirurgia de pericardiectomia.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Jae K. Oh, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA. E-mail: oh.jae@mayo.edu. Twitter: @JaeKOh2, @joemaleszewski.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. O efeito da restrição pericárdica ou externa no VE pode ser estimado pela razão entre a “pressão de contato superficial” do pericárdio e a pressão diastólica final do VE (PAD/PCP). Uma razão alta reflete um maior impacto hemodinâmico da constrição pericárdica, enquanto uma razão baixa indica maior impacto da miocardiopatia.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem examinar a relação entre a extensão da fibrose miocárdica e a razão PAD/PCP em pacientes com pericardite constritiva e outras formas de cardiopatia restritiva e compressiva.

REFERÊNCIAS

1. Miranda WR, Oh JK. Constrictive pericarditis: a practical clinical approach. *Progress Cardiovasc Dis* 2017;59:369-79.
2. Guindo J. Comments on the 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. A report by the Spanish Society of Cardiology Guidelines Committee Working Group. *Revista Espanola de Cardiologia* 2015;68:1068-74.
3. Tyberg JV, Taichman GC, Smith ER, Douglas NW, Smiseth OA, Keon WJ. The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure: an intraoperative study. *Circulation* 1986;73:428-32.
4. Boltwood CM Jr. Ventricular performance related to transmural filling pressure in clinical cardiac tamponade. *Circulation* 1987;75:941-55.
5. Fujimoto N, Shibata S, Hastings JL, et al. Effects of pericardial constraint and ventricular interaction on left ventricular hemodynamics in the unloaded heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1688-95.
6. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, et al. Percutaneous pericardial resection: a novel potential treatment for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003612.
7. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19.
8. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:526-34.
9. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, Holmes DR. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:315-9.
10. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation* 2003;108:1852-7.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
12. Hurrell DG, Nishimura RA, Higano ST, et al. Value of dynamic respiratory changes in left and right ventricular pressures for the diagnosis of constrictive pericarditis. *Circulation* 1996;93:2007-13.
13. Alpert JS. The lessons of history as reflected in the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:830-1.
14. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 2004;110:1799-805.
15. Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, et al. Wedge pressure rather than left ventricular enddiastolic pressure predicts outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:795-801.
16. Grodin JL, Drazner MH, Dupont M, et al. A disproportionate elevation in right ventricular filling pressure, in relation to left ventricular filling pressure, is associated with renal impairment and increased mortality in advanced decompensated heart failure. *A Heart J* 2015;169:806-12.
17. Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, et al. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:264-70.
18. Fares WH, Bellumkonda L, Tonelli AR, et al. Right atrial pressure/pulmonary artery wedge pressure ratio: a more specific predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:760-7.
19. Kochav SM, Flores RJ, Truby LK, Topkara VK. Prognostic impact of pulmonary artery pulsatility index (PAPi) in patients with advanced heart failure: insights from the ESCAPE trial. *J Card Fail* 2018;24:453-9.
20. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
21. Kang SH, Song JM, Kim M, et al. Prognostic predictors in pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2014;147:598-605.
22. Ha JW, Oh JK, Ling LH, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Annulus paradoxus: transmitral flow velocity to mitral annular velocity ratio is inversely proportional to pulmonary capillary wedge pressure in patients with constrictive pericarditis. *Circulation* 2001;104:976-8.

PALAVRAS-CHAVE pericardite constritiva, pericárdio, restrição

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Relação da pressão atrial/pressão capilar pulmonar na pericardite constritiva primária e mista

Fábio Fernandes¹, Dirceu Thiago Pessoa de Melo²

A pericardite constritiva é uma afecção secundária à inflamação crônica do pericárdio, que se torna espessado e calcificado, levando a restrição do enchimento diastólico dos ventrículos, queda do volume sistólico e baixo débito cardíaco.¹ No Brasil, as principais causas da doença são idiopática, tuberculose e pós cirurgia cardíaca.² A doença pode se manifestar de diferentes formas de acordo com a localização, extensão e grau de espessamento pericárdico.¹ O risco de evolução para pericardite constritiva após um episódio de pericardite aguda depende da etiologia, variando de 0,5% nos quadros virais até 30-40% nos casos de tuberculose pericárdica.¹ Apesar de pouco frequente, a constrição é uma grave complicação das pericardites, com evolução para insuficiência cardíaca com sintomas limitantes e elevada morbimortalidade.

O tratamento de escolha para casos de pericardite constritiva sintomática é a pericardiectomia. O procedimento apresenta mortalidade de 8-12% e o sucesso na melhora dos sintomas depende de fatores tais como: idade, etiologia, função ventricular, classe funcional, pressão arterial pulmonar, função renal e níveis séricos de BNP.¹⁻⁶

A presença de pericárdio espessado e rígido aderido ao miocárdio pode causar distorções da geometria ventricular e alterações de contratilidade conhecido como “mecanismo de *tethering*”. Além disso, a presença de doença miocárdica associada tem também importante valor prognóstico, uma vez que mesmo após o alívio da constrição com a retirada do pericárdio espessado, a presença de fibrose miocárdica pode impedir a completa recuperação da hemodinâmica cardíaca.⁴ Nesse sentido, estudos prévios demonstraram que pacientes com pericardite constritiva primária ou isolada têm melhor prognóstico após pericardiectomia quando com-

parados a pacientes com doença miocárdica associada, a chamada pericardite constritiva mista.^{3,4}

Nesse interessante estudo, Yang e colaboradores avaliaram o papel o cateterismo cardíaco direito na diferenciação entre a pericardite constritiva isolada e mista. A hipótese do estudo era de que a relação entre a pressão atrial direita (PAD), um marcador da pressão pericárdica, e a pressão capilar pulmonar (PCP), um marcador da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, seria capaz de indicar se havia predomínio de “constrição pericárdica” ou “restrição miocárdica” na população estudada. De acordo com essa hipótese, a relação PAD/PCP elevada indicaria predomínio de constrição e uma relação baixa indicaria predomínio de restrição miocárdica. Estudos prévios haviam observado que uma relação PAD/PCP elevada esteve associada com pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de doença miocárdica, além de ser um indicador de disfunção de ventrículo direito e elevada resistência vascular pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar. No entanto, estudos utilizando a relação PAD/PCP em pacientes com pericardite constritiva ainda não haviam sido realizados..

Assim, a coorte retrospectiva incluiu 113 pacientes com pericardite constritiva comprovada por cirurgia e que possuíam ecocardiograma e cateterismo direito realizados antes da pericardiectomia. A PC isolada foi definida em presença dos achados típicos de pericardite constritiva confirmados por cirurgia e sem doença miocárdica associada. A PC mista foi definida em presença de uma das seguintes condições: cirurgia cardíaca prévia, radioterapia, doença arterial coronária ou miocardiopatia diagnosticada. A relação PAD/PCP foi então correlacionada com parâmetros ecocardiográficos de

¹Médico assistente grupo miocardiopatias Incor HCFMUSP, Prof. Livre Docente cardiologia FMUSP; ²Doutor em cardiologia pela FMUSP.

função diastólica, espessura do pericárdio e prognóstico em longo prazo.

A relação PAD/PCP média do estudo foi 0,77. Os pacientes foram então divididos em dois grupos, com PAD/PCP alta (>0,77) e PAD/PCP baixa (<0,77). Não foram observadas diferenças entre as variáveis clínicas e demográficas entre os grupos. Pericárdio normal foi observado em 15,9% dos casos. Pacientes que apresentavam uma relação PAD/PCP alta apresentaram pericárdio mais espessado e maior prevalência de etiologia viral/idiopática. Em destaque, os principais achados do estudo foram: 1) pacientes com PC isolada apresentaram PAD/PCP mais elevada que pacientes com PC mista; 2) PAD/PCP apresentou correlação direta com a espessura do pericárdio; 3) PAD/PCP apresentou correlação significativa com parâmetros de função diastólica (E/e' e e'). Além disso, pacientes com PAD/

PCP alta apresentaram maior sobrevida em longo prazo, após seguimento médio de 9,6 anos. No entanto, quando se avaliou por grupos apenas foi observado uma melhor sobrevida nos casos de pericardite primária.

Esses resultados sugerem um papel importante para o uso da relação PAD/PCP na avaliação de pacientes com pericardite constrictiva que serão submetidos pericardiectomia. Essa variável pode auxiliar na tomada de decisão, planejamento e avaliação do prognóstico em longo prazo, especialmente nos casos em que a análise do ecocardiograma seja limitada por janela acústica desfavorável e a ressonância cardíaca não esteja disponível. Apesar de se tratar de estudo unicêntrico e retrospectivo, é um trabalho relevante por abrir perspectivas para novos estudos que melhorem a seleção de pacientes e estratificação do risco da pericardiectomia nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
2. Fernandes F, Melo DTP, Ramires FJA, Dias RR, Tonini M, Fernandes VDS, Rochitte CE, Moreira CHV, Mady C. Importance of Clinical and Laboratory Findings in the Diagnosis and Surgical Prognosis of Patients with Constrictive Pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Nov;109(5):457-465.
3. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1445-52.
4. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation*. 1999;100(13):1380-6.
5. Melo DTP, Mady C, Ramires FJA, Dias RR, Gualandro DM, Caramelli B, Filho RK, Fernandes F. The value of B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in patients with constrictive pericarditis undergoing pericardiectomy. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 15;205:58-59.
6. Melo DTP, Nerbas FB, Sayegh ALC, Souza FR, Hotta VT, Salemi VMC, Ramires FJA, Dias RR, Lorenzi-Filho G, Mady C, Fernandes F. Impact of pericardiectomy on exercise capacity and sleep of patients with chronic constrictive pericarditis. *PLoS One*. 2019 Oct 11;14(10).

Rivaroxabana e aspirina *versus* somente aspirina em relação ao risco vascular no estudo COMPASS



Sonia S. Anand, MD, PHD,^a John W. Eikelboom, MBBS, MSC,^a Leanne Dyal, MSC,^b Jackie Bosch, MSC, PHD,^c Christoph Neumann, PHD,^d Petr Widimsky, MD, DSC,^e Alvaro A. Avezum, MD, PHD,^f Jeffrey Probstfield, MD,^g Nancy Cook Bruns, MD,^d Keith A.A. Fox, MBChB, BSC,^h Deepak L. Bhatt, MD, MPH,ⁱ Stuart J. Connolly, MD,^a Salim Yusuf, MBBS, DPHIL,^a para os investigadores do estudo COMPASS

RESUMO

CONTEXTO O ensaio clínico COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) mostrou que a combinação de rivaroxabana em dose baixa e aspirina reduziu o número de eventos vasculares importantes em pacientes com doença vascular estável.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi identificar subconjuntos de pacientes com maior risco de eventos vasculares recorrentes, o que pode chamar atenção para o uso da terapia com rivaroxabana e aspirina.

MÉTODOS Foram utilizados dois métodos para a estratificação de risco dos pacientes com doença vascular do COMPASS: o escore de risco de aterotrombose REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) e a análise CART (*Classification and Regression Tree*). Compararam-se, durante 30 meses, as diferenças no risco absoluto entre a combinação de rivaroxabana e aspirina e o uso somente de aspirina para o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia aguda de membros ou amputação por causa vascular; para sangramento moderado; e para o benefício clínico líquido.

RESULTADOS Pacientes de alto risco submetidos ao escore REACH foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares afetados e histórico de insuficiência cardíaca (IC) ou renal; pacientes submetidos à análise CART foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares afetados e história de IC ou diabetes. A combinação de rivaroxabana e aspirina reduziu a incidência de evento vascular grave em 25% (4,48% vs. 5,95%, *hazard ratio*: 0,75; intervalo de confiança de 95%: de 0,66 a 0,85), equivalente a 23 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses, à custa de um aumento não significativo de 34% no sangramento grave (1,34; intervalo de confiança de 95%: de 0,95 a 1,88), ou dois eventos causados por 1.000 pacientes tratados. Entre os pacientes com ≥ 1 característica de alto risco identificada pela análise CART, o uso de rivaroxabana e aspirina evitou 33 eventos vasculares graves; em pacientes de baixo risco, o tratamento com rivaroxabana e aspirina evitou 10 eventos por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses.

CONCLUSÕES A estratificação de risco adicional pode identificar, entre os pacientes com doença vascular, aqueles de maior risco (≥ 2 leitos vasculares afetados, IC, insuficiência renal ou diabetes). O benefício clínico líquido permanece favorável para a maioria dos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina em comparação com aqueles tratados somente com aspirina. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3271-80) © 2019 Os autores. Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Medicina, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^bDepartamento de Estatística, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^cSchool of Rehabilitative Science, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontário, Canadá; ^dBayer AG, Wuppertal, Alemanha; ^eDepartamento de Cardiologia, University Hospital Kralovske Vinohrady e Third Faculty of Medicine, Charles University, Praga, República Checa; ^fDivisão de Pesquisa, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil; ^gDepartamento de Medicina e Cardiologia, University of Washington, Seattle, Washington, EUA; ^hCentro de Ciências Cardiovasculares, University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido; e ⁱBrigham and Women's Hospital Heart and Vascular Centre, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Este estudo recebeu apoio da Bayer AG. Dr. Anand é apoiado pela Tier 1 Canada Research Chair em etnia e doença cardiovascular e pela Michael G. DeGroote Heart and Stroke Foundation Chair em saúde populacional; e recebeu honorários de palestrante e consultante da Bayer. Dr. Eikelboom é apoiado pelo Jack Hirsh Population Health Research Institute Chair em trombose e aterosclerose e recebeu um prêmio por sua carreira da Heart and Stroke Foundation; e recebeu subsídios e honorários das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Janssen, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline e Sanofi. Dr. Bosch recebeu honorários pela participação em um conselho consultivo e como membro do comitê de adjudicação da Bayer. Dr. Neumann e Cook-Bruns são funcionárias da Bayer AG. Dr. Widimsky recebeu ocasionais honorários de palestrante e honorários para o cargo de líder nacional do ensaio COMPASS pela Bayer. Dr. Avezum recebeu honorários de consultante das empresas Boehringer Ingelheim, Bayer e Pfizer. Dr. Issa recebeu honorários da Novartis. Dr. Fox recebeu bolsas e honorários das empresas Bayer, Janssen e AstraZeneca; atuou como consultor para Sanofi/Regeneron e Verseeon; recebeu bolsas e honorários da Bayer/Janssen e da AstraZeneca; e recebeu honorários pessoais da Sanofi/Regeneron e da Lilly. Dr. Bhatt atuou no conselho consultivo de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio e Regado Biosciences; atuou no conselho administrativo de Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care e TobeSoft;

O mecanismo mais comum de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e isquemia aguda de membros é a trombose sobreposta a uma placa aterosclerótica desgastada ou rompida ou embolia de uma fonte proximal (1, 2). Esse processo de aterotrombose pode ser reduzido com o uso de terapias medicamentosas que previnem a aterosclerose, estabilizam placas ou evitam complicações tromboembólicas. A base do tratamento antitrombótico em pacientes com risco de eventos isquêmicos tem sido o uso de agente antiplaquetário único (3). No entanto, o risco residual de eventos isquêmicos vasculares permanece significativo, incitando a busca por terapias antitrombóticas mais efetivas. Recentemente, relatamos que, entre indivíduos com doença vascular estabelecida, a combinação de rivaroxabana e aspirina em comparação com o uso somente de aspirina reduziu o risco de morte cardiovascular (CV), AVC, IM, isquemia aguda de membros e amputação por causa vascular (4). Embora a combinação tenha aumentado a incidência de sangramento, não houve uma elevação significativa de sangramento grave, e a mortalidade foi reduzida. O objetivo desta análise é identificar se, numa coorte de pacientes de alto risco, a estratificação de risco adicional pode identificar subconjuntos de pacientes de maior risco com o maior benefício clínico líquido, e se os subgrupos de pacientes com menor risco de eventos CVs recorrentes ainda se beneficiam do uso da terapia de combinação de rivaroxabana e aspirina.

MÉTODOS

POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO. O COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies/Desfechos Cardiovasculares em Pessoas em Uso de Estratégias de Anticoagulação*) foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, que contou com a participação de 27.395

pacientes de alto risco com histórico clínico de doença arterial periférica (DAP) e/ou coronariana. Foi comparada a combinação de rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia e aspirina (ou rivaroxabana 5 mg 2x/dia e placebo de aspirina) com o uso somente de aspirina (com placebo de rivaroxabana). O desfecho primário foi morte CV, IM ou AVC. Os detalhes dos critérios de inclusão e exclusão, do processo de avaliação e das definições de desfechos foram publicados anteriormente (4-7). O ensaio foi interrompido prematuramente devido ao benefício altamente superior da combinação de rivaroxabana e aspirina em relação ao uso somente de aspirina, e esta análise é limitada a esses participantes do estudo (n = 18.278).

DESFECHOS. Expandimos o desfecho primário predefinido do ensaio, que consistia no composto de morte CV, IM e AVC, para incluir outros desfechos vasculares clinicamente importantes, como isquemia aguda de membros e amputação por causa vascular. Nesta análise, o desfecho principal de segurança foi sangramento grave, predefinido como sangramento fatal ou sintomático em um órgão crítico (4). O desfecho de benefício clínico líquido foi o composto de morte cardiovascular, AVC, IM, isquemia aguda de membros, amputação por causa vascular, sangramento fatal ou sangramento sintomático em um órgão crítico. Os dados sobre morte CV, AVC ou IM e desfechos de sangramento importante são apresentados nas Tabelas On-line 1 e 2.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO. Utilizamos dois métodos distintos para classificar pacientes de acordo com o risco de eventos vasculares. No primeiro, aplicamos o escore de risco validado do registro REACH (*REDuction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Manutenção da Saúde*) aos pacientes do COMPASS (8). O registro REACH recrutou e acompanhou uma grande coorte de pacientes ambulatorio-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVC = acidente vascular cerebral
CV = cardiovascular
DAP = doença arterial periférica
IC = insuficiência cardíaca
IM = infarto do miocárdio

atuiu como presidente do comitê de supervisão de qualidade da American Heart Association, do comitê diretor do Registro NCDR-ACTION e do comitê de pesquisa e publicação do programa VA CART; atuou nos comitês de monitoramento de dados do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute, para o ensaio PORTICO, financiado pela St. Jude Medical, agora chamada de Abbott), da Cleveland Clinic, do Duke Clinical Research Institute, da Mayo Clinic, da Mount Sinai School of Medicine (para o ensaio ENVISAGE, financiado pela Daiichi-Sankyo) e do Population Health Research Institute; recebeu honorários da American College of Cardiology (editor associado sênior, *Clinical Trials and News*, ACC.org; vice-presidente, comitê de acreditação da ACC), do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute; comitê diretor do ensaio clínico RE-DUAL PCI, financiado pela Boehringer Ingelheim), da Belvoir Publications (editor-chefe, *Harvard Heart Letter*), do Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), do Medtelligence/ReachMD (comitê diretor CME), do HMP Global (editor-chefe, *Journal of Invasive Cardiology*), da *Journal of the American College of Cardiology* (editor convidado; editor associado), do Population Health Research Institute (comitê operacional, comitê de publicações, comitê diretor e colíder nacional nos EUA do ensaio COMPASS, financiado pela Bayer), da Slack Publications (editor-chefe, *Cardiology Today's Intervention*), da Society of Cardiovascular Patient Care (secretário geral/tesoureiro) e da WebMD (comitês de direção CME); atuou como editor adjunto na *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa das empresas Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); atuou como coinvestigador local para as empresas Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (agora conhecida como Abbott) e Svelte; atuou como administrador da American College of Cardiology; e realizou pesquisas sem financiamento para as empresas FlowCo, Merck, PLX Pharma e Takeda. Dr. Connolly recebeu subsídios e honorários das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Janssen, AstraZeneca, Portola e Sanofi. Dr. Yusuf é apoiado pela Heart & Stroke Foundation/Marion W. Burke Chair em doença cardiovascular; recebeu bolsas de pesquisa, honorários e subsídios de viagem para palestras das empresas Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca e Sanofi; e recebeu bolsas de pesquisa da Cadila. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 7 de dezembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 12 de setembro de 2018, aceito em 26 de fevereiro de 2019.

TABELA 1 Fatores de risco basais e escore REACH modificado em pacientes do COMPASS de acordo com a ocorrência ou não de um evento aterotrombótico

	Com evento vascular	Sem evento vascular
Randomizado	953	17.325
Idade, anos	69,1 ± 8,7	68,2 ± 7,9
Sexo masculino	759 (79,64)	13.471 (77,75)
Tabagismo corrente	228 (23,92)	3.688 (21,29)
Diabetes	468 (49,11)	6.454 (37,25)
IMC <20 kg/m ²	21 (2,20)	321 (1,85)
Leitos vasculares		
1	635 (66,63)	13.850 (79,94)
2	298 (31,27)	3.307 (19,09)
3	20 (2,10)	168 (0,97)
Evento CV no último ano/ amputação	65 (6,82)	867 (5,00)
Insuficiência cardíaca	280 (29,38)	3.662 (21,14)
Hipolipemiantes na linha de base	814 (85,41)	15.583 (89,95)
Uso de antiplaquetários na linha de base	850 (89,19)	15.439 (89,11)
TFGe <60 mL/min	332 (34,84)	3.836 (22,14)
REACH modificado ≥13	567 (59,50)	7.580 (43,75)

Os valores são expressos em n, média ± DP ou n (%).
CV = cardiovascular; COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies/Desfechos Cardiovasculares em Pessoas que Usam Estratégias de Anticoagulação; ECAI = evento cardiovascular adverso importante; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

riais com doença vascular conhecida ou com alto risco de desenvolver eventos vasculares isquêmicos. Utilizamos o sistema de escores publicado, que inclui sexo, idade, tabagismo, diabetes, baixo índice de massa corporal, número de leitos vasculares afetados, evento CV no último ano, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, terapia com estatinas, terapia com aspirina e baixa taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Também agrupamos os países em regiões definidas como de baixo, médio e alto risco (Tabela On-line 3). Algumas adaptações precisaram ser feitas no algoritmo do escore; especificamente, o escore original classificava pacientes de acordo com o uso de “terapia com estatinas”, que foi substituído pelo uso de “terapia hipolipemiante”, conforme coletado no COMPASS. Indivíduos com fibrilação atrial foram excluídos; dessa forma, todos os pacientes receberam escore 0 nesse critério. O uso de aspirina na linha de base foi substituído pelo “uso de qualquer terapia antiplaquetária” na linha de base. Os países do COMPASS foram divididos em três grupos de regiões de risco para o desfecho de morte CV, IM e AVC. Depois, foram divididos em regiões de alto, médio e baixo risco. Identificamos, também, baixa TFGe <60 mL/min como um preditor de eventos CVs adversos importantes, e os pacientes que apresentaram essa característica receberam o escore de risco +2,0. O escore de risco máximo do método REACH na população do COMPASS foi de 27, e o valor mediano foi de 12. Utilizamos esse ponto de

corte para dividir os pacientes em grupos de baixo (<13) vs. alto (13 ou mais) risco (Tabela On-line 4).

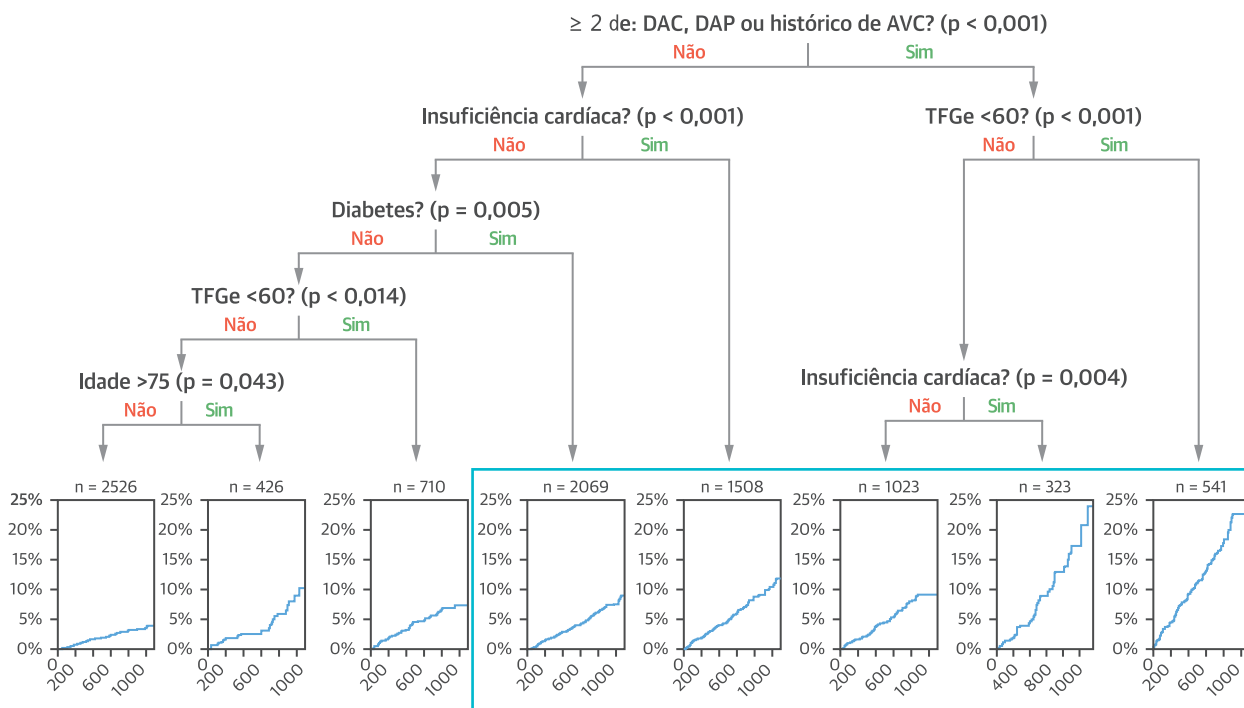
No segundo método de estratificação de risco, utilizamos a análise de sobrevida por CART (*Classification and Regression Trees*/Árvores de Classificação e Regressão) para identificar grupos independentes de indivíduos de alto risco entre os pacientes do COMPASS tratados somente com aspirina. O método CART utiliza uma série de algoritmos para dividir a população em subgrupos que são mais bem separados em relação aos riscos de incidência no decorrer do tempo. Os grupos são divididos até que nenhuma variável adicional se divida significativamente, e tamanhos de grupos ≥100 são considerados (9, 10).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Para os pacientes tratados com aspirina com escore ≥13, calculamos o risco de incidência em 30 meses do principal desfecho de eficácia pelo método de estimativa de Kaplan-Meier. Depois, identificamos todos os componentes do escore REACH que apresentaram um nível de risco de incidência em 30 meses equivalente, pelo menos, àqueles com um escore REACH de 13 ou mais (isto é, ≥2 leitos vasculares, baixa TFGe ou histórico de IC). A análise CART (árvore de sobrevida) dividiu os dados em grupos independentes de pacientes com alto risco de eventos vasculares. O efeito do tratamento com rivaroxabana e aspirina comparado com o uso somente de aspirina foi conduzido com base na intenção de tratar. As *hazard ratios* e os intervalos de confiança (ICs) de 95% correspondentes foram obtidos a partir de modelos estratificados de riscos proporcionais de Cox para os desfechos principais de eficácia, segurança e benefício clínico líquido. Para as análises dos subgrupos, um teste foi conduzido para avaliar a interação entre os fatores do grupo de tratamento e do subgrupo. O número de eventos evitados ou causados pelo uso da combinação de rivaroxabana e aspirina foi determinado pelo cálculo da diferença de risco absoluto de cada subgrupo no período de 30 meses. A análise CART foi realizada com o pacote “partykit” no R 3.2.5 (R Foundation, Viena, Áustria), e as demais análises foram realizadas no SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

RESULTADOS

Um total de 18.275 pacientes foram randomizados para o uso da combinação de rivaroxabana e aspirina ou o uso somente de aspirina no COMPASS, e as características basais dos pacientes com ou sem desfecho vascular são apresentados na Tabela 1. O escore de risco REACH de 13 ou mais apresentou índice de concordância de 0,625 (erro padrão, EP: 0,001) para o desfecho de morte CV, IM, AVC, isquemia aguda de membros e amputação por

FIGURA 1 Análise por Árvore de Classificação e Regressão



Essa análise CART (Árvore de Classificação e Regressão) mostra os grupos independentes, contornados pela linha azul, com maior risco de eventos vasculares importantes. DAC = doença arterial coronária; DAP = doença arterial periférica; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

causa vascular. Esse índice de concordância proporciona uma avaliação global do valor preditivo do modelo de sobrevida ajustado. Após 30 meses, o risco de incidência de morte CV, IM, AVC, isquemia aguda de membros ou amputação por causa vascular nos pacientes tratados com aspirina foi de 8,0%; nos pacientes com escore REACH de 13 ou mais, a incidência de risco pelo método Kaplan-Meier foi de 11,6% em 30 meses, duas vezes maior do que naqueles com um escore REACH abaixo da mediana (5,4%).

SUBCONJUNTOS DE MAIOR RISCO. O grupo de pacientes tratados com aspirina com risco de incidência em 30 meses de magnitude semelhante a um escore REACH de 13 ou mais incluiu aqueles com histórico de doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC ou insuficiência renal definida como TFGe < 60 mL/min. A análise CART identificou como pacientes de maior risco independentes aqueles com histórico de doença vascular em dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC ou histórico de diabetes (Figura 1). Cada uma dessas abordagens (REACH e CART) identificou subconjuntos de pacientes de maior risco com risco de incidência em 30 meses duas vezes maior do que

nos subconjuntos de pacientes que não apresentaram essas características de alto risco, apesar de o risco de incidência em 30 meses permanecer $\geq 5\%$ nos pacientes de menor risco (Tabela 2).

EFEITOS DO TRATAMENTO COM RIVAROXABANA E ASPIRINA. Ao comparar os pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina aos tratados somente com aspirina, a taxa de risco observada para o desfecho principal de eficácia foi de 0,75 (IC95%: 0,66 a 0,85), com aumento não significativo relativo de 1,34 no sangramento grave (IC95%: 0,95 a 1,88) (Tabelas 2 e 3). É importante ressaltar que, ao comparar subgrupos de pacientes por risco, não foram observadas interações significativas nos efeitos de eficácia ou segurança (por exemplo, ≥ 2 leitos vasculares acometidos vs. < 2 leitos acometidos) (Figuras On-line 1A e 1B).

CARACTERÍSTICAS DE ALTO RISCO. Na aplicação do método REACH para identificar pacientes de alto risco, subconjuntos com escore de 13 ou mais no risco de incidência em 30 meses incluíram pacientes com histórico de ≥ 2 leitos vasculares acometidos, IM ou TFGe mais baixa. As proporções de pacientes com ≥ 1 característica de alto risco pelo escore REACH representaram 50,2%

TABELA 2 Incidência em 30 meses e impacto do tratamento com rivaroxabana e aspirina sobre ECAI, isquemia aguda de membros e amputação total por causa vascular

Subgrupo	Aspirina 100 mg 1x/dia			Rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia mais aspirina			Eventos evitados por 1.000 pacientes (IC95%) tratados com rivaroxabana e aspirina por 30 meses
	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	
Randomizado	9.126	543 (5,95)	8,00	9.152	410 (4,48)	5,66	23 (13,9 a 32,8)
Sem característica de alto risco - REACH	4.532	177 (3,91)	5,03	4.566	142 (3,11)	3,93	11 (1,6 a 21,7)
Com característica de alto risco - REACH	4.594	366 (7,97)	11,11	4.586	268 (5,84)	7,47	36 (20,8 a 52,1)
Sem característica de alto risco - CART	3.662	134 (3,66)	4,60	3.717	107 (2,88)	3,58	10 (-1,1 a 21,5)
Com característica de alto risco - CART	5.464	409 (7,49)	10,44	5.435	303 (5,57)	7,16	33 (18,8 a 46,8)

Os valores são expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. Com característica de alto risco - REACH: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca ou baixa TFGe. Com característica de alto risco - CART: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca, diabetes.
 CART = Classification and Regression Tree/Árvore de Classificação e Regressão; ECAI = evento cardiovascular adverso importante; IC = intervalo de confiança; K-M = Kaplan-Meier; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua.
 *Percentual bruto do número de eventos (n) dividido pelo número total de pessoas no subgrupo N.

dos pacientes, que sofreram 66,5% dos eventos vasculares. Pela análise CART, os pacientes de maior risco foram aqueles com ≥ 2 leitos vasculares acometidos, histórico de IC ou histórico de diabetes, e representaram 59,6% dos pacientes, que sofreram 74,7% dos eventos vasculares (Tabelas 2 e 3).

Considerando o risco basal maior, espera-se que as reduções de risco absoluto sejam maiores nos grupos de maior risco. Por exemplo, comparando pacientes com ≥ 2 leitos vasculares vs. pacientes com 1 leito vascular acometido, as reduções de risco absoluto são de 6,02% vs. 1,36%, equivalente a 60 eventos evitados vs. 14 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses (Figura On-line 1). No geral, o número de eventos evitados nos subconjuntos de pacientes de maior risco foi de 30 a 60 por 1.000 pacientes tratados e acompanhados durante 30 meses. Pacientes tratados com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco pelo escore REACH (dois leitos vasculares acometidos, IC ou insuficiência renal) tiveram um risco de incidência em 30 meses de 11%. Considerando a redução de risco absoluto pelo tratamento de rivaroxabana e aspirina, foram

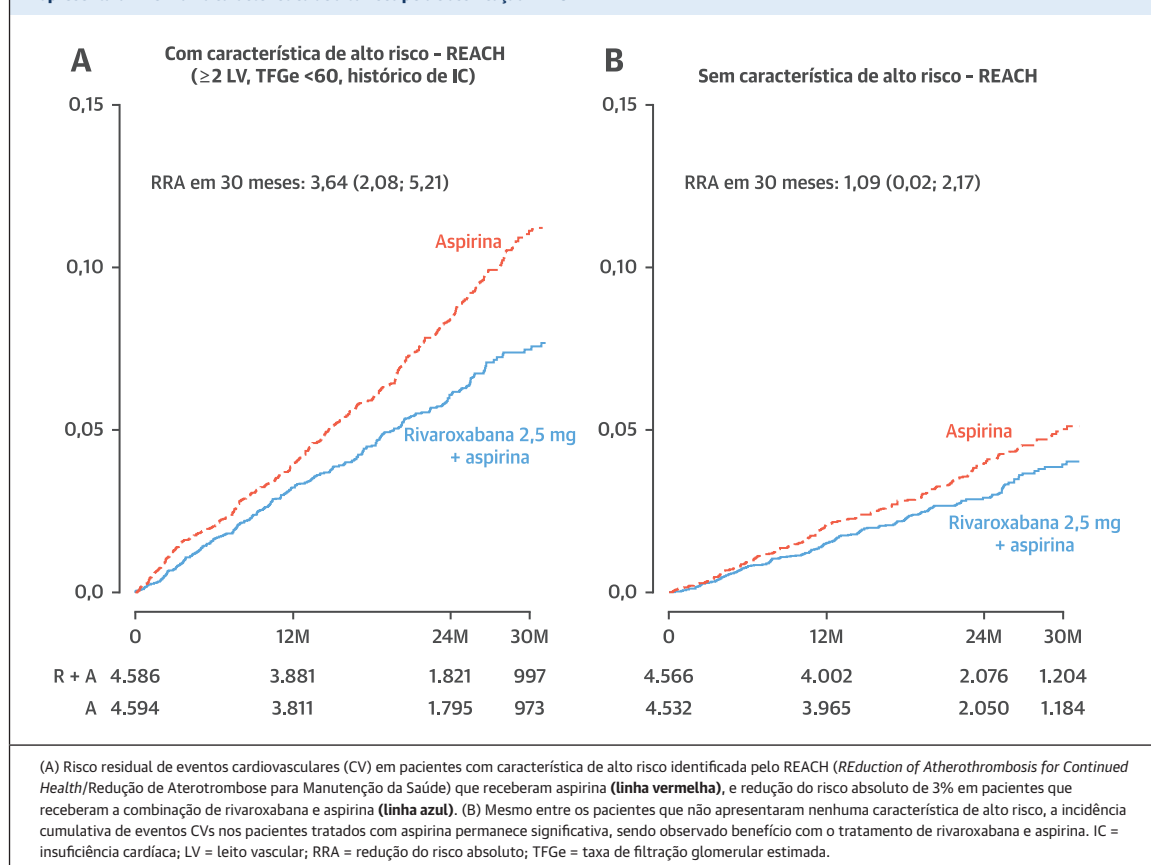
36 eventos vasculares evitados por 1.000 pacientes tratados por 30 meses (Figura 2). No entanto, embora as taxas de eventos sejam mais baixas nos subconjuntos de pacientes de menor risco, ao longo do tempo elas também representam risco residual significativo. Por exemplo, entre o restante dos pacientes (aqueles que não apresentam nenhuma característica de alto risco pelo REACH), o risco de incidência em pacientes tratados com aspirina é menor, porém considerável, com um risco de incidência em 30 meses de 5,0%, enquanto o tratamento com rivaroxabana e aspirina resultou na prevenção de 11 eventos por 1.000 pacientes em um período de 30 meses (Tabela 2). Pacientes tratados somente com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco identificada pela análise CART (isto é, dois leitos vasculares acometidos, IC ou diabetes) apresentaram risco de incidência em 30 meses de 10,4% e, junto aos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina, houve prevenção de 33 eventos vasculares por 1.000 pacientes tratados por 30 meses. No entanto, mesmo nos subconjuntos de pacientes de menor risco, o risco de incidência em 30 meses é de 4,6% nos pacientes tratados com aspirina,

TABELA 3 Incidência em 30 meses e impacto do tratamento sobre sangramento grave (fatal ou em órgão crítico)

Subgrupo	Aspirina 100 mg 1x/dia			Rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia mais aspirina			Eventos causados por 1.000 pacientes (IC95%) tratados com rivaroxabana e aspirina por 30 meses
	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	Subgrupo	Eventos*	Risco de incidência por K-M em 30 meses	
Randomizado	9.126	58 (0,64)	0,88	9.152	78 (0,85)	1,12	2 (-1,4 a 6,1)
Sem característica de alto risco - REACH	4.532	23 (0,51)	0,66	4.566	30 (0,66)	0,83	2 (2,6 a 6,1)
Com característica de alto risco - REACH	4.594	35 (0,76)	1,13	4.586	48 (1,05)	1,42	3 (-3,5 a 9,2)
Sem característica de alto risco - CART	3.662	16 (0,44)	0,60	3.717	24 (0,65)	0,97	4 (-1,07 a 9,0)
Com característica de alto risco - CART	5.464	42 (0,77)	1,09	5.435	54 (0,99)	1,21	1 (-4,0 a 6,4)

Os valores são expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. Com característica de alto risco - REACH: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca ou baixa TFGe. Com característica de alto risco - CART: doença acometendo dois ou mais leitos vasculares, insuficiência cardíaca, diabetes.
 Abreviaturas conforme a Tabela 2.
 *Percentual bruto do número de eventos (n) dividido pelo número total de pessoas no subgrupo N.

FIGURA 2 Risco de incidência de eventos vasculares comparando pacientes que apresentaram alguma característica de alto risco com os que não apresentaram nenhuma característica de alto risco pela classificação REACH



e o tratamento com rivaroxabana e aspirina resulta na prevenção de 10 eventos por 1.000 pacientes em um período de 30 meses (Tabela 2, Ilustração Central).

No geral, os riscos absolutos de sangramento grave são baixos, com risco de incidência em 30 meses de $< 1\%$ em pacientes tratados com aspirina (Tabela 3). No entanto, ao comparar pacientes tratados com aspirina que apresentaram ≥ 1 característica de alto risco (REACH ou CART) com aqueles que não apresentaram característica de alto risco, há um aumento de 1,7 a 1,8 vez no risco de incidência de sangramento grave (Tabela 3). Os pacientes tratados com a combinação de rivaroxabana e aspirina apresentaram aumento numérico no risco de incidência de sangramento grave (aumento de risco absoluto) em comparação aos pacientes tratados somente com aspirina; no entanto, essas estimativas não são robustas, uma vez que não foi observado aumento estatisticamente significativo de sangramento grave (Tabela 3, Figura On-line 1B).

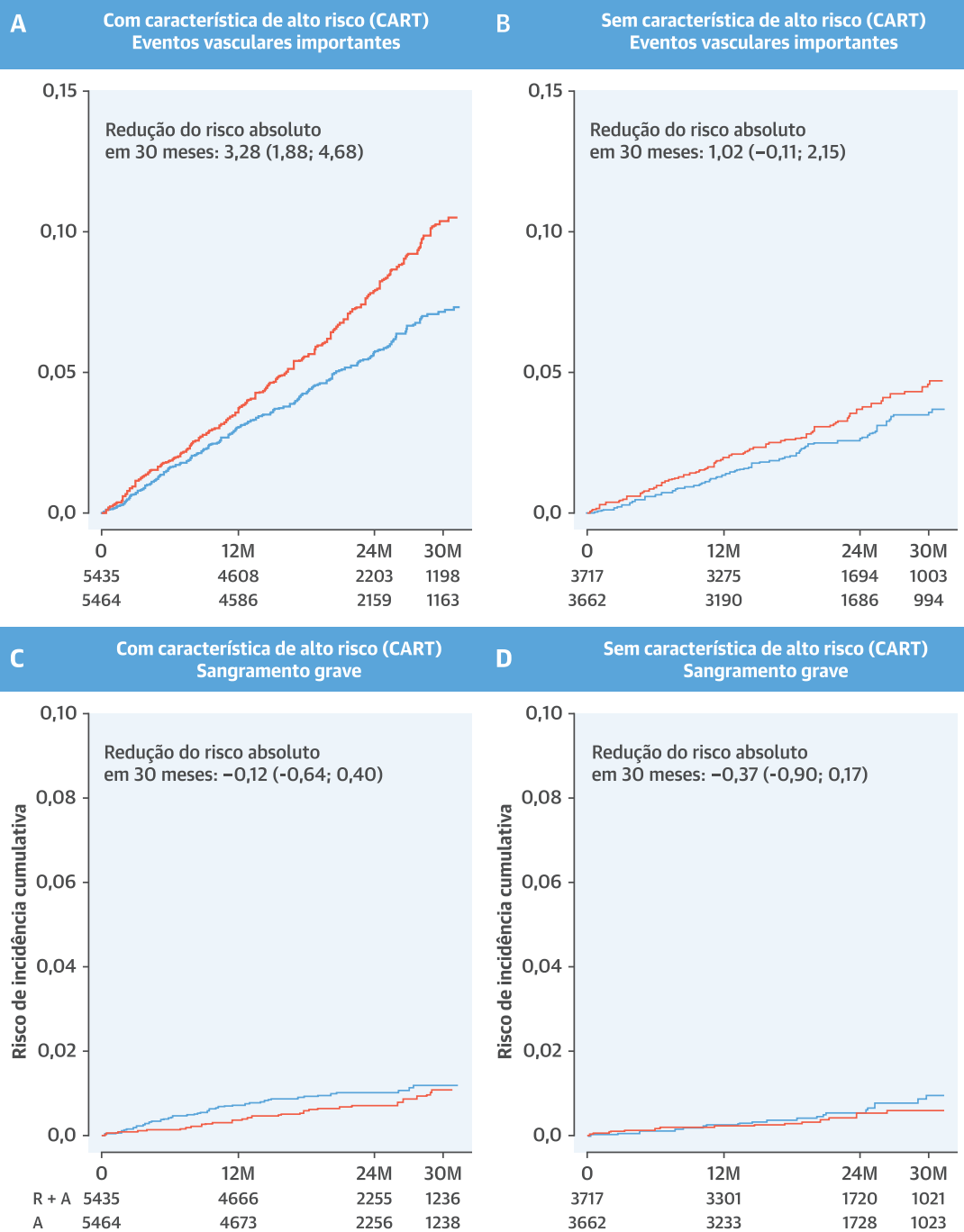
Calculamos o benefício clínico líquido em 30 meses atribuindo os eventos de eficácia e segurança ao grupo de tratamento randomizado e, considerando que o risco de sangramento no grupo tratado com rivaroxabana

e aspirina pareceu ocorrer anteriormente, também calculamos o benefício clínico líquido em 12 e 24 meses. A Figura 3 e as Tabelas On-line 5 e 6 mostram que o benefício clínico líquido, calculado como o número de eventos evitados por 1.000 pacientes, favorece a combinação de rivaroxabana e aspirina em todos os pacientes, mas é mais aparente nos subgrupos de maior risco, e que o benefício aumenta conforme o tempo de tratamento com rivaroxabana e aspirina.

DISCUSSÃO

No estudo COMPASS, incluímos um grupo de alto risco de pacientes com doença arterial coronária (DAC) ou DAP. Nesta análise, exploramos se a estratificação de risco adicional com critérios clínicos simples pode refinar o risco, e calculamos os benefícios da combinação de rivaroxabana e aspirina nos subconjuntos de maior risco. Os pacientes com o maior risco de recorrência de eventos vasculares são aqueles com doença em ≥ 2 leitos vasculares, histórico de IC, insuficiência renal (definida como TFGe < 60 mL/min) ou diabetes. Indivíduos com ≥ 1 dessas características de risco (definidas a partir

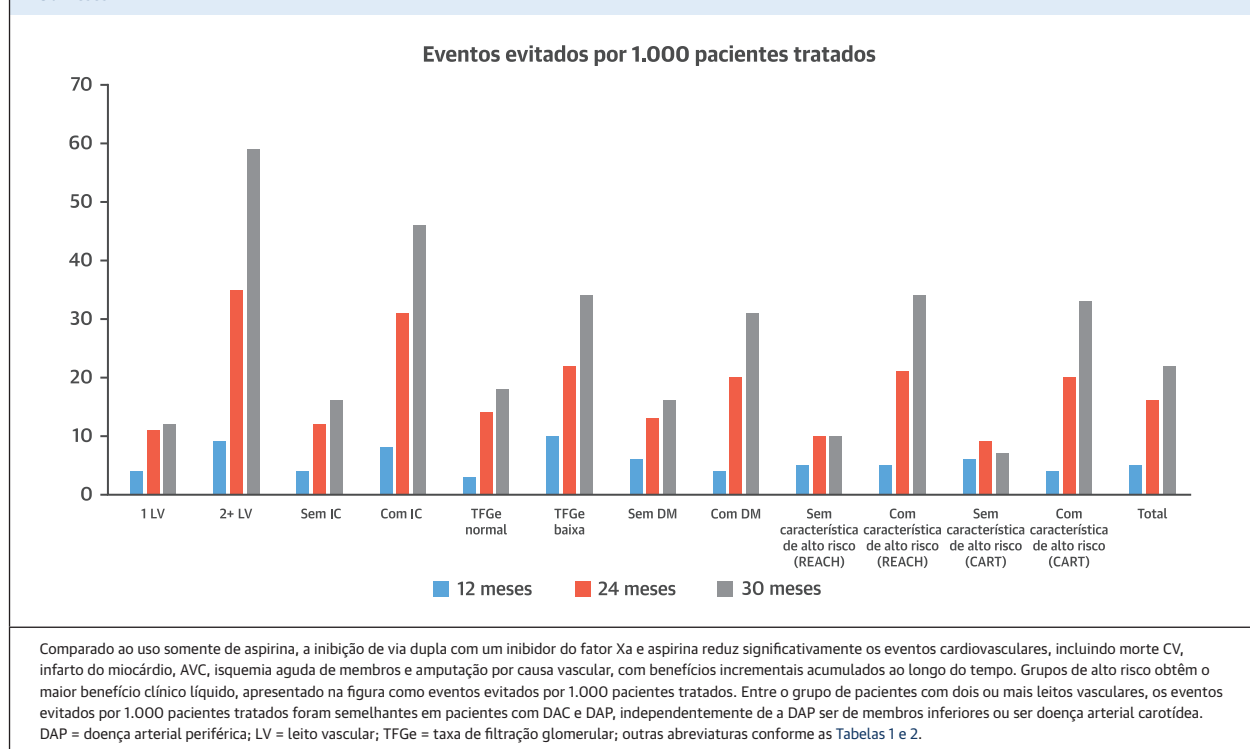
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Grupos de risco e terapia antitrombótica



Anand, S.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3271-80.

(A) Eventos cardiovasculares (CVs) em pacientes com característica de alto risco de acordo com o método CART (*Classification and Regression Tree*) que receberam aspirina (**linha vermelha**), e redução do risco absoluto de 3% em pacientes que receberam a combinação de rivaroxabana e aspirina (**linha azul**). (B) Incidência cumulativa de eventos CVs em ambos os grupos (rivaroxabana e aspirina e somente aspirina) em pacientes sem característica de alto risco identificada por CART. (C) Incidência cumulativa de sangramento grave em pacientes com característica de alto risco identificada por CART ao comparar o grupo da rivaroxabana e aspirina com o grupo da aspirina. (D) Risco de incidência cumulativa de sangramento grave em pacientes sem característica de alto risco identificada pela CART ao comparar o grupo da rivaroxabana e aspirina com o grupo da aspirina.

FIGURA 3 Benefício clínico líquido por 1.000 pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina vs. somente aspirina em subconjuntos de alto risco no período de 12, 24 e 30 meses



das análises REACH ou CART) tiveram um aumento de duas vezes nos eventos vasculares em comparação aos pacientes que não apresentaram nenhuma dessas características. A combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina reduz o risco absoluto de complicações vasculares em 3%, equivalente a aproximadamente 30 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados durante 30 meses.

Comparados aos pacientes de menor risco, pacientes de maior risco apresentaram aumento na incidência de sangramento grave, independentemente se foram tratados somente com aspirina ou com a combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina. Apesar do aumento numérico na incidência de sangramento grave entre os pacientes tratados com rivaroxabana de dose baixa e aspirina em comparação aos tratados somente com aspirina, esse aumento não é estatisticamente significativo. Isso resulta em um benefício clínico líquido claramente favorável ao tratamento com rivaroxabana de dose baixa e aspirina, evidente principalmente nos subconjuntos de pacientes de maior risco, que cresce à medida que a duração do tratamento aumenta.

Com base em todas essas informações, um número substancial de eventos clínicos, incluindo morte CV, IM, AVC e eventos vasculares nos membros, pode ser evi-

tado com o uso do tratamento de rivaroxabana de dose baixa e aspirina nos grupos de maior risco. No entanto, é importante enfatizar que, na população restante sem característica de alto risco, o risco de incidência em 30 meses de eventos CVs não é irrelevante (5%) e há baixos riscos de sangramento. Portanto, além do uso atual de tratamentos de prevenção secundária de fatores de risco vasculares, pode-se justificar o uso do tratamento com rivaroxabana de dose baixa e aspirina nesses pacientes devido à relação risco-benefício ser, também, favorável. Além disso, como os dados indicam, a maioria das pessoas incluídas no COMPASS se beneficiam do tratamento combinado. No entanto, em pacientes de menor risco, deve-se considerar outros fatores, como os valores e as preferências dos pacientes, além do custo do tratamento.

Para pacientes com doença vascular estável, a terapia antiplaquetária única (a mais comum sendo a aspirina) é, atualmente, a terapia antitrombótica mais recomendada e utilizada mundialmente (3, 11-14). O COMPASS foi um grande ensaio clínico randomizado com ampla inclusão de indivíduos com DAC e/ou DAP, que apresentou redução de um quarto nos eventos vasculares e de um sexto na mortalidade total em favor da combinação de rivaroxabana e aspirina em comparação ao uso

somente de aspirina (4, 6, 7). Mesmo que os indivíduos considerados de alto risco para sangramento tenham sido excluídos do estudo, observou-se pequeno aumento absoluto não significativo de sangramento grave em pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina. Ao aplicar os resultados do COMPASS, os candidatos ideais para tratamento com a combinação de rivaroxabana e aspirina incluem pacientes com o maior risco de eventos vasculares que terão os maiores benefícios absolutos. Nas Figuras 2 e 3 e na Ilustração Central, entre os pacientes de alto risco, os benefícios relativos e absolutos da rivaroxabana e aspirina parecem aumentar ao longo do tempo, enquanto o risco de sangramento grave continua baixo, indicando que o benefício clínico líquido aumenta ao longo do tempo, provavelmente indo além após 30 meses.

Utilizamos um escore de risco previamente validado com algumas alterações para identificar pacientes com maior risco de eventos vasculares. Os subconjuntos de pacientes de alto risco foram identificados com base em uma incidência de risco de 30 meses semelhante quando comparados aos pacientes com o escore REACH maior que o valor mediano. Cada componente do escore REACH também foi submetido a uma análise CART para identificar como essas características de alto risco independentemente dividem os dados por risco do paciente. Esse processo identificou, em grande parte, os mesmos subconjuntos de pacientes de alto risco. Um algoritmo simplificado dos pacientes que apresentam perfil de benefício-risco claramente favorável ao uso da combinação de rivaroxabana-aspirina inclui aqueles com uma ou mais características de alto risco, como a presença de doença vascular em dois ou mais leitos vasculares, histórico de IC, insuficiência renal ou diabetes. Essa abordagem de identificação de pacientes de alto risco é parcimoniosa e dispensa o uso de uma calculadora de risco detalhado. Nossas análises fornecem aos médicos orientações de como analisar os riscos e benefícios dos pacientes por grupos de risco, auxiliando-os a decidir quais pacientes devem ser considerados para receber terapias combinadas.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A modelagem dos escores de risco e a escolha de um limiar denotam níveis de risco arbitrários, e não há consenso sobre qual seria a abordagem metodológica ideal. Utilizamos um escore de risco previamente validado (8) e, após pequenas modificações, comparamos pacientes acima e abaixo do escore mediano de risco da população. Depois, identificamos quais subgrupos de pacientes apresentaram riscos de incidência semelhantes ao longo de 30 meses. Nossos achados foram amplamente confirmados pela análise CART (9), e os dois métodos independentes

de identificação de grupos de maior risco produziram resultados semelhantes. Além disso, esta análise representa uma análise de subgrupo de um grande ensaio clínico. No entanto, como o efeito geral do tratamento com rivaroxabana e aspirina em comparação com o uso somente de aspirina é robusto (25%), pode-se aplicá-lo a diversos tipos de pacientes de alto risco com confiança razoavelmente alta. O aumento geral de sangramento grave não é estatisticamente relevante; dessa forma, o risco de sangramento em subgrupos selecionados deve ser interpretado com cautela. Finalmente, como apresentado anteriormente no grande registro internacional do REACH, pacientes elegíveis para o COMPASS representam uma fração substancial de pacientes estáveis com DAC/DAP encontrados na prática clínica de rotina, sugerindo ampla aplicabilidade externa dos nossos achados (15).

CONCLUSÕES

Em pacientes de alto risco com doença vascular, a estratificação de risco adicional pode identificar pacientes de maior risco (dois ou mais leitos vasculares acometidos, IC, insuficiência renal ou diabetes) para os quais os benefícios são substanciais. No entanto, os subconjuntos de pacientes de menor risco também apresentam risco residual considerável e se beneficiam de tratamentos mais intensivos. O risco absoluto de sangramento é baixo, e o benefício clínico líquido permanece favorável para a maioria dos pacientes tratados com rivaroxabana e aspirina em relação aos tratados somente com aspirina.

CORRESPONDÊNCIA. Dra. Sonia S. Anand, Population Health Research Institute, 30 Birge Street, Hamilton, Ontario 8L 0A6, Canada. E-mail: anands@mcmaster.ca. Twitter: @DrSoniaAnand1.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.

Pacientes com doença vascular em ≥ 2 leitos vasculares, IC, insuficiência renal ou diabetes obtêm o maior benefício da combinação de rivaroxabana de dose baixa e aspirina em comparação ao uso somente de aspirina.

PANORAMA TRANSLACIONAL. A segurança e eficácia da inibição de via dupla do fator Xa e das plaquetas devem ser exploradas em outras condições, com aumento do risco aterotrombótico.

REFERÊNCIAS

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
2. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2152-63.
3. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e669S-90S.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
5. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027-35.
6. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
7. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
8. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703.e1.
9. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. *Classification and Regression Trees*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 1984.
10. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat* 2006;15:651-74.
11. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
12. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018 Mar;55:305-68.
13. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:e71-126.
14. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Antithrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J* 2018 Jun 25 [E-pub ahead of print].
15. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7a.

PALAVRAS-CHAVE benefício clínico líquido, estratificação de risco, rivaroxabana, doença vascular

APÊNDICE Para acesso a figuras e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Rivaroxabana associada com aspirina *versus* aspirina em relação ao risco vascular no *trial* COMPASS

José Rocha Faria Neto, MD, PhD*

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Estima-se que cerca de 18 milhões de pessoas tenham morrido de causa cardiovascular no ano de 2017, sendo que doença isquêmica cardíaca e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 85% destes óbitos¹. Pacientes em prevenção secundária, independentemente do território arterial acometido, representam um grupo de muito alto risco cardiovascular, e a terapêutica hipolipemiante e antiplaquetária foi, por décadas, a base para a redução do risco destes pacientes. Entretanto, mesmo sob terapêutica otimizada, uma parcela significativa destes pacientes apresentará um novo evento. Este chamado “risco residual” tem sido alvo de novas terapêuticas nos últimos anos, abordando mecanismos fisiopatológicos distintos. Redução adicional do risco foi demonstrada com redução mais agressiva de LDL, redução de triglicérides e inibição de vias inflamatórias². Da mesma maneira, o estudo COMPASS mostrou ser possível a redução adicional do risco associando um anticoagulante, a rivaroxabana, à terapêutica antiplaquetária padrão com aspirina³.

Com benefício anteriormente já demonstrado na prevenção de eventos cardioembólicos na fibrilação atrial não-valvar⁴ e em eventos tromboembólicos venosos^{5,6}, a rivaroxabana foi avaliada no COMPASS na redução de eventos cardiovasculares em 27.395 pacientes estáveis em prevenção secundária (cerca de 90% dos pacientes com doença coronariana). O uso deste inibidor do fator Xa na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia em associação à aspirina foi superior à aspirina isoladamente, levando a uma interrupção prematura do estudo após um seguimento médio de 23 meses. A combinação das drogas resultou em uma redução de 24% no risco do desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto

do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Houve um aumento na incidência de sangramentos maiores, porém sem aumento em sangramento fatal ou intracraniano, mas o benefício clínico ficou demonstrado pelo cálculo do “benefício líquido” (do inglês *net clinical benefit*), onde desfechos de eficácia e segurança são combinados. O risco do desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, sangramento fatal ou sangramento sintomático em um órgão crítico foi 20% menor com rivaroxabana associada a aspirina em comparação à aspirina isolada (4,7% vs. 5,9%; HR 0,80; IC95%, 0,70 a 0,91; p<0,001).

Nesta edição, Anand e col.⁷ avaliaram dentre estes pacientes em prevenção secundária do estudo COMPASS, se a identificação de uma subpopulação de mais alto risco permitiria definir um grupo onde o benefício líquido da combinação rivaroxabana/aspirina fosse ainda maior. Esta estratégia de identificação de subgrupos de mais alto risco tem sido empregada também em outros estudos que buscam redução do risco residual. Por exemplo, ao se avaliar uma população de pacientes incluídos em um estudo com um inibidor de PCSK9, identificou-se que uma característica clínica simples, como o tempo decorrido desde o último IAM (antes ou após 2 anos da inclusão no estudo), permite identificar uma subpopulação que mais se beneficia de uma redução lipídica mais agressiva⁸.

Nesta subanálise do COMPASS, os autores expandiram o desfecho de eficácia inicial, incluindo outros desfechos vasculares importantes, como amputação e isquemia aguda de membros. O desfecho de segurança analisado foi sangramento grave, definido como sangramento fatal ou sintomático em um órgão crítico. Na análise do benefício clínico líquido, os desfechos

*Escola de Medicina da PUCPR – Curitiba.

de eficácia e segurança foram combinados. Para estratificação do risco, os autores usaram duas estratégias distintas. A primeira, com o escore clínico REACH. Este escore, derivado de um registro internacional de cerca de 50.000 pacientes de diversos países, permite a avaliação do risco de eventos recorrentes em indivíduos em prevenção secundária a partir de diversas características clínicas⁹. Na população do COMPASS, as características que emergiram com este escore foram 2 ou mais leitos arteriais afetados, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. Nestes pacientes, o uso da combinação rivaroxabana e aspirina preveniu 23 eventos em cada 1.000 pacientes tratados por 30 meses, com um aumento não significativo de sangramento. A segunda estratégia para refinação da estratificação do risco foi utilizando o modelo CART, um modelo de regressão que cria uma árvore diagnóstica que agrupa características clínicas e identifica os agrupamentos associados com maior risco e que estejam presentes em ao menos 100 pacientes. Com este modelo, a exemplo do que aconteceu com o emprego do escore REACH, a presença de mais de um leito arterial acometido e insuficiência cardíaca também emergiram como determinantes de maior risco, além da presença de diabetes. Aqui a prevenção foi de 33 eventos para cada 1.000 pacientes tratados por 30 meses, enquanto em pacientes de mais baixo risco a combinação das drogas preveniria apenas 10 eventos.

A possibilidade de individualização da terapêutica de prevenção secundária a partir da identificação dos pacientes de mais alto risco abre uma nova perspectiva bastante interessante. Embora esta estratégia seja bastante utilizada em outras especialidades, como na oncologia, onde marcadores genéticos são comumente utilizados para se definir a droga a ser utilizada no tratamento, esta é uma novidade na cardiologia. A terapêutica comumente utilizada na prevenção secundária tornou-se padrão a ponto de permitir o tratamento com o uso da polipílula com combinação em dose fixa das medicações, com demonstração inclusive de benefício no uso desta conduta¹⁰. Com os estudos demonstrando a possibilidade da redução do risco residual com novas drogas, é plausível pensar em um cenário onde tente se definir qual o paciente ideal para cada tipo de terapêutica. Em algumas situações clínicas, esta identificação seria possível por biomarcadores, como no caso dos pacientes que persistem com um risco inflamatório evidenciado pela elevação da PCR. No caso do risco trombótico, esta identificação utilizando algum marcador ainda não é possível. Se somarmos a isso o fato de que toda terapêutica antitrombótica carrega o risco de sangramento, a estratégia de refinação da estratificação de risco para identificação do paciente com maior benefício no uso de rivaroxabana como proposta nesta análise do COMPASS é, acima de tudo, de especial relevância prática.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
2. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:3320-31.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1319-30.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365:883-91.
5. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2012;366:1287-97.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2010;363:2499-510.
7. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:3271-80.
8. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018.
9. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. *The American journal of medicine* 2012;125:695-703.e1.
10. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of Polypill for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Pragmatic Cluster Randomized Controlled Trial. 2019.

Miocardite fulminante *versus* miocardite não fulminante aguda em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda



Enrico Ammirati, MD, PHD,^a Giacomo Veronese, MD,^{a,b} Michela Brambatti, MD, MS,^c Marco Merlo, MD,^d Manlio Cipriani, MD,^a Luciano Potena, MD,^e Paola Sormani, MD,^a Tatsuo Aoki, MD, PHD,^f Koichiro Sugimura, MD,^f Akinori Sawamura, MD, PHD,^g Takahiro Okumura, MD, PHD,^g Sean Pinney, MD,^h Kimberly Hong, MD,^c Palak Shah, MD, MS,ⁱ Óscar Braun, MD, PHD,^j Caroline M. Van de Heyning, MD, PHD,^k Santiago Montero, MD,^{l,m} Duccio Petrella, MD,^a Florent Huang, MD,^m Matthieu Schmidt, MD,^m Claudia Raineri, MD,ⁿ Anuradha Lala, MD,^h Marisa Varrenti, MD,^{a,b} Alberto Foà, MD,^e Ornella Leone, MD,^e Piero Gentile, MD,^d Jessica Artico, MD,^d Valentina Agostini, PHD,^e Rajiv Patel, MD,ⁱ Andrea Garascia, MD,^a Emeline M. Van Craenenbroeck, MD, PHD,^k Kaoru Hirose, MD,^o Akihiro Isotani, MD,^o Toyooki Murohara, MD, PHD,^g Yoh Arita, MD, PHD,^p Alessandro Sionis, MD,^l Enrico Fabris, MD,^d Sherin Hashem, MD, PHD,^q Victor Garcia-Hernando, MD,^l Fabrizio Oliva, MD,^a Barry Greenberg, MD,^c Hiroaki Shimokawa, MD,^f Gianfranco Sinagra, MD,^d Eric D. Adler, MD,^c Maria Frigerio, MD,^{a,*} Paolo G. Camici, MD,^{*}

RESUMO

CONTEXTO A miocardite fulminante (MF) é uma forma de miocardite aguda caracterizada por disfunção sistólica ventricular esquerda grave que requer inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico. Um estudo unicêntrico constatou que pacientes com MF tiveram melhores desfechos do que aqueles com miocardite não fulminante (MNF) aguda que apresentaram disfunção sistólica ventricular esquerda, mas que estavam hemodinamicamente estáveis. Como isso foi contestado recentemente, ainda há discordâncias.

OBJETIVOS Este estudo buscou fornecer evidências adicionais sobre os resultados da MF e verificar se a estratificação do paciente com base nos principais subtipos histológicos pode fornecer informações prognósticas adicionais.

MÉTODOS Um total de 220 pacientes (idade mediana de 42 anos, 46,3% do sexo feminino) com miocardite aguda histologicamente comprovada (início dos sintomas < 30 dias), todos apresentando disfunção sistólica ventricular esquerda, foram incluídos em um registro internacional retrospectivo, composto por 16 hospitais terciários nos Estados Unidos, na Europa e no Japão. O desfecho principal foi a ocorrência de morte cardíaca ou transplante cardíaco nos 60 dias seguintes à admissão e no seguimento em longo prazo.

RESULTADOS Pacientes com MF (n = 165) apresentaram taxas significativamente mais altas de morte cardíaca e transplante cardíaco em comparação com aqueles com MNF (n = 55), tanto em 60 dias (28,0% vs. 1,8%, p = 0,0001) quanto em 7 anos seguimento (47,7% vs. 10,4%, p < 0,0001). Usando a análise multivariada de Cox, o subtipo histológico emergiu como uma variável adicional que afeta o desfecho em pacientes com MF, com miocardite de células gigantes com um prognóstico significativamente pior em comparação à miocardite eosinofílica e linfocítica. Em uma subanálise incluindo apenas adultos com miocardite linfocítica, os principais desfechos ocorreram com mais frequência na MF em comparação com a MNF em 60 dias (19,5% vs. 0%, p = 0,005) e em 7 anos de seguimento (41,4% vs. 3,1%, p = 0,0004).

CONCLUSÕES Esse registro internacional confirma que os pacientes com MF apresentam taxas mais altas de morte cardíaca e transplante cardíaco, no curto e no longo prazo, em comparação com pacientes com MNF. Além disso, fornecemos evidências de que o subtipo histológico da MF possui valor prognóstico independente, destacando a necessidade de biópsia endomiocárdica oportuna nessa condição. (J Am Coll Cardiol 2019;74:299-311) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDe Gasperis Cardio Center, Niguarda Hospital, Milano, Itália; ^bDepartment of Health Sciences, University of Milano-Bicocca, Monza, Itália; ^cDivision of Cardiology, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, Califórnia, EUA; ^dCardiothoracic Department, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUITS), University of Trieste, Trieste, Itália; ^eAcademic Hospital S. Orsola-Malpighi, Bologna, Itália; ^fTohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japão; ^gNagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japão; ^hIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; ⁱInova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virginia, EUA; ^jDepartment of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University and Skåne University Hospital, Lund, Suécia; ^kDepartment of Cardiology, Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica; ^lDepartment of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute IIB Sant Pau, CIBER-CV, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Espanha; ^mSorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris Cedex 13, França; ⁿIstituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia, Itália; ^oKokura Memorial Hospital, Kitakyushu, Japão; ^pJapan Community Healthcare Organization, Osaka Hospital, Osaka, Japão; ^qDepartment of Pathology, University of California, San Diego, La Jolla, Califórnia, EUA; e ^{*}Vita Salute University and San Raffaele Hospital, Milano, Itália. ^{*}Dra. Frigerio e Dr. Camici compartilham a autoria principal. Dr. Pinney atua como consultor da Abbott, CareDx e Medtronic. Dr. Shah recebeu financiamento da Abbott, Medtronic e Merck; e atua como consultor da NuPulse CV e Ortho Clinical Diagnostics. Dr. Schmidt recebeu honorários como palestrante da Geringe, Dräger e Xenios. Dr. Adler atua como consultor da Abbott e Medtronic. Dr. Camici atua como consultor da Servier. Os demais autores informaram não ter quaisquer relações relevantes ao conteúdo deste artigo para divulgar.

Manuscrito recebido em 11 de março de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de abril de 2019, aceito em 29 de abril de 2019.

A miocardite aguda é uma doença inflamatória do miocárdio que resulta com mais frequência de uma infecção viral ou de distúrbios autoimunes (1, 2). As outras causas potenciais da miocardite podem ser reações de hipersensibilidade (por exemplo, clozapina) (3) ou a inibição de pontos de checagem imunes por novos medicamentos antitumorais (por exemplo, anticorpos direcionados ao receptor de morte do programa) (4-6). A biópsia endomiocárdica (BEM) representa o padrão-ouro do diagnóstico (2, 7), embora sua sensibilidade possa ser limitada pela distribuição desigual do infiltrado inflamatório (8-11).

A relação entre a apresentação clínica e o desfecho clínico em pacientes com miocardite ainda é discutida (12-14). Um estudo retrospectivo unicêntrico publicado no ano de 2000, com 147 pacientes com miocardite linfocítica comprovada por biópsia (15), mostrou que pacientes com comprometimento hemodinâmico precisando de inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico (SCM), uma condição conhecida como miocardite fulminante (MF) (16), apresentaram desfecho melhor do que pacientes com miocardite não fulminante (MNF), apresentando disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), mas que eram hemodinamicamente estáveis (15). Por outro lado, um relatório recente com 187 pacientes com diagnóstico de miocardite aguda, confirmado por BEM ou ressonância magnética cardíaca, demonstrou que pacientes com MF apresentaram uma taxa mais alta de morte cardíaca ou necessidade de transplante cardíaco (TxC) do que pacientes com MNF (17). Conforme observado por Cooper no editorial associado (18), a heterogeneidade dessa série de pacientes e o baixo perfil de risco de pacientes com MNF (dos quais, apenas 8% foram comprovados por biópsia e 36% apresentaram DSVE) poderiam explicar as diferenças nos resultados comparados com relatórios anteriores.

O presente estudo, com base em dados derivados de um registro internacional multicêntrico, foi realizado para superar essas limitações e fornecer dados mais definitivos sobre o prognóstico de pacientes com miocardite aguda e DSVE histologicamente comprovada, com apresentação fulminante ou não iminente. Além disso, verificamos se a estratificação do paciente, com base nos principais subtipos histológicos – miocardite linfocítica (ML), miocardite de células gigantes (MCG) e miocardite eosinofílica (ME) – pode proporcionar informações prognósticas adicionais.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte retrospectivo, internacional e multicêntrico. Dezesesseis hospitais terciários [13 (81,3%) com um programa de TxC] nos Estados Unidos (n = 3), na Europa (n = 9) e no Japão (n = 4)

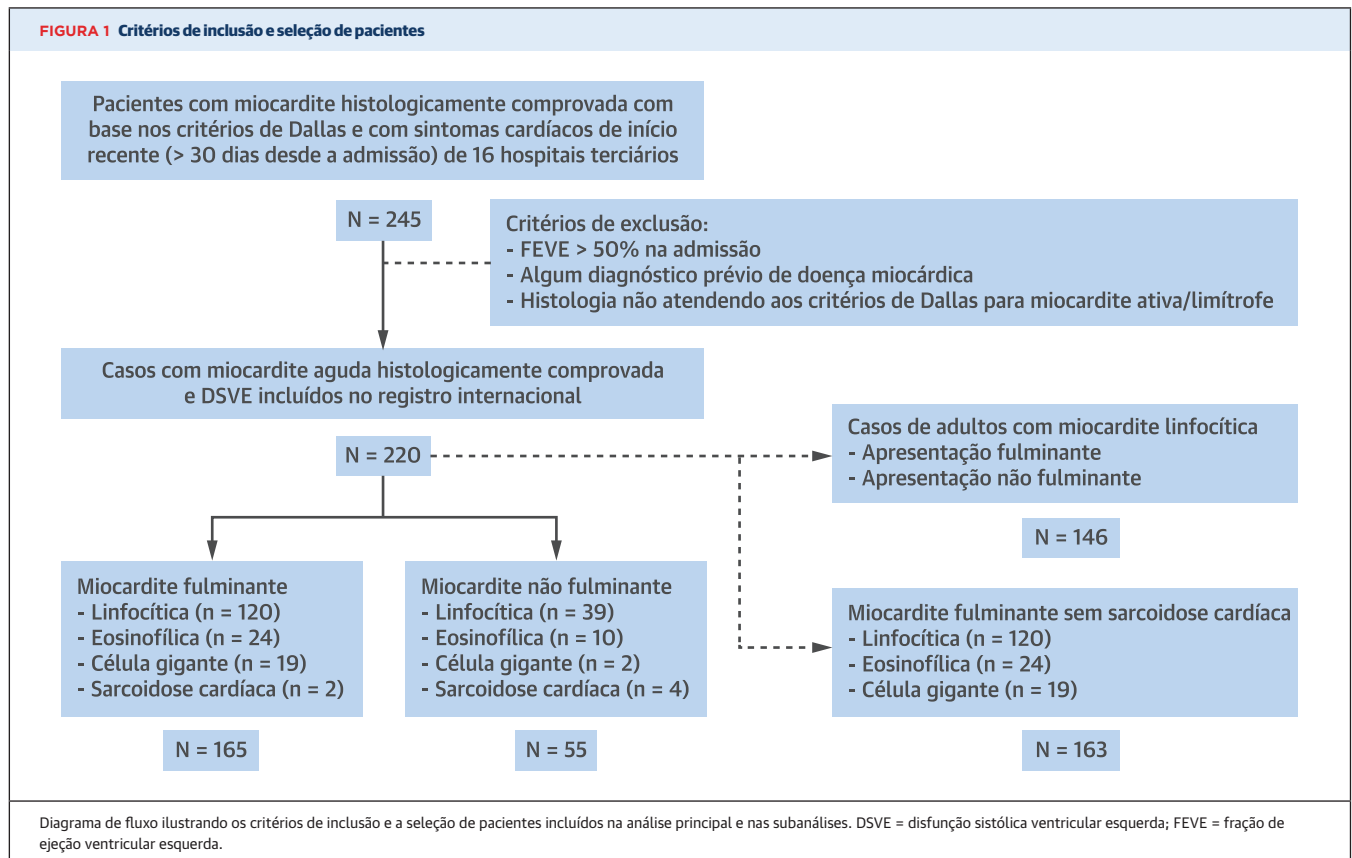
contribuíram para o registro (a lista completa dos centros participantes está disponível no Apêndice On-line). O Hospital Niguarda, em Milão, na Itália, atuou como centro de coordenação. O Conselho de Revisão Institucional de Milão (Comitê de Ética, Milão, Área 3) aprovou o estudo durante a sessão de 20 de abril de 2018 (Identificador 169-042018). Os centros participantes obtiveram a aprovação do conselho de revisão institucional local para a coleta de dados anônimos retrospectivos. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e com os princípios das boas práticas clínicas. Todos os pacientes consecutivos com diagnóstico de miocardite histologicamente comprovada (por BEM, coração explantado, espécime do miocárdio no momento do implante do dispositivo auxiliar ventricular esquerdo ou na autópsia) foram pesquisados no banco de dados de patologia local de 1º de janeiro de 2001 em diante. O prazo para a entrada de dados era 31 de março de 2018. Os pesquisadores de cada centro participante analisaram os gráficos manualmente para extrair os dados, seguindo as indicações do centro de coordenação. Os dados foram carregados no Research Electronic Data Capture (REDCap, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, EUA), um aplicativo baseado na Web seguro para a criação de bancos de dados online gerenciados por M.B. da Universidade da Califórnia em San Diego, EUA. E.A. e G.V. verificaram a qualidade dos dados de modo central e, quando necessário, os investigadores locais foram contatados para fornecer esclarecimentos ou mais detalhes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) miocardite limítrofe histologicamente comprovada (presença de infiltrado inflamatório) ou ativa (presença de infiltrado inflamatório mais necrose miocárdica), segundo os critérios de Dallas (9); 2) apresentação aguda, definida pelo surgimento de sintomas cardíacos 30 dias antes da admissão; e 3) DSVE na admissão, definida como fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50% no primeiro ecocardiograma. Foram excluídos pacientes com algum diagnóstico prévio de doença do miocárdio. A MF foi definida de acordo com relatórios publicados anteriormente (15-17, 19) como uma síndrome de baixo débito cardíaco que necessita de inotrópicos e/ou SCM, enquanto a MNF foi definida pela estabilidade hemodinâmica sem necessidade de inotrópicos ou SCM. O desfecho primário do estudo foi o composto de morte cardíaca e TxC em 60 dias e seguimento em longo prazo.

As subanálises foram realizadas da seguinte forma: 1) no subgrupo de pacientes adultos (idade > 15 anos) com histologia linfocítica, aplicando os mesmos cri-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BEM	= biópsia endomiocárdica
DSVE	= disfunção sistólica ventricular esquerda
FEVE	= fração de ejeção ventricular esquerda
IIQ	= intervalo interquartil
MCG	= miocardite de células gigantes
ME	= miocardite eosinofílica
MF	= miocardite fulminante
ML	= miocardite linfocítica
MNF	= miocardite não fulminante
SCM	= suporte circulatório mecânico
TxC	= transplante cardíaco

FIGURA 1 Critérios de inclusão e seleção de pacientes

térios usados por McCarthy et al. (15); e 2) nos três principais subtipos histológicos de MF (a saber, ML, ME e MCG), excluindo dois pacientes com sarcoidose cardíaca devido à escassa representabilidade desse tipo histológico.

Um total de 41 pacientes do Hospital Niguarda em Milão, Itália (n = 37) e do Hospital San Matteo em Pavia, Itália (n = 4) dos 220 pacientes (18,6%) incluídos no registro internacional de miocardite foram relatados anteriormente em outro estudo (17).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características basais da população foram tabuladas usando descritores padrão de tendência central e variabilidade [média ± DP ou mediana (intervalo interquartil ± IIQ), conforme apropriado]. Em seguida, tabulamos dados pré-especificados de acordo com a apresentação clínica (MF vs. MNF) na população geral, nos pacientes adultos com ML e nos pacientes com MF de acordo com o principal subtipo histológico (ML, MCG, ME). As diferenças entre os grupos foram analisadas usando testes paramétricos e não paramétricos, conforme apropriado. As estimativas da incidência de morte cardíaca ou TxC em 60 dias e em longo prazo foram calculadas pela análise

de Kaplan-Meier e comparadas ao uso da estatística de *log-rank*. Também avaliamos as associações entre a apresentação clínica (MF vs. MNF), o subtipo histológico e outras variáveis clinicamente relevantes, com morte cardíaca ou TxC em 60 dias e em longo prazo usando a regressão de Cox, univariada e multivariada, na população em geral. Da mesma forma, análises de regressão de Cox foram realizadas na população adulta com ML e na população com MF. Fatores que mostraram associação estatisticamente significativa a morte cardíaca ou TxC na análise univariada ($p < 0,05$) foram incluídos no modelo multivariado. O cálculo do tamanho da amostra foi calculado sobre a morte cardíaca esperada ou TxC em pacientes adultos com ML aguda. Foi admitida a hipótese de uma diferença de 25% na ocorrência de morte cardíaca ou TxC entre MF e MNF, assumindo uma taxa de 5% de morte cardíaca ou TxC no grupo de MNF em 1 ano. Assim, o tamanho amostral mínimo necessário foi de 37 no grupo de MNF e de 111 no grupo de MF (alfa = 0,05 bilateral, potência: 0,9, MF/MNF = 3). Todas as análises foram realizadas usando Stata (versão 12 SE, StataCorp, College Station, Texas, EUA) e GraphPad Prism, versão 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A Figura 1 mostra os critérios de inclusão do estudo e a disposição dos pacientes usados para as principais análises e subanálises. A população total foi de 220 pacientes (MF = 165, MNF = 55), dos quais 141 eram da Europa (64%), 35 dos Estados Unidos (16%) e 44 do Japão (20%). Ao todo, 146 pacientes adultos com histologia linfocítica (MF = 108, MNF = 38) entraram na primeira subanálise com o objetivo de avaliar o resultado em adultos com ML. Entre os pacientes com MF, a ML foi diagnosticada em 120 deles, MCG em 24, ME em 19 e sarcoidose cardíaca em 2. O seguimento médio para aqueles que sobreviveram à hospitalização índice não diferiu significativamente [1.082 dias (IIQ: 258 a 2.558 dias) vs. 1.002 dias (IIQ: 244 a 2.425 dias) em MF e MNF, respectivamente]. Quatro casos (1,8%) foram perdidos após a alta e foram censurados como vivos no momento da alta. Entre eles, dois pacientes pertenciam ao grupo de MNF (última FEVE na alta de 58 e 50%) e dois pacientes pertenciam ao grupo de MF (última FEVE de 30 e 70%).

As principais características da população estudada e uma comparação entre pacientes com MF (n = 165) e MNF (n = 55) são apresentadas na Tabela 1. A idade média foi de 42 anos (IIQ: 27 a 57 anos), com uma prevalência feminina de 46,3%. Sintomas prodrômicos foram mais comuns em pacientes com MF. No início do estudo, os pacientes com MF, em comparação a aqueles com MNF, apresentaram FEVE mais baixa e níveis mais altos de proteína C reativa, biomarcadores de necrose miocárdica, creatinina e transaminases. A ocorrência de parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sustentada foi mais frequente em pacientes com MF. Em relação aos subtipos histológicos, a MCG foi mais comum em pacientes com MF e sarcoidose cardíaca em pacientes com MNF. Descobertas semelhantes foram observadas na subanálise com foco em pacientes adultos com ML (Tabela On-line 1). A análise do genoma viral nas biópsias do miocárdio foi realizada em 63 pacientes (28,6% do total; 54,5% de MNF e 20,0% de MF), apresentando resultados positivos em apenas 19,0% dos casos, com o parvovírus B19 sendo o vírus identificado com mais frequência. O tratamento hospitalar de pacientes com MF e MNF está detalhado na Tabela 2. Inotrópicos foram utilizados em todos os pacientes com MF por um tempo médio de 10 dias (IIQ: 6 a 17 dias). A bomba de balão intra-aórtico foi o SCM temporário usado com mais frequência (tempo médio de uso: 6 dias; IIQ: 3 a 11 dias), isoladamente (18,1%) ou em combinação com outros dispositivos (36,9%). Outros SCMs sem bomba de balão intra-aórtico foram usados em 50,9% dos casos de MF (tempo médio em suporte: 8,5 dias; IIQ: 5 a 15 dias),

TABELA 1 Apresentação clínica e resultados diagnósticos iniciais em pacientes admitidos com MF e MNF aguda comprovadas histologicamente

	Pacientes com dados disponíveis	Miocardite aguda		
		MF	MNF	Valor de p
Total		165	55	
Características demográficas				
Idade, anos	220	42 (26-57)	40 (28-55)	0,988
Idade <15 anos	220	12 (7,2)	1 (1,7)	0,193
Feminino	220	81 (49,0)	21 (38,1)	0,211
Apresentando sintomas				
Dispneia	217	120 (73,6)	36 (66,6)	0,472
Dor no peito	215	51 (31,6)	20 (37,0)	0,505
Síncope	214	28 (17,5)	9 (16,6)	1,000
Sintomas prodrômicos				
Febre	219	120 (72,7)	31 (57,4)	0,042
Sintomas GI	215	61 (37,8)	9 (16,6)	0,004
Sintomas respiratórios	213	49 (30,8)	7 (12,9)	0,012
Distúrbios autoimunes*	211	28 (17,7)	13 (24,5)	0,317
Câncer ativo	216	4 (2,5)	0 (0,0)	0,574
Uso de IPI	216	2 (1,2)	0 (0,0)	1,000
ECG na admissão				
Normal	208	9 (5,8)	5 (9,4)	0,354
Supradesnivelamento do segmento ST	208	54 (34,8)	13 (24,5)	0,178
Outras anormalidades do segmento ST-T	208	54 (34,8)	23 (43,4)	0,323
Intervalo QRS >120 ms	198	55 (37,9)	12 (22,6)	0,061
Arritmias com risco à vida[†]				
Parada cardiorrespiratória	213	41 (25,8)	5 (9,2)	0,012
TV/FV	134	46 (46,9)	6 (16,7)	0,002
Bloqueio AV avançado	220	13 (7,9)	2 (3,6)	0,367
Testes laboratoriais na admissão				
Aumento de PCR	195	123 (86,0)	28 (53,8)	<0,0001
Aumento da troponina T/I ou CK-MB	204	133 (86,3)	32 (64,0)	0,001
Aumento da creatinina	201	75 (48,7)	8 (17,0)	<0,0001
Aumento das transaminases	200	125 (81,1)	25 (54,3)	<0,0001
Ecocardiografia na admissão				
FEVE, %	220	22 (15-30)	33 (25-42)	<0,0001
DFVE em pacientes ≥15 anos, mm	172	49 (45-56)	56 (51-60)	0,0003
RV-TAPSE <18 mm ou evidência de disfunção visual	114	67 (84,8)	22 (62,8)	0,014
Derrame pericárdico	205	75 (48,3)	15 (30,0)	0,033
Angiografia coronariana	209	95 (60,5)	30 (57,6)	0,746
Diagnóstico histológico				
Linfocítica	220	120 (72,7)	39 (70,9)	0,862
Célula gigante		24 (14,5)	2 (3,6)	0,030
Eosinofílica		19 (11,5)	10 (18,1)	0,249
Sarcoidose cardíaca		2 (1,2)	4 (7,2)	0,035

Os valores são expressos em n, mediana (intervalo interquartil) ou n (%).
AV=atrioventricular; CK-MB=creatinase quinase-MB; DDFVE=diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; ECG=eletrocardiograma; FEVE=fração de ejeção ventricular esquerda; FV=fibrilação ventricular; GI=gastrointestinal; IgA=imunoglobulinaA; IIQ=intervalo interquartil; IPI=inibidores do ponto de checagem imune; MF=miocardite fulminante; MNF=miocardite não fulminante; PCR=proteína C reativa; RV-TAPSE=excursão sistólica do plano anular tricúspide do ventrículo direito; TV=taquicardia ventricular.
*No grupo de MF: lúpus eritematoso sistêmico, n=2; Doença de Crohn, n=2; anemia perniciosa e tireoidite autoimune, n=1; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n=8; sarcoidose, n=2; colite ulcerosa e tireoidite autoimune, n=1; doença mista do tecido conjuntivo, n=1; doença de Miller-Fisher, n=1; granuloma eosinofílico (histiocitose X), n=1; deficiência de IgA, n=1; miastenia grave, n=1; doença de Kawasaki, n=1; artrite reumatoide, n=1; púrpura trombocitopênica trombótica, n=1; esclerodermia, n=1; lúpus eritematoso sistêmico e hepatite autoimune e retocolite ulcerativa, n=1; vitiligo, n=1; tireoidite autoimune, n=1. No grupo de MNF: alopecia areata, n=1; sarcoidose, n=2; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n=3; tireoidite autoimune, n=2; doença de Still, n=1; dermatose neutrofílica febril aguda, n=1; colangite biliar primária e polimiosite, n=1; retocolite ulcerativa, n=1; artrite reumatoide, n=1.
†Definidas como arritmias ventriculares ou parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação e que ocorreram durante a fase aguda da doença.

TABELA 2 Manejo hospitalar de pacientes com miocardite aguda comparando casos de MF vs. MNF

	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF	MF	
Total	55	165	
Terapia imunossupressora	31/53 (58,5)	109/163 (66,8)	0,321
Tratamento único	15 (28,3)	53 (32,5)	
Esteroides	15 (28,3)	40 (24,5)	
Oral	9 (16,9)	7 (4,2)	
Intravenoso	6 (11,3)	33 (20,2)	
IgG	0 (0,0)	12 (7,3)	
Outra	0 (0,0)	1 (0,6)	
Tratamento combinado	16 (30,1)	56 (34,3)	
Esteroides + IgG	0 (0,0)	24 (14,7)	
Esteroides + IgG + outros	0 (0,0)	9 (5,5)	
Esteroides + outros (sem IgG)	16 (30,1)	23 (14,1)	
Timoglobulina	0 (0,0)	5 (3,0)	
Azatioprina	13 (24,5)	9 (5,5)	
Ciclosporina	1 (1,8)	8 (4,9)	
Metotrexato	1 (1,8)	1 (0,6)	
Ciclofosfamida	1 (1,8)	4 (2,4)	
MMF	0 (0,0)	1 (0,6)	
Outro tratamento médico			
AINE	19/54 (35,1)	40/159 (25,1)	0,298
Inibidores da ACE/BRA	43/54 (79,6)	87/157 (55,4)	0,002
ARM	23/53 (43,4)	42/156 (26,9)	0,038
Betabloqueadores	41/53 (77,3)	87/157 (55,4)	0,005
Amiodarona	8/53 (15,0)	27/155 (17,4)	0,833
Inotrópicos	0 (0,0)	165 (100,0)	
Dias		10 (6-17)	
Epinefrina	0 (0,0)	71 (43,0)	
Noradrenalina	0 (0,0)	68 (41,2)	
Dobutamina	0 (0,0)	97 (58,7)	
Dopamina	0 (0,0)	57 (34,5)	
Inibidores da fosfodiesterase	0 (0,0)	35 (21,2)	
Levosimendana	0 (0,0)	9 (5,4)	
Outros*	0 (0,0)	12 (7,2)	
Dispositivos SCM temporários	0 (0,0)	114/165 (69,0)	
BBIA	0 (0,0)	91 (55,1)	
Dias		6 (3-11)	
Apenas	0 (0,0)	30 (18,1)	
Com outros SCM	0 (0,0)	61 (36,9)	
SCM sem BBIA	0 (0,0)	84 (50,9)	
Dias		9 (5-15)	
ECMO-va	0 (0,0)	73 (44,2)	
Periférico	0 (0,0)	51 (30,9)	
Central	0 (0,0)	9 (5,4)	
Periférico e central	0 (0,0)	7 (4,2)	
Central + Impella	0 (0,0)	1 (0,6)	
Periférico + Impella	0 (0,0)	5 (3,0)	
Impella	0 (0,0)	2 (1,2)	
Outro [†]	0 (0,0)	9 (5,4)	

Continua na próxima coluna

mais frequentemente uma oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial periférica (44,2%). A terapia imunossupressora foi administrada em 58,5% dos pacientes com MNF e em 66,8% dos pacientes com MF ($p = 0,32$), com os esteroides (isolados ou combinados) sendo o medicamento mais usado nos dois grupos.

TABELA 2 Continua

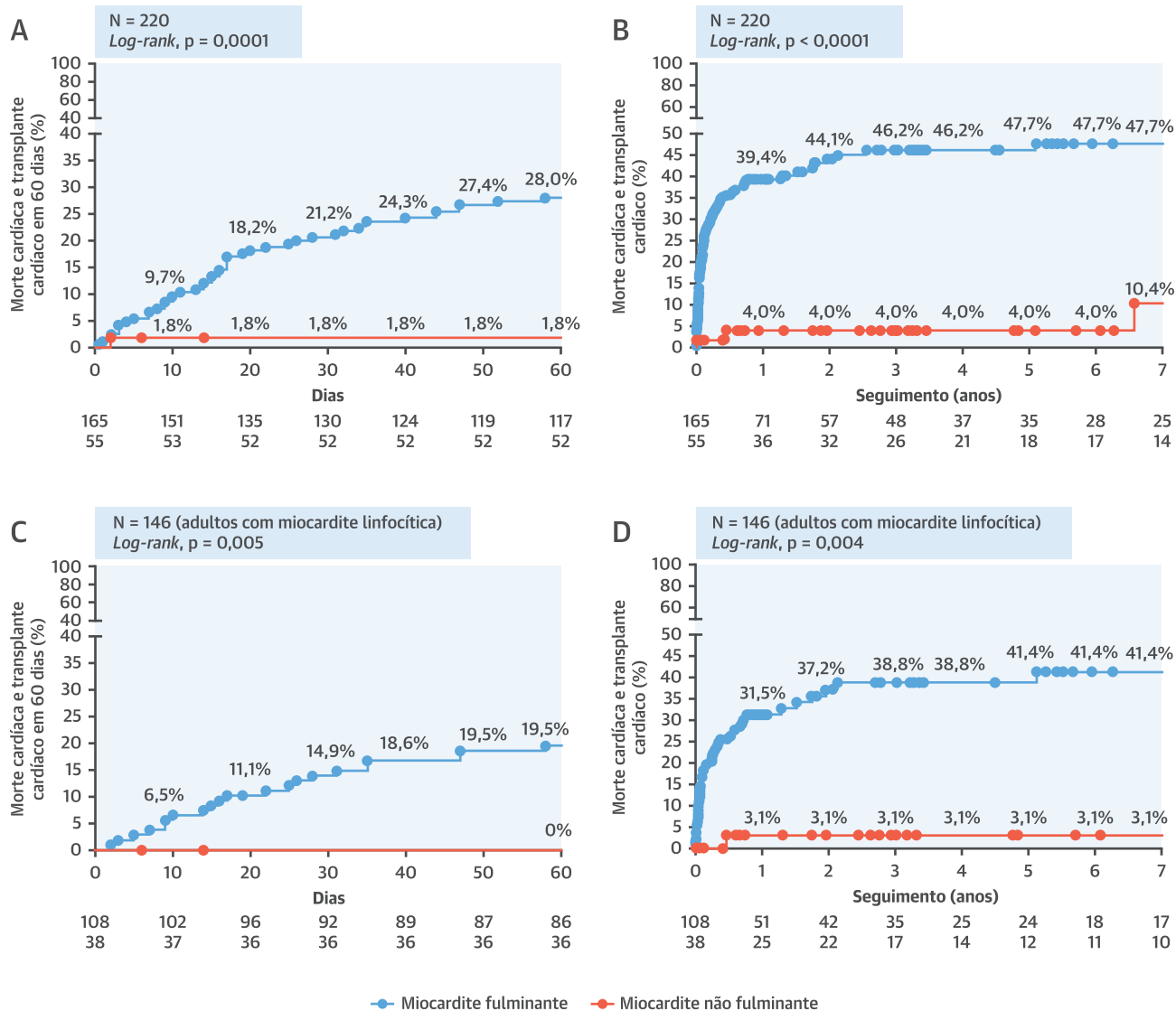
	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF	MF	
Outros suportes			
Ventilação mecânica	0 (0,0)	106/161 (65,8)	
Dias		10 (6-17)	
HVVC	0 (0,0)	46/147 (31,2)	
Dias		15 (5-25)	
Os valores são expressos em n, n/n disponível (%), n (%) ou mediana (intervalo interquartil).			
AINE=anti-inflamatórios não esteroides; ARM=antagonista do receptor mineralocorticoide; BBIA=bomba de balão intra-aórtico; BRA=bloqueador dos receptores de angiotensina II; ECA=enzima conversora de angiotensina; ECMO-va=oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; HVVC=hemofiltração venovenosa contínua; IgG=imunoglobulina G; MMF=micofenolato de mofetila; SCM=suporte circulatório mecânico; outras abreviaturas conforme a Tabela1.			
*Incluindo quatro pacientes em vasopressina, dois pacientes em fenilefrina, dois pacientes em isoprenalina e quatro pacientes com inotrópicos não especificados.			
†Incluindo um paciente nos dispositivos Impella esquerdo e direito (Abiomed, Danvers, Massachusetts, EUA), três pacientes em suporte biventricular extracorpóreo, um paciente em suporte paracorpóreo Medos (Xenios, Heilbronn, Alemanha), um paciente em suporte paracorpóreo Impella e Medos e três pacientes com suportes não especificados.			

DESFECHO. A Tabela 3 relata a ocorrência de 60 dias e em longo prazo de morte cardíaca ou TxC na MF e MNF. A morte cardíaca ou TxC em 60 dias ocorreu em 46 casos de MF (27,8%) e em 1 paciente (1,8%) com MNF. A ocorrência de morte cardíaca ou TxC foi de 43,0% nos pacientes com MF (47 mortes cardíacas e 24 TxC) e 9,0% nos casos de

TABELA 3 Desfecho em 60 dias e em longo prazo de seguimento em pacientes com MF e MNF

	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF (n=55)	MF (n=165)	
Desfecho em 60 dias			
Morte cardíaca ou TxC	1 (1,8)	46 (27,8)	< 0,0001
TxC	0 (0,0)	7 (4,2)	
SCM-t como PPT	0 (0,0)	5 (3,0)	
DAVE como PPT*	0 (0,0)	2 (1,2)	
Morte cardíaca	1 (1,8)	39 (23,6)	
Em SCM-t antes do exitus	0 (0,0)	23 (13,9)	
Em DAVE antes do exitus [†]	0 (0,0)	8 (4,8)	
Vivo	54 (98,2)	119 (72,1)	
Recuperação com SCM-t	0 (0,0)	41 (24,8)	
Vivo com SCM-t	0 (0,0)	2 (1,2)	
Vivo com DAVE	0 (0,0)	14 (8,4)	
SCM-t a DAVE	0 (0,0)	8 (4,8)	
Desfecho em longo prazo			
Morte cardíaca ou TxC	5 (9,0)	71 (43,0)	< 0,0001
TxC	1 (1,8)	24 (14,5)	
Morte cardíaca	4 (7,2)	47 (28,4)	
Morte não cardíaca	1 (1,8)	2 (1,2)	
Os valores são expressos em n (%).			
DAVE=dispositivo auxiliar do ventrículo esquerdo; PPT=ponte para transplante; SCM-t=suporte circulatório mecânico temporário (bomba de balão intra-aórtico não incluída); TxC=transplante cardíaco; outras abreviaturas conforme a Tabela1.			
*Um paciente foi submetido ao SCM-t antes da implantação do DAVE.			
†Seis casos foram submetidos ao SCM-t antes da implantação do DAVE.			

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Desfecho em miocardite fulminante histologicamente comprovada vs. miocardite não fulminante aguda com disfunção sistólica ventricular esquerda



Ammirati, E. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):299-311.

(A e B) Curvas de Kaplan-Meier comparando a incidência composta de morte cardíaca e transplante cardíaco (TxC) em miocardite fulminante (MF) vs. miocardite não fulminante (MNF) em toda a população (n = 220) em 60 dias e após 7 anos de seguimento. (C e D) Curvas de Kaplan-Meier em um subconjunto que inclui apenas pacientes adultos com miocardite linfocítica (n = 146) em 60 dias e após 7 anos de seguimento.

MNF (4 mortes cardíacas e 1 TxC). Houve três mortes não cardíacas [2 (1,2%) na MF e uma (1,8%) na MNF], todas ocorrendo após a alta da hospitalização índice. As curvas de Kaplan-Meier comparando morte cardíaca ou TxC em pacientes com MF vs. MNF são apresentadas nas partes A e B da Ilustração Central. A incidência de morte cardíaca ou TxC foi maior na MF quando comparada com a MNF, tanto em 60 dias como em longo prazo (ambos p < 0,001). Da mesma forma, na subanálise incluindo apenas pa-

cientes adultos com ML, MF, em comparação com MNF, os pacientes tiveram um prognóstico significativamente pior em 60 dias e durante o seguimento (partes C e D da Ilustração Central). Apresentação fulminante, histologia de células gigantes, intervalo QRS > 120 ms na eletrocardiografia, parada cardiorrespiratória e bloqueio atrioventricular avançado foram significativamente associados ao desfecho em 60 dias por meio de análise univariada (Tabela 4), com MF, MCG e intervalo

TABELA 4 Análise univariada e multivariada de fatores associados à ocorrência de morte cardíaca e TxC na população geral

Total (n=220)	Pacientes com dados disponíveis	HR (IC95%) para mortalidade cardíaca ou TxC			
		Seguimento em 60 dias		Seguimento em longo prazo	
		Univariado	Multivariado	Univariado	Multivariado
Apresentação fulminante	220	17,14 (2,36-124,3)	14,52 (1,67-126,2)*	5,95 (2,40-14,77)	5,08 (1,65-15,68)*
Feminino	220	0,92 (0,52-1,64)	–	0,80 (0,51-1,26)	–
Idade	220	1,01 (0,99-1,03)	–	1,01 (0,99-1,02)	–
Subtipos histológicos	220				
Linfocítica		1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Eosinofílica		1,34 (0,55-3,28)	1,91 (0,70-5,17)	1,33 (0,67-2,65)	1,76 (0,84-3,66)
MCG		4,48 (2,35-8,53)	3,24 (1,41-7,44)*	3,75 (2,18-6,45)	3,48 (1,81-6,70)*
Sarcoidose		1,07 (0,14-7,94)	–	0,61 (0,08-4,43)	–
FEVE na admissão ≤30%	220	1,80 (0,89-3,63)	–	2,05 (1,17-3,62)	1,62 (0,87-3,04)
Imunossupressão	216	0,94 (0,52-1,74)	–	0,78 (0,48-1,24)	–
Resultados do ECG					
Intervalo QRS >120 ms	198	2,62 (1,35-5,05)	2,25 (1,09-4,62)*	2,26 (1,37-3,72)	2,49 (1,44-4,28)*
Supradesnivelamento do segmento ST	208	0,79 (0,29-1,30)	–	0,82 (0,49-1,38)	–
Parada cardiorrespiratória [†]	213	3,41 (1,86-6,24)	1,13 (0,49-2,61)	2,68 (1,64-4,37)	1,32 (0,73-2,40)
Bloqueio AV avançado [†]	220	2,49 (1,05-5,89)	1,49 (0,47-4,75)	1,73 (0,75-4,00)	–
Sintomas prodrômicos	219	0,90 (0,49-1,64)	–	0,72 (0,45-1,15)	–
Ano da admissão	220		–		–
2001-2010	70	1,00 (referência)	–	1,00 (referência)	–
2011-2018	150	1,34 (0,69-2,59)	–	1,40 (0,85-2,33)	–

Os valores são expressos em n, salvo indicação contrária. Os travessões indicam que as variáveis não foram incluídas no modelo de análise multivariada.
HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; MCG=miocardite de células gigantes; outras abreviações conforme as Tabelas 1 e 3.
*Resultados significativos no modelo de análise multivariada.
[†]Durante a fase aguda da doença.

QRS > 120 ms permanecendo significativos na análise multivariada. Apresentação fulminante, histologia de células gigantes e intervalo QRS > 120 ms foram associados a morte cardíaca ou TxC em longo prazo usando análise multivariada. Ao considerar os 146 pacientes adultos com ML (Tabela On-line 2), a única variável que esteve associada à morte cardíaca ou TxC em longo prazo na análise multivariada foi a apresentação fulminante.

ESTRATIFICAÇÃO DA MF DE ACORDO COM OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS. As características e os desfechos dos pacientes com MF de acordo com os principais subtipos histológicos estão resumidos na Tabela 5. Os pacientes com ML eram significativamente mais jovens do que aqueles com MCG ou ME. Um distúrbio autoimune concomitante foi diagnosticado com mais frequência em ME. Comparado com os outros subtipos histológicos, a MCG apresentou uma taxa significativamente maior de ocorrência de parada cardiorrespiratória, taquicardia e fibrilação ventricular sustentadas e aumento da creatinina. As Figuras 2A a 2C mostram as curvas de Kaplan-Meier comparando a incidência composta de morte cardíaca ou TxC em pacientes com MF estratificados de acordo com os três principais subtipos histológicos. Uma incidência significativamente maior de morte cardíaca ou TxC foi observada em pacientes com MCG em comparação àqueles com ME e ML, tanto em 60 dias como em 3 anos (*log-rank* geral, $p < 0,0001$). No modelo de análise multivariada (Tabela 6), a histologia de células gigantes

e o uso de SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico foram os fatores significativamente associados à morte cardíaca ou TxC em 60 dias, enquanto a histologia de células gigantes, intervalo QRS > 120 ms, e o uso de SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico emergiu como determinante do desfecho em longo prazo. Finalmente, como mostrado nas Figuras 3A e 3B, não houve diferença significativa na incidência de morte cardíaca ou TxC no primeiro período (2001 a 2010) em comparação a anos mais recentes (2011 a 2018) entre pacientes com MF. Durante os primeiros 60 dias, o SCM foi usado com mais frequência em pacientes de 2011 a 2018, quando comparado às suas contrapartes de 2001 a 2010 (62,0% vs. 23,4%, respectivamente) (Figura 3C). As características dos pacientes com MF estratificadas de acordo com o período de tempo são mostradas na Tabela On-line 3. É importante ressaltar que a ocorrência de parada cardiorrespiratória (31,3% vs. 11,9% nos pacientes de 2001 a 2010; $p = 0,014$) e de arritmias com risco à vida (53,3% vs. 36,1% nos pacientes de 2001 a 2010; $p = 0,049$) foi significativamente maior entre os pacientes de 2011 a 2018.

DISCUSSÃO

O principal resultado derivado desse registro internacional, que é a maior série de MF histologicamente comprovada relatada até o momento, é que, em

pacientes com miocardite aguda e DSVE, a apresentação clínica caracterizada por comprometimento hemodinâmico grave é o principal determinante de prognósticos em curto e longo prazo. Esses resultados contrastam de modo relevante com a declaração científica conjunta sobre o papel da BEM publicada em 2007 pela *American Heart Association*, pelo *American College of Cardiology* e pela *European Society of Cardiology* (7), que afirmou que: “adultos e pacientes pediátricos que apresentam início súbito de insuficiência ventricular esquerda grave dentro de 2 semanas de doença viral distinta e que têm ML típico no BEM apresentam um excelente prognóstico”. A declaração de posicionamento da *European Society of Cardiology* sobre miocardite (2) publicada em 2013 reflete uma abordagem mais cautelosa: “É dito que a MF difere da ML (sub)aguda em seu modo de início, grau de comprometimento hemodinâmico e melhor desfecho, mas os dados são relativamente escassos em pacientes adultos”. Na verdade, os dados do nosso registro, o qual inclui pacientes de 16 centros de três continentes diferentes, demonstram um risco de morte ou TxC em 60 dias após a admissão, chegando a 19,5% em adultos afetados por ML histologicamente comprovada com apresentação fulminante em comparação a 0% em pacientes com apresentação não fulminante, apesar da presença de DSVE nos dois grupos. A diferença marcante em relação ao estudo anterior de McCarthy et al. (15) poderia ser explicada pelos critérios de seleção: o estudo incluiu pacientes submetidos a BEM como parte de um *check-up* diagnóstico para insuficiência cardíaca ou arritmias ventriculares inexplicáveis até 12 meses após o início dos sintomas. Dessa forma, a MF de alto risco provavelmente estava sub-representada, porque aqueles que não foram submetidos a BEM não entraram no estudo. Isso pode ter resultado na exclusão de pacientes instáveis demais para biópsia (17).

Em nosso estudo, uma curta janela temporal entre o início dos sintomas e a hospitalização (< 1 mês) foi estabelecida para MF e MNF para identificar pacientes com doença aguda e caracterizar seu curso. É importante ressaltar que, no presente estudo, a mortalidade em longo prazo ou TxC em 7 anos foi de aproximadamente 3% em adultos com ML e apresentação não fulminante, tendo sido de cerca de 40% no relatório anterior de McCarthy et al. (15). Pacientes com MNF presentes no estudo de McCarthy et al. (15) tinham um histórico mais longo de sintomas (até 12 meses antes do BEM) e persistência de um infiltrado inflamatório em comparação com pacientes com MNF em nossa série que tinham um histórico de sintomas < 1 mês. Essa diferença pode ser explicada por um viés de seleção a favor de pacientes com MNF de alto risco, ou seja, aqueles com DSVE persistente e infiltrado inflamatório após o episódio agudo. Também é possível que os pacientes incluídos em

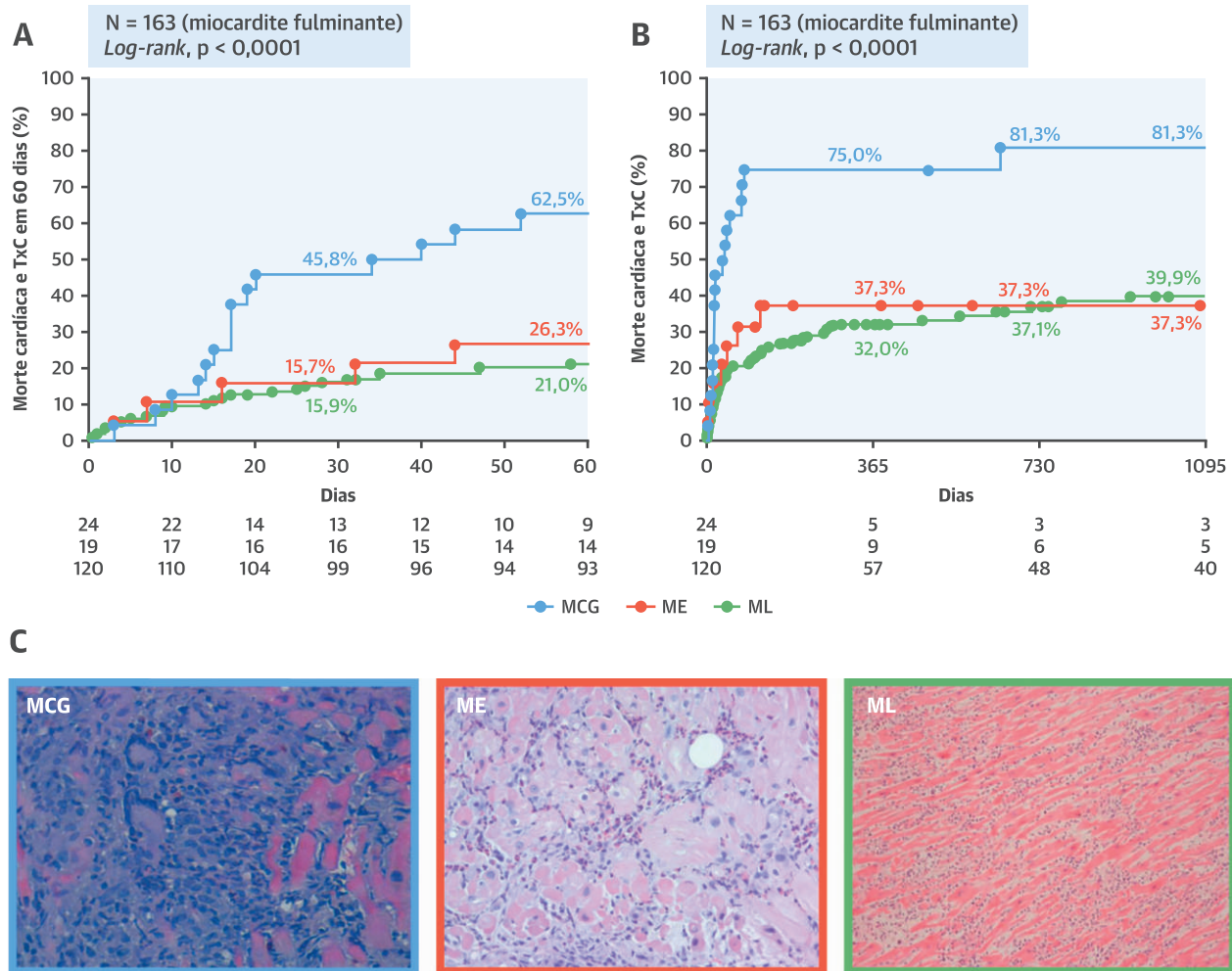
TABELA 5 Apresentação clínica e resultados diagnósticos iniciais em pacientes com MF e estratificados de acordo com os três principais subtipos histológicos

	Pacientes com dados disponíveis	Subtipos histológicos da miocardite aguda			Valor de p
		Linfocítica	Célula gigante	Eosinofílica	
Total	163	120	24	19	
Características demográficas					
Idade, anos	163	38 (23-52)	53 (46-67)	57 (34-61)	< 0,0001
Feminino	163	61 (50,8)	12 (50,0)	8 (42,1)	0,815
Apresentação clínica					
Dispneia	161	84 (70,6)	18 (78,2)	16 (84,2)	0,589
Dor no peito	159	40 (34,2)	5 (21,7)	6 (31,5)	0,530
Síncope	158	21 (17,9)	5 (21,7)	2 (11,1)	0,694
Sintomas prodrômicos	163	96 (80,0)	13 (54,1)	11 (57,9)	0,009
Febre	160	82 (69,5)	6 (26,1)	9 (47,3)	0,0001
Sintomas GI	159	47 (40,1)	7 (30,4)	7 (36,8)	0,719
Sintomas respiratórios	157	40 (34,8)	6 (26,1)	3 (15,8)	0,219
Distúrbios autoimunes*	156	13 (11,3)	3 (13,6)	10 (52,6)	< 0,0001
ECG na admissão					
Normal	154	6 (5,2)	2 (9,1)	1 (5,9)	0,722
Supradesnivelamento do segmento ST	154	42 (36,5)	5 (22,7)	7 (41,1)	0,422
Outras anormalidades do segmento ST-T	154	39 (33,9)	7 (31,8)	7 (41,1)	0,847
Intervalo QRS >120 ms	144	40 (37,0)	8 (40,0)	6 (37,5)	0,958
Arritmias com risco à vida†					
Parada cardiorrespiratória	157	28 (24,1)	11 (50,0)	2 (10,5)	0,014
TV/FV	96	27 (39,7)	14 (82,3)	4 (36,3)	0,031
Bloqueio AV avançado	163	8 (6,6)	3 (12,5)	2 (10,5)	0,498
Testes laboratoriais na admissão					
Aumento de PCR	143	91 (83,5)	15 (93,7)	17 (94,4)	0,413
Aumento da troponina T/I ou CK-MB	152	98 (85,9)	16 (84,2)	17 (89,4)	0,928
Aumento da creatinina	152	51 (45,1)	14 (70,0)	8 (42,1)	0,113
Aumento das transaminases	152	94 (82,4)	15 (75,0)	15 (83,3)	0,687
Ecocardiografia na admissão					
FEVE, %	163	21 (15-30)	25 (12-35)	25 (20-30)	0,290
DDFVE em pacientes ≥15 anos, mm	128	49 (45-57)	52 (48-57)	50 (43-54)	0,412
RV-TAPSE <18 mm ou evidência de disfunção visual	78	64 (75,3)	11 (91,6)	11 (84,6)	0,866
Derrame pericárdico	153	58 (50,8)	5 (25,0)	11 (57,9)	0,070
Angiografia coronariana	155	59 (51,7)	21 (95,4)	13 (68,4)	< 0,0001

Os valores são expressos em n, mediana (intervalo interquartil) ou n (%).
Abreviaturas conforme a Tabela 1.
*No grupo de miocardite linfocítica: lúpus eritematoso sistêmico, n = 2; colite ulcerosa e tireoidite autoimune, n = 1; doença mista do tecido conjuntivo, n = 1; doença de Miller-Fisher, n = 1; miastenia grave, n = 1; doença de Kawasaki, n = 1; artrite reumatoide, n = 1; púrpura trombocitopênica trombótica, n = 1; esclerodermia, n = 1; tireoidite autoimune, n = 2; granuloma eosinofílico (histiocitose X), n = 1. No grupo de miocardite de células gigantes: lúpus eritematoso sistêmico, hepatite autoimune e retocolite ulcerativa, n = 1; vitiligo, n = 1; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n = 1. No grupo eosinofílico: granulomatose eosinofílica com poliangiite, n = 7; doença de Crohn, n = 1; anemia perniciosa e tireoidite autoimune, n = 1; deficiência de IgA, n = 1.
†Definidas como arritmias ventriculares ou parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação e que ocorreram durante a fase aguda da doença.

nossa série possam ter se beneficiado com melhorias no tratamento médico para insuficiência cardíaca em comparação com abordagens comumente usadas no período entre 1984 e 1997.

Nossos resultados também apoiam a possibilidade de que o subtipo histológico seja um determinante importante dos resultados, com a MCG predizendo o pior prognóstico. Dentro do grupo de MF, os pacientes com

FIGURA 2 Incidência de morte cardíaca e TxC estratificadas de acordo com subtipos histológicos em pacientes com MF

(A e B) Incidência de morte cardíaca e transplante cardíaco (TxC) em pacientes com miocardite fulminante (MF) com três subtipos histológicos específicos ($n = 163$). Essa análise excluiu pacientes com miocardite aguda não fulminante ($n = 55$) e dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcoide. O teste de *log-rank* (Mantel-Cox) confirmou um prognóstico significativamente pior (p após o teste de Bonferroni) para pacientes com miocardite de células gigantes (MCG) vs. miocardite linfocítica (ML) em 60 dias ($p < 0,001$) e pior prognóstico para os pacientes com MCG vs. miocardite eosinofílica (ME) ($p = 0,02$) e vs. ML ($p < 0,001$) no seguimento em longo prazo. Pacientes com MF devido a ME ou ML não apresentaram desfecho diferente. (C) Seções de hematoxilina e eosina de casos representativos de MCG, ME e ML.

MCG tiveram uma taxa relevante mais alta de morte precoce ou TxC (até 62,5% em 60 dias) em comparação com ME e ML; no entanto, ME e ML ainda exibiam um prognóstico ruim (morte cardíaca e TxC de 26,3% e 21,0% em 60 dias, respectivamente). Esses dados confirmam a necessidade de BEM precoce em pacientes com suspeita de miocardite clinicamente com apresentação fulminante para estratificação de risco adicional e tratamento norteador (recomendação atual: Classe I, Nível de evidência: B) (7). No entanto, mesmo em pacientes com choque cardíaco, o BEM raramente é realizado de acordo com uma pesquisa nacional realizada nos Estados Unidos (20). Quando a MCG é confirmada

na histologia, o tratamento imunossupressor adequado, incluindo globulinas antitimócitos (21, 22), deve ser iniciado juntamente com o uso agressivo do SCM (23) e a triagem rápida para TxC.

Atualmente, o perfil de risco específico da MCG é baseado, principalmente, no registro internacional publicado por Cooper et al. (24). Nesse estudo seminal, os casos de MCG recrutados no Grupo de estudo multicêntrico de MCG foram comparados com aqueles com ML inscritos no Estudo de tratamento de miocardite (25). Nesse último estudo, é possível ter ocorrido um viés de seleção resultando em uma superestimação do risco relativo de MCG em comparação com ML, isso porque os

TABELA 6 Modelo de análise univariada e multivariada de fatores associados à ocorrência de morte cardíaca e TxC em pacientes com MF, excluindo dois casos de sarcoidose cardíaca

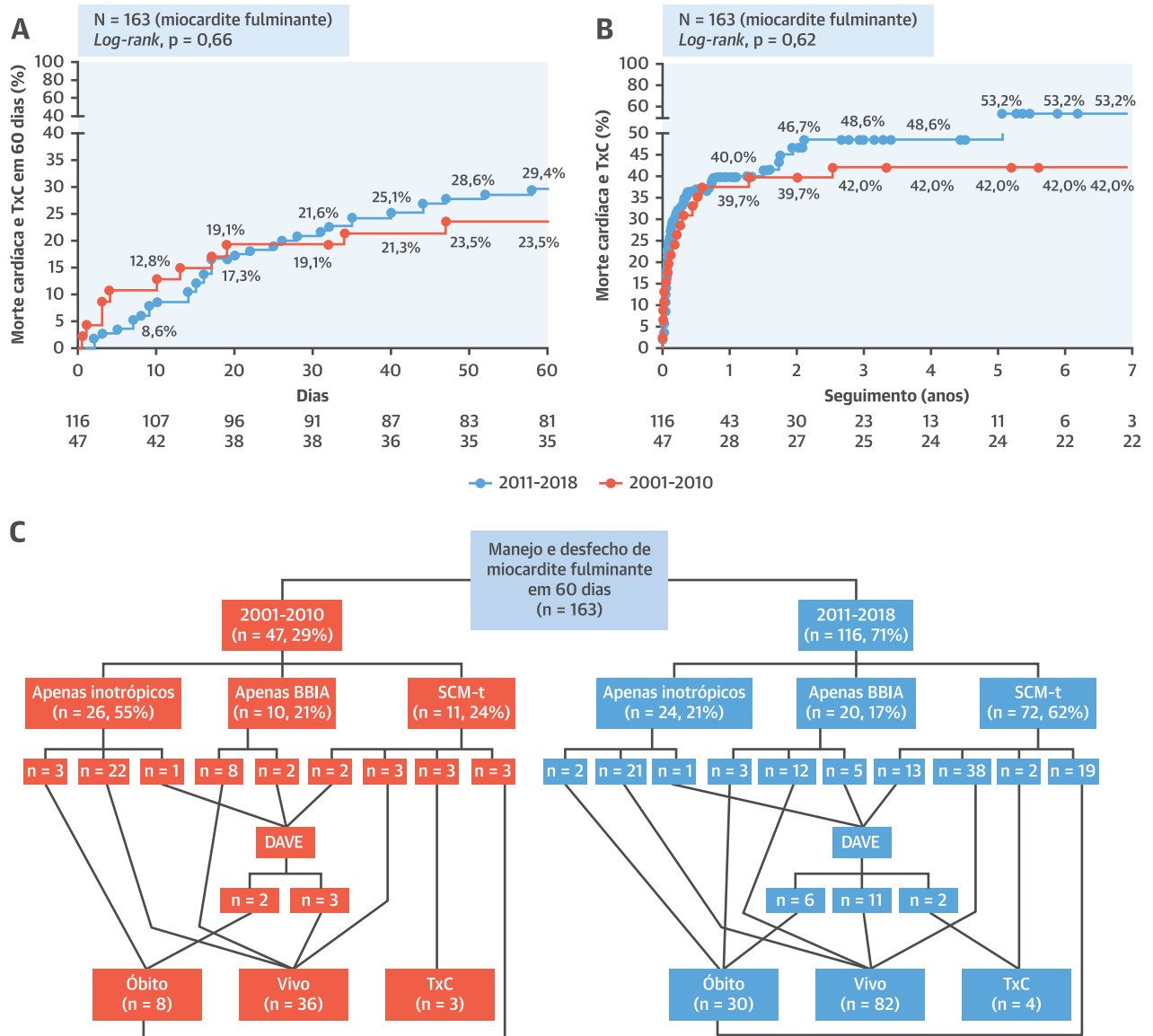
Pacientes com MF (n = 163)	Pacientes com dados disponíveis	HR (IC95%) para mortalidade cardíaca ou TxC			
		Seguimento em 60 dias		Seguimento em longo prazo	
		Univariado	Multivariado	Univariado	Multivariado
Feminino	163	0,87 (0,48-1,56)	–	0,76 (0,47-1,23)	–
Idade	163	1,01 (0,99-1,02)	–	1,00 (0,99-1,02)	–
Subtipos histológicos	163				
Linfocítica		1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Eosinofílica		1,28 (0,49-3,36)	1,69 (0,62-4,63)	1,14 (0,51-2,53)	1,62 (0,71-3,72)
MCG		3,75 (1,97-7,14)	2,66 (1,31-5,41)*	3,43 (1,98-5,93)	3,03 (1,57-5,83)*
FEVE na admissão ≤30%	163	1,06 (0,52-2,15)	–	1,39 (0,76-2,54)	–
Imunossupressão	161	0,95 (0,50-1,80)	–	0,73 (0,44-1,19)	–
Resultados do ECG					
Intervalo QRS>120ms	144	1,94 (0,98-3,80)	–	1,87 (1,11-3,15)	1,74 (1,01-3,01)†
Supradesnivelamento do segmento ST	154	0,54 (0,26-1,11)	–	0,78 (0,46-1,31)	–
Parada cardiopulmonar [‡]	157	2,61 (1,41-4,85)	1,85 (0,95-3,60)	2,18 (1,32-3,61)	0,98 (0,53-1,81)
Bloqueio AV avançado [‡]	163	2,17 (0,91-5,13)	–	1,49 (0,64-3,46)	–
Sintomas prodrômicos	163	0,82 (0,43-1,54)	–	0,64 (0,39-1,06)	–
Doença autoimune	156	1,07 (0,47-2,45)	–	0,63 (0,30-1,34)	–
Ano da admissão	163				
2001-2010	47	1,00 (referência)	–	1,00 (referência)	–
2011-2018	116	1,23 (0,62-1,42)	–	1,21 (0,72-2,05)	–
Tipo de suporte	163				
Apenas inotrópicos	50	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Apenas BBIA	30	1,35 (0,41-4,44)	1,08 (0,32-3,67)	1,74 (0,79-3,83)	1,52 (0,57-4,05)
Outro SCM-t	83	3,91 (1,64-9,33)	2,59 (1,04-6,44)*	3,08 (1,66-5,73)	3,27 (1,52-7,05)*

Os valores são expressos em n, salvo indicação contrária. Os travessões indicam que as variáveis não foram incluídas no modelo de análise multivariada.
 Abreviaturas em Tabelas 1, 2, 3 e 4.
 *Pacientes com sarcoidose cardíaca não foram incluídos na análise (n = 2).
 †Durante a fase aguda da doença.

63 casos de MCG foram coletados retrospectivamente por meio de um anúncio lançado em revistas médicas (24), enquanto que os 111 casos de ML foram incluídos prospectivamente (25). No entanto, a mortalidade ou a taxa de TxC foi de 89% naquele estudo em comparação com 81,3% em nossa série, confirmando o fraco desfecho da MCG que persiste na era recente, apesar do uso mais amplo do SCM (26). Na verdade, um estudo retrospectivo de unicêntrico em 112 pacientes com miocardite histologicamente comprovada não mostrou pior prognóstico em pacientes com MCG ou ME, mas a quantidade de casos foi pequena (7 MCG e 7 ME) (27). Por outro lado, uma série francesa de 13 pacientes com MCG que necessitavam de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial mostrou mortalidade de 100% ou TxC em 1 ano (28). Uma série finlandesa de 46 pacientes com MCG relatou menor mortalidade ou TxC (58% em 5 anos) (29), mas 60% dos pacientes apresentaram sintomas leves de insuficiência cardíaca com FEVE média de 41% (29). Essas diferenças entre os estudos podem ser explicadas pelo fato de o uso temporário de SCM ser um marcador da gravidade da doença. Em nosso estudo, realmente, o SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico entre os pacientes com MF foi um marcador independente de prognóstico ruim em curto e longo prazo.

O ME foi diagnosticado em 29 pacientes no presente registro, dos quais 19 tiveram apresentação fulminante. A mortalidade cardíaca em 60 dias foi de 20,7%, em linha com a mortalidade intra-hospitalar de 22,3% relatada anteriormente em 179 casos de ME histologicamente comprovados (3).

Além da gravidade da insuficiência cardíaca na apresentação, existem algumas características basais associadas ao prognóstico. No presente estudo, descobrimos que um intervalo QRS > 120 ms na eletrocardiografia emergiu como um fator independente associado ao prognóstico em longo prazo, com uma taxa de risco ajustada de 2,49. Esse achado está alinhado com os resultados de dois estudos anteriores, o primeiro em 186 casos de miocardite aguda clinicamente suspeita (30), e o segundo em uma coorte de 87 pacientes japoneses com suspeita de MF, incluindo 57 com histologia disponível (31). Por outro lado, a FEVE na admissão, dicotomizada em ≤ 30% vs. 31 a 49%, não se correlacionou com o prognóstico em curto prazo. Além disso, a FEVE não é útil para distinguir pacientes com ML vs. MCG vs. ME. É importante ressaltar que os pacientes com MF com MCG ou ME eram significativamente mais velhos em comparação àqueles com ML, e os pacientes com ML relataram sintomas e sinais prodrômicos, especialmente febre, com mais frequência.

FIGURA 3 Incidência de morte cardíaca e TxC estratificadas de acordo com diferentes períodos de tempo em pacientes com MF

(A) Incidência de morte cardíaca e TxC em pacientes com MF (n = 163). Essa análise excluiu pacientes com miocardite não fulminante aguda (n = 55) e dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcóide. O teste de *log-rank* (Mantel-Cox) não mostrou diferença significativa nos períodos de 2001 a 2010 em comparação a 2011 a 2018, em 60 dias (A) e no seguimento em longo prazo (B). (C) Fluxograma do manejo e resultado de 60 dias de pacientes com MF estratificados por períodos de 2001 a 2010 vs. 2011 a 2018 (foram excluídos dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcóide). BBIA = bomba de balão intra-aórtico; DAVE = dispositivo de assistência do ventrículo esquerdo; SCM-t = suporte circulatório mecânico temporário; outras abreviaturas conforme a Figura 2.

Com base nesses dados retrospectivos, não foi encontrada diferença significativa na incidência de morte cardíaca ou TxC no primeiro período (2001 a 2010) em comparação a anos mais recentes (2011 a 2018) entre pacientes com MF. Vale ressaltar que a ocorrência de parada cardiorrespiratória e arritmias com risco à vida durante a fase aguda foram significativamente maiores entre os pacientes no período de 2011 a 2018, refletindo

potencialmente o fato de que foram feitos esforços para tratar os pacientes mais desafiadores, provavelmente graças ao SCM, que foram usados mais amplamente no manejo precoce de pacientes de 2011 a 2018 em comparação à coorte de 2001 a 2010.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Como a maioria dos estudos anteriores, que se concentraram no resultado da miocardite aguda (15, 27), este estudo apresenta vieses

de apuração ligados à sua natureza retrospectiva. Vale ressaltar que mais de 80% dos hospitais participantes possuíam um programa de TxC, com unidades de patologia cardíaca experientes. A análise molecular das amostras BEM foi realizada apenas em uma minoria de casos. A análise do genoma viral é recomendada na declaração de posicionamento da European Society of Cardiology de 2013 sobre miocardite (2), mas raramente é realizada na prática clínica da vida real, e sua utilidade no cenário agudo foi questionada (14), porque não há evidência de que os resultados podem nortear o tratamento. Um possível papel da análise do genoma viral foi realmente relatado apenas no cenário da cardiomiopatia inflamatória crônica com pelo menos 6 meses de sintomas de insuficiência cardíaca (32). Um estudo anterior não demonstrou impacto da presença do genoma viral no prognóstico de pacientes com miocardite aguda histologicamente comprovada (14). Além disso, houve grande variabilidade no tempo, tipo e dosagem dos agentes imunossuppressores, impossibilitando, assim, a interpretação do impacto da imunossupressão nos desfechos dos pacientes. Por fim, o momento do implante temporário do SCM não estava disponível nessa análise retrospectiva, e não foi possível fazer a comparação entre diferentes momentos do implante, embora acreditemos que o suporte mecânico oportuno em formas fulminantes seja de extrema importância para proporcionar uma chance melhor de sobrevida. Essa questão deve ser abordada em futuros estudos prospectivos.

CONCLUSÕES

Nossos resultados desafiam os achados anteriores (15) ao mostrarem que pacientes com MF apresentam mortalidade cardíaca e taxas de TxC mais altas do que

as reconhecidas anteriormente. Além disso, nossos resultados corroboram um papel importante da BEM em pacientes com MF, uma vez que os subtipos histológicos estão relacionados ao prognóstico e podem exigir tratamento específico, com a MCG anunciando o pior desfecho. A partir desses resultados, é evidente a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados ou registros prospectivos que testem a eficácia dos tratamentos no contexto da MF. Em especial, os regimes imunossuppressores devem ser padronizados, avaliados e monitorados prospectivamente em situações agudas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Enrico Ammirati, Niguarda Hospital, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162, Milano, Itália. E-mail: enrico.ammirati@ospedaleniguarda.it. Twitter: @ospniguarda. OU Dr. Eric D. Adler, Department of Cardiology, University of California San Diego, 9500 Gilman Drive, 0613K, La Jolla, California 92122, USA. E-mail: eradler@ucsd.edu. Twitter: @ericadler17.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Pacientes com MF, uma forma de miocardite aguda caracterizada por DSVE grave, necessitando de suporte circulatório inotrópico e/ou mecânico, enfrentam altos riscos de mortalidade e frequentemente necessitam de TxC. Tanto o subtipo histológico quanto o prolongamento de QRS estão associados a resultados adversos piores no MCG do que nos tipos ME ou ML.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Ensaios randomizados avaliando tratamentos como medicamentos imunossuppressores devem ter pacientes com MF como alvo.

REFERÊNCIAS

1. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34: 2636-48a-d.
3. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2363-75.
4. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immunerelated adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64.
7. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a Scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.
8. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
9. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.
10. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017;121:803-18.
11. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593-5.
12. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al., for the Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088-99.

13. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326-33.
14. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-48.
15. McCarthy RE 3rd., Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-5.
16. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Critic Care Clin* 2013;29:465-83.
17. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation* 2017;136:529-45.
18. Cooper LT Jr. When lightning strikes: fulminant myocarditis in the realm of inflammatory cardiomyopathies. *Circulation* 2017;136:546-8.
19. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, et al. Acute and fulminant myocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:114.
20. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, et al. Comparison of utilization trends, indications, and complications of endomyocardial biopsy in native versus donor hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol* 2018;121:356-63.
21. Cooper LT Jr., Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535-9.
22. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Raisanen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15-22.
23. Ammirati E, Oliva F, Belli O, et al. Giant cell myocarditis successfully treated with antithymocyte globuline and extracorporeal membrane oxygenation for 21 days. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17 Suppl 2:e151-3.
24. Cooper LT Jr., Berry GJ, Shabetai R. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis— natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.
25. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al., for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
26. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005;26:2185-92.
27. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr., DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006;151:463-70.
28. Montero S, Aissaoui N, Tadié J-M, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol* 2018;253:105-12.
29. Ekstrom K, Lehtonen J, Kandolin R, Raisanen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1452-8.
30. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.
31. Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al., for the CHANGE PUMP Investigators. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis from the CHANGE PUMP Study. *Circ J* 2018;82:2089-95.
32. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-2002.

PALAVRAS-CHAVE biópsia endomiocárdica, desfecho, miocardite eosinofílica, miocardite aguda, miocardite de células gigantes, miocardite fulminante

APÊNDICE Para acesso a métodos e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Miocardite fulminante: estabelecendo um novo paradigma

Sandriago Mangini*

O termo miocardite foi utilizado inicialmente por Corvisart¹ e Sobemheim² no início do século XIX, no entanto, foi a partir da década de 1960, com o surgimento da biópsia endomiocárdica³ que os estudos sobre miocardite se aprofundaram. No Brasil, a maioria das publicações sobre o tema envolvem a doença de Chagas^{4, 5} e nos últimos anos, outras doenças negligenciadas como febre amarela⁶, dengue⁷ e Chikungunya⁸. Apesar de avanços em relação às miocardites, muitas questões ainda persistem em aberto, incluindo a miocardite fulminante (MF).

Em 1991, Lieberman et al⁹ introduziram o conceito de MF, caracterizada pela presença de pródrômo viral, comprometimento hemodinâmico e infiltrado linfocitário com necrose de miócitos, através de uma série de 4 casos (3 com recuperação completa e 1 óbito). Já em 2000, McCarthy et al¹⁰, em série de 147 casos de miocardite (15 por MF), demonstraram excelente prognóstico da MF em relação à sobrevida livre de transplante em 5,6 anos (93% x 45% - p 0,05), apesar da apresentação inicial mais grave.

No entanto, esta publicação de Ammirati et al¹¹ desconstrói o conceito de benignidade da MF. O estudo envolveu centros europeus, americanos e japoneses e incluiu 220 pacientes, no período de 2001 a 2018, com diagnóstico de miocardite aguda (165 pacientes com MF e 55 pacientes com miocardite não fulminante), definido pelos critérios de Dallas, início dos sintomas cardíacos com menos de 30 dias e fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 50%; demonstrou que os pacientes com diagnóstico de MF (definido pela presença de baixo débito cardíaco necessitando inotrópicos e/ou dispositivo de assistência circulatória mecânica - DACM), apresentaram maior mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco em 60 dias (27,8% x 1,8%), e também em

7 anos (47,7% x 10,4%) (p < 0,0001); além disso, subtipo histológico também permitiu estratificar a gravidade, sendo observado em 60 dias e 7 anos a mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco, respectivamente em 62,5% e 81,3% na miocardite de células gigantes, 26,3% e 37,3% na miocardite eosinofílica, 21% e 39,9% na miocardite linfocitária (p < 0,0001 para os dois períodos). Outro dado interessante em relação a esse estudo foi o aumento expressivo na utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica na comparação entre os períodos de 2001 a 2010 (23%) e 2011 a 2018 (62%). Na análise multivariada, a MF, padrão de células gigantes e QRS > 120 ms foram preditores de morte ou necessidade de transplante cardíaco.

Diferenças nas coortes e critérios de inclusão podem explicar os resultados conflitantes. Estudo de McCarthy et al¹⁰ incluiu poucos pacientes com MF (15) e 132 com miocardite linfocitária, com até 12 meses de início de sintomas, o que provavelmente estabeleceu uma população mais grave de miocardite linfocitária com inflamação persistente; além disso, miocardite de células gigantes e eosinofílica foram excluídas, bem como casos de necropsia; pela menor disponibilidade de DACM na época, é possível que os casos mais graves não tenham sido considerados e tenham falecido antes da inclusão. Outro aspecto importante está relacionado ao tratamento medicamentoso; no estudo de Ammirati et al¹¹, 77% dos pacientes com miocardite não fulminante estavam em uso de betabloqueador e 43%, antagonista mineralocorticoide, diferindo do estudo de McCarthy et al¹⁰ que incluiu pacientes no período de 1984 a 1997, anterior ao uso de antagonista mineralocorticoide e à plena utilização de betabloqueador. Dentre as limitações, podemos destacar o caráter retrospectivo do estudo, baixa pesquisa de genoma

*Doutor em Cardiologia pela FMUSP; Médico Assistente do Núcleo de Transplante do InCor HCFMUSP; Médico da UTI e do Programa de Transplantes do Hospital Israelita Albert Einstein.

viral nas biópsias (30%), ausência de padronização no uso de dispositivos de assistência circulatória e de imunossupressão.

Com base no estudo de Ammirati et al¹¹, observamos uma mudança de paradigma sobre o caráter prognóstico da MF, estabelecendo sua gravidade e a importância

da biópsia endomiocárdica para o diagnóstico, além disso, muitos questionamentos persistem, em especial do ponto de vista terapêutico, e deverão ser abordados em novos estudos, incluindo o uso precoce/novas estratégias de DACM¹², bem como a utilização da imunossupressão na MF.

REFERÊNCIAS

- Dally JF. Life and Times of Jean Nicolas Corvisart (1755-1821): (Section of the History of Medicine). *Proc R Soc Med.* 1941; 34: 239-46.
- Sobemheim JF. Diagnostik der inneren Krankheiten mit vormeg let he. Rucksicht run pathologische Anamnese. Berlin. 1837: Hinchwald. 1-43.
- Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J.* 1962; 3:537-43.
- Mangini S, Higuchi Mde L, Kawakami JT, Reis MM, Ikegami RN, Palomino SA, et al. Infectious agents and inflammation in donated hearts and dilated cardiomyopathies related to cardiovascular diseases, Chagas' heart disease, primary and secondary dilated cardiomyopathies. *Int J Cardiol.* 2015; 178:55-62.
- Ortiz JV, Pereira BVM, Couceiro KDN, Silva MRHSE, Doria SS, Silva PRLD, et al. Cardiac Evaluation in the Acute Phase of Chagas' Disease with Post-Treatment Evolution in Patients Attended in the State of Amazonas, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):240-246.
- Paixão GMM, Nunes MCP, Beato BDVG, Sable C, Beaton AZ, Oliveira KKB, et al. Cardiac Involvement by Yellow Fever (from the PROVAR+ Study). *Am J Cardiol.* 2019; 123(5):833-838.
- Póvoa TF, Alves AM, Oliveira CA, Nuovo GJ, Chagas VL, Paes MV. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS One.* 2014; 9(4):e83386.
- Farias LABG, Beserra FLCN, Fernandes L, Teixeira AAR, Ferragut JM, Girão ES, et al. Myocarditis Following Recent Chikungunya and Dengue Virus Coinfection: A Case Report. *Arq Bras Cardiol.* 2019. pii: S0066-782X2019005018102. doi: 10.5935/abc.20190187. [Epub ahead of print].
- Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18:1617-1626.
- McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 342(10):690-5.
- Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(3):299-311.
- Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019; 12(2):116-123.

Interrupção da digoxina e desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



Awais Malik, MD,^{a,b} Ravi Masson, MD,^{a,b} Steven Singh, MD,^{a,b} Wen-Chih Wu, MD,^{c,d} Milton Packer, MD,^e Bertram Pitt, MD,^f Finn Waagstein, MD, PHD,^g Charity J. Morgan, PHD,^{a,h} Richard M. Allman, MD,^{h,i} Gregg C. Fonarow, MD,^j Ali Ahmed, MD, MPH^{a,b,i}

RESUMO

CONTEXTO Os efeitos prejudiciais da interrupção da digoxina nos desfechos de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca (IC) crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER) que receberam inibidores da enzima conversora de angiotensina são bem documentados.

OBJETIVOS Os autores buscaram determinar a relação entre interrupção da digoxina e desfechos em pacientes hospitalizados com ICFER que receberam terapias medicamentosas orientadas por diretrizes e consideradas mais contemporâneas, incluindo betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides.

MÉTODOS Dos 11.900 pacientes hospitalizados com ICFER (FE \leq 45%) identificados ao se relacionar o registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) com dados do Medicare, 3.499 receberam digoxina pré-internação, que foi interrompida em 721 pacientes. Utilizando escores de propensão para interrupção da digoxina, estimados para cada um dos 3.499 pacientes, foi composta uma coorte pareada de 698 duplas de pacientes, equilibradas em relação a 50 características basais (média de idade, 76 anos; FE média, 28%; 41% do sexo feminino; 13% afroamericanos; 65% em uso de betabloqueadores).

RESULTADOS Quatro anos após a alta, a interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC [*hazard ratio* (HR): 1,21; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,05 a 1,39; $p = 0,007$], reinternação por todas as causas (HR: 1,16; IC95%: 1,04 a 1,31; $p = 0,010$) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,20; IC95%: 1,07 a 1,34; $p = 0,002$), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,09; IC95%: 0,97 a 1,24; $p = 0,163$). A interrupção da digoxina se associou a um risco significativamente maior de todos os quatro desfechos em 6 meses e 1 ano pós-alta. Em 30 dias, a interrupção da digoxina se associou a maiores riscos de mortalidade por todas as causas (HR: 1,80; IC95%: 1,26 a 2,57; $p = 0,001$) e desfecho combinado (HR: 1,36; IC95%: 1,09 a 1,71; $p = 0,007$), mas não a reinternação por IC (HR: 1,19; IC95%: 0,90 a 1,59; $p = 0,226$) ou reinternação por todas as causas (HR: 1,03; IC95%: 0,84 a 1,26; $p = 0,778$).

CONCLUSÕES Em pacientes idosos hospitalizados com ICFER em uso de terapias medicamentosas orientadas por diretrizes e consideradas mais contemporâneas, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:617-27) Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aVeterans Affairs Medical Center, Washington, DC, EUA; ^bGeorgetown University, Washington, DC, EUA; ^cVeterans Affairs Medical Center, Providence, Rhode Island, EUA; ^dBrown University, Providence, Rhode Island, EUA; ^eBaylor University Medical Center, Dallas, Texas, EUA; ^fUniversity of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA; ^gUniversity of Gothenburg, Gothenburg, Suécia; ^hUniversity of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; ⁱGeorge Washington University, Washington, DC, EUA; e ^jUniversity of California, Los Angeles, Los Angeles, Califórnia, EUA. O conteúdo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa, necessariamente, a opinião do *Department of Veterans Affairs* (EUA). Dr. Ahmed foi assistido em parte pelos *National Institutes of Health* através dos subsídios R01-HL085561, R01-HL085561-S e R01-HL097047 do *National Heart, Lung, and Blood Institute*. O registro OPTIMIZE-HF foi patrocinado pela GlaxoSmithKline, mas não teve influência no desenho, na condução, nas análises ou na interpretação do presente estudo. Dr. Packer atuou como consultor para Abbvie, Akcea, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Cardiorentis, Daiichi-Sankyo, Gilead, NovoNordisk, Pfizer, Relypsa, Sanofi e Theravance. Dr. Pitt fez consultoria para Bayer, Sanofi, AstraZeneca, KBP Pharmaceuticals, scPharmaceuticals, Sarfez, Relypsa/Vifor e Cerenon Scientific; tem *stock options* das empresas KBP Pharmaceuticals, Relypsa e Sarfez; e detém a patente nº 9931412 para administração de eplerenona específica ao miocárdio. Dr. Fonarow fez consultoria para Abbott, Amgen, Bayer, Janssen, Medtronic e Novartis; recebeu financiamento de pesquisa da Novartis; e foi o pesquisador responsável pelo registro OPTIMIZE-HF. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ARM** = antagonista dos receptores de mineralocorticoides**BRA** = bloqueador dos receptores de angiotensina**ECA** = enzima conversora de angiotensina**HR** = hazard ratio (razão de risco)**IC** = insuficiência cardíaca**IC** = intervalo de confiança**ICFeR** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**LRA** = lesão renal aguda**OR** = odds ratio (razão de chances)**TMOD** = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de internação e reinternação hospitalar (1). A digoxina foi aprovada pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* para o tratamento da IC leve a moderada a fim de reduzir o risco de hospitalizações e emergências relacionadas à IC. De acordo com a diretriz de IC das entidades *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*, a digoxina pode ser usada, a menos que contraindicada, para diminuir hospitalizações ocasionadas pela piora da IC em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFeR) (2). No estudo DIG (*Digitalis Investigation Group/Grupo Investigativo Digitalis*), o maior ensaio clínico randomizado sobre a digoxina na IC, a digoxina reduziu o risco de hospitalizações por IC e por todas as causas em

pacientes com ICFeR, mas não teve efeito sobre a mortalidade por todas as causas (3-5). A ausência de benefício da digoxina em relação à mortalidade no estudo DIG, associada à emergência de outras terapias medicamentosas orientadas por diretrizes (TMODs) e baseadas em evidências com eficácia e efetividade comprovadas na redução dos riscos de hospitalização e de mortalidade por todas as causas, levou a uma queda drástica no uso da digoxina em pacientes com ICFeR (6).

Uma menor taxa de início de terapia com digoxina e uma maior taxa de interrupção de terapia com digoxina pré-internação podem resultar na subutilização da digoxina. A eficácia e a efetividade da digoxina na redução do risco de internação e reinternação em pacientes com ICFeR estão bem estabelecidas (3-5, 7-10). No entanto, sabe-se pouco sobre o efeito da interrupção da digoxina em pacientes com ICFeR. Achados dos estudos RADIANCE (*Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme/Avaliação Randomizada do efeito da Digoxina nos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina*) e PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin/Estudo Prospectivo Randomizado sobre Insuficiência Ventricular e a Eficácia da Digoxina*) sugerem que a interrupção da terapia com digoxina aumentou o risco de desfechos adversos em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (11, 12). Uma análise *post hoc* do estudo DIG demonstrou que a interrupção da digoxina se associa a desfechos desfavoráveis em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (13). Os pacientes desses estudos receberam inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), mas não receberam betabloqueadores ou antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs). O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre interrupção da terapia com

digoxina pré-internação e desfechos em uma coorte pareada por escore de propensão composta por pacientes hospitalizados com ICFeR que receberam TMODs mais contemporâneas.

MÉTODOS

FONTE DE DADOS E POPULAÇÃO DO ESTUDO. O OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure/Programa Organizado para Iniciar o Tratamento de Salvamento de Vida em Pacientes Hospitalizados com Insuficiência Cardíaca*) é um registro disponível *on-line* sobre IC aguda com base em 48.612 hospitalizações por IC registradas em 259 hospitais localizados em 48 estados dos EUA entre 1º de março de 2003 e 31 de dezembro de 2004 (14-18). O registro contém dados abrangentes sobre dados demográficos, características de pacientes e hospitais, qualidade dos cuidados e desfechos de curto prazo em um pequeno subconjunto de pacientes. Obtivemos informações sobre desfechos através de relacionamento probabilístico entre dados do OPTIMIZE-HF e do Medicare, o sistema de seguro de saúde do governo dos EUA (19). O relacionamento dos dados do OPTIMIZE-HF e do Medicare resultou em 25.345 pacientes únicos que estavam vivos no momento da alta, dos quais 11.900 apresentaram IC com FE do ventrículo esquerdo $\leq 45\%$ (Figura 1). Utilizamos esse ponto de corte para a FE porque foi o mesmo usado no estudo DIG para definir ICFeR (3). Excluímos 8.401 pacientes que não receberam digoxina antes da internação hospitalar. Assim, a coorte do nosso estudo consistiu em 3.499 pacientes que receberam digoxina antes da internação hospitalar. Em 721 desses pacientes, a digoxina foi interrompida antes da alta hospitalar.

COMPOSIÇÃO DE UMA COORTE EQUILIBRADA.

Utilizamos o pareamento por escores de propensão para compor uma coorte na qual pacientes com manutenção e interrupção da terapia com digoxina pré-internação seriam equilibrados de acordo com as principais características mensuradas na linha de base. Uma grande vantagem de usar a abordagem por escores de propensão é que, como em um ensaio clínico randomizado, o processo de composição da coorte é cego para o desfecho e o equilíbrio das características mensuradas na linha de base pode ser apresentado em forma de tabela (20, 21). Para atingir essa meta, primeiro calculamos escores de propensão para cada um dos 3.499 pacientes através de um modelo de regressão logística multivariável e não parcimonioso (22-24). No modelo, a interrupção da digoxina era a variável dependente, enquanto as 50 características basais listadas na Figura On-line 1 foram usadas como

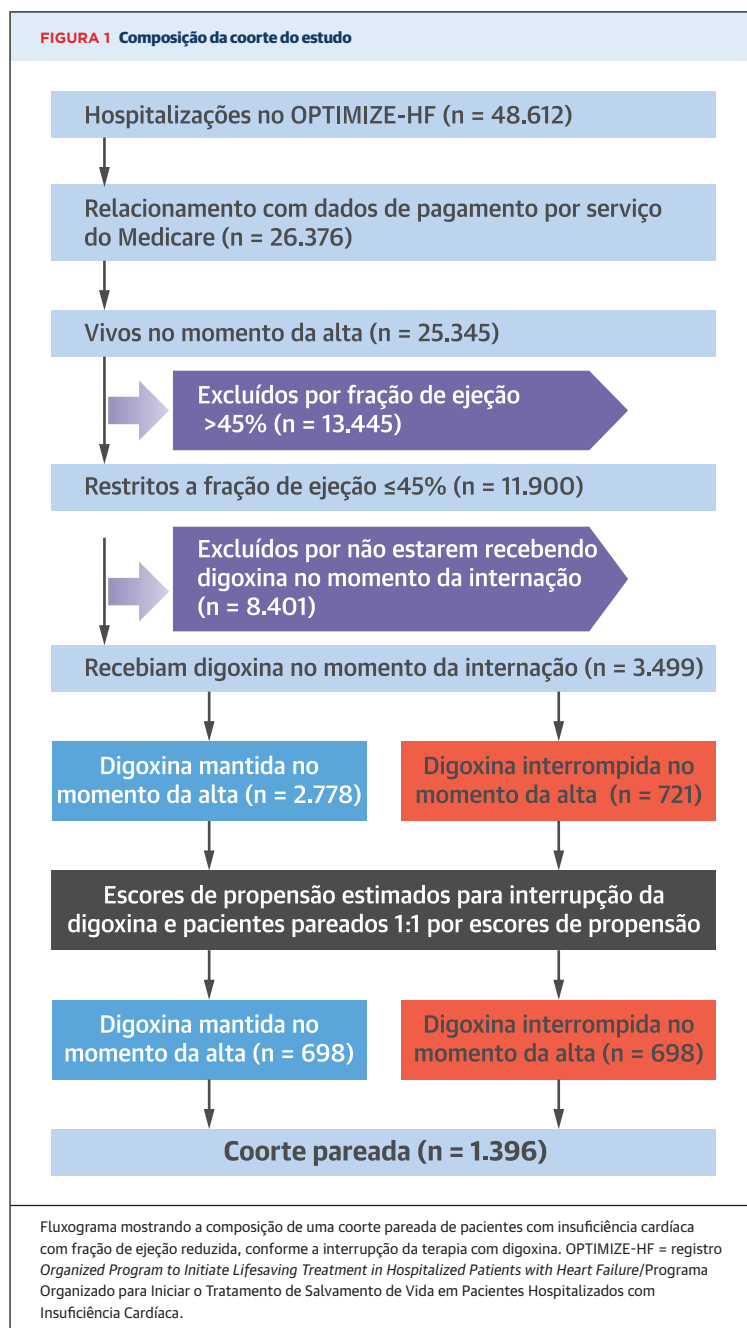
covariáveis. Por meio de um algoritmo de pareamento descrito anteriormente (25), pareamos 698, ou 97%, dos 721 pacientes que tiveram a digoxina interrompida com outros 698 pacientes que tiveram a digoxina mantida, mas apresentavam os mesmos escores de propensão ou probabilidade para interrupção.

Modelos de escore de propensão são usados para ajustes específicos da amostra e não são indicados para predição fora da amostra ou estimativa de coeficientes, e medidas de adequação e discriminação não são importantes para a avaliação da efetividade do modelo (25, 26). Dessa forma, avaliamos o nosso modelo de escore de propensão através da estimativa de diferenças absolutas padronizadas entre os grupos pré e pós-pareamento para as 50 características mensuradas na linha de base que foram usadas no modelo (22, 23), (24). Valores das diferenças absolutas padronizadas <10% sugerem um desequilíbrio residual irrelevante e um valor de 0% indica ausência de desequilíbrio residual. O modelo de regressão logística utilizado para estimar os escores de propensão também foi usado para estimar as *odds ratios* (ORs) ajustadas pelo modelo multivariável para a interrupção da digoxina associadas a cada uma das 50 características basais.

COMPOSIÇÃO DE UMA COORTE DE SENSIBILIDADE.

Como a piora da função renal durante a hospitalização é uma das principais causas de interrupção da digoxina em pacientes internados, compusemos uma coorte de sensibilidade correspondente a lesão renal aguda (LRA). Os dados de níveis de creatinina sérica no momento da internação e da alta estavam disponíveis para 2.971 dos 3.499 pacientes, dos quais 418 (14%) apresentavam LRA, definida como elevação da creatinina sérica em $\geq 0,3$ mg/dL da internação até a alta. A digoxina foi interrompida em 21% dos pacientes (622 dos 2.971). Em seguida, calculamos a probabilidade (escores de propensão) da interrupção da digoxina para cada um dos 2.971 pacientes através do mesmo modelo de regressão descrito no trecho anterior, compondo, assim, uma coorte pareada de 602 duplas de pacientes. No modelo, substituímos creatinina sérica no momento da alta por creatinina sérica no momento da internação e LRA, para que os pacientes estivessem equilibrados em relação à LRA na coorte pareada.

DADOS DE DESFECHOS. Verificamos os seguintes desfechos: reinternação por IC, reinternação por todas as causas, mortalidade por todas as causas e o desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas. Todos os desfechos foram avaliados em 30 dias, 6 meses, 1 ano e 4 anos após a alta hospitalar. Todos os dados sobre eventos de desfechos e tempos decorridos até os eventos foram coletados da base de dados do Medicare (19).



ANÁLISES ESTATÍSTICAS. Na análise descritiva, as características basais entre os grupos foram comparadas através dos testes qui-quadrado de Pearson e soma de postos de Wilcoxon, conforme apropriado. Todas as análises de desfechos utilizaram dados pareados. Modelos de regressão de Cox foram utilizados para estimar *hazard ratios* (HRs) e intervalos de confiança (ICs) de 95% associados a interrupção da digoxina e tempo decorrido até os eventos. Avaliamos a premissa do risco proporcional através do exame

TABELA 1 Características basais dos pacientes com ICFeR						
	Antes do pareamento por escores de propensão (n = 3.499)			Após o pareamento por escores de propensão (n = 1.396)		
	Interrupção da digoxina		Valor de p	Interrupção da digoxina		Valor de p
	Não (n = 2.778)	Sim (n = 721)		Não (n = 698)	Sim (n = 698)	
Idade, anos	75 ± 11	76 ± 11	0,047	76 ± 11	76 ± 11	0,827
Mulheres	1.086 (39)	290 (40)	0,580	287 (41)	279 (40)	0,663
Afroamericano	389 (14)	105 (15)	0,700	84 (12)	103 (15)	0,135
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	26 ± 9	28 ± 10	<0,001	28 ± 9	28 ± 10	0,973
Fumante no último ano	359 (13)	81 (11)	0,223	83 (12)	80 (11)	0,803
Histórico médico						
Insuficiência cardíaca prévia	2.621 (94)	683 (95)	0,691	658 (94)	662 (95)	0,637
Hospitalização por IC nos últimos 6 meses	602 (22)	161 (22)	0,702	154 (22)	153 (22)	0,948
Hipertensão	1.805 (65)	465 (64)	0,809	459 (66)	449 (64)	0,575
Infarto do miocárdio	872 (31)	220 (31)	0,651	228 (33)	215 (31)	0,455
Revascularização coronária	1.097 (39)	281 (39)	0,801	278 (40)	268 (38)	0,583
Diabetes melito	1.135 (41)	304 (42)	0,525	302 (43)	292 (42)	0,588
AVC/AIT	430 (15)	101 (14)	0,327	103 (15)	100 (14)	0,820
Doença vascular periférica	438 (16)	107 (15)	0,541	106 (15)	104 (15)	0,881
Fibrilação atrial	1.271 (46)	324 (45)	0,696	313 (45)	314 (45)	0,957
Arritmia ventricular	299 (11)	69 (10)	0,352	60 (9)	67 (10)	0,515
Cardioversor-desfibrilador implantável	341 (12)	86 (12)	0,800	88 (13)	82 (12)	0,623
Marca-passo biventricular	230 (8)	50 (7)	0,236	54 (8)	49 (7)	0,609
Doença pulmonar obstrutiva crônica	813 (29)	179 (25)	0,018	165 (24)	176 (25)	0,493
Anemia	407 (15)	94 (13)	0,270	93 (13)	92 (13)	0,937
Depressão	251 (9)	70 (10)	0,577	64 (9)	65 (9)	0,926
Achados na internação						
Dispneia em repouso	1.183 (43)	291 (40)	0,281	300 (43)	284 (41)	0,385
Dispneia em esforço	1.751 (63)	433 (60)	0,142	417 (60)	421 (60)	0,827
Ortopneia	838 (30)	165 (23)	<0,001	156 (22)	165 (24)	0,567
Dispneia paroxística noturna	503 (18)	95 (13)	0,002	87 (12)	94 (13)	0,577
Elevação da pressão venosa jugular	948 (34)	250 (35)	0,782	226 (32)	242 (35)	0,364
Terceira bulha cardíaca	378 (14)	92 (13)	0,552	83 (12)	88 (13)	0,683
Estertores pulmonares	1.709 (62)	423 (59)	0,162	415 (59)	411 (59)	0,828
Edema periférico	1.687 (61)	467 (65)	0,047	459 (66)	452 (65)	0,694
Pulso, batimento/min	85 ± 20	83 ± 20	0,014	82 ± 19	83 ± 20	0,538
Pressão arterial sistólica, mmHg	133 ± 28	134 ± 30	0,537	133 ± 29	134 ± 30	0,706
Pressão arterial diastólica, mmHg	74 ± 17	72 ± 18	0,006	71 ± 17	72 ± 18	0,553
Achados laboratoriais						
Sódio sérico na internação, mEq/L	137 ± 10	136 ± 13	0,349	136 ± 10	136 ± 13	0,941
Hemoglobina na internação, g/dL	13 ± 3	12 ± 2	0,040	12 ± 2	12 ± 2	0,795
BNP sérico na internação, pg/mL	1.208 (792-1.527)	1.222 (830-1.553)	0,435	1.186 (772-1.557)	1.223 (784-1.561)	0,363
Creatinina sérica na internação, mg/dL	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,008	1,7 ± 1,2	1,7 ± 1,0	0,729
Medicações na alta						
Inibidores de ECA ou BRAs	2.001 (72)	436 (60)	<0,001	449 (64)	429 (61)	0,268
Betabloqueadores	2.027 (73)	450 (62)	<0,001	457 (65)	444 (64)	0,467
Antagonistas da aldosterona	559 (20)	106 (15)	0,001	105 (15)	106 (15)	0,940
Agentes diuréticos de alça	2.354 (85)	513 (71)	<0,001	507 (73)	510 (73)	0,857
Nitratos	795 (29)	170 (24)	0,007	157 (22)	170 (24)	0,411
Amlodipina	118 (4)	43 (6)	0,050	42 (6)	40 (6)	0,820
Outros bloqueadores de canal de cálcio	189 (7)	39 (5)	0,176	43 (6)	39 (6)	0,649
Agentes antiarrítmicos	483 (17)	127 (18)	0,886	135 (19)	123 (18)	0,408
Tempo de internação hospitalar, dias	4 (3-7)	5 (3-8)	<0,001	5 (3-8)	5 (3-8)	0,332
Características dos hospitais						
Região						
Centro-oeste	958 (34)	225 (31)	} <0,001	244 (35)	222 (32)	} 0,490
Nordeste	439 (16)	96 (13)		79 (11)	94 (13)	
Sul	928 (33)	250 (35)		236 (34)	240 (34)	
Oeste	453 (16)	150 (21)		139 (20)	142 (20)	
Tamanho, número de leitos	375 (267-500)	375 (270-500)	0,136	375 (280-500)	375 (270-500)	0,198
Centro acadêmico	1.410 (51)	353 (49)	0,390	365 (52)	345 (49)	0,284

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os valores de p comparando as medianas são baseados no teste não paramétrico de amostras independentes.

AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

visual das curvas log (menos log). A análise de sobrevida de Kaplan-Meier foi usada para gerar gráficos de sobrevida de acordo com a interrupção da digoxina. Para eventos de reinternação ocorridos dentro de qualquer período, utilizamos o tempo decorrido até o evento dentro daquele período (por exemplo, dentro de 30 dias para a reinternação de 30 dias) para os pacientes que tiveram o evento; para aqueles que não foram reinternados, censuramos pelo tempo decorrido até o óbito ou pelo tempo até o fim do seguimento (por exemplo, aos 30 dias para a reinternação de 30 dias), o que ocorresse primeiro. Para eventos de mortalidade, utilizamos o tempo decorrido até o óbito ou o tempo até a censura para aquele período de seguimento. Análises de subgrupos foram realizadas para determinar a homogeneidade da associação da interrupção da digoxina e o desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas na coorte pareada.

Para verificar se as associações significativas observadas nos nossos dados pareados poderiam ser justificadas por uma característica não mensurada na linha de base, realizamos análises de sensibilidade formais através da abordagem de Rosenbaum (27). Das 698 duplas de pacientes pareados, identificamos aquelas nas quais poderíamos comparar diretamente os tempos de sobrevida dentro de cada dupla para determinar se um dos integrantes apresentava uma sobrevida ou um tempo de sobrevida livre de eventos claramente maior que o outro (28). Em seguida, testamos se, na ausência de um viés oculto, os pacientes do grupo de interrupção da digoxina apresentavam tempo de sobrevida menor que seus companheiros. Um teste de *sign-score* significativo fornece forte evidência de uma relação entre interrupção da digoxina e tempo decorrido até determinado evento. O teste de *sign-score* é usado para calcular "limites de sensibilidade" para um confundidor hipotético não mensurado a fim de determinar quanto seria necessário aumentar as chances da interrupção da digoxina para justificar as associações significativas com os desfechos. Nossa análise de sensibilidade pressupôs que o potencial confundidor não mensurado é uma característica basal binária que constitui um preditor quase perfeito dos desfechos, além de não se correlacionar fortemente com nenhuma das 50 características basais usadas no nosso modelo de escore de propensão. No entanto, a análise de sensibilidade não é capaz de determinar se tal confundidor não mensurado existe. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* IBM SPSS Statistics para Windows, versão 24 (IBM, Armonk, New York, EUA).

RESULTADOS

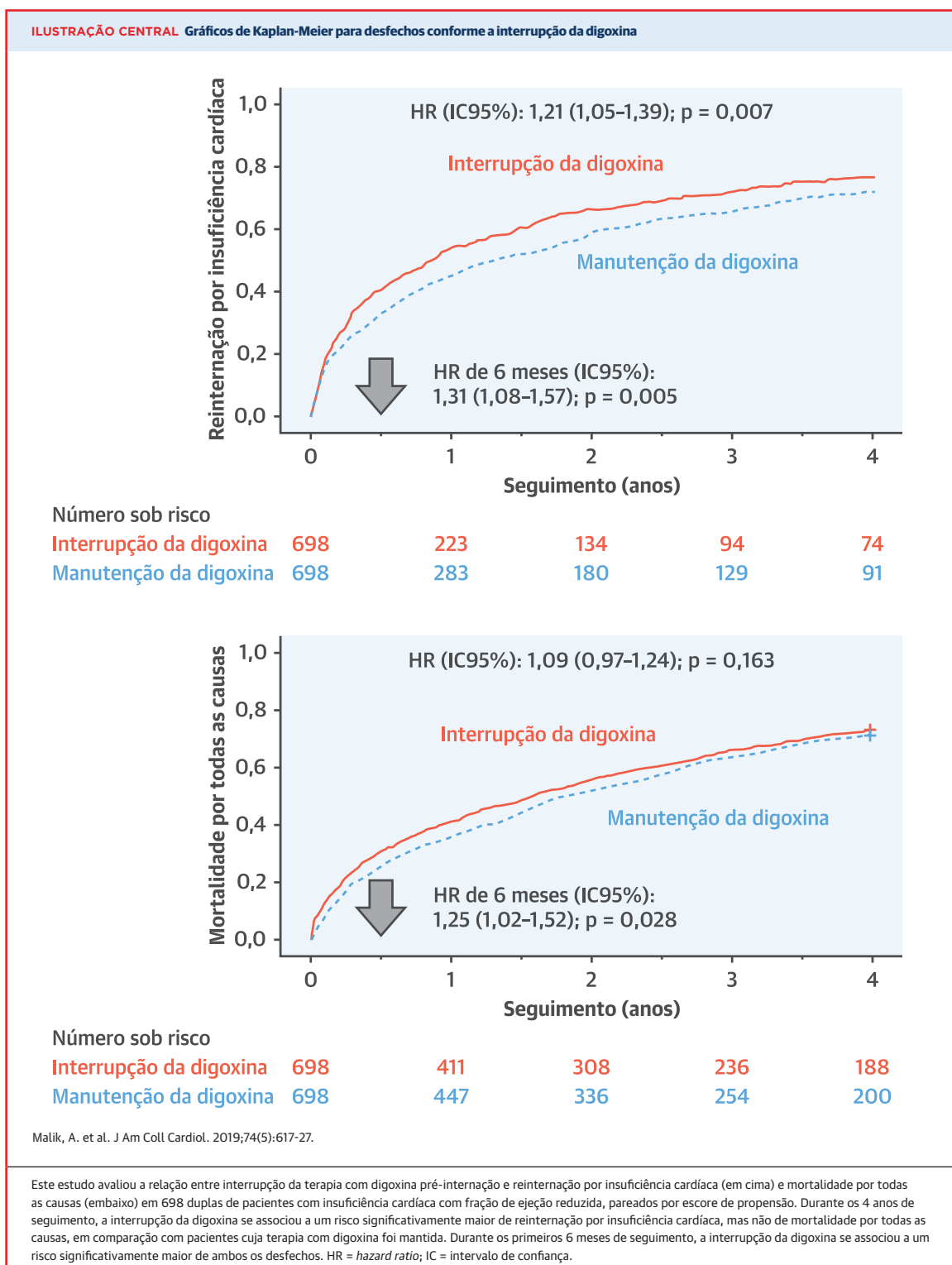
Os 1.396 pacientes pareados apresentaram média de idade de 76 ± 11 anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $28 \pm 9\%$; 41% eram do sexo feminino e 13% eram afroamericanos. Antes do pareamento, os pacientes do grupo de interrupção da digoxina eram mais velhos, apresentavam maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e poucos deles haviam recebido TMOD para ICFer (Tabela 1). Após o pareamento por escores de propensão, diferenças absolutas padronizadas para todas as 50 características basais foram $<10\%$, o que sugere viés residual irrelevante (Figura On-line 1).

DESFECHOS DE 4 ANOS. A interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC (HR: 1,21; IC95%: 1,05 a 1,39; $p = 0,007$), reinternação por todas as causas (HR: 1,16; IC95%: 1,04 a 1,31; $p = 0,010$) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,20; IC95%: 1,07 a 1,34; $p = 0,002$), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,09; IC95%: 0,97 a 1,24; $p = 0,163$) (Tabela 2, Ilustração Central, Figura On-line 2). A associação entre interrupção da digoxina e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas em 4 anos foi homogênea

TABELA 2 Desfechos em 1.396 pacientes hospitalizados por ICFer, pareados por escore de propensão

	Eventos conforme a interrupção da digoxina na alta hospitalar, n (%)		Hazard ratio associada a interrupção da digoxina, (IC95%); valor de p
	Não (n = 698)	Sim (n = 698)	
Desfechos de 30 dias			
Reinternação por IC	89 (13)	101 (14)	1,19 (0,90-1,59); 0,226
Reinternação por todas as causas	195 (28)	193 (28)	1,03 (0,84-1,26); 0,778
Mortalidade por todas as causas	47 (7)	82 (12)	1,80 (1,26-2,57); 0,001
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	131 (19)	171 (24)	1,36 (1,09-1,71); 0,007
Desfechos de 6 meses			
Reinternação por IC	205 (29)	246 (35)	1,31 (1,08-1,57); 0,005
Reinternação por todas as causas	377 (54)	409 (59)	1,18 (1,03-1,36); 0,019
Mortalidade por todas as causas	181 (26)	215 (31)	1,25 (1,02-1,52); 0,028
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	321 (46)	377 (54)	1,28 (1,10-1,48); 0,001
Desfechos de 1 ano			
Reinternação por IC	276 (40)	317 (45)	1,28 (1,09-1,51); 0,003
Reinternação por todas as causas	472 (68)	483 (69)	1,15 (1,02-1,31); 0,028
Mortalidade por todas as causas	251 (36)	287 (41)	1,21 (1,02-1,43); 0,028
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	415 (59)	475 (68)	1,27 (1,11-1,45); <0,001
Desfechos de 4 anos			
Reinternação por IC	391 (56)	407 (58)	1,21 (1,05-1,39); 0,007
Reinternação por todas as causas	595 (85)	579 (83)	1,16 (1,04-1,31); 0,010
Mortalidade por todas as causas	498 (71)	510 (73)	1,09 (0,97-1,24); 0,163
Reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas	607 (87)	624 (89)	1,20 (1,07-1,34); 0,002

IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.



entre diferentes subgrupos clinicamente relevantes de pacientes, exceto pelo uso de betabloqueador na alta hospitalar (Figura 2). HRs (IC95%) para o desfecho combinado de 4 anos associado a interrupção da di-

goxina no subgrupo que recebeu e no que não recebeu betabloqueadores foram de 1,11 (0,96 a 1,27; p = 0,161) e 1,38 (1,14 a 1,66; p = 0,001), respectivamente (p da interação = 0,044) (Figura 2).

FIGURA 2 Gráficos de floresta para análises de subgrupos de desfecho combinado conforme a interrupção da digoxina



Em todos os subgrupos analisados, a associação entre interrupção da digoxina e desfecho combinado de reinternação por insuficiência cardíaca ou mortalidade por todas as causas foi homogênea, exceto pelo uso de betabloqueador na alta hospitalar. Observação: os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela, pois podem ser falso-positivos devido às múltiplas comparações e falso-negativos devido a um poder inadequado. BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina; IC = intervalo de confiança.

Os achados das nossas análises de sensibilidade demonstram que as associações significativas de 4 anos identificadas entre interrupção da digoxina e reinternação por todas as causas e o desfecho combinado foram insensíveis a confundidores não mensurados. Em 580 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida livre de reinternação em 4 anos; em 55% dessas duplas (318 de 580), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*, $p = 0,020$). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 3% para justificar essa associação. Para o desfecho combinado, pudemos determinar, em 682 duplas, qual integrante apresentou menor tempo decorrido até o evento; em 55% dessas duplas (378 de 682), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*, $p = 0,005$). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 7% para justificar essa associação.

DESFECHOS DE 6 MESES E 1 ANO. A interrupção da digoxina se associou a maiores riscos de reinternação por IC, reinternação por todas as causas, mortalidade por todas as causas e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas em 6 meses e 1 ano após a alta hospitalar (Tabela 2). Em 325 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida livre de internação por IC em 6 meses; em 56% dessas duplas (182 de 325), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*, $p = 0,031$). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 2% para justificar essa associação.

DESFECHOS DE 30 DIAS. A interrupção da digoxina não se associou a reinternações por IC ou por todas as causas em 30 dias após a alta (Tabela 2). A interrupção da digoxina se associou a um maior risco de mortalidade por todas as causas (HR: 1,80; IC95%: 1,26 a 2,57; $p = 0,001$) (Tabela 2). Em 120 das 698 duplas pareadas, pudemos determinar qual integrante apresentou menor sobrevida; em 65% dessas duplas (78 de 120), ele pertenceu ao grupo de interrupção da digoxina (teste de *sign-score*, $p = 0,001$). Uma característica basal oculta precisaria aumentar as chances de interrupção da digoxina em 22% para justificar essa associação. A interrupção da digoxina se associou ainda a um maior risco de desfecho combinado (HR: 1,36; IC95%: 1,09 a 1,71; $p = 0,007$) (Tabela 2).

ACHADOS DA COORTE DE SENSIBILIDADE. Os 1.204 pacientes pareados apresentaram média de idade de 76 ± 11 anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $28 \pm 10\%$; 40% eram do sexo feminino e 15% eram

afroamericanos; e apresentavam equilíbrio em relação a 51 características basais, incluindo creatinina sérica no momento da internação e da alta e LRA hospitalar (Tabela On-line 1). A interrupção da digoxina se associou a riscos significativamente maiores de reinternação por IC (HR: 1,26; IC95%: 1,08 a 1,46; $p = 0,003$), reinternação por todas as causas (HR: 1,15; IC95%: 1,02 a 1,30; $p = 0,026$) e desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas (HR: 1,22; IC95%: 1,08 a 1,38; $p = 0,001$), mas não a mortalidade por todas as causas (HR: 1,12; IC95%: 0,98 a 1,28; $p = 0,098$) (Tabela On-line 2).

PREDITORES DA INTERRUPTÃO DA DIGOXINA.

Antes do pareamento, nos 3.499 pacientes com ICFEr que recebiam digoxina no momento da internação hospitalar, as prescrições, no momento da alta, de inibidores de ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) (OR: 0,64; IC95%: 0,53 a 0,77; $p < 0,001$), betabloqueadores (OR: 0,68; IC95%: 0,57 a 0,82; $p < 0,001$), diuréticos de alça (OR: 0,52; IC95%: 0,43 a 0,64; $p < 0,001$) e nitratos (OR: 0,76; IC95%: 0,62 a 0,94; $p = 0,011$) se associaram a menores chances de interrupção da digoxina. As chances de interrupção da digoxina foram menores também em pacientes com ortopneia (OR: 0,77; IC95%: 0,61 a 0,97; $p = 0,026$), anemia (OR: 0,72; IC95%: 0,56 a 0,94; $p = 0,016$) e doença pulmonar obstrutiva crônica (OR: 0,81; IC95%: 0,66–0,99; $p = 0,038$), mas foram maiores naqueles com edema nos membros inferiores (OR: 1,32; IC95%: 1,10 a 1,60; $p = 0,003$). Cabe notar que LRA hospitalar não se associou a interrupção da digoxina (OR: 0,89; IC95%: 0,68 a 1,17; $p = 0,420$).

DISCUSSÃO

Os achados do nosso estudo demonstram que a interrupção da terapia com digoxina pré-internação em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr se associa a um risco significativamente maior de desfechos desfavoráveis. As associações com reinternações se tornaram significativas aos 6 meses e duraram por 4 anos, mas não foram significativas nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar. Em contrapartida, a associação com mortalidade foi significativa em 30 dias, mas desapareceu após o primeiro ano. O risco de desfecho combinado de reinternação por IC ou mortalidade por todas as causas foi significativamente maior no grupo da interrupção da digoxina ao longo de todo o seguimento. Até onde sabemos, este é o primeiro relato de desfechos adversos associados a interrupção da terapia com digoxina pré-internação em uma coorte pareada por escore de propensão composta por pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD

contemporânea, incluindo inibidores de ECA/BRAs, betabloqueadores e ARMs.

A elucidação de explicações mecânicas para a associação entre interrupção da digoxina e desfechos desfavoráveis está fora do escopo deste estudo. A digoxina é conhecida por sua eficácia e efetividade na redução do risco de IC e reinternação por todas as causas (3-5, 7, 8, 10). Foi sugerido que o efeito inotrópico positivo da digoxina no desempenho cardíaco poderia ser atenuado durante a terapia de longo prazo e poderia não estar relacionado aos desfechos clínicos (11, 29, 30). O efeito clínico da digoxina é atribuído, muitas vezes, a sua capacidade de suprimir neuro-hormônios, especificamente aqueles no sistema nervoso simpático (31-37). Nos estudos RADIANCE e PROVED, os dois principais ensaios clínicos randomizados sobre retirada da digoxina, um número significativamente maior de pacientes do grupo de interrupção da digoxina apresentou piora da capacidade funcional e dos sintomas, além de redução da fração de ejeção (11, 12). Embora os parâmetros neuro-hormonais não tenham sido mensurados nesses estudos, evidências indiretas de um aumento significativo da frequência cardíaca e do peso corporal nos grupos de interrupção da digoxina sugeriram que a interrupção da digoxina se associou à ativação do sistema neuro-hormonal simpático (11, 12). Demonstrou-se que a concentração de noradrenalina no plasma é significativamente maior em pacientes com IC com sintomas mais graves pela classificação funcional da *New York Heart Association* (38). Esperava-se que a ativação neuro-hormonal fosse maior em pacientes hospitalizados com IC descompensada, o que, por sua vez, poderia explicar a relação mais pronunciada entre interrupção da digoxina e desfechos adversos nesses pacientes. Além disso, é possível que um maior risco de reinternação no grupo da interrupção da digoxina seja explicado, em parte, por um efeito rebote negativo da retirada da digoxina. Entretanto, diferentemente de outros medicamentos cardiovasculares como os betabloqueadores, o fenômeno rebote é menos documentado para a digoxina (39, 40). Achados de estudos sobre início da terapia com digoxina indicam a efetividade clínica desse medicamento na redução do risco de hospitalização (8-10).

Considerando o caráter observacional do presente estudo, exploramos ainda o papel do confundimento por viés, como o viés de indicação. Achados do registro *Get With The Guidelines HF* (Conformidade com as Diretrizes IC) da *American Heart Association* (6) e dados pré-pareamento do presente estudo sugerem que um número menor de pacientes do grupo de interrupção da digoxina recebeu inibidores de ECA ou BRAs, betabloqueadores e ARMs. Embora tenha

sido possível equilibrar o uso desses medicamentos na nossa coorte pareada por escores de propensão, o pareamento pode não ter sido capaz de equilibrar as razões subjacentes para a subutilização dos fármacos. A persistência dessas razões subjacentes durante o seguimento poderia resultar em posterior subutilização desses medicamentos, o que, por sua vez, poderia contribuir para desfechos desfavoráveis. Sabe-se que esses medicamentos apresentam eficácia e efetividade comprovadas na redução dos riscos tanto de mortalidade quanto de hospitalização por todas as causas. Se a subutilização de inibidores de ECA ou BRAs, betabloqueadores e ARMs no grupo de interrupção da digoxina causou confundimento em relação aos piores desfechos nesse grupo, esperava-se, então, que eles aumentassem o risco de mortalidade. No entanto, no nosso estudo, a interrupção da digoxina não se relacionou à mortalidade de 4 anos, o que sugere ser improvável que os resultados do nosso estudo sejam explicados pela subutilização de outros antagonistas neuro-hormonais. Uma maior carga de comorbidade também poderia explicar piores desfechos. Entretanto, os pacientes da nossa coorte pareada foram equilibrados em relação a 50 características basais, incluindo hospitalizações prévias por IC.

A IC continua sendo uma das principais causas de internação e reinternação hospitalar em idosos, e demonstrou-se que a digoxina reduz ambos os riscos sem afetar adversamente a mortalidade (1, 3-5, 7-10). A digoxina é um medicamento de baixo custo, relativamente seguro em doses baixas, recomendado para pacientes com ICFEr que permanecem sintomáticos apesar do uso de TMOD ideal (2). O uso da digoxina diminuiu substancialmente nos últimos anos (6), o que provavelmente se deve tanto às menores taxas de início da terapia quanto às maiores taxas de interrupção da terapia. O efeito da interrupção da terapia com digoxina nos desfechos está bem documentado nos estudos RADIANCE e PROVED (11, 12). No entanto, tanto o RADIANCE quanto o PROVED incluíram pacientes com ICFEr de uma era anterior da terapia de IC, limitada ao uso de inibidores de ECA, tiveram pequenos tamanhos amostrais e utilizaram desfechos intermediários e mais subjetivos. Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a verificar a relação entre interrupção da terapia com digoxina e desfechos mais objetivos em uma amostra relativamente grande de pacientes hospitalizados com ICFEr descompensada. É importante destacar que o uso de TMOD no nosso estudo foi semelhante ao uso mais contemporâneo em populações com ICFEr (6). Considerando a recente queda no uso da digoxina, um medicamento conhecido por sua eficácia e efetividade na redução do risco de hospitalização (3, 4, 6-10), os achados do

presente estudo são importantes porque sugerem que em pacientes hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD contemporânea, incluindo betabloqueadores e ARMs, a interrupção da terapia com digoxina pode se associar a piores desfechos pós-alta.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Apesar de termos usado coortes equilibradas e pareadas por escore de propensão, é possível que tenha havido viés por desequilíbrios nas características não mensuradas na linha de base. Os achados das nossas análises de sensibilidade sugerem que as associações observadas poderiam ser sensíveis a um confundidor não mensurado. Entretanto, a análise de sensibilidade não é capaz de determinar se tal confundidor não mensurado existe. Para que uma característica binária não mensurada na linha de base seja um confundidor, ela deverá ser um preditor quase perfeito do desfecho sob estudo e, além disso, não poderá se relacionar fortemente com as 50 características basais usadas no nosso modelo logístico para estimar escores de propensão, o que é improvável. O manejo da ICFEr por meio médico, cirúrgico e de dispositivo evoluiu desde o registro OPTIMIZE-HF, e o presente estudo se baseia em beneficiários do pagamento por serviço do Medicare, o que pode limitar a generalização dos achados. Não obtivemos dados sobre uso da digoxina durante o seguimento. Se a terapia com digoxina fosse reiniciada em uma grande proporção de pacientes do grupo de interrupção da digoxina ou se fosse interrompida no grupo de terapia com digoxina, isso teria potencial para atenuar diferenças entre grupos e subestimar associações verdadeiras. Da mesma forma, não obtivemos dados sobre uso e aumento da titulação de outros medicamentos para IC durante o seguimento, um uso diferencial que poderia influenciar os desfechos.

Os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela, pois podem ser falso-positivos devido a múltiplas comparações e falso-negativos devido a um poder inadequado (41).

CONCLUSÕES

Em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam TMOD mais contemporânea, incluindo inibidores de ECA/BRAs, betabloqueadores e ARMs, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis. Os achados deste estudo sugerem que abandonar o uso da digoxina em pacientes com ICFEr pode ser uma decisão prematura.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Ali Ahmed, Washington DC VA Medical Center, 50 Irving Street NW, Washington, DC 20422. E-mail: ali.ahmed@va.gov. Twitter: @DCVAMC, @gcfmd.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Em pacientes idosos hospitalizados com ICFEr que receberam manejo médico orientado por diretrizes, a interrupção da terapia com digoxina pré-internação se associou a desfechos desfavoráveis.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários estudos prospectivos para confirmar o efeito da interrupção da digoxina nos desfechos clínicos em pacientes com ICFEr manejada com terapia contemporânea e determinar os mecanismos responsáveis.

REFERÊNCIAS

- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-28.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- The Digitalis Investigation Group Investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178-86.
- Gheorghiadu M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551-9.
- Patel N, Ju C, Macon C, et al. Temporal trends of digoxin use in patients hospitalized with heart failure: analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:348-56.
- Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. *Am J Med* 2013;126:701-8.
- Ahmed A, Bourge RC, Fonarow GC, et al. Digoxin use and lower 30-day all-cause readmission for Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *Am J Med* 2014;127:61-70.
- Lam PH, Bhyan P, Arundel C, et al. Digoxin use and lower risk of 30-day all-cause readmission in older patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving beta-blockers. *Clin Cardiol* 2018;41:406-12.
- Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, et al. Digoxin use and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Med* 2019 May 28 [E-pub ahead of print].
- Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. RADIANCE study. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
- Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart

failure. *Am J Cardiol* 2007;100:280-4.

14. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004;148:43-51.
15. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
16. Bayoumi E, Lam PH, Dooley DJ, et al. Spironolactone and outcomes in older patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Am J Med* 2019;132:71-80.e1.
17. Lam PH, Gupta N, Dooley DJ, et al. Role of high-dose beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction and elevated heart rate. *Am J Med* 2018;131:1473-81.
18. Mujib M, Patel K, Fonarow GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:401-10.
19. Zhang Y, Kilgore ML, Arora T, et al. Design and rationale of studies of neurohormonal blockade and outcomes in diastolic heart failure using OPTIMIZE-HF registry linked to Medicare data. *Int J Cardiol* 2013;166:230-5.
20. Rubin DB. Using propensity score to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001;2:169-88.
21. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
22. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-9.
23. Ahmed A, Rich MW, Zile M, et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2013;126:150-61.
24. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, et al.

Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2012;125:399-410.

25. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *Eur Heart J* 2009;30:2029-37.
26. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424.
27. Rosenbaum PR. Sensitivity to hidden bias. In: Rosenbaum PR, editor. *Observational Studies*. New York, NY: Springer-Verlag, 2002:105-70.
28. Arundel C, Lam PH, Gill GS, et al. Systolic blood pressure and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3054-63.
29. Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:229-34.
30. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am J Med* 1982;73:244-50.
31. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1206-13.
32. Gheorghide M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S. Comparative hemodynamic and neuro-hormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:134-42.
33. Gheorghide M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181-6.
34. Krum H, Bigger JT Jr., Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-94.
35. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory

responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989;80:65-77.

36. Covit AB, Schaefer GL, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ. Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1983;75:445-7.
37. Torretti J, Hendler E, Weinstein E, Longnecker RE, Epstein FH. Functional significance of Na⁺-K-ATPase in the kidney: effects of ouabain inhibition. *Am J Physiol* 1972;222:1398-405.
38. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K, the Ramipril Trial Study Group. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. *Br Heart J* 1994;72:422-7.
39. Nattel S, Rangno RE, Van Loon G. Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. *Circulation* 1979;59:1158-64.
40. Schmidt TA, Holm-Nielsen P, Kjeldsen K. No upregulation of digitalis glycoside receptor (Na⁺,KATPase) concentration in human heart left ventricle samples obtained at necropsy after long term digitalisation. *Cardiovasc Res* 1991;25:684-91.
41. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.

PALAVRAS-CHAVE interrupção da digoxina, insuficiência cardíaca, mortalidade, reinternação, fração de ejeção reduzida

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Digoxina: todos merecem uma segunda chance?

Marcelly Gimenes Bonatto¹, Lídia Zytynski Moura²

Uso de digital já foi considerado, em associação com diuréticos, a base do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), a despeito do risco de toxicidade e perfil de segurança da droga. No entanto, após mais de 200 anos de experiência clínica, sua aplicabilidade no tratamento atual da IC é bastante controversa e as diretrizes recentes sugerem o uso, em casos selecionado, com indicação não primordial (nível de recomendação II, classe de evidência A).

Nesse cenário, foram realizados três importantes estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo controlados: a) DIG¹ (Digitalis Investigation Group – benefício de digital em pacientes com IC); b) PROVED² (retirada de digoxina em pacientes com IC em uso apenas de diuréticos) e c) RADIANCE³ (retirada de digoxina em pacientes com IC em uso de enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos).

Os resultados do DIG Trial foram impactantes às luzes do conhecimento e arsenal terapêutico da época. Logo depois, o PROVED² e o RADIANCE³ reiteraram a importância da droga demonstrando piora dos desfechos clínicos nos pacientes submetidos à retirada dela. Nos anos subsequentes, a descoberta dos benefícios clínicos de drogas como betabloqueadores, antagonistas da aldosterona, ivabradina e sarcubitril/valsartana desviaram o foco do tratamento e das pesquisas clínicas para essas novas terapias, tornando o uso de digital cada vez menos frequente.

Nesta edição, Malik et al⁷. estudaram uma população de 3.499 pacientes hospitalizados entre 2003-2004 por descompensação de IC pelo Medicare no programa OPTIMIZE HF. Especificamente o efeito da retirada da digoxina foi avaliado em uma coorte de propensão de 1.396 pacientes, sendo destes descontinuada em 721.

Similar a outras populações da época estes pacientes receberam tratamento padrão com uso de IECA (60%), betabloqueadores (62%), porém baixa taxa de uso de inibidor de aldosterona (15%) e sem uso de ivabradina ou sarcubitril/valsartana (ainda não utilizados na época).

O desfecho combinado (admissões por IC e mortalidade por todas as causas) aos 6 e 12 meses foi maior no grupo retirada em relação ao grupo que permaneceu em uso droga e esse resultado se manteve por 4 anos. Curiosamente, a retirada da digoxina levou a resultados significativamente piores no subgrupo que não usou betabloqueadores.

A análise de outros estudos (tabela 2) com retirada de digoxina, também descreveu resultados deletérios a curto e longo prazo.

Além do efeito inotrópico positivo, os digitais são conhecidos reduzir o tônus simpático central melhorando sensibilidade do barorreceptor, reduzindo a frequência cardíaca e desta maneira o consumo miocárdico. Portanto, a retirada da medicação pode levar a aumento da atividade simpática, aumento da frequência cardíaca e subsequente deterioração clínica.

O estudo atual corrobora esse raciocínio demonstrando benefício do uso de digital especialmente em pacientes que não toleram betabloqueadores, ou seja, não possuem uma modulação da atividade simpática.

Um trabalho recente demonstrou que em pacientes com ICFER apresentando o ritmo sinusal com frequência cardíaca maior que 70 bpm, o uso de digital ou ivabradina foi associado com redução de morte e hospitalização, em relação aos pacientes que não utilizaram nenhuma das medicações. Não houve diferença entre o grupo da ivabradina e o grupo do digital⁵. Esse resultado nos leva a crer que o benefício sobre os desfechos clínicos seja

¹Departamento de Cardiologia, Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração, Hospital Santa Casa de Misericórdia, Curitiba, Paraná, Brasil; ²Departamento de Cardiologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, Brasil.

oriundo da modulação simpática e da redução de frequência cardíaca na ICFER, de maneira mais importante do que a droga utilizada para tal.

No tratamento atual da IC, composto por arsenal terapêutico de novas drogas, o benefício do uso de digital ainda é passível de questionamentos, em especial no que diz respeito aos pacientes em uso de betabloqueadores

e ivabradina. Por outro lado, digital é uma medicação de baixo custo e amplamente disponível.

Novos estudos, especialmente em países subdesenvolvidos, devem ser estimulados para elucidar o papel da droga em melhorar desfechos clínicos e reduzir custos no tratamento de pacientes com ICFER recebendo a terapia farmacológica atual.

TABELA 1 Estudos realizados com digoxina mostrando benefício em ICFER

Estudos com benefício com uso de digital	DIG TRIAL ¹	ACTION-HF ⁴	Guzman M, et al. ⁵	Qamer SZ, et al. ⁶
Ano	1997	2018	2018	2019
N	6800	2331	2364	3062
IECA/BRA (%)	94.1	94	88.8	74
Betabloqueador (%)	-	95	79	73
Espironolactona (%)	-	45	38,4	21
Diuréticos de alça (%)	81.2	78	89.2	86
FE % média	Ecocardiograma em 30% amostra	25%	33.3%	27%
Resultados	Redução: - 28% hospitalização por IC	Redução: - 12% morte por todas as causas (às custas de redução de causa CV). - 10% em hospitalização por IC em 30 dias - 14% de readmissão em 30 dias.	Redução: - 49% de readmissão em 30 dias e 28% em 4 anos. - 46% de readmissão por todas as causas ou morte por todas as causas em 30 dias e 24% em 4 anos.	Redução - Readmissão por IC 26% em 30 dias, 19% 1 ano e 10% em 6 anos.

TABELA 2 Estudos com retirada de digital em ICFER

Estudos sobre retirada digital	Pugh SE, et al. ⁸	PROVED2	RADIANCE3	Ahmed A, et al. ⁹	Malik A, et al. ⁷
Ano	1989	1993	1993	2007 (banco dados 1991 - 1993)	2019 (banco dados 2003-2004)
N	44	88	178	2461	1396
IECA/BRA (%)	não menciona	0%	100%	96%	61%
Sarcubitril/valsartana (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Ivabradina (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Betabloqueadores (%)	20%	0%	não menciona	não menciona	64%
Espironolactona (%)	não menciona	não menciona	não menciona	não menciona	15%
Diuréticos (%)	75%	100%	100%	81%	73%
FE % média		27%	26%	31%	28%
Resultados	Retirada da digoxina: piora dos sintomas e sinais de IC. 36% dos pacientes pioraram no estudo, 25% atribuído a falta de digoxina e só 9% necessitou reintrodução do digital.	- Grupo digoxina: aumento de FE% e redução de peso e FC - Retirada da digoxina: piora da performance no exercício, aumento da incidência de falência de tratamento (morte, hospitalização, atendimento de emergência ou necessidade de intensificar a terapia)	Retirada da digoxina: piora dos sintomas da IC levando a descompensação, piora de capacidade funcional, qualidade de vida, fração de ejeção, aumento de peso e FC	Retirada da digoxina: - Nível sérico (1 ou mais): aumento de hospitalização por qualquer causa (18%) por IC (35%). - Nível sério (0,5-0,9): redução mortalidade por todas as causas (25%), redução de hospitalização por todas as causas (20%) por IC (40%).	Retirada da digoxina promoveu aumento de: - Hospitalização por IC: 31% (6 meses), 28% (1 ano), 21% (4 anos) - Hospitalização por qualquer causa: 18% (6 meses), 15% (1 ano), 16% (4 anos) - Morte por qualquer causa: 80% (30 dias), 25% (6 meses), 21% (1 ano) - Readmissão por IC ou morte por qualquer causa: 36% (30 dias), 28% (6 meses), 27% (1 ano), 20% (4 anos)
					*** No subgrupo que usava betabloqueador não houve diferença nos desfechos.

REFERÊNCIAS

1. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
2. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK, PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 955-62.
3. Packer M, Gheorghade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329:1-7
4. Prevalent digoxin use and subsequent risk of death or hospitalization in ambulatory heart failure patients with a reduced ejection fraction-Findings from the Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) randomized controlled trial. Ambrosy AP, Bhatt AS, Stebbins AL, Wruck LM, Fudim M, Greene SJ, et al. *Am Heart J*. 2018 May;199:97-104.
5. Prognosis of heart failure treated with digoxin or with ivabradine: A cohort study in the community. Guzman M, Gomez R, Romero SP, Aranda R, Andrey JL, Pedrosa MJ, Egado J, Gomez F. *Int J Clin Pract*. 2018 Nov;72(11): e13217.
6. Digoxin Use and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, et al. *Am J Med*. 2019 May 29. pii: S0002-9343(19)30443-7.
7. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug, 74 (5) 617-627.
8. Clinical, haemodynamic, and pharmacological effects of withdrawal and reintroduction of digoxin in patients with heart failure in sinus rhythm after long term treatment. Pugh SE White NJ, Aronson JK, Grahame-Smith DG, Bloomfield JG. *Br Heart J*. 1989 Jun;61(6):529-39.
9. Effects of Discontinuation of Digoxin versus Continuation at Low Serum Digoxin Concentrations in Chronic Heart Failure. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. *Am J Cardiol*. 2007 July 15; 100(2): 280-284.

Cirurgia de revascularização miocárdica sem *versus* com circulação extracorpórea para lesão de tronco de coronária esquerda



Umberto Benedetto, MD, PHD,^a John Puskas, MD,^b Arie Pieter Kappetein, MD, PHD,^c W. Morris Brown III, MD,^d Ferenc Horkay, MD,^e Piet W. Boonstra, MD,^f Gabor Bogáts, MD,^g Nicolas Noiseux, MD,^h Ovidiu Dressler, MD,ⁱ Gianni D. Angelini, MD,^a Gregg W. Stone, MD,^{ij} Patrick W. Serruys, MD, PHD,^k Joseph F. Sabik, MD,^l David P. Taggart, MD, PHD^m

RESUMO

CONTEXTO Ainda há preocupações com um maior risco de revascularização incompleta e redução da sobrevida com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) sem circulação extracorpórea (CEC) em comparação com cirurgia com CEC, particularmente em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e isquemia miocárdica subjacente extensa.

OBJETIVOS Este estudo buscou comparar os resultados após a cirurgia sem vs. com CEC para lesão de tronco de coronária esquerda por meio de uma análise *post hoc* do ensaio clínico EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*).

MÉTODOS O ensaio clínico EXCEL foi desenhado para comparar a intervenção coronária percutânea com *stents* com eluição de everolimo vs. CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. A CRM foi realizada com ou sem ponte cardiopulmonar (cirurgia com vs. sem CEC) de acordo com o critério do operador. Os desfechos de 3 anos nos grupos com e sem CEC foram comparados usando a ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW) para estimativa do efeito do tratamento.

RESULTADOS Entre 923 pacientes com CRM, 652 e 271 pacientes foram submetidos a cirurgia com e sem CEC respectivamente. Apesar de uma extensão semelhante da doença, a cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização da artéria coronária circunflexa esquerda (84,1% vs. 90,0%; $p = 0,01$) e da artéria coronária direita (31,1% vs. 40,6%; $p = 0,007$). Após o ajuste da IPTW para as diferenças basais, a cirurgia sem CEC foi associada a um risco significativamente maior de morte por todas as causas em 3 anos (8,8% vs. 4,5%; razão de risco: 1,94; intervalo de confiança de 95%: 1,10 a 3,41; $p = 0,02$) e uma diferença não significativa no risco para o desfecho composto de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (11,8% vs. 9,2%; razão de risco: 1,28; intervalo de confiança de 95%: 0,82 a 2,00; $p = 0,28$).

CONCLUSÕES Entre os pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda tratados com CRM no ensaio clínico EXCEL, a cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização das artérias coronárias que suprimiu a parede inferolateral e a um risco aumentado de morte por todas as causas em 3 anos em comparação com a cirurgia com CEC. (J Am Coll Cardiol 2019;74:729-40) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aUniversity of Bristol, Bristol, Reino Unido; ^bMount Sinai Saint Luke's Hospital, New York, New York, EUA; ^cErasmus University, Rotterdam, Países Baixos; ^dPiedmont Atlanta Hospital, Atlanta, Georgia, EUA; ^eNational Institute of Cardiology, Budapeste, Hungria; ^fMedisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden, Países Baixos; ^gUniversity of Szeged, Szeged, Hungria; ^hHôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Montréal, Québec, Canadá; ⁱCardiovascular Research Foundation, New York, New York, EUA; ^jColumbia University Medical Center, New York, New York, EUA; ^kInternational Centre for Circulatory Health, NHLI, Imperial College London, London, Reino Unido; ^lUniversity Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio; ^mUniversity of Oxford, Oxford, Reino Unido. Dr. Benedetto recebeu financiamento do NIHR Biomedical Research Centre da University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust e da University of Bristol. Dr. Kappetein é funcionário da Medtronic. Dr. Stone atua como consultor para Matrizyme, Miracor, Neovasc, V-wave, Shockwave, Valfix, TherOx, Reva, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, e Ancora; recebeu honorários por palestras da Amaranth and Terumo; detém ações/opções da Ancora, Cagent, Qool Therapeutics, Aria, Caliber, família de fundos MedFocus, família de fundos Biostar, Applied Therapeutics e SpectraWAVE; atuou como diretor da SpectraWAVE; e sua empregadora, a Columbia University, recebe royalties por vendas do MitraClip da Abbott. Dr. Sabik atuou em um Conselho Consultivo de Cirurgia Cardíaca da Medtronic. Os demais autores informaram não ter quaisquer relações relevantes ao conteúdo deste artigo para divulgar. P.K. Shah, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 9 de novembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 13 de maio de 2019, aceito em 29 de maio de 2019.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CEC = circulação extracorpórea
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica
EP = escore de propensão
HR = razão de risco (*hazard ratio*)
IC = intervalo de confiança
ICP = intervenção coronária percutânea
IM = infarto do miocárdio
IPTW = ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (*inverse probability of treatment weighting*)

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com ponte cardiopulmonar (CEC) é segura e eficaz, mas está associada a uma morbidade cirúrgica considerável. A execução da CRM sem ponte cardiopulmonar (cirurgia sem CEC) tem sido proposta para reduzir as complicações operatórias (1). Durante a década passada, com a introdução de sistemas estabilizadores melhores e outras melhorias técnicas, houve uma renovação do interesse em cirurgias sem CEC.

No entanto, os efeitos em longo prazo da cirurgia sem CEC continuam controversos (2–5). O aumento da complexidade técnica da técnica sem CEC pode resultar em taxas menores de revascularização completa e menor permeabilidade do enxerto, principalmente quando a cirurgia sem CEC for realizada por cirurgiões inexperientes (2, 3), e isso tem o potencial de se traduzir em redução da sobrevivência em longo prazo (6, 7). O impacto da revascularização incompleta após a cirurgia sem CEC pode ser particularmente relevante em pacientes com isquemia miocárdica extensa, como naqueles com lesão de tronco de coronária esquerda. O EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*/Avaliação de XIENCE versus cirurgia de revascularização miocárdica para eficácia da revascularização da artéria coronária esquerda) foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico em larga escala que comparou a intervenção coronária percutânea (ICP) com *stents* eluidores de everolimo com CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda (8, 9). Buscamos obter maior compreensão sobre o uso e os desfechos da cirurgia sem CEC comparada à cirurgia com CEC em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, analisando a coorte com CRM do EXCEL.

MÉTODOS

O presente estudo é uma análise retrospectiva *post hoc* do ensaio clínico EXCEL. O desenho do estudo (8) e os principais resultados (9) foram publicados anteriormente. Resumidamente, entre 1.905 pacientes submetidos à randomização entre 2010 e 2014, 948 foram designados para ICP e 957 para CRM. Entre os 957 pacientes designados para CRM, 940 foram submetidos a revascularização; a CRM foi o primeiro procedimento realizado em 923 pacientes – esse grupo constituiu a população do estudo da presente análise. A CRM foi realizada com ou sem ponte cardiopulmonar (cirurgia com vs. sem CEC) a critério do operador. O objetivo da CRM era a revascularização anatômica

completa de todos os vasos com diâmetro igual ou superior a 1,5 mm, nos quais a estenose do diâmetro angiográfico era de 50% ou mais; o uso de enxertos arteriais foi fortemente recomendado. A ultrassonografia eiaórtica e a ultrassonografia transesofágica foram recomendadas para avaliar a aorta ascendente e a função ventricular e valvular. Foi administrada aspirina durante o período perioperatório, e o uso de clopidogrel durante o seguimento foi permitido de acordo com o padrão local de atendimento, mas não era obrigatório.

ELEGIBILIDADE. Em cada centro participante, os pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade por uma equipe cardíaca composta por um cardiologista intervencionista e um cirurgião cardíaco. Os critérios de inclusão foram estenose da artéria coronária esquerda de 70% ou mais, conforme estimado visualmente, ou estenose de 50% a < 70% se determinada por testes não invasivos ou invasivos como hemodinamicamente significativa, além de um consenso entre os membros da equipe cardíaca sobre a elegibilidade para revascularização com ICP ou CRM. Além disso, era obrigatório que os participantes apresentassem complexidade anatômica de baixa a intermediária da lesão de tronco de coronária esquerda, conforme definido por um escore SYNTAX determinado pelo local de 32 ou menos (10). A extensão da doença e o escore SYNTAX foram avaliados em um laboratório angiográfico central e independente.

DESFECHOS DO ESTUDO. Os principais desfechos de interesse para a presente análise foram o composto de morte por qualquer causa, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (IM) em 3 anos e a taxa de morte por qualquer causa. Entre os desfechos secundários, estão os componentes individuais do desfecho primário composto, revascularização repetida, estenose ou oclusão sintomática do enxerto e complicações hospitalares.

DEFINIÇÕES DE DESFECHO. As definições de desfecho no ensaio clínico EXCEL foram relatadas anteriormente (8). Como a cirurgia sem CEC foi associada a uma taxa mais baixa de liberação precoce de creatina quinase-MB (< 72 h) (11), na presente análise para a definição de IM, incluímos apenas eventos que ocorreram após 72 h da operação do índice (ou seja, IM espontâneo). Como análise de sensibilidade, analisamos todos os IMs, incluindo infartos periprocedimento. O estudo monitora os documentos de origem coletados de todos os eventos de desfechos primários e secundários para avaliação de um comitê de eventos independente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis categóricas foram comparadas entre os dois grupos com o uso do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas ao uso do teste t de Stu-

dent ou ao teste da soma da classificação de Wilcoxon para dados não normalmente distribuídos. As taxas de eventos foram baseadas nas estimativas de Kaplan-Meier a tempo do primeiro evento e foram comparadas usando o teste de *log-rank* e o modelo de risco proporcional univariado.

Como os dois grupos não foram randomizados, a ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW) foi usada para estimar o efeito médio do tratamento na população tratada para criar inferências sobre a eficácia relativa da cirurgia sem CEC vs. cirurgia com CEC (12). Para isso, foi implementado um modelo ampliado generalizado para estimar os escores de propensão (EP), ajustando-se às covariáveis de pré-tratamento, e o EP foi admitido como a probabilidade de um indivíduo com características X de pré-tratamento ter passado por cirurgia sem CEC [pacote *twang* para Software R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria)]. Foi incluído um total de 19 variáveis pré-tratamento no modelo de EP: idade, sexo, índice de massa corporal, hiperlipidemia tratada clinicamente, hipertensão tratada clinicamente, fuma atualmente, ataque isquêmico transitório e/ou acidente vascular cerebral, diabetes, diálise pré-operatória, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia, histórico de doença da artéria carótida, IM prévio, IM recente (dentro de 7 dias), fibrilação atrial pré-operatória, fração de ejeção ventricular esquerda, extensão da doença coronariana avaliada pelo escore SYNTAX determinado pelo laboratório e uso de enxertos arteriais apenas. A sobreposição de EP entre os dois grupos foi avaliada por visualização gráfica da distribuição de densidade do EP (Figura On-line 1). Cada caso de tratamento recebeu peso 1, e cada caso de comparação recebeu peso $w_i = ps(x_i) / (1 - ps(x_i))$. A diferença média absoluta padronizada foi usada como uma métrica de equilíbrio para resumir a diferença entre duas distribuições univariadas de uma única variável de pré-tratamento. Um valor $\geq 10\%$ foi considerado como indicador de desequilíbrio (12). O efeito da cirurgia sem CEC nos desfechos primários foi obtido usando o modelo de risco proporcional ponderado, incluindo apenas a variável de tratamento e com uma estimativa duplamente robusta, que é uma combinação de IPTW e ajuste covariável que corrige desequilíbrios residuais após a ponderação. Ambos os modelos foram ajustados para a medicação no momento de alta, incluindo betabloqueadores, terapia diurética, terapia antilipidêmica, qualquer inibidor do receptor de adenosina difosfato, inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina. O efeito do tratamento foi relatado como razão de risco (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC). A análise de subgrupo foi realizada

na amostra ponderada para testar possíveis modificadores de efeito (termo de interação), que incluíram: idade < 70 anos vs. idade ≥ 70 anos; sexo feminino vs. masculino; escore SYNTAX < 23 vs. ≥ 23 ; e revascularização usando apenas enxertos arteriais vs. enxertos de veias adicionais. Finalmente, como uma análise de sensibilidade, a estimativa do efeito do tratamento foi obtida usando modelagem de risco proporcional multivariável, incluindo variáveis pré-tratamento e outros ajustes para medicamentos no momento da alta e estratificados para regiões geográficas. A cirurgia com CEC foi usada como referência em todas as análises.

Todos os valores p são bilaterais, e valores $p < 0,05$ foram considerados significativos. As análises estatísticas foram realizadas usando o R, versão 3.5.1. Os seguintes pacotes foram usados: *twang* (*twang*: Kit de ferramentas para ponderação e análise de grupos não equivalentes. Pacote R, versão 1.5), *prodlm* (*prodlm*: Estimativa de limite de produto para análise de histórico de eventos censurados. Pacote R, versão 2018.04.18), *Publish* (*Publish*: Formato de saída de várias rotinas de maneira adequada para relatórios e publicação. Pacote R, versão 2018.04.17) e *ggplot2* (13).

RESULTADOS

PACIENTES E PROCEDIMENTOS. A população do estudo foi de 652 pacientes (70,6%) submetidos a CRM com ponte cardiopulmonar (com CEC) e 271 pacientes (29,4%) tratados com cirurgia sem CEC. A prevalência de cirurgia sem e com CEC variou entre as geografias de recrutamento (Tabela On-line 1). As características basais e os dados angiográficos são apresentados nas Tabelas 1 e 2. Os dois grupos foram comparáveis na maioria das variáveis pré-tratamento, incluindo a prevalência de lesões de bifurcação, envolvimento de vasos principais não esquerdos e escore SYNTAX.

Os dados operacionais estão resumidos na Tabela On-line 2. Pacientes submetidos à cirurgia sem CEC tiveram significativamente menos pontes em vasos por paciente ($2,1 \pm 0,6$ vs. $2,3 \pm 0,5$; $p = 0,0005$) e menos enxertos por paciente ($2,3 \pm 0,7$ vs. $2,7 \pm 0,8$; $p < 0,0001$). A cirurgia sem CEC foi associada a uma menor taxa de revascularização da artéria coronária circunflexa esquerda (84,1% vs. 90,0%; $p = 0,01$) e da artéria coronária direita (31,1% vs. 40,6%; $p = 0,007$) e significativamente maior prevalência de um único enxerto na artéria coronária descendente anterior esquerda (15,6% vs. 9,7%; $p = 0,01$). A cirurgia sem CEC se associou a uma maior prevalência de revascularização arterial total (35,4% vs. 20,4%; $p < 0,001$) devido a uma maior taxa de enxertos bilaterais de artéria interna mamária (35,1% vs. 26,2%; $p = 0,007$), enquanto o uso da artéria radial não diferiu entre os dois grupos (7,7% vs. 5,2%; $p = 0,14$). O uso de

TABELA 1 Características basais de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea			
	Sem CEC	Com CEC	Valor de p
Idade, anos	271 65,2 ± 8,9 65,0 (58,0-72,0)	652 66,1 ± 9,7 67,0 (60,0-74,0)	0,09
Sexo			
Masculino	210/271 (77,5)	509/652 (78,1)	0,85
Feminino	61/271 (22,5)	143/652 (21,9)	0,85
Tabagismo			
Nunca fumou	102/268 (38,1)	237/647 (36,6)	0,68
Ex-fumante, parou ≥ 1 mês	106/268 (39,6)	283/647 (43,7)	0,24
Atual fumante	60/268 (22,4)	127/647 (19,6)	0,35
AIT ou AVC anterior	21/271 (7,7)	46/652 (7,1)	0,71
AIT prévio	8/268 (3,0)	26/650 (4,0)	0,46
AVC prévio	15/271 (5,5)	22/652 (3,4)	0,13
Insuficiência cardíaca congestiva	22/271 (8,1)	34/649 (5,2)	0,10
Classe funcional da NYHA			
I	4/271 (1,5)	2/649 (0,3)	0,07
II	14/271 (5,2)	20/649 (3,1)	0,13
III	6/271 (2,2)	10/649 (1,5)	0,58
IV	0/271 (0,0)	2/649 (0,3)	1,00
Diabetes melito	70/271 (25,8)	186/652 (28,5)	0,40
Tratados clinicamente	63/271 (23,2)	174/652 (26,7)	0,28
Insulina (com ou sem agentes orais)	9/271 (3,3)	61/652 (9,4)	0,002
Agentes hipoglicêmicos orais (com ou sem insulina)	57/271 (21,0)	135/652 (20,7)	0,91
Insulina mais agentes hipoglicêmicos orais	3/271 (1,1)	22/652 (3,4)	0,053
Insulina isolada	6/271 (2,2)	39/652 (6,0)	0,02
Agentes hipoglicêmicos orais isolados	54/271 (19,9)	113/652 (17,3)	0,35
Exercício/dieta sem medicação	7/271 (2,6)	12/652 (1,8)	0,47
Diálise	0/271 (0,0)	3/652 (0,5)	0,56
DVP	28/271 (10,3)	55/648 (8,5)	0,37
DPOC	25/270 (9,3)	52/651 (8,0)	0,53
Histórico de anemia	27/271 (10,0)	54/650 (8,3)	0,42
Histórico de doença da artéria carótida	24/269 (8,9)	54/650 (8,3)	0,76
Stent carotídeo prévio	4/269 (1,5)	12/650 (1,8)	1,00
Endarterectomia prévia	7/269 (2,6)	11/650 (1,7)	0,37
Estenose carotídea conhecida	16/269 (5,9)	32/650 (4,9)	0,53
Outra	0/269 (0,0)	3/650 (0,5)	0,56
ICP prévio	40/271 (14,8)	107/652 (16,4)	0,53
CRM prévia	0/271 (0,0)	0/652 (0,0)	N/A
Cirurgia cardíaca prévia	1/271 (0,4)	1/652 (0,2)	0,50
Cirurgia valvar prévia	0/271 (0,0)	1/652 (0,2)	1,00
IM prévio	40/271 (14,8)	115/649 (17,7)	0,27
Dentro de 2 meses	30/271 (11,1)	102/649 (15,7)	0,07
Apresentação clínica			
IM recente (dentro de 7 dias após a randomização)	30/270 (11,1)	106/650 (16,3)	0,04
IM com supradesnivelamento do segmento ST	6/270 (2,2)	8/647 (1,2)	0,37
IM sem supradesnivelamento do segmento ST	24/270 (8,9)	94/647 (14,5)	0,02
Angina instável sem IM recente	62/270 (23,0)	167/650 (25,7)	0,38
Fibrilação atrial pré-operatória	11/271 (4,1)	25/652 (3,8)	1,00
FEVE, %	258 57,7 ± 9,4 60,0 (55,0-65,0)	625 57,2 ± 8,8 60,0 (50,0-62,0)	0,29
Hemoglobina, g/dL	271	649	
Anemia			
Hemoglobina < 12 g/dL e feminino	16/61 (26,2)	49/142 (34,5)	0,25
Hemoglobina < 13 g/dL e masculino	33/210 (15,7)	114/507 (22,5)	0,04
PNC, pg/mL	196 269,3 ± 619,6 77,2 (20,2-220,7)	313 226,5 ± 633,7 69,0 (25,8-148,0)	0,53
Creatinina sérica, mg/dL, n	269 1,0 ± 0,3 0,9 (0,8-1,1)	639 1,0 ± 0,4 1,0 (0,8-1,1)	0,003
Depuração de creatinina, mL/min, n	269 91,2 ± 29,6 88,3 (72,1-106,1)	639 88,2 ± 33,0 82,8 (65,7-104,4)	0,03
Depuração de creatinina ≤ 60 mL/min	31/269 (11,5)	106/639 (16,6)	0,052

Os valores são expressos em n, média ± DP, mediana (amplitude interquartil) ou n/N (%).
 AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; CEC = circulação extracorpórea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença vascular periférica; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; N/A = não aplicável; NYHA = *New York Heart Association*; PNC = peptídeo natriurético cerebral.

medicamentos em pacientes tratados com cirurgia sem vs. com CEC aparece nas Tabelas On-line 3 e 4.

DESFECHOS CLÍNICOS. Os desfechos hospitalares são relatados na Tabela 3. As cirurgias sem e com CEC apresentaram incidência comparável de eventos adversos importantes durante a hospitalização por índice (36,5% vs. 41,7%; $p = 0,14$). Acidente vascular cerebral e mortalidade hospitalar ocorreram, respectivamente, em 1,1% vs. 1,5% ($p = 0,77$) e 1,8% vs. 1,1% ($p = 0,35$) dos pacientes nos grupos sem e com CEC. Diferenças significativas foram observadas apenas na incidência de qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico (1,5% vs. 4,8%; $p = 0,02$) (Tabela On-line 5) e fibrilação/flutter atrial pós-operatório (19,2% vs. 26,5%; $p = 0,02$), que foram significativamente menores no grupo sem CEC.

TABELA 2 Dados laboratoriais angiográficos do núcleo de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea			
	Sem CEC	Com CEC	Valor de p
ED% do TACE	261	628	
	65,8 ± 12,5	64,0 ± 12,3	0,05
	65,0 (54,5-75,5)	62,6 (54,4-72,5)	
Estenose do TACE (ED% ≥ 50%)	259/267 (97,0)	617/637 (96,9)	0,91
Equivalente TACE	4/267 (1,5)	10/637 (1,6)	1,00
TACE			
Segmento presente	261/267 (97,8)	628/637 (98,6)	0,40
ED% do TACE ≥ 50%	259/261 (99,2)	617/628 (98,2)	0,37
Ostial	91/259 (35,1)	245/617 (39,7)	0,20
Haste	82/259 (31,7)	262/617 (42,5)	0,003
Apenas ostial/haste	126/259 (48,6)	368/617 (59,6)	0,003
Distal	200/259 (77,2)	457/617 (74,1)	0,33
Bifurcação	125/200 (62,5)	261/457 (57,1)	0,20
Trifurcação	75/200 (37,5)	196/457 (42,9)	0,20
Quantidade de artérias coronárias não TACE com lesão			
0	40/267 (15,0)	121/637 (19,0)	0,15
1	92/267 (34,5)	194/637 (30,5)	0,24
2	88/267 (33,0)	196/637 (30,8)	0,52
3	47/267 (17,6)	126/637 (19,8)	0,45
Escore SYNTAX			
Basal	263	631	
	26,4 ± 10,0	25,9 ± 9,7	0,80
	25,0 (19,0-31,0)	25,0 (19,0-32,0)	
< 23	98/263 (37,3)	253/631 (40,1)	0,43
23-32	106/263 (40,3)	229/631 (36,3)	0,26
>32	59/263 (22,4)	149/631 (23,6)	0,70
Quantidade de vasos com lesão			
DAE	143/267 (53,6)	358/637 (56,2)	0,47
LCX	120/267 (44,9)	275/637 (43,2)	0,62
ACD	147/267 (55,1)	336/637 (52,7)	0,53

Os valores são n, a média ± DP, mediana (amplitude interquartil) ou n/N (%). ACD = artéria coronária direita; CEC = circulação extracorpórea; DAE = artéria coronária descendente anterior esquerda; ED% = porcentagem de estenose do diâmetro; LCX = artéria coronária circunflexa esquerda; TACE = tronco da artéria coronária esquerda.

ESTIMATIVA DO EFEITO DO TRATAMENTO USANDO ANÁLISE DE IPTW. Desequilíbrios (diferença média padronizada ≥ 10%) estavam presentes em 5 das 19 variáveis pré-tratamento selecionadas para o modelo de EP (Tabela On-line 6). Os pacientes que passaram por cirurgia com CEC eram mais velhos, apresentavam IM recente mais frequentemente e estavam em diálise, mas eram menos propensos a ter hipertensão e a receber apenas enxertos arteriais. A análise do IPTW criou grupos cirúrgicos ponderados com e sem CEC sem desequilíbrio residual (Tabela On-line 6).

Na análise de IPTW, a incidência cumulativa de 3 anos de morte, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral nos grupos sem CEC e com CEC ponderada foi, respectivamente, de 11,8% vs. 9,2%; HR: 1,28; IC95%: 0,82 a 2,00; $p = 0,28$ (Figura 1A). A incidência cumulativa de 3 anos de morte por todas as causas nos grupos sem CEC e com CEC ponderada foi, respectivamente, de 8,8% vs. 4,5%; HR: 1,94; IC95%: 1,0 a 3,41; $p = 0,02$ (Figura 1B). Esses resultados foram confirmados por estimativa duplamente robusta (HR para óbito, IM ou acidente vascular cerebral: 1,26; IC95%: 0,79 a 2,01; $p = 0,34$; HR para morte por todas as causas: 1,97; IC95%: 1,08 a 3,60; $p = 0,03$). Resultados semelhantes foram observados quando os medicamentos no momento da alta foram inseridos nos modelos de IPTW duplamente robustos (HR para morte, IM/acidente vascular cerebral: 1,39;

TABELA 3 Desfechos hospitalares de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea			
	Sem CEC (n = 271)	Com CEC (n = 652)	Valor de p
EAI	99 (36,5)	272 (41,7)	0,14
Óbito	5 (1,8)	7 (1,1)	0,35
IM	12 (4,4)	46 (7,1)	0,13
IM periprocedimento	12 (4,4)	44 (6,7)	
IM espontâneo	0 (0,0)	2 (0,3)	
AVC	3 (1,1)	10 (1,5)	0,77
Transfusão de ≥ 2 U de sangue	38 (14,0)	123 (18,9)	0,08
Sangramento maior ou menor de TIMI	25 (9,2)	62 (9,5)	0,89
Arritmia grave	35 (12,9)	103 (15,8)	0,26
Revascularização coronariana não planejada para isquemia	4 (1,5)	7 (1,1)	0,74
Qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico	4 (1,5)	31 (4,8)	0,02
Insuficiência renal	4 (1,5)	19 (2,9)	0,2
Deiscência da ferida esternal	3 (1,1)	6 (0,9)	0,73
Infecção que requer antibióticos para tratamento	20 (7,4)	63 (9,7)	0,27
Intubação por > 48 h	6 (2,2)	22 (3,4)	0,35
Síndrome pós-pericardiotomia	1 (0,4)	1 (0,2)	0,50
Fibrilação atrial pós-operatória/flutter	52 (19,2)	173 (26,5)	0,02

Os valores são expressos em n (%). CEC = circulação extracorpórea; EAI = eventos adversos importantes; IM = infarto do miocárdio; TIMI = trombólise no infarto do miocárdio.

Os desfechos de 3 anos são apresentados na Tabela 4. O composto de morte, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral ocorreu em 11,8% vs. 9,1% (\log -rank, $p = 0,23$, HR: 1,30; IC95%: 0,84 a 2,02) (Figura On-line 2A) e morte por todas as causas ocorreu em 8,8% vs. 4,7% (\log -rank, $p = 0,02$; HR: 1,88; IC95%: 1,09 a 3,24) (Figura On-line 2B) de pacientes nos grupos de cirurgia sem vs. com CEC respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos de cirurgia sem e com CEC nas taxas de revascularização de 3 anos ou estenose ou oclusão sintética do enxerto.

TABELA 4 Desfechos de 3 anos de acordo com o uso de cirurgia com vs. sem circulação extracorpórea

	Sem CEC (n = 271)	Com CEC (n = 652)	Valor de p
Morte por todas as causas, IM espontâneo ou acidente vascular cerebral	31 (11,8)	58 (9,0)	0,20
Morte por todas as causas, todos IM ou acidente vascular cerebral	40 (15,0)	95 (14,7)	1,00
Morte por todas as causas	23 (8,8)	30 (4,7)	0,02
Morte cardiovascular	15 (5,8)	19 (3,0)	0,053
Morte não cardiovascular	8 (3,1)	11 (1,8)	0,21
Todos IM	17 (6,4)	9,3 (6,0)	0,15
IM periprocedimento	12 (4,5)	6,9 (4,5)	0,16
IM espontâneo	6 (2,4)	17 (2,7)	0,74
AVC ou AIT	12 (4,7)	24 (3,8)	0,57
AVC	9 (3,5)	19 (3,0)	0,72
Isquêmico	7 (2,8)	17 (2,7)	0,99
Hemorrágico	2 (0,8)	3 (0,5)	0,60
AIT	3 (1,2)	5 (0,8)	0,60
Todas as revascularizações	19 (7,0)	43 (6,9)	0,37
ICP	19 (7,4)	40 (6,4)	0,59
CRM	3 (1,1)	3 (6,4)	0,26
Revascularizações causadas por isquemia	21 (8,1)	43 (6,9)	0,51
ICP	18 (7,0)	40 (6,4)	0,74
CRM	3 (1,1)	3 (0,5)	0,26
Revascularizações não isquêmicas	1 (0,4)	2 (0,3)	0,87
ICP	1 (0,4)	2 (0,3)	0,87
CRM	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Estenose ou oclusão de enxerto sintomática	19 (7,0)	31 (4,9)	0,32

Os valores são expressos em n (%) das taxas estimadas de Kaplan-Meier.
Abreviaturas conforme a Tabela 1.

IC95%: 0,84 a 2,30; $p = 0,19$; HR para morte por todas as causas: 2,31; IC95%: 1,20 a 4,46; $p = 0,01$). A análise de sensibilidade usando modelos de risco proporcionais multivariáveis (Tabelas On-line 7 e 8) foi consistente com a análise primária da IPTW. Os estimadores de efeito do tratamento nos diferentes modelos estão resumidos na Tabela On-line 9 e na Figura 2.

As análises de subgrupos dos resultados primários são apresentadas na Figura 3. O escore SYNTAX foi o único modificador significativo para o efeito da cirurgia sem vs. com CEC no desfecho composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas (p da interação = 0,035 e $p = 0,02$, respectivamente). Especificamente, a cirurgia sem CEC comparada à cirurgia com CEC foi associada a um maior risco de morte, IM ou acidente vascular cerebral (HR: 1,72; IC95%: 1,00 a 2,98) e morte por todas as causas (HR: 3,01; IC95%: 1,45 a 6,26) em pacientes com escore SYNTAX ≥ 23 , mas não naqueles com escore SYNTAX < 23 (HR: 0,67; IC95%: 0,29 a 1,56 e HR: 0,84; IC95%: 0,30 a 2,33, respectivamente).

DISCUSSÃO

A presente análise *post hoc* do ensaio clínico EXCEL, o maior ensaio clínico prospectivo randomizado de

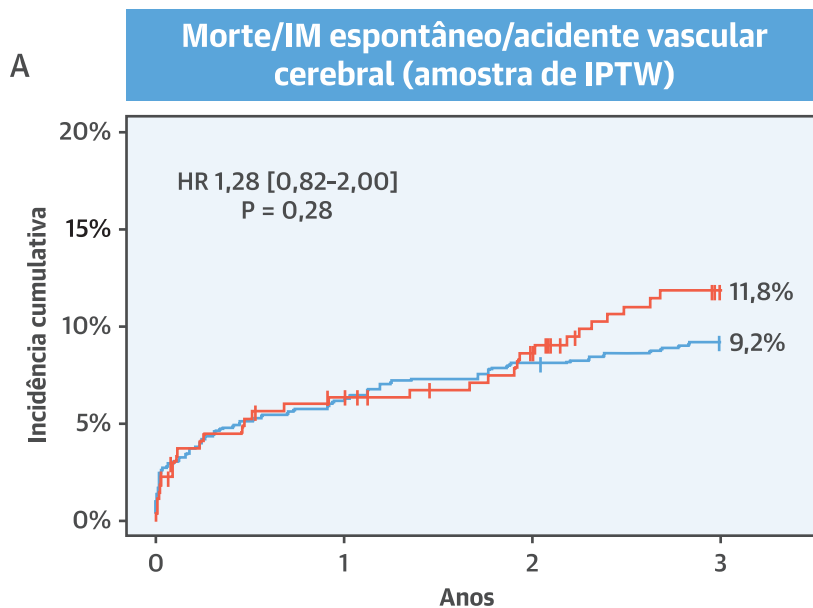
revascularização do tronco de coronária esquerda até o momento, apresenta novas ideias sobre a eficácia da cirurgia sem CEC nessa coorte de alto risco. Os grupos de cirurgia sem e com CEC foram comparáveis para a maioria das características basais, incluindo extensão e complexidade da lesão de tronco de coronária esquerda. No entanto, o desempenho da cirurgia sem CEC em comparação à cirurgia com CEC foi associado ao uso de menos enxertos, principalmente na artéria coronária circunflexa esquerda e nos territórios da artéria coronária direita.

Os dois grupos apresentaram incidência semelhante de eventos adversos importantes durante o índice de hospitalização esperado para uma menor incidência de qualquer cirurgia não planejada ou procedimento radiológico terapêutico e fibrilação/flutter atrial pós-operatório (19,2% vs. 26,5%; $p = 0,02$), que foram significativamente mais baixos no grupo sem CEC. Aos 3 anos, a cirurgia sem CEC foi associada a um aumento significativo de duas vezes na mortalidade aos 3 anos (Ilustração Central), um resultado que permaneceu robusto após o ajuste para confundidores em vários modelos diferentes. A maior taxa de revascularização incompleta pode ser subjacente ao aumento do maior risco de mortalidade no grupo de cirurgia sem CEC.

Há dados limitados disponíveis sobre os desfechos da cirurgia sem CEC para o tratamento de pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. No passado, a lesão de tronco de coronária esquerda era considerada uma contraindicação relativa à cirurgia sem CEC, devido às flutuações hemodinâmicas que poderiam ocorrer com a alteração da posição do coração durante o processo de enxerto (14). No entanto, os avanços na técnica cirúrgica (ou seja, estabilizadores e derivações) permitiram a realização de cirurgia sem CEC em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda. Outra preocupação diz respeito ao grau de revascularização com cirurgia sem CEC. Foi descrito um aumento do risco de revascularização incompleta associada à técnica sem CEC (15) que pode ter um impacto deletério maior em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, dada a grande quantidade de miocárdio em risco. Devido aos desafios técnicos exclusivos da cirurgia sem CEC, os resultados clínicos após esse procedimento provavelmente serão influenciados pela experiência individual do cirurgião (16). No ensaio clínico EXCEL, não havia informações sobre a experiência sem CEC dos cirurgiões participantes. No entanto, a taxa significativamente maior de revascularização incompleta da parede inferolateral no grupo sem CEC no contexto da lesão de tronco de coronária esquerda sugere técnica abaixo do ideal em alguns casos.

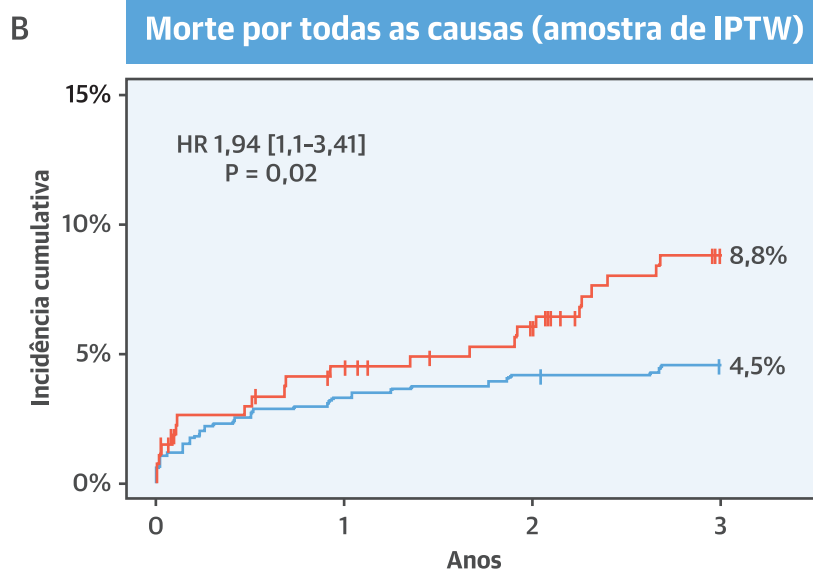
Em ensaios clínicos randomizados anteriores que incluíram cirurgiões participantes com experiência

FIGURA 1 Incidência cumulativa do composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral e morte por todas as causas nos grupos sem e com circulação extracorpórea



Número em risco

Com CEC	258	237	229	218
Sem CEC	271	247	237	220



Número em risco

Com CEC	258	244	238	229
Sem CEC	271	252	244	228

— Com CEC — Sem CEC

A incidência cumulativa do composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral (A) e morte por todas as causas (B) nos grupos sem e com CEC, respectivamente, é mostrada após a probabilidade inversa de ponderação do tratamento (amostra ponderada) com estimativa do efeito do tratamento relativo. CEC = circulação extracorpórea; HR = razão de risco; IM = infarto do miocárdio; IPTW = ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento.

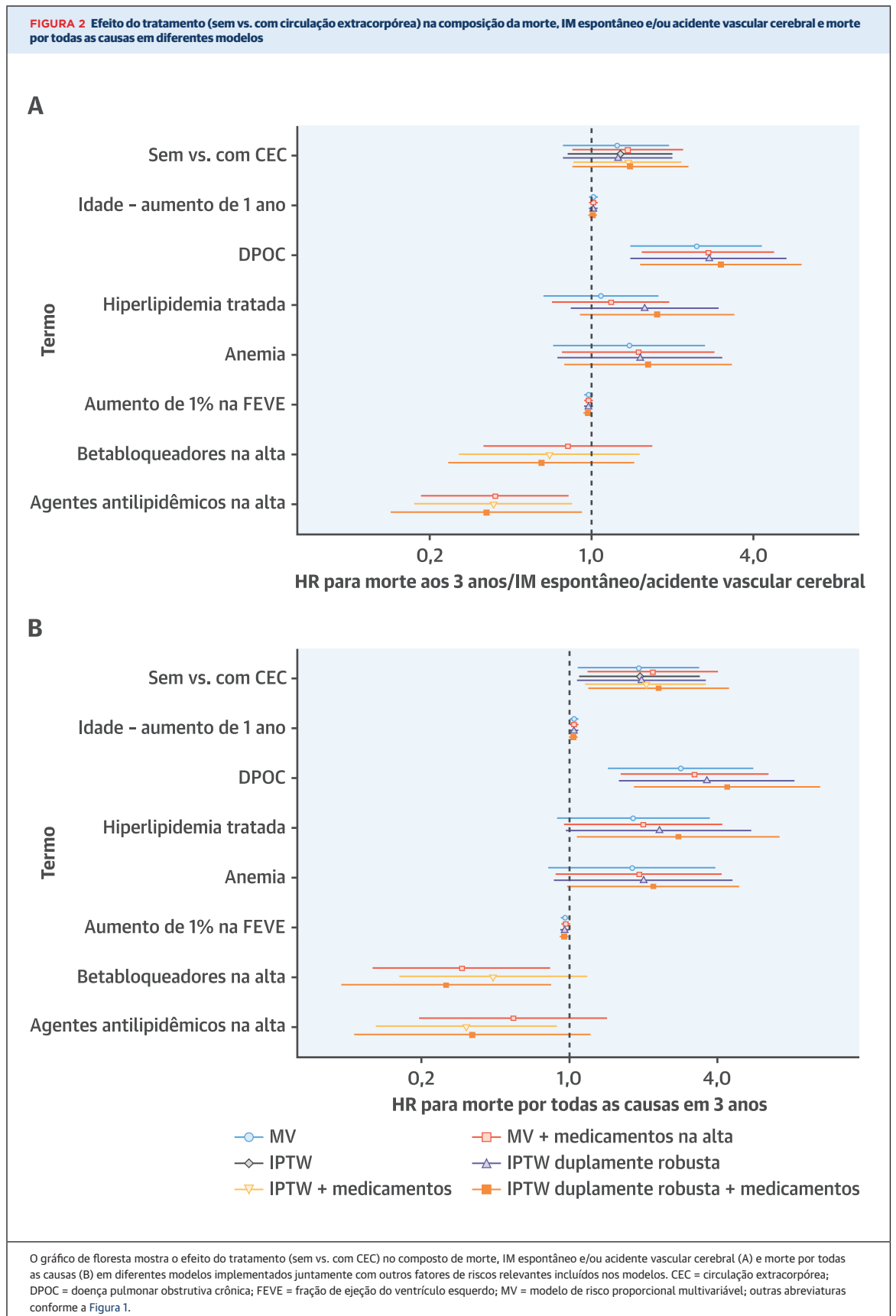
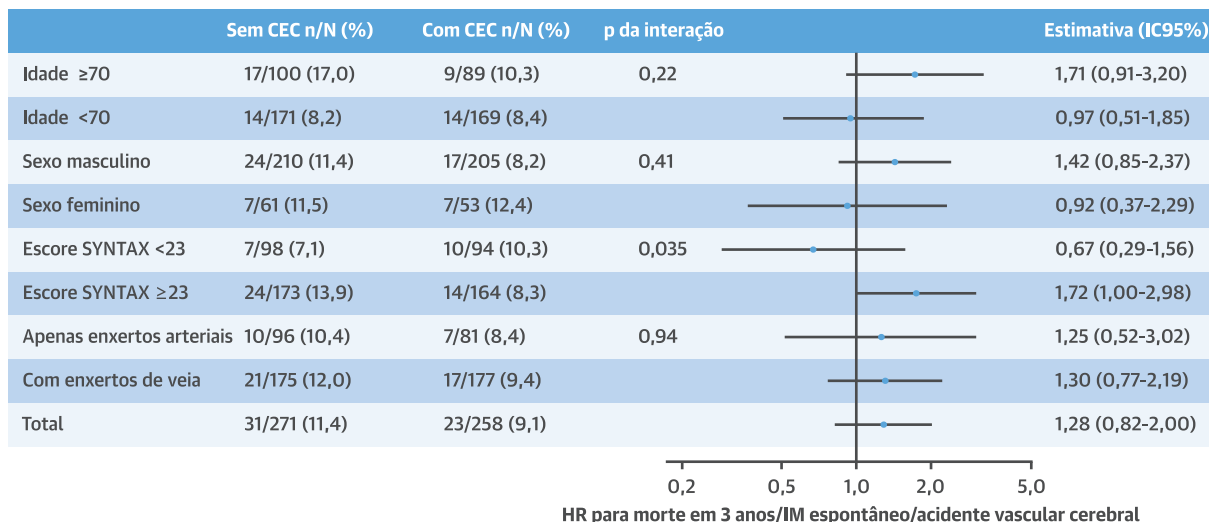
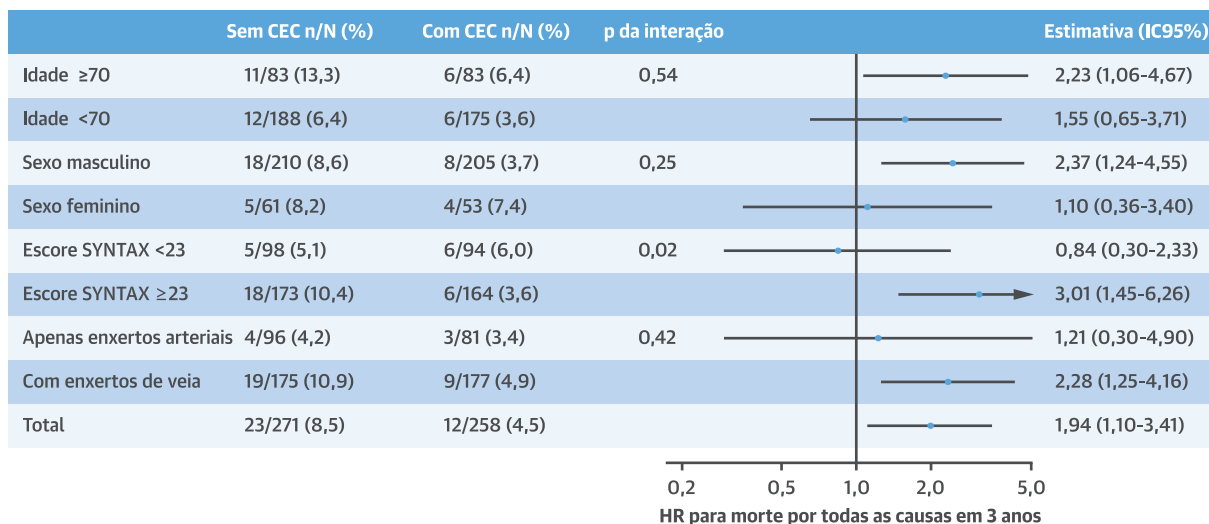


FIGURA 3 Análise de subgrupo no composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral e morte por todas as causas na amostra ponderada

A



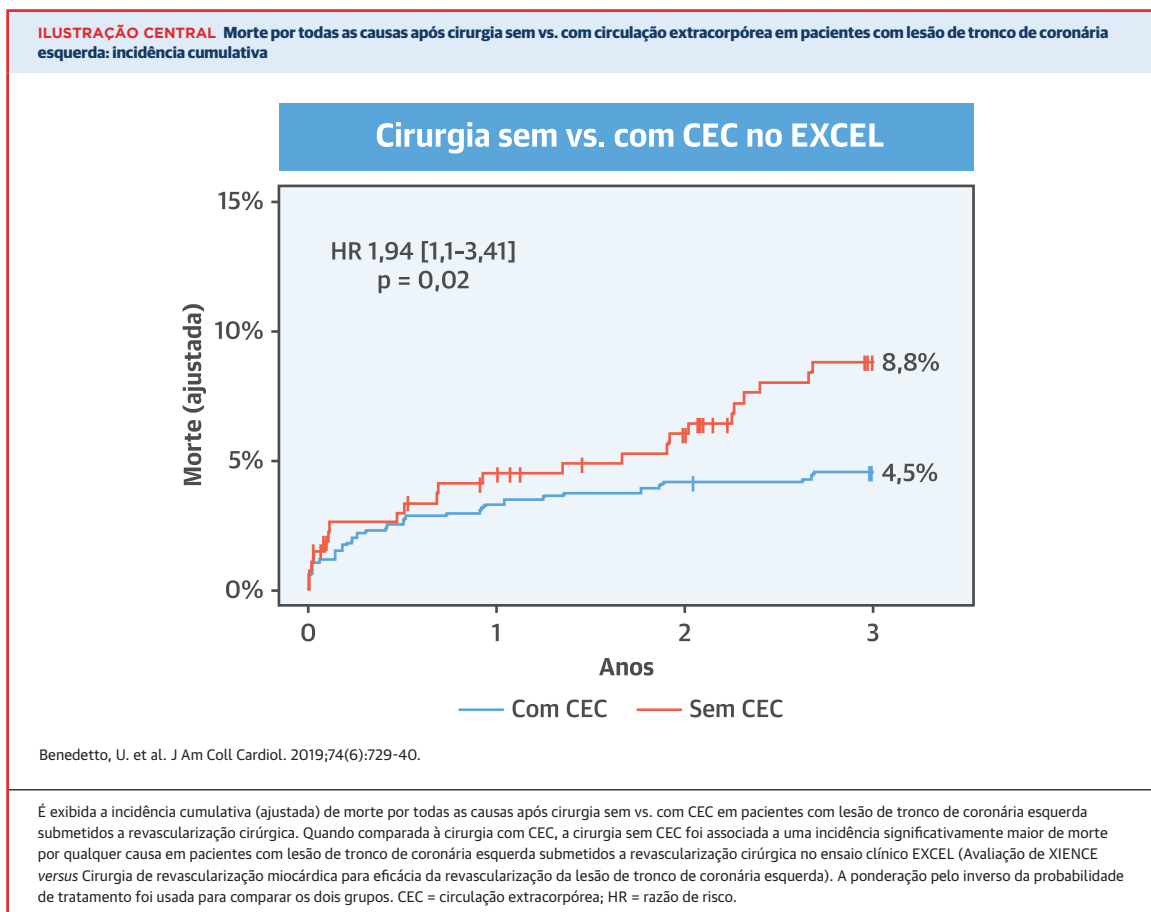
B



É exibida a análise de subgrupos no composto de morte, IM espontâneo e/ou acidente vascular cerebral (A) e morte por todas as causas (B) na amostra ponderada. IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas na Figura 1.

limitada de CRM sem CEC, a cirurgia sem CEC foi associada a uma taxa significativamente maior de revascularização incompleta e a redução da sobrevida e sobrevida livre de eventos cardíacos (2, 3). Por outro lado, em ensaios clínicos randomizados em que os procedimentos sem CEC foram realizados por cirurgiões experientes e com alto volume nesse tipo de cirurgia, as diferenças na quantidade de enxertos e na incidência de revascularização incompleta entre a cirurgia sem e com CEC eram marginais, com os resultados em longo prazo comparáveis (4, 5).

A taxa de conversão da cirurgia sem para a com CEC é considerada uma aproximação da experiência cirúrgica, pois são necessárias habilidades específicas para evitar hipotensão e isquemia prolongada durante a cirurgia sem CEC (17). A conversão de emergência da cirurgia sem para a com CEC devido a instabilidade hemodinâmica é uma grande limitação da cirurgia sem CEC e tem sido consistentemente associada a um risco maior de eventos adversos precoces e tardios (18). Em estudos randomizados com a participação de cirurgiões experientes, as taxas de conversão de emergência da



cirurgia sem para a com CEC devido a hipotensão ou isquemia foram muito mais baixas do que aquelas observadas em estudos com a participação de cirurgiões com experiência limitada em cirurgia sem CEC. Em uma recente análise *post hoc* do ART (*Arterial Revascularization Trial/Estudo Clínico de Revascularização Arterial*) (19), o desempenho da cirurgia sem CEC por cirurgiões que realizam “esporadicamente” esse tipo de cirurgia resultou em uma alta taxa de conversão (12,9%), uso de menos enxertos e diminuição da sobrevida em comparação à cirurgia com CEC. Por outro lado, a taxa de conversão foi baixa (1%), e a quantidade de enxertos e a mortalidade em 5 anos foram comparáveis entre as abordagens quando a cirurgia sem CEC foi realizada por cirurgiões com alto volume nesse tipo de cirurgia. É importante ressaltar que, na presente análise, os dados referentes à conversão da cirurgia sem para a com CEC não estavam disponíveis, e a técnica cirúrgica foi classificada com base no tratamento recebido. Essa limitação pode ter favorecido o grupo de cirurgia sem CEC, corroborando ainda mais a conclusão de um risco maior com a abordagem sem CEC.

Na presente análise, a cirurgia sem CEC foi associada a um risco maior em pacientes com anatomia coronariana mais complexa (score SYNTAX ≥ 23), nos quais foi observado um risco significativo de morte 3 vezes maior e um risco 1,72 vezes maior no composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral. Por outro lado, as duas técnicas tiveram desfechos comparáveis em 3 anos em pacientes com pontuação SYNTAX < 23 . Essa interação é corroborada por dois estudos anteriores menores de CRM sem CEC na lesão de tronco de coronária esquerda (20, 21). Em um estudo com 148 pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, Birim et al. (20) observaram que pacientes com score SYNTAX ≥ 25 apresentaram maior incidência de eventos cardíacos adversos maiores. Em uma série com 331 pacientes submetidos à cirurgia sem CEC para lesão de tronco de coronária esquerda, Carnero-Alcázar et al. (21) observaram que o score SYNTAX estava associado à mortalidade tardia e a eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores, tanto no início quanto no seguimento. A revascularização incompleta após CRM sem CEC é provavelmente mais comum em

pacientes com doença extensa, subjacente ao prognóstico ruim desses pacientes. Também foi relatado que a cirurgia sem CEC pode aumentar a incidência de oclusão do enxerto venoso, mas não afeta a permeabilidade do enxerto arterial em comparação à cirurgia com CEC (22). No presente estudo, a taxa excessiva de morte com cirurgia sem CEC foi quantitativamente mais acentuada nos pacientes que receberam enxertos de veias comparados apenas aos enxertos arteriais, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A principal limitação da presente análise é seu desenho não randomizado. O ajuste multivariável e de propensão pode ser responsável por confundidores medidos, e o impacto de fatores não medidos que levam à escolha da técnica cirúrgica não pode ser excluído. No entanto, os dois grupos originais foram comparáveis para a maioria das características basais, e os pacientes incluídos em ensaios clínicos randomizados são mais homogêneos do que aqueles em estudos observacionais. Por fim, a angiografia de seguimento de rotina não foi realizada no ensaio clínico EXCEL; a angiografia subsequente foi motivada por sintomas. A incidência de revascularização repetida e a estenose e a oclusão sintomática do enxerto foram quantitativamente, mas não significativamente, mais altas no grupo sem CEC. É desconhecida a extensão em que essas diferenças (e oclusões silenciosas não detectadas do enxerto) podem ter contribuído para a maior mortalidade em longo prazo no grupo de cirurgia sem CEC.

CONCLUSÕES

No ensaio clínico EXCEL randomizado e multicêntrico em larga escala, apesar de haver uma extensão comparável da doença coronariana entre os dois grupos, o desempenho da cirurgia sem CEC foi associado a uma taxa significativamente menor de enxerto da artéria circunflexa esquerda e da artéria coronária direita, além de um aumento de duas vezes a mortalidade por todas as causas aos 3 anos em comparação à cirurgia com CEC.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Umberto Benedetto, Bristol Heart Institute, University of Bristol, Upper Maudlin Street, Bristol BS2 8HW, United Kingdom. E-mail: umberto.benedetto@bristol.ac.uk. Twitter: @UHBristolNHS, @GreggWStone.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Os desafios técnicos da cirurgia sem CEC podem resultar em revascularização incompleta e qualidade abaixo do ideal do enxerto, o que pode ter um maior impacto adverso em pacientes com miocárdio extenso em risco.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários mais estudos para examinar os resultados da cirurgia sem CEC realizada por cirurgiões experientes em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda.

REFERÊNCIAS

1. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting offpump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1031-41.
2. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al. Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronaryartery bypass. *N Engl J Med* 2017;377:623-32.
3. Møller CH, Perko MJ, Lund JT, et al. Threeyear follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial. *Heart* 2011;97:907-13.
4. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. Five-year outcome after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Circulation* 2019;139:1865-71.
5. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016;375:2359-68.
6. Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:983-91.
7. Benedetto U, Caputo M, Patel NN, Fiorentino F, Bryan A, Angelini GD. Long-term survival after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. Does completeness of revascularization play a role? *Int J Cardiol* 2017;246:32-6.
8. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention* 2016;12:861-72.
9. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.
11. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1119.e1-10.
12. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:1112-7.
13. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York, NY: Springer-Verlag, 2016.
14. Gan HL, Zhang JQ, Xiao W, et al. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:103-10.
15. Benedetto U, Gaudino M, Di Franco A, et al. Incomplete revascularization and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Int*

J Cardiol 2018;254:59-63.

16. Benedetto U, Lau C, Caputo M, et al. Comparison of outcomes for off-pump versus onpump coronary artery bypass grafting in lowvolume and high-volume centers and by lowvolume and high-volume surgeons. *Am J Cardiol* 2018;121:552-7.
17. Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F, et al. Off- versus on-pump coronary surgery and the effect of follow-up length and surgeons' experience: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010034.
18. Chowdhury R, White D, Kilgo P, et al. Risk factors for conversion to cardiopulmonary bypass during off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1936-41.

19. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, et al. Offpump versus on-pump coronary artery bypass grafting: insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1545-53.
20. Birim O, van Gameren M, Bogers AJ, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1097-104.
21. Carnero-Alcázar M, Maroto Castellanos LC, et al. SYNTAX score is associated with worse outcomes after off-pump coronary artery by-pass grafting surgery for three-vessel or left main complex coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:e123-32.

22. Zhang B, Zhou J, Li H, Liu Z, Chen A, Zhao Q. Comparison of graft patency between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1335-41.

PALAVRAS-CHAVE cirurgia de revascularização miocárdica, lesão de tronco de coronária esquerda, ausência de circulação extracorpórea

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

O debate sobre a cirurgia de revascularização miocárdica ser realizada com ou sem uso de circulação extracorpórea

Walter J. Gomes*

O debate sobre se a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) deve ser realizada com ou sem a utilização da circulação extracorpórea persiste e a resposta ao questionamento é direta e objetiva: ambas as técnicas são úteis e eficientes em prover benefícios em pacientes com características específicas.

Portanto, ao invés de antagonistas, ambas as técnicas devem ser consideradas complementares para fortalecer o arsenal de opções do cirurgião cardíaco, aproveitando seus benefícios potenciais e propiciando benefícios com uma abordagem personalizada da condição do paciente.

Entretanto, a cirurgia de revascularização miocárdica sem uso da circulação extracorpórea (RM sem CEC) revelou ser uma técnica onde a curva de aprendizado pelo cirurgião e equipe se mostrou mais árdua e laboriosa de que outras previamente introduzidas. Treinamento inadequado na técnica sem CEC foi associado a resultados inadequados e inferiores à cirurgia convencional com uso de CEC. Mas quando realizado por cirurgiões experientes em centros com infraestrutura adequada, a RM sem CEC é uma alternativa segura à cirurgia convencional, independentemente do perfil de risco dos pacientes, e está associado à redução de complicações hospitalares e resultados semelhantes em longo prazo (1).

As preocupações com o aumento de mortalidade com a RM sem CEC foram levantadas pela publicação do acompanhamento de 5 anos do estudo ROOBY, onde a RM sem CEC foi associado ao aumento do desfecho composto de mortalidade, infarto do miocárdio e revascularização repetida quando comparada à técnica convencional. A principal crítica deste estudo foi a experiência insuficiente dos cirurgiões envolvido com o estudo

ROOBY com a técnica sem CEC. Estudos subsequentes, uma sucessão de ensaios clínicos randomizados e bem conduzidos foram realizados para investigar a questão e reportaram resultados em longo prazo mostrando exatamente o contrário. Assim os estudos MASS III, CORONARY, DOORS e GOPCABE, incluindo cirurgiões de maior experiência, demonstraram não haver diferença em mortalidade com acompanhamento em longo prazo (> 5 anos) (1).

Evidências crescentes demonstram que o determinante de resultados excelentes com a técnica sem CEC são intrinsicamente associados à experiência do cirurgião e da equipe cirúrgica. Em uma análise de 2.094.094 pacientes submetidos à CRM com e sem CEC do banco de dados do Nationwide Inpatient Sample, a RM sem CEC reduziu a mortalidade operatória quando realizada por cirurgiões em centros de alto volume de RM sem CEC, mas está associada a um maior risco operatório nas mãos de cirurgiões de baixo volume e em centros de baixo volume (2).

A análise post hoc do estudo ART demonstrou que cirurgiões experientes com ambas as técnicas, usando enxertos de artéria torácica interna única ou bilateral, obtiveram excelentes resultados sem diferenças de resultados entre as técnicas, traduzido por baixa mortalidade, incidência de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e necessidade de nova revascularização (3).

CUSTO

A análise de custos entre as duas técnicas em estudos internacionais trouxe resultados mistos, ultimamente demonstrando neutralidade. Entretanto, no Brasil, o

*Prof. Titular de Cirurgia Cardíaca da UNIFESP – São Paulo.

subestudo do MASS-III comparando os custos das duas técnicas mostrou que a RM sem CEC diminuiu significativamente os gastos perioperatórios, devido a menor tempo de intubação orotraqueal e tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, bem como redução na incidência de transfusões de sangue e infarto do miocárdio perioperatório. Essa economia resulta em um potencial aumento de 25% na disponibilidade de recursos para atendimento adicional de pacientes necessitando revascularização cirúrgica do miocárdio. Os sistemas de saúde públicos e privados podem se beneficiar da redução de custos, sem diminuição da eficácia (4).

PACIENTES DE ALTO RISCO

Várias análises sugerem um efeito benéfico da RM sem CEC em subgrupos selecionados de pacientes de alto risco e idosos, incluindo aqueles com disfunção ventricular esquerda, calcificação da aorta, idade > 75 anos, diabetes, insuficiência renal, reoperações, doença pulmonar obstrutiva crônica e EuroSCORE > 5. As vantagens potenciais da cirurgia sem CEC nessas coortes incluem a redução do risco de morte, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (5).

Pacientes com diabetes respondem atualmente pela coorte de crescimento mais rápido encaminhados para cirurgia de revascularização miocárdica, perfazendo 49% do total na recente publicação do banco de dados da Society of Thoracic Surgeons (6). Resultados perioperatórios adversos após CRM são mais comuns em diabéticos do que em não diabéticos. O diabetes é um marcador de mais alto risco prognóstico, com maior consumo de recursos e também um fator de risco independente para redução da sobrevida em longo prazo. Em uma metanálise incluindo 543.220 pacientes diabéticos e comparando os resultados das técnicas com e sem CEC, a mortalidade geral foi comparável entre as duas técnicas, mas a RM sem CEC foi associado a uma incidência significativamente reduzida de eventos cerebrovasculares (OR, 0,45; IC95%, 0,31– 0,65; $p < 0,0001$), uma impressionante redução de 55% (7).

A EVOLUÇÃO DO MÉTODO - A TÉCNICA ANAÓRTICA (SEM TOCAR A AORTA)

O acidente vascular cerebral (AVC) persiste como o calcanhar de Aquiles da CRM em subgrupos de pacientes de mais alto risco cirúrgico. O AVC perioperatório na

CRM tem impacto significativo no tempo de internação, no consumo incremental de recursos hospitalares e na mortalidade, com um aumento de até 10 vezes nas taxas de mortalidade hospitalar. A manipulação da aorta ascendente pela utilização da CEC e o clampeamento aórtico para confecção das anastomoses proximais dos enxertos coronarianos é responsável pelo deslocamento de placas ateromatosas (ateroembolização) resultando no AVC perioperatório.

Demonstrou-se que a técnica anaórtica na RM sem CEC, evitando completamente a manipulação da aorta ascendente e utilizando enxertos arteriais, nas mãos de equipes altamente treinadas, reduz o risco de AVC precoce, minimizando o potencial de eventos aterembólicos cerebrais. Algumas publicações descrevem incidência de 0% de AVC precoce após CRM com essa técnica, tornando essa ocorrência perioperatória praticamente virtual (8).

As Diretrizes da ESC/EACTS de 2018 sobre revascularização do miocárdio trazem como recomendação Classe I em pacientes com doença aterosclerótica aórtica significativa, a realização da CRM sem CEC com técnica anaórtica, realizada por operadores experientes. Além disso, a Classe IIa é dada à técnica para subgrupos de pacientes de alto risco. Ênfase especial em pacientes com DAC multiarterial ou lesão de tronco, com aorta em porcelana, onde geralmente a recomendação do Heart Team é em favor da intervenção coronária percutânea, a menos que exista experiência no hospital com RM sem CEC e técnica anaórtica. As diretrizes recomendam ainda a RM sem CEC em pacientes com insuficiência renal e para reduzir o risco de sangramento perioperatório e a necessidade de transfusões (9).

Como consideração final, ambas as técnicas devem ser consideradas complementares, provendo benefícios para subgrupos específicos de pacientes submetidos a CRM.

Quando realizado por cirurgiões experientes em centros com infraestrutura adequada, a RM sem CEC é uma alternativa segura, independentemente do perfil de risco dos pacientes, e está associado à redução de complicações perioperatórias e resultados semelhantes em longo prazo.

Nesse contexto, os dados emergentes sugerem que benefícios adicionais para os pacientes podem ser obtidos se o cirurgião e a equipe dominarem as duas técnicas e, portanto, doravante devem ser treinados em ambas (10).

REFERÊNCIAS

- 1.. Gomes WJ, Angelini GD. On- or off-pump coronary artery bypass surgery. is the debate settling down? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(4):VIII-XI.
- 2.. Benedetto U, Lau C, Caputo M, Kim L, Feldman DN, Ohmes LB, et al. Comparison of outcomes for off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in low-volume and high-volume centers and by low-volume and high-volume surgeons. *Am J Cardiol.* 2018;121:552-557.
- 3.. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al. Effects of on-pump and off-pump surgery in the Arterial Revascularization Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(6):1059-65.
- 4.. Scudeler TL, Hueb WA, Farkouh ME, Maron DJ, de Soárez PC, Campolina AG, et al. Cost-effectiveness of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting for patients with coronary artery disease: Results from the MASS III trial. *Int J Cardiol.* 2018;273:63-68.
- 5.. Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, Boksanski MP, Perlinski D, Raffa GM, Kowalkowska ME, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):60-77.e1-58.
- 6.. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):15-23.
- 7.. Wang Y, Shi X, Du R, Chen Y, Zhang Q. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2017;54(3):283-292.
- 8.. Borgermann J, Hakim K, Renner A, Parsa A, Aboud A, Becker T, Masshoff M, Zittermann A, Gummert JF, Kuss O. Clampless off-pump versus conventional coronary artery revascularization: A propensity score analysis of 788 patients. *Circulation* 2012;126:S176-S182.
- 9.. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
- 10.. Gomes WJ. On-and off-pump coronary artery bypass surgery. The heart surgeon should master both techniques. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):v-viii.

Biomarcadores e desfechos cardiovasculares clínicos com ezetimiba no estudo IMPROVE-IT



Arman Qamar, MD, MPH,^a Robert P. Giugliano, MD, SM,^a Erin A. Bohula, MD, DPhil,^a Jeong-Gun Park, PHD,^a Petr Jarolim, MD, PHD,^b Sabina A. Murphy, MPH,^a Michael A. Blazing, MD,^c Robert M. Califf, MD,^{d,e,f} Christopher P. Cannon, MD,^a Eugene Braunwald, MD,^a David A. Morrow, MD, MPH^a

RESUMO

CONTEXTO A adição de ezetimiba à terapia com estatinas reduz o risco de eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) prévia. O papel dos biomarcadores na identificação de subgrupos de pacientes que podem obter maior benefício clínico com o uso da ezetimiba é desconhecido.

OBJETIVOS O propósito deste estudo foi avaliar o papel dos biomarcadores cardiovasculares estabelecidos na avaliação do provável benefício da adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes pós-SCA.

MÉTODOS Foi realizada uma análise aninhada e pré-especificada com dados de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego sobre ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina [IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)/Melhoria na Redução de Desfechos: Estudo Internacional sobre a Eficácia de Vytorin]. Troponina T de alta sensibilidade, fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, fator de diferenciação do crescimento 15 e proteína C reativa de alta sensibilidade foram medidos em 7.195 pacientes estabilizados (1 mês após a randomização) pós-SCA. Com base nos valores dos biomarcadores, uma abordagem com múltiplos marcadores foi utilizada para investigar o risco de eventos cardiovasculares recorrentes e o benefício clínico da ezetimiba.

RESULTADOS Níveis elevados de cada biomarcador foram independentemente associados a risco aumentado de morte cardiovascular/infarto do miocárdio/acidente vascular cerebral e morte cardiovascular/insuficiência cardíaca (p de tendência < 0,001 para cada). Houve um padrão de maior redução absoluta de risco de morte cardiovascular/infarto do miocárdio/acidente vascular cerebral com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas, em pacientes com risco aumentado, com base nos níveis dos biomarcadores. Pacientes de alto risco (≥3 biomarcadores positivos; n = 1.437) apresentaram uma diferença de risco absoluto de -7,3% com ezetimiba (intervalo de confiança de 95%: -13,8% a -0,8%; p = 0,02), enquanto pacientes de risco intermediário (um a dois biomarcadores positivos; n = 3.842) apresentaram uma diferença de risco absoluto de -4,4% (intervalo de confiança de 95%: -9,7% a 0,8%); traduzindo esses valores em números necessários para tratar em 7 anos de 14 e 23, respectivamente. Pacientes de baixo risco (nenhum biomarcador positivo; n = 1.916) não pareceram se beneficiar da adição de ezetimiba à terapia com estatinas.

CONCLUSÕES Uma estratégia baseada em biomarcadores identifica um gradiente de risco entre pacientes pós-SCA, demonstrando um potencial para identificar pacientes de risco aumentado com um benefício absoluto correspondentemente alto da adição de ezetimiba à terapia com estatinas. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1057-68) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aTIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^bDepartment of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^cDuke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; ^dDuke Forge, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; ^eVerily Life Sciences (Alphabet), South San Francisco, Califórnia, EUA; e ^fDepartment of Medicine, Stanford University, Stanford, Califórnia, EUA.

O estudo IMPROVE-IT recebeu subsídios da Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co. A Roche Diagnostics forneceu reagentes para a análise de biomarcadores por meio de subsídio de pesquisa concedido ao Brigham and Women's Hospital. Dr. Qamar recebeu uma bolsa de pós-doutorado T32 (T32HL007604) do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e uma bolsa de pesquisa em doenças vasculares da American Heart Association Strategically Focused Research Network (18SFRN3390085 e 18SFRN33960262). Dr. Qamar recebeu subsídios de Daiichi-Sankyo; e recebeu honorários por atividades educacionais da American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Pfizer, Medscape e Clinical Exercise Physiology Association. Dr. Giugliano recebeu subsídios de Amgen, Daiichi-Sankyo e Merck; e recebeu honorários por atividades de educação médica continuada e/ou honorários de consultoria de Amarin, American College of Cardiology, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CVS Caremark, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer, Portola e Sanofi. Dr. Bohula recebeu subsídios de Eisai, Amgen, AstraZeneca e Merck; e recebeu honorários de Servier, Merck, NIH, Lexicon, Medscape, Academic GME, MD Conference Express, Paradigm e Novartis. Dr. Park recebeu subsídios da Merck, durante a realização do estudo, e é membro do Grupo de Estudos TIMI, que recebeu subsídios de pesquisa, por meio do Brigham and Women's Hospital, de: Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Critical Diagnostics, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research and Development, The Medicines Company, MedImmune, Novartis, Pfizer, Poxel, Roche Diagnostics e Takeda. Dr. Jarolim recebeu apoio institucional para pesquisa de Abbott Laboratories, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Merck & Co., Roche Diagnostics Corporation, Takeda Global Research and Development Center e Waters Technologies Corporation; e recebeu honorários de consultoria da Roche Diagnostics Corporation. Murphy recebeu subsídios da Merck durante a realização do estudo; e é membra

A redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com terapia intensiva com estatinas, ezetimiba ou inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) diminui os eventos cardiovasculares (CV) em pacientes com aterosclerose (1-4). No ensaio clínico IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*/Melhoria na Redução de Desfechos: Estudo Internacional sobre a Eficácia de Vytorin), a adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes estáveis, com caso recente de síndrome coronariana aguda (SCA), diminuiu o LDL-C e reduziu significativamente os eventos CVs recorrentes, em comparação ao uso isolado da sinvastatina (2). Embora pacientes com cardiopatia isquêmica estável (CIE) que tenham sofrido de SCA devam ser considerados de risco aumentado para eventos CVs importantes quando comparados a pacientes sem esse histórico, há uma variação considerável nos riscos residuais deles para eventos recorrentes. Consequentemente, os pacientes com CIE podem diferir quanto à magnitude do benefício absoluto recebido por meio de terapias preventivas secundárias eficazes. Com esse propósito, anteriormente mostramos que, usando os fatores de risco clínicos, os médicos podem avaliar o risco de longo prazo de eventos CVs recorrentes e identificar pacientes de alto risco que obtêm maiores benefícios com a adição de ezetimiba à sinvastatina para prevenção secundária (5). O papel dos biomarcadores CVs na tomada de decisão terapêutica com a ezetimiba, se houver, ainda é desconhecido. Neste estudo de biomarcadores com análise aninhada pré-especificada, parte do IMPROVE-IT, testamos se biomarcadores CVs estabelecidos, medidos na fase estável após a SCA, identificariam pacientes com risco aumentado de eventos CVs recorrentes e que poderiam obter maior redução absoluta de risco (RAR) com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas. De forma individual, os biomarcadores examinados demonstraram ser úteis na identificação de pacientes de alto risco pós-SCA e representam três eixos biopatológicos: a troponina T de alta sensibilidade (TnTas) é um biomarcador para

lesão no miocárdio, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) reflete o estresse do miocárdio, e a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) e o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) são marcadores de inflamação. Além disso, o GDF-15, integrante do fator de transformação do crescimento-beta, é fortemente induzido em cardiomiócitos em resposta à isquemia-reperfusão e ao alongamento mecânico, bem como expresso pelas células inflamatórias envolvidas na aterotrombose (6).

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. O desenho e os resultados principais do estudo IMPROVE-IT foram publicados anteriormente (2, 7). Em resumo, o IMPROVE-IT foi um estudo multinacional, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado que envolveu 18.144 pacientes estabilizados pós-SCA. Os pacientes foram designados aleatoriamente, em uma proporção de 1:1, para o grupo de ezetimiba (10 mg diárias) ou para o grupo de placebo e sinvastatina (40 mg diárias) e acompanhados por uma mediana de 6 anos. Os pacientes com pelo menos 50 anos de idade eram elegíveis para inclusão caso tivessem sido hospitalizados em até 10 dias (mediana de 4 dias) após a inscrição por motivo de SCA, incluindo infarto do miocárdio (IM) com supradesnivelamento do segmento ST, IM sem supradesnivelamento do segmento ST ou alto risco de angina instável. Os pacientes deveriam apresentar um nível de LDL-C de 50 a 100 mg/dL se estivessem recebendo terapia hipolipemiante ou um nível de 50 a 125 mg/dL caso não estivessem recebendo terapia hipolipemiante antes da internação por SCA. Os critérios de exclusão foram terapia em andamento com ezetimiba ou estatina com potência superior a 40 mg de sinvastatina antes da apresentação, instabilidade hemodinâmica persistente dentro de 10 dias após a apresentação, depuração de

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- AVC** = acidente vascular cerebral
- CIE** = cardiopatia isquêmica estável
- CV** = cardiovascular
- DRA** = diferença de risco absoluto
- GDF** = fator de diferenciação de crescimento (*growth differentiation factor*)
- IC** = intervalo de confiança
- IM** = infarto do miocárdio
- LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein cholesterol*)
- NNT** = número necessário para tratar
- NT-proBNP** = fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (*N-terminal pro-B type natriuretic peptide*)
- PCRas** = proteína C reativa de alta sensibilidade
- RAR** = redução absoluta de risco
- SCA** = síndrome coronariana aguda
- TnTas** = troponina T de alta sensibilidade

do Grupo de Estudos TIMI, que recebeu apoio institucional, por meio do Brigham and Women's Hospital, de: Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Critical Diagnostics, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research and Development, The Medicines Company, MedImmune, Novartis, Pfizer, Poxel, Roche Diagnostics e Takeda; além disso, ela recebeu honorários da Amgen. Dr. Blazing atuou como membro do Conselho Consultivo para a Merck; e recebeu honorários de consultoria de AstraZeneca e Novartis. Dr. Califf foi comissário de Produtos Médicos e Tabaco da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017 e foi vice-comissário de Produtos Médicos e Tabaco da FDA de fevereiro de 2015 a janeiro de 2016; é consultor sênior de ciências da Verily; atua no conselho corporativo da Cytokinetics e como presidente de Conselho de Administração da People-Centered Research Foundation; recebeu honorários de consultoria de Amgen, Biogen, Merck, Genentech, Eli Lilly e Boehringer Ingelheim; e, atualmente, é consultor sênior de ciências da Verily Life Sciences (Alphabet). Dr. Cannon recebeu subsídios para pesquisa de Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen e Merck; e recebeu honorários de consultoria de Aegerion, Alnylam, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Corvidia, Eisai, Innovent, Janssen, Kowa, Merck, Pfizer, Regeneron e Sanofi. Dr. Braunwald recebeu subsídios para pesquisa de Savara, AstraZeneca, Duke University, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Merck, The Medicines Company e Novartis; recebeu honorários de consultoria de Theravance, Cardurion, Sanofi, Verve e MyoKardia; ministrou palestras não remuneradas e atuou como consultor não remunerado para The Medicines Company, Merck e Novartis; além disso, recebeu honorários da Medscape por palestras ministradas. Dr. Morrow recebeu apoio institucional de Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, BRAHMS, Eisai Co., GlaxoSmithKline, The Medicines Company, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche Diagnostics e Takeda Pharmaceutical Co.; recebeu honorários de consultoria de Abbott Laboratories, Aralez Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bayer, Merck & Co., Peloton, Pfizer, Roche Diagnostics e Verseeon Corp.

Manuscrito recebido em 23 de abril de 2019; manuscrito revisado recebido em 3 de junho de 2019, aceito em 13 de junho de 2019.

creatinina <30 mL/min ou intenção de realizar cirurgia de revascularização do miocárdio para SCA. O subestudo de biomarcadores incluiu todos os pacientes que forneceram consentimento nos centros participantes.

Esta análise pré-especificada relata achados sobre biomarcadores medidos em amostras colhidas 1 mês após a randomização. Os pacientes foram incluídos se não tivessem sofrido eventos CVs recorrentes em 1 mês após a randomização e se apresentassem as medidas dos quatro biomarcadores (TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas). O ensaio clínico foi aprovado pelo conselho de revisão institucional e pelo comitê de ética de todos os centros participantes. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo, inclusive para a realização da análise de biomarcadores.

ANÁLISE DE BIOMARCADORES. O soro e o plasma foram isolados e mantidos a uma temperatura de -20°C ou menos no local do estudo. Amostras congeladas foram enviadas ao laboratório de ensaios clínicos do projeto *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) em Boston (EUA), onde elas foram armazenadas a -80°C ou menos. Todas as análises foram realizadas na primeira amostra descongelada por uma equipe do laboratório cegada para alocação de tratamento, níveis lipídicos e desfechos clínicos. Os níveis plasmáticos da TnTas foram medidos através de um imunensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics, Indianápolis, Indiana, EUA), com um limite inferior de detecção de 5 ng/L e um limite de referência superior estabelecido pelo percentil 99 de 14 ng/L, com um coeficiente de variação de 2,2% e 1,8% em 29 ng/L e 2.181 ng/L, respectivamente. Os níveis de NT-proBNP foram medidos por um imunensaio por eletroquimioluminescência (pro-BNP II; Roche Diagnostics) com um intervalo analítico de 5 a 35.000 pg/mL e um coeficiente de variação de 2,7% e 2,2% em 136 pg/mL e 4.817 pg/mL, respectivamente. O GDF-15 foi medido através de um imunensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics) com um limite inferior de detecção de 10 pg/mL e um coeficiente de variação de 3% e 2,3% em 1.374 pg/mL e 7.077 pg/mL, respectivamente. Já a PCRas foi medida por um método imunoturbidimétrico aprimorado (Roche Diagnostics), com limite inferior de detecção de 0,15 mg/L. Os coeficientes de variação observados em 3,8 mg/dL e 10,4 mg/dL foram de 3% e 2,3% respectivamente. Em 1 mês após a randomização, TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas estavam disponíveis em 7.195 pacientes incluídos no subestudo de biomarcadores.

DESFECHOS. O desfecho primário do estudo foi um composto de morte CV, um evento coronariano importante (IM não fatal, angina instável que requer hospitalização ou revascularização coronariana que ocorra ao menos 30 dias após a randomização) ou um acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. O desfecho primário

pré-especificado para o subestudo de biomarcadores foi um composto de morte CV, IM ou AVC. Outros desfechos de interesse foram o composto de morte CV ou insuficiência cardíaca, morte CV ou IM e esses elementos individualmente. Um comitê de eventos clínicos cegado para a randomização de tratamento e os valores de biomarcadores adjudicou os desfechos de morte CV, IM e AVC de acordo com definições pré-especificadas descritas anteriormente (2, 7). O desfecho de hospitalização por insuficiência cardíaca foi determinado pelo investigador com base nas informações relatadas nas fichas clínicas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são expressas como medianas com intervalos interquartis, e as variáveis categóricas como números e porcentagens. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste de soma de postos de Wilcoxon, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a relação entre os biomarcadores. As taxas de eventos são apresentadas como estimativas de 7 anos do método de Kaplan-Meier.

A associação entre os biomarcadores individuais e os desfechos clínicos foi analisada pela estratificação dos valores dos biomarcadores em quartis e em escala contínua com transformação logarítmica. A associação de biomarcadores e desfechos clínicos foi analisada de forma multivariável através de modelos de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariável ajustada para fatores de risco clínicos incluídas no escore de risco para prevenção secundária do projeto TIMI foram: idade, diabetes melito, hipertensão, tabagismo corrente, histórico de AVC, doença arterial periférica, cirurgia prévia de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca e disfunção renal (definida por uma taxa de filtração glomerular estimada de $<60\text{ mL/min/1,73 m}^2$) (5). A precisão prognóstica dos biomarcadores foi avaliada pela área sob as curvas características de operação do receptor (estatística C), usando metodologia descrita anteriormente (8).

Cada paciente foi avaliado de acordo com os pontos de corte dos biomarcadores que tenham apresentado significância prognóstica em outras populações anteriormente (6, 9-11): TnTas $\geq 14\text{ ng/L}$, NT-proBNP $\geq 450\text{ pg/mL}$, GDF-15 $\geq 1.800\text{ pg/mL}$ e PCRas $\geq 2\text{ mg/L}$. Os pacientes receberam um ponto para cada biomarcador acima do seu respectivo ponto de corte, e uma escala de risco de biomarcadores foi criada adicionando o número de pontos. Os pacientes foram estratificados, de acordo com suas escalas de risco, nas seguintes categorias: risco baixo (escore 0), risco intermediário (escore 1 a 2) e risco alto (escore 3 a 4).

A associação entre as categorias de risco baseadas em biomarcadores e os desfechos clínicos foi analisada de forma multivariável pelos modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados para as variáveis clínicas mencionadas acima. Todas as análises de eficácia de ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina foram realizadas com base na intenção de tratar. As *hazard ratios* e os intervalos de confiança (ICs) de 95% para a comparação de ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina foram analisados através de um modelo de riscos proporcionais de Cox, com braço de tratamento randomizado e fatores de estratificação como covariáveis. Testamos a modificação do efeito na eficácia da ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, incluindo um termo de interação das categorias de risco de tratamento por biomarcador. Como a diretriz de 2018 sobre manejo de colesterol no sangue não recomenda intensificação da terapia hipolipemiante em pacientes com LDL-C <70 mg/L (12), realizamos uma análise de sensibilidade exploratória restrita a pacientes com LDL-C basal <70 mg/dL, entre os quais a adição de ezetimiba à terapia com estatinas pode apresentar menos benefícios. A premissa de riscos proporcionais do modelo de Cox foi avaliada para o desfecho primário através da análise de resíduos de Schoenfeld e não foi violada. Os valores de *p* para as análises de tempo decorrido até o evento foram calculados pelo teste de *log-rank*. A diferença de risco absoluto (DRA) e o IC95%, foram calculados a fim de estimar a RAR para a comparação entre ezetimiba/sinvastatina e placebo/sinvastatina nas três categorias de risco dos biomarcadores. A significância estatística de todas as análises foi avaliada por meio de um nível alfa bilateral de 0,05 sem ajuste para comparações múltiplas. Todas as análises estatísticas foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

RESULTADOS

NÍVEIS DOS BIOMARCADORES E DESFECHOS. As características basais dos pacientes no primeiro mês do subestudo (N = 7.195) foram similares às dos participantes do IMPROVE-IT (Tabela On-line 1). Em 1 mês após a randomização, a concentração mediana de TnTas nos participantes do subestudo foi de 11,1 ng /L (percentis 25 a 75: 7,4 a 17,6), sendo que 98,4% dos pacientes apresentaram valores acima do limite de detecção (≥ 3 ng/L) e 36,1% ≥ 14 ng /L (nível de significância prognóstica previamente identificado). A concentração mediana de NT-proBNP, GDF-15 e PCRas foi de 263 pg/mL (112 a 613 pg/mL), 1.229 pg/mL (877 a 1.837 pg/ml) e 1,7 mg/L (0,8 a 3,9 mg/L), respectivamente. Houve correlações positivas estatisticamente significativas entre

os quatro biomarcadores ($r = 0,11$ a $0,58$; $p < 0,001$ para cada) (Tabela On-line 2). Houve uma associação graduada entre os níveis crescentes de cada biomarcador e o risco subsequente de morte CV, IM ou AVC (Figura 1); morte CV ou insuficiência cardíaca; morte CV ou IM; e somente IM (*p* de tendência $< 0,001$ para cada). Após o ajuste multivariável, os pacientes no quartil mais alto de cada biomarcador estavam com risco aumentado de sofrerem eventos CVs em comparação aos pacientes no quartil mais baixo, com um risco aproximadamente cinco vezes maior de morte CV ou insuficiência cardíaca associado aos valores elevados de cada biomarcador (Tabela On-line 1, Figura 2). Os resultados da PCRas foram relatados anteriormente e estavam consistentes nesta coorte de múltiplos marcadores (13).

DISCRIMINAÇÃO E RECLASSIFICAÇÃO. A adição de biomarcadores individuais a um modelo clínico de análise multivariável resultou em uma melhora modesta, mas estatisticamente significativa, nas medidas de discriminação (estatística C e melhor discriminação integrada) e melhor reclassificação líquida na coorte de pacientes examinados nesta análise (Tabela On-line 5). A adição dos quatro biomarcadores ao modelo (5) aumentou a estatística C para morte CV, IM ou AVC de 0,65 (IC95%: 0,64 a 0,67) para 0,68 (IC95%: 0,67 a 0,70).

CATEGORIAS DE RISCO BASEADAS EM BIOMARCADORES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS. Dependendo do número de biomarcadores acima dos pontos de corte, um escore de risco baseado em biomarcadores variando de 0 a 4 foi criado para categorizar os pacientes em grupos de risco baixo, intermediário e alto. Os pacientes da categoria de risco alto (escore 3 a 4) eram mais velhos e mais propensos a ter diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, IM prévio, AVC prévio, doença renal crônica e IM em comparação com angina instável na apresentação inicial (Tabela 1). As taxas de uso de terapias baseadas em evidências para prevenção secundária, incluindo aspirina, tienopiridina e betabloqueadores, foram altas (>85% para todos) em todas as categorias de risco no momento da randomização.

BENEFÍCIO CLÍNICO DA EZETIMIBA CONFORME A CATEGORIA DE RISCO BASEADA EM BIOMARCADORES. Não houve heterogeneidade estatisticamente significativa no efeito relativo da ezetimiba sobre morte CV, IM ou AVC nas três categorias de risco (*p* da interação = 0,11). No entanto, percebeu-se um gradiente de benefício absoluto crescente. Entre os pacientes da categoria de risco alto, a adição de ezetimiba à sinvastatina resultou em uma RAR de 7,3% (DRA de -7,3%; IC95%: -13,8 a -0,8) no desfecho composto de morte CV, IM ou AVC, o que significou 14 pacientes

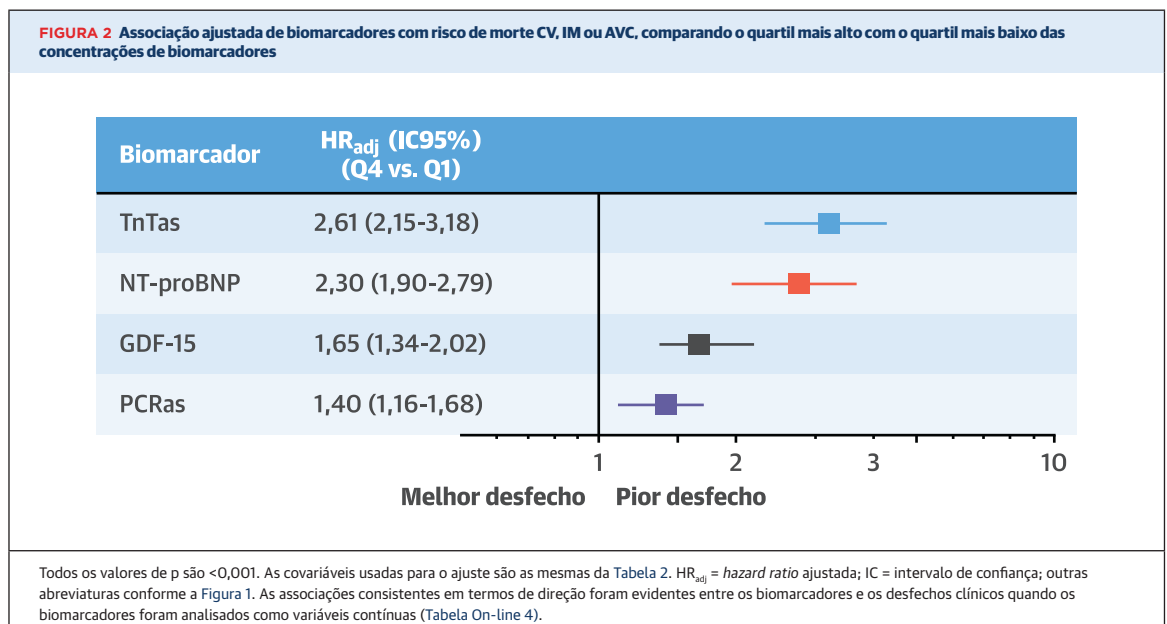
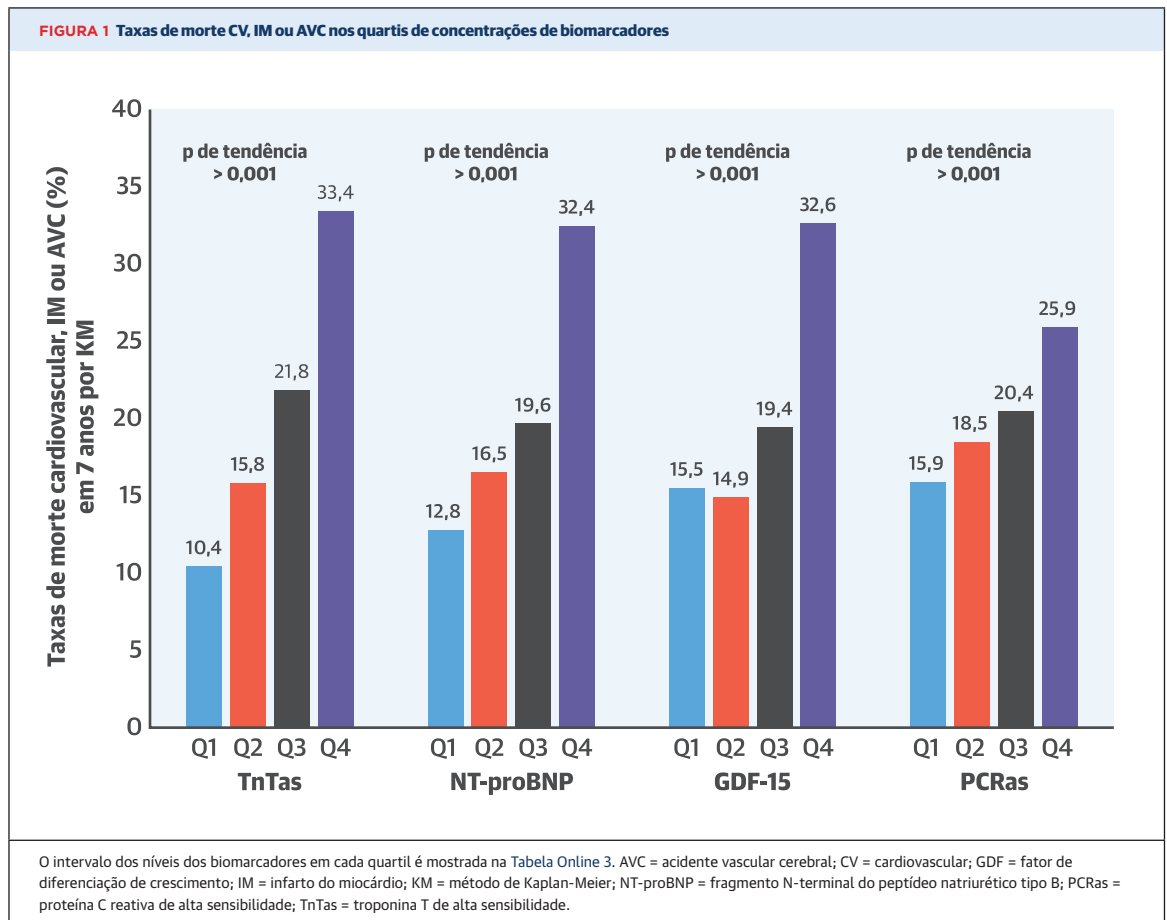


TABELA 1 Características dos pacientes estratificadas de acordo com as categorias de risco baseadas nos biomarcadores

	Total (n = 7.195)	Baixo (escore 0) (n = 1.916; 27%)	Intermediário (escore 1-2) (n = 3.842; 53%)	Alto (escore 3-4) (n = 1.437; 20%)
Características demográficas				
Idade, anos	63,8 (57,4-71,3)	60,4 (55,1-66,5)	63,5 (57,3-70,6)	71,2 (63,2-77,9)
Sexo feminino	1.780 (24,7)	400 (20,9)	1.016 (26,4)	364 (25,3)
Caucasiano	5.925 (82,3)	1.604 (83,7)	3.171 (82,5)	1.150 (80,0)
IMC, kg/m ²	27,6 (24,8-31,0)	27,0 (24,7-30,0)	27,8 (25,1-31,4)	27,5 (24,5-31,0)
Características clínicas				
Diabetes	2.119 (29,5)	350 (18,3)	1.145 (29,8)	624 (43,4)
Hipertensão	4.690 (65,2)	1.066 (55,6)	2.543 (66,2)	1.081 (75,2)
Tabagismo corrente	2.080 (28,9)	520 (27,1)	1.198 (31,2)	362 (25,2)
Histórico CV (antes da SCA inicial)				
Insuficiência cardíaca	354 (4,9)	36 (1,9)	164 (4,3)	154 (10,7)
Doença arterial periférica	435 (6,0)	54 (2,8)	211 (5,5)	170 (11,8)
IM prévio	1.741 (24,2)	408 (21,3)	891 (23,2)	442 (30,8)
ICP prévia	1.626 (22,6)	430 (22,4)	847 (22,1)	349 (24,3)
CRM prévia	734 (10,2)	141 (7,4)	344 (9,0)	249 (17,3)
AVC prévio	281 (3,9)	45 (2,3)	141 (3,7)	95 (6,6)
No evento da SCA inicial				
Tipo de evento				
IM com supradesnivelamento do segmento ST	681 (9,5)	146 (7,6)	392 (10,2)	143 (10,0)
IM sem supradesnivelamento do segmento ST	4.226 (58,8)	1.066 (55,7)	2.235 (58,2)	925 (64,4)
Angina instável	2.286 (31,8)	703 (36,7)	1.214 (31,6)	369 (25,7)
ICP pré-randomização	4.643 (64,5)	1.274 (66,5)	2.527 (65,8)	842 (58,7)
Na randomização				
Tempo entre SCA e randomização, dias	5,0 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-8,0)
Medicamentos				
Aspirina	6.988 (97,1)	1.877 (98,0)	3.736 (97,3)	1.375 (95,7)
Tienopiridinas	6.243 (86,8)	1.678 (87,6)	3.342 (87,0)	1.223 (85,1)
Betabloqueadores	6.210 (86,3)	1.645 (85,9)	3.310 (86,2)	1.255 (87,3)
Inibidor de ECA ou BRA	5.446 (75,7)	1.346 (70,3)	2.957 (77,0)	1.143 (79,5)
Resultados laboratoriais				
TFGe, mL/min/1,73 m ²	73,9 (63,5-83,9)	78,9 (69,4-89,1)	74,4 (64,7-86,2)	63,7 (52,6-77,1)

Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n (%). p de tendência <0,05 para todas as variáveis para comparação das categorias de risco baseadas em biomarcadores, exceto para taxa de histórico de ICP prévia, uso de agente hipolipemiante ou estatina antes da SCA inicial e uso de tienopiridina e betabloqueador na randomização, para os quais o valor do p de tendência foi >0,05.
BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; CV = cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; SCA = síndrome coronariana aguda; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada pela equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease*/Modificação de dieta na doença renal.
Houve uma associação graduada significativa entre o crescimento do escore de risco baseado em biomarcadores e o risco de eventos cardiovasculares subsequentes (Tabela 2, Figura 3).

[IC95% para o número necessário para tratar (NNT): 7 a 125] necessários para tratar por mais de 7 anos para evitar um evento (Figura 4, Ilustração Central). Entre os pacientes na categoria de risco intermediário, a ezetimiba/sinvastatina resultou em uma RAR de 4,4% (DRA de -4,4%; IC95%: -9,7% a 0,8%), representando um NNT estimado de 23. Por outro lado, os pacientes da categoria de risco baixo não apresentaram redução de risco aparente (DRA de 3%; IC95%: -1,6% a 7,7%). Entre os pacientes com LDL-C basal <70 mg/dL que, de acordo com as diretrizes de prática clínica de 2018, não devem intensificar a terapia hipolipemiante (12), as RARs de morte CV, IM ou AVC com ezetimiba nas categorias de risco alto, intermediário e baixo foram de 7,6%, 3,3% e <0%, respectivamente (Figura 5).

A tendência de RARs mais altas para o desfecho composto de morte CV, IM ou AVC em pacientes de risco alto foi motivada, principalmente, por reduções no IM. A adição de ezetimiba à sinvastatina resultou em uma RAR de 5,6% no IM, o que significou um NNT de 18 ao longo de 7 anos; por outro lado, houve uma DRA de 1,3% (IC95%: -3% a 5,7%) para IM em pacientes de risco baixo.

DISCUSSÃO

Nesta análise, constatamos que, em uma população grande e bem caracterizada de pacientes estabilizados pós-SCA, biomarcadores CVs identificaram pacientes com risco aumentado de morte CV, IM ou AVC que ten-

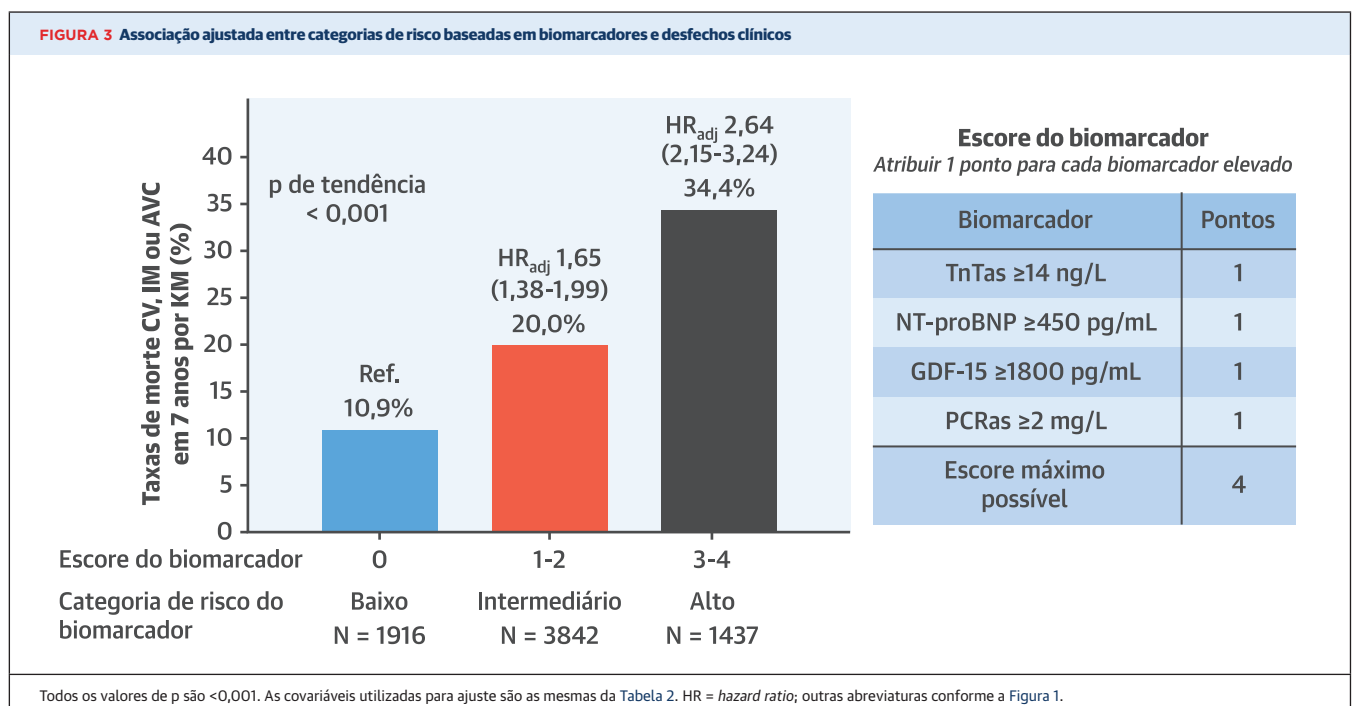
TABELA 2 Associação ajustada entre categorias de risco baseadas em biomarcadores e desfechos clínicos

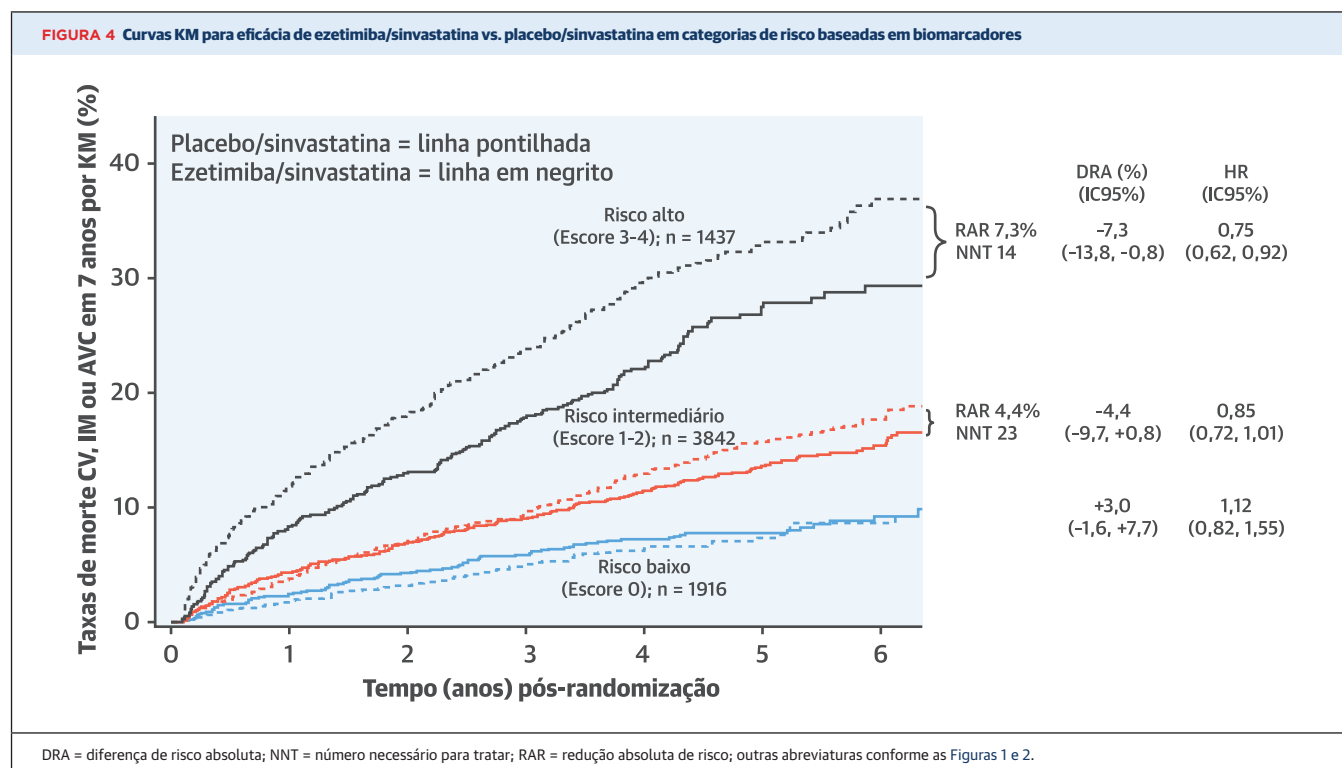
Desfecho	Categoria de risco do biomarcador	Taxas em 7 anos por KM (%)	HR _{adj} (IC95%)	Valor de p (intermediário vs. baixo ou alto vs. baixo)	Valor de p (tendência)
Morte CV/IM/AVC	Baixo (escore 0) n = 1.916	10,9	Referência		
	Intermediário (escore 1-2) n = 3.842	20,0	1,65 (1,38-1,99)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4) n = 1.437	34,4	2,64 (2,15-3,24)	<0,0001	<0,001
Morte CV/IC	Baixo (escore 0)	2,1	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	8,0	3,49 (2,28-5,34)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4)	25,4	9,47 (6,14-14,61)	<0,0001	<0,001
Morte CV/IM	Baixo (escore 0)	9,6	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	17,1	1,65 (1,35-2,01)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4)	31,2	2,76 (2,21-3,44)	<0,0001	<0,001
IM	Baixo (escore 0)	8,4	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	13,5	1,49 (1,20-1,84)	0,0003	
	Alto (escore 3-4)	19,6	1,91 (1,48-2,45)	<0,0001	<0,001

As covariáveis utilizadas para o ajuste foram: idade, diabetes melito, hipertensão, doença arterial periférica, AVC prévio, CRM prévia, histórico de IC, tabagismo corrente e disfunção renal (definida por uma taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min/1,73 m², utilizando a equação do *Modification of Diet in Renal Disease*). IC = insuficiência cardíaca; KM = Kaplan-Meier; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

diam a apresentar uma redução absoluta maior com a adição de ezetimiba à terapia com sinvastatina. Entre os pacientes de maior risco, com base na análise dos biomarcadores (20%), a RAR foi de >7%, com NNT resultante de 14 durante o estudo (*Ilustração Central*). Esses achados do único grande estudo de desfechos CVs com ezetimiba podem ser de interesse para atingir a meta de prevenção secundária personalizada com ezetimiba em pacientes pós-SCA.

ESTRATÉGIAS DE BIOMARCADORES EM PACIENTES PÓS-SCA. Neste estudo, analisamos uma estratégia com quatro biomarcadores, refletindo três mecanismos fisiopatológicos diferentes. Estes incluem lesão do miocárdio (TnTas), estresse ou remodelação do miocárdio (NT-proBNP e GDF-15) e inflamação (PCRas e GDF-15), e podem ser usados para prognóstico e tomada de decisão terapêutica para prevenção secundária com ezetimiba. Apesar de excluir pacientes que sofreram eventos CVs



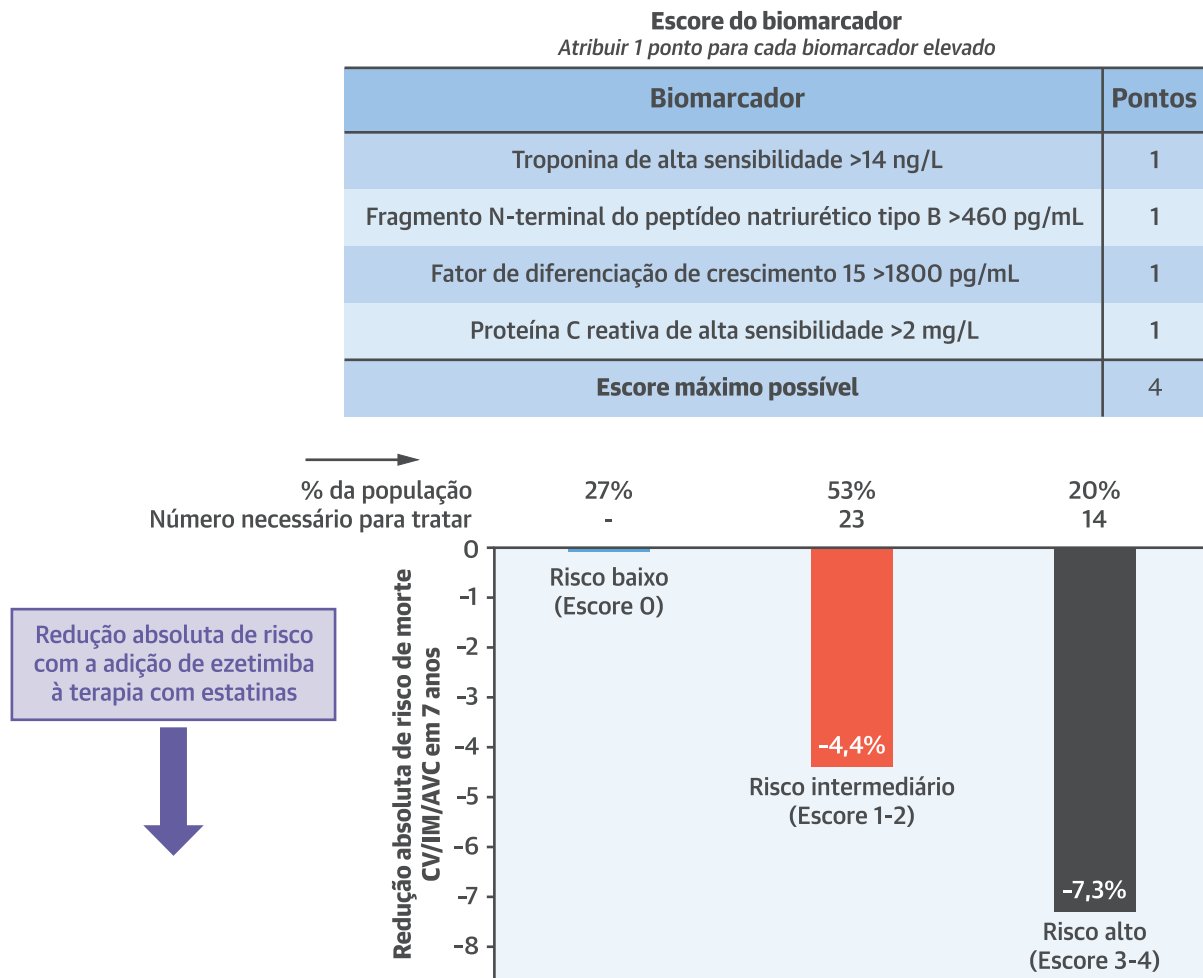


no período de 30 dias antes da medição dos biomarcadores, uma proporção considerável de pacientes (26% a 46%) deste estudo apresentou níveis de TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas acima de pontos de corte que demonstraram ter significância prognóstica adversa anteriormente. O desenvolvimento de ensaios de alta sensibilidade tornou possível medir concentrações muito baixas de troponina cardíaca, abaixo do limite de detecção de ensaios convencionais. Com ensaios de alta sensibilidade, a troponina cardíaca é detectável na maioria dos pacientes com CIE fora do cenário de uma síndrome isquêmica aguda (10, 14). Em concordância com estudos anteriores do nosso grupo e de outros, envolvendo pacientes com CIE (14-16), a maioria dos pacientes (98.4%) deste estudo apresentaram TnTas detectável. Mais de um terço dos pacientes (36,2%) apresentaram valores de TnTas mais altos que o percentil 99 do limite de referência superior (≥ 14 ng/L). Em concordância com nossos achados anteriores e com os de outros pesquisadores (14-16), a TnTas, medida em pacientes estáveis com cardiopatia isquêmica estabelecida, identificou uma coorte de pacientes com aumento de riscos subsequentes de eventos CVs. Diversos mecanismos podem contribuir para a elevação da troponina nesses pacientes, incluindo a isquemia silenciosa por complicação residual da doença arterial coronariana epicárdica significativa, causando lesão miocárdica

repetitiva, e a lesão miocárdica crônica por doença microvascular, ou aumento do estresse de parede devido a doença cardíaca estrutural (17, 18). Em concordância com estudos anteriores sobre pacientes com CIE, NT-proBNP (19) e GDF-15 (6) também foram fortemente associados ao risco futuro de eventos CVs, incluindo a insuficiência cardíaca. A medição simultânea de todos os quatro biomarcadores identificou subgrupos de alto e de baixo risco para recorrência de eventos CVs.

BIOMARCADORES E TOMADA DE DECISÃO TERAPÊUTICA COM EZETIMIBA.

É importante ressaltar que agora é possível estender tal estratificação de risco baseada em biomarcadores cardiovasculares ao tratamento de pacientes com CIE. Nesta análise, uma abordagem com múltiplos marcadores identificou maior benefício absoluto com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes de alto risco pós-SCA, incluindo aqueles com LDL-C basal < 70 mg/dL. Além disso, as curvas de Kaplan-Meier (Figura 4) sugerem que pacientes de risco aumentado tiveram benefícios com ezetimiba mais precocemente em comparação aos pacientes de riscos intermediário e baixo, com divergência das curvas dentro de alguns meses de randomização. Além disso, o padrão de benefício absoluto em pacientes de maior risco em comparação aos de menor risco foi consistente mesmo em pacientes com LDL-C

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Redução absoluta de risco e número necessário para tratar com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas nas categorias de risco baseadas em biomarcadores

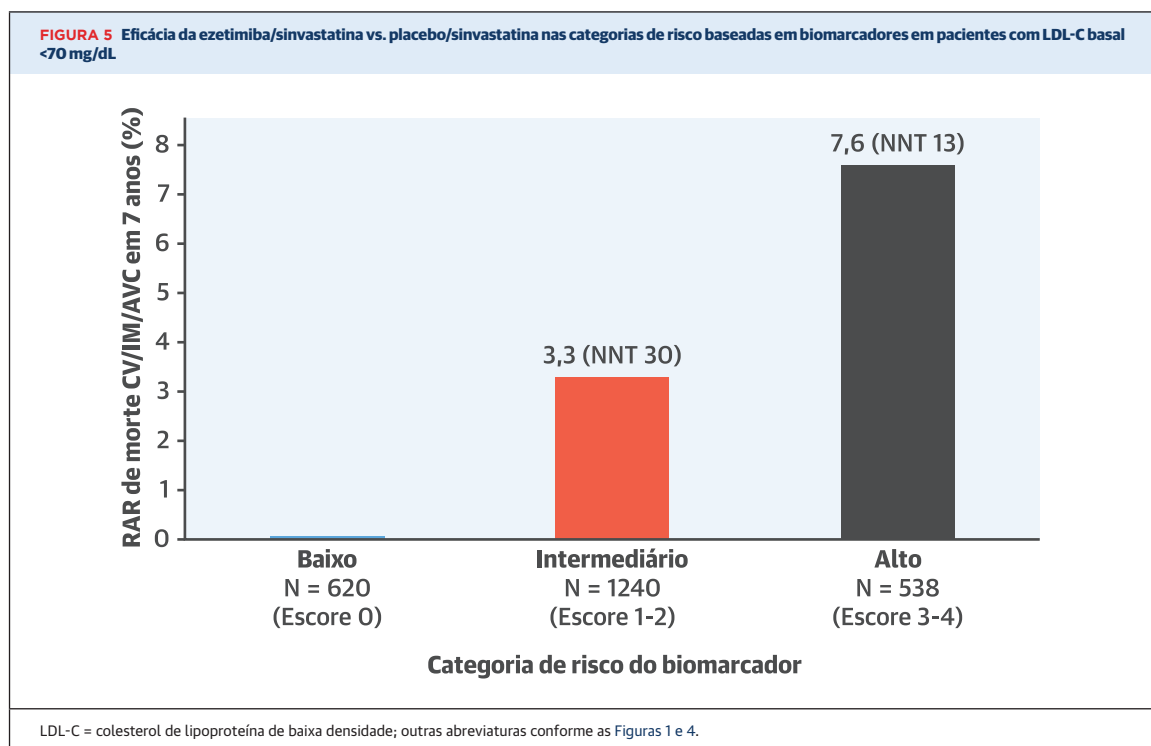
Qamar, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1057-68.

Uma abordagem com múltiplos biomarcadores cardíacos identificou pacientes com risco aumentado que obtiveram um benefício correspondente alto com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas. A tomada de decisão terapêutica com biomarcadores oferece o potencial para personalizar a terapia de prevenção secundária em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. IM = infarto do miocárdio

basal <70 mg/dL (Figura 5); assim, inclui pacientes para quem a intensificação do uso de hipolipemiantes além da estatina de alta intensidade pode não ser realizada de acordo com as recentes diretrizes de prática clínica (12). A observação de um benefício da maior intensificação da terapia hipolipemiante em pacientes de alto risco com LDL-C <70 mg/dL é coerente com um trabalho prévio sobre evolocumabe (20).

Estudos anteriores demonstraram que a TnTas identifica pacientes com histórico de IM ou angina instável que obtêm maiores RARs com a terapia com estatinas (13, 16). Entre os pacientes estáveis com SCA prévia,

mostramos anteriormente que aqueles com altos níveis de TnTas tendem a obter maiores reduções absolutas na recorrência de eventos CVs com a terapia com estatinas de alta intensidade em comparação com a de intensidade moderada (21). Além da TnTas, estudamos outros três biomarcadores na presente análise, já que o risco residual em pacientes com CIE pode ser motivado por processos biopatológicos multifatoriais (isquemia, estresse hemodinâmico ou inflamação). Constatamos que uma abordagem com múltiplos biomarcadores, cada uma representando uma dessas vias, aprimorou a avaliação de risco para além dos fatores clínicos (5). Com o de-



envolvimento dos inibidores de PCSK9 (evolcumabe e alirocumabe), agora é possível escolher entre diversas opções de terapias eficazes para redução do LDL-C (por exemplo, estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 ou alguma combinação desses agentes). Como a ezetimiba é genérica, a adição dela à terapia com estatina oferece uma abordagem econômica para redução do LDL-C. Todavia, diversos fatores precisam ser considerados antes de adicionar terapias de redução de LDL-C, incluindo o risco de eventos CVs do paciente, as preferências quanto ao uso de farmacoterapia adicional, o potencial de impacto na adesão e a relação custo-efetividade. Já que os pacientes com CIE diferem em relação ao tamanho do benefício clínico absoluto obtido com as terapias de redução de LDL-C, a consideração do benefício absoluto de uma terapia específica pode orientar a discussão com os pacientes e auxiliar a tomada de decisão terapêutica. Portanto, este estudo tem implicações potenciais para o avanço da tomada de decisão terapêutica, especificamente com a ezetimiba e possivelmente com outras estratégias hipolipemiantes. Em primeiro lugar, neste estudo, a abordagem baseada em biomarcadores identificou um subgrupo de pacientes que tiveram maior benefício clínico absoluto com a ezetimiba (NNT = apenas 14). Desse modo, a adição de ezetimiba à terapia com estatinas pode ser fortemente incentivada nessa população de risco aumentado identificada pelos

biomarcadores. Segundo, os biomarcadores também identificaram pacientes de baixo risco que não parecem obter vantagem com a terapia hipolipemiante intensiva; assim, o uso de ezetimiba nessa população deve ser decidido caso a caso. Terceiro, levantamos a hipótese de que uma abordagem baseada em biomarcadores também pode ser útil na combinação de terapia de redução do LDL-C com outras terapias comprovadas, como os inibidores de PCSK9, que são subutilizados devido aos custos altos, ao identificar subgrupos de alto risco nos quais tais agentes possam ser custo-efetivos. No entanto, nossa abordagem precisa ser testada em coortes de pacientes que recebam inibidores de PCSK9. Portanto, nossos achados são aplicáveis apenas aos pacientes que recebem ezetimiba e, com base neste estudo apenas, não podem ser generalizados para pacientes tratados com inibidores de PCSK9. Por fim, todos os biomarcadores estudados nesta análise (exceto o GDF-15 nos EUA) estão disponíveis para uso clínico e podem ser utilizados para a estratificação de risco, oferecendo uma abordagem simples e pragmática para personalizar a terapia hipolipemiante para prevenção secundária.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Este estudo é limitado, visto que representa uma análise secundária de um grande ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes que atendem a critérios de elegibilidade específicos; assim,

como na maioria dos ensaios clínicos randomizados, nossos achados podem não ser generalizados para outras populações. Ademais, não coletamos dados angiográficos ou de imagem referentes à gravidade da doença arterial coronariana, o que também forneceria uma estimativa do benefício clínico da ezetimiba. Constatamos também uma relação consistente entre os biomarcadores e os desfechos CVs, independentemente de os biomarcadores terem sido analisados como variável contínua ou categórica (quartis). Embora exista uma potencial perda de informação, a dicotomização para definir categorias de risco baseadas em biomarcadores oferece uma ferramenta simples que pode ser facilmente utilizada por profissionais de saúde na prática rotineira. Ainda, embora um gradiente de benefício absoluto crescente tenha sido observado nos três grupos de risco baseado em biomarcadores, o teste estatístico para heterogeneidade no efeito relativo da ezetimiba nas três categorias de risco não foi significativo. Por fim, como indicado anteriormente, os resultados deste estudo referem-se à terapia com ezetimiba e podem não ser generalizáveis para outras abordagens de redução do LDL-C, como a inibição de PCSK9.

CONCLUSÕES

Em um grande ensaio clínico randomizado com pacientes estáveis pós-SCA, uma abordagem com múltiplos biomarcadores cardíacos estabelecidos identificou

pacientes de risco aumentado que obtiveram altos benefícios correspondentes com a adição de ezetimiba à terapia com sinvastatina. A tomada de decisão terapêutica com biomarcadores oferece o potencial para personalizar a terapia de prevenção secundária em pacientes com CIE.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. David A. Morrow, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Hale Building for Transformative Medicine, 60 Fenwood Avenue, 7th Floor, Boston, Massachusetts, 02115, USA. E-mail: dmorrow@bwh.harvard.edu. Twitter: @timistudygroup, @AqamarMD, @rgiugliano, @califf001.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Os biomarcadores podem identificar pacientes de risco aumentado que obtêm maior benefício clínico com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas para prevenção secundária de eventos isquêmicos pós-SCA.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem investigar o papel dos biomarcadores a fim de orientar a seleção de pacientes para tratamento com outros medicamentos usados na redução do LDL-C, como os inibidores da PCSK9.

REFERÊNCIAS

- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911-21.
- Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT/TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:203-10.
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-20.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:989-98.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33.
- Eisen A, Bonaca MP, Jarolim P, et al. High-sensitivity troponin I in stable patients with atherosclerotic disease in the TRA 2-P - TIMI 50 trial. *Clin Chem* 2017;63:307-15.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-47.
- White HD, Tonkin A, Simes J, et al. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study

(Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:345-54.

17. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;108:639-43.

18. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269-75.

19. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.

20. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1385-91.

21. Bonaca MP, O'Malley RG, Jarolim P, et al.

Serial cardiac troponin measured using a high-sensitivity assay in stable patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:322-3.

PALAVRAS-CHAVE biomarcadores, medicina personalizada, prevenção secundária, CIE

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Biomarcadores-estatinas-ezetimiba no IMPROVE-IT *trial*: correlação, relação ou associação com resultados

Whady Hueb*

Aterosclerose coronariana, admitida como doença multifatorial, com potencial risco de eventos e morte prematura, é alvo de pesquisa massiva onde se inclui: etiologia, fisiopatologia, patologia e seu tratamento. Não é sem motivo que, os estudos mais visíveis, são aqueles direcionados ao tratamento e a obtenção dos seus resultados. Assim o surgimento de novos fármacos, aplicados de forma isolada ou associada, visando atenuar a virulência da doença, tem como objetivo diminuir o percentual de eventos adversos. Essa prática, tem contribuído para, por um lado, enriquecer o acervo de conhecimentos e, por outro lado, adicionar conclusões frágeis e conflitantes. Além disso, o uso de fármacos, desenvolvidos para determinadas objetivos e, aplicados para diferentes doenças, contribuem para conclusões não sustentadas. Esses dados podem ser identificados na excelente publicação de Qamar e cols. (1) usando uma sofisticada ferramenta estatística estabeleceu associação entre biomarcadores de necrose miocárdica, estatina e ezetimibe buscando prognóstico tardio de portadores de doença coronariana crônica. Essa associação faz muito sentido. Todavia, não se deve perder de vista, que a maior liberação de biomarcadores está mais relacionada com o dano miocárdico, com pior

prognóstico, do que relacionado com o uso de estatina e/ou ezetimibe.

Menção importante dos autores sobre o papel dos inibidores do receptor PCSK9 na diminuição dos eventos cardiovasculares adversos devem ser destacados. Sabe-se que esses monoclonais diminuem drasticamente o LDL-C, todavia, não interferem na ocorrência de morte (2). Por fim, há que se considerar que nesses estudos são utilizados como base de cálculo, os eventos combinados. Nesses, estão incluídos morte por qualquer causa, infarto não fatal, revascularizações adicionais, e acidente vascular encefálico. Como é de conhecimento geral, esses eventos têm o mesmo peso de cálculo. Todavia não tem, nem o mesmo peso clínico, e nem as mesmas causas.

Como exemplo, citamos as revascularizações adicionais. Essas intervenções estão relacionadas com a doença coronariana prévia. Por isso, não pode ser relacionada com os biomarcadores. Esse raciocínio também se estende ao acidente vascular encefálico. Por fim ainda que esses dados justifiquem a realização de estudo direcionado para responder uma pergunta específica esses resultados podem ser um poderoso gerador de hipóteses.

REFERÊNCIAS

1. Qamar A, Giugliano RP, Bohula EA, Park JG, Jarolim P, Murphy SA, Blazing MA, Califf RM, Cannon CP, Braunwald E, Morrow DA. Biomarkers and Clinical Cardiovascular Outcomes With Ezetimibe in the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Aug 27;74(8):1057-1068. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.038.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.