

Bruno Papelbaum, José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

C.A.R.E. – Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Rivaroxabana para trombopprofilaxia após hospitalização – MARINER

Agosto de 2018

O uso continuado de rivaroxabana na profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e multinacional. Os pacientes com risco de TEV foram randomizados para rivaroxabana ou placebo por 45 dias após a alta hospitalar. Os pacientes considerados elegíveis deveriam ter, pelo menos, 40 anos de idade, deveriam ter sido hospitalizados por um mínimo de 3 dias e por não mais de 10 dias consecutivos, e deveriam apresentar uma das seguintes condições: insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 45\%$, insuficiência respiratória aguda ou exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular encefálico isquêmico agudo ou doença infecciosa ou inflamatória aguda, incluindo doenças reumatológicas. Durante a hospitalização, os pacientes receberam trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada. A rivaroxabana foi prescrita na dose de 10 mg uma vez por dia para pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr) de, pelo menos, 50 ml/min ou de 7,5 mg uma vez por dia naqueles com ClCr entre 30 ml/min e 49 ml/min. A medicação deveria ser ingerida com ou sem alimentação, sendo o desfecho primário uma composição de qualquer TEV sintomático (trombose venosa profunda em pernas ou embolia pulmonar não fatal) ou morte relacionada ao TEV. Os desfechos secundários foram dois componentes do primário analisados separadamente (eventos sintomáticos e morte). Os pacientes foram randomizados entre junho de 2014 e janeiro de 2018. O estudo incluiu um total de 12.024 pacientes em 671 centros de 36 países. O desfecho primário ocorreu em 50 (0,83%) dos 6.007 pacientes do grupo rivaroxabana e em 66 (1,10%) dos 6.012 pacientes do grupo placebo [razão de risco (RR) 0,76, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,52-1,09; $P = 0,14$]. O desfecho de segurança (sangramento maior) ocorreu em 17 (0,28%) dos 5.982 pacientes do grupo rivaroxabana e em 9 (0,15%) dos 5.980 pacientes do grupo placebo (RR 1,88, IC 95% 0,84-4,23). Embora tenha sido observado menor número de eventos de TEV sintomáticos com rivaroxabana, não houve diferença quanto à mortalidade

relacionada à TEV. Os autores concluíram que o estudo não evidenciou benefício no uso da rivaroxabana em ambiente extra-hospitalar para prevenção de TEV sintomático ou fatal em pacientes com doenças associadas, comparativamente ao placebo.

REFERÊNCIA

Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al.; MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1118-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090.

Significado prognóstico de sangramentos menores/incômodos em pacientes anticoagulados portadores de fibrilação atrial

Abril de 2018

A revista *Circulation* publicou artigo avaliando o impacto de eventos caracterizados como sangramentos menores na população de portadores de fibrilação atrial (FA). Sangramentos menores, como hematomas, epistaxe e sangramento de hemorroidas, entre outros, são mais comuns que sangramentos maiores e graves, contudo podem influenciar decisões terapêuticas em termos de descontinuação do anticoagulante oral (ACO), especialmente em idosos. Esse artigo analisou o estudo *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation* (ORBIT-AF), assegurando a obtenção de dados em múltiplas especialidades com intervalos de acompanhamento de, aproximadamente, seis meses. Entre 2010 e 2011, 10.135 pacientes foram incluídos no estudo, totalizando 50.554 visitas durante o acompanhamento. A população final estudada foi de 6.771 pacientes (18.560 visitas) para análise de sangramentos maiores e desfechos de acidente vascular cerebral/embolia sistêmica (em 85,2% das visitas os pacientes utilizavam varfarina e em 14,8% faziam uso de não antagonistas da vitamina K). Em acompanhamento médio de 18 meses, 1.357 pacientes apresentaram sangramentos menores (20%; 14,8 por 100 sujeitos/ano). A média de idade desses pacientes foi de 76 anos (69-82 anos), similar à dos pacientes sem sangramentos menores, que foi de 75 anos (67-81 anos). Sangramentos menores foram mais prevalentes nos pacientes de raça/cor branca, com mais dislipidemia, anemia e osteoporose, e naqueles com história de doença vascular periférica, apneia do sono, tabagismo e infarto miocárdico prévio. Os escores médios de CHA₂DS₂-VAsC e ATRIA foram similares nos dois grupos. A maioria dos pacientes com sangramentos menores (63,2%) estava em uso de ACO isolado, e mais de um terço dos pacientes fazia uso de terapia única ou dupla antiagregante plaquetária em associação ao ACO. Após o sangramento menor, a terapia com ACO foi mantida em 96,4% dos pacientes, com 2,3% em terapia única associada e 1,3% em terapia dupla. Entre os 1.239 pacientes anticoagulados que apresentaram sangramentos menores (com o mesmo tipo de ACO antes e após o sangramento), 27,2% passaram a receber dose menor de ACO na visita seguinte ao evento (29,1% com varfarina e 6,1% com outros ACOs). Entre os 3.494 pacientes sem sangramentos menores e que mantiveram o mesmo tipo de ACO, 24,4% tiveram a dose reduzida entre 6 e 12 meses. Modelos de regressão não ajustados não evidenciaram associação entre sangramentos menores e risco futuro de sangramentos maiores [razão de chance (RC) 1,11; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,72-1,70; P = 0,65]. Após ajuste para escore de sangramento

ATRIA, manteve-se a não correlação em 6 meses (RC 1,04, IC 95% 0,68-1,60; P = 0,86). Em modelos não ajustados, os sangramentos menores também não foram associados a risco subsequente de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica (RC 1,31, IC 95% 0,57-3,05; P = 0,53). Os autores concluíram que os sangramentos menores foram associados a aumento dos riscos de sangramentos maiores; entretanto, os médicos devem reavaliar e controlar os fatores de risco modificáveis para sangramentos maiores nos pacientes que apresentarem sangramentos menores.

REFERÊNCIA

O'Brien EC, Holmes DN, Thomas LE, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031354.

Ablação por cateter manual versus robótica para tratamento de fibrilação atrial – *The Man and Machine Trial*

Agosto de 2017

Um artigo publicado na revista americana JACC apresenta os resultados do primeiro estudo randomizado, internacional, multicêntrico, prospectivo, controlado, de não inferioridade, avaliando o isolamento circunferencial de veias pulmonares (ICVP) por meio de navegação robótica (NR) comparativamente à ablação manual (AM), terapêutica padrão de referência de ablação por cateter. Foram comparadas as taxas de complicação e sucesso com e sem antiarrítmicos após 12 meses de acompanhamento como desfecho primário. Arritmias atriais com duração de pelo menos 30 minutos após o período de *blanking* foram escolhidas para desfecho primário, e para desfechos secundários foram escolhidos: duração do procedimento, tempo e dose de fluoroscopia, complicações relacionadas ao procedimento, e lesão térmica esofageana avaliada por endoscopia. O estudo incluiu pacientes com idade entre 30 anos e 75 anos, com fibrilação atrial (FA) paroxística ou persistente, sintomáticos e refratários à terapia farmacológica, sendo excluídos pacientes com átrio esquerdo > 50 mm. Os procedimentos foram realizados utilizando-se sistema de mapeamento tridimensional EnSite™ NavX™ ou Velocity™ (St. Jude Medical, St. Paul, Estados Unidos) e monitoramento da temperatura esofágica com sistema específico (SensiTherm™, St. Jude Medical). Os achados em endoscopia foram classificados como: sem lesão, eritema (lesão mínima com mucosa intacta), ulceração e perfuração. Como resultados, o tempo de procedimento foi significativamente maior no grupo NR, quando comparado ao grupo AM (140,9 ± 36,5 min vs. 129,3 ± 43,1 min; P = 0,026), enquanto os tempos de fluoroscopia não apresentaram diferença [23,8 min (12,8-42,7) vs. 18,5 min (12-43,2); P = 0,42]. O número de aplicações de radiofrequência (RF) foi maior no grupo NR (29,9 ± 9 vs. 24,9 ± 10,4; P < 0,001), sendo o sucesso agudo de 100% em ambos os grupos; contudo, 2 dos 131 (1,5%) pacientes foram modificados para AM em decorrência de motivos técnicos (mau funcionamento do sistema de robótica). Com relação à recorrência, não houve diferença entre os grupos após acompanhamento de 12 meses [grupo NR, n = 29 de 123 (23,6%) vs. grupo AM, 25 de 124 (20,2%); P = 0,014]. Endoscopia foi realizada em 200 (77,5%) de 258 pacientes, sendo recusada pelo restante dos pacientes. Dano esofageano foi observado em 36 (18%) de 200 pacientes (eritema/lesões mínimas, 11 no grupo NR vs. 12 no grupo AM; ulceração, 8 no grupo NR vs. 5 no grupo AM; P = 0,72). Não foi observada diferença quanto às complicações relacionadas ao procedimento [grupo NR, n = 10 (7,6%) vs. grupo AM, n = 6 (4,7%); P = 0,33], bem como na incidência de complicações maiores [grupo NR,

n = 8 (6,1%) vs. grupo AM, n = 6 (4,7%); P = 0,62]. O estudo teve como diferencial uma curva prévia de aprendizado em NR, isto é, todos os participantes haviam realizado, previamente, pelo menos 50 procedimentos com sistema robótico. Os autores concluíram, portanto, que os principais achados foram que a taxa de sucesso da ablação guiada por NR não foi inferior à AM, não houve diferença estatística nas complicações relacionadas ao procedimento em ambos os grupos, a incidência de lesões esofageanas foi comparável nos grupos analisados, e o tempo de procedimento foi maior com NR.

REFERÊNCIA

Rillig A, Schmidt B, Di Biase L, et al. Manual Versus Robotic Catheter Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The Man and Machine Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(8):875-83. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.01.024.

Algoritmos de aprendizado por máquinas predizem desfechos na terapia de ressincronização cardíaca: lições do estudo COMPANION

Janeiro de 2018

Recentemente, a revista *Circulation Arrhythmia Electrophysiology* publicou um estudo que avaliou o algoritmo Forest randomizado e sua capacidade em prever desfechos clínicos após terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Aprendizado por máquinas é uma disciplina focada na criação de algoritmos que se moldam ou reconhecem padrões ou características complexas ao longo de grande quantidade de dados, e já foram utilizados para o entendimento da genética complexa na doença arterial coronária para melhorar a predição de readmissão 30 dias após intervenção coronária percutânea e para classificar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A hipótese, portanto, foi de se produzir modelo que discriminasse mortalidade e desfecho composto de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca após implante de TRC vs. morfologia de bloqueio de ramo e duração do QRS. A hipótese foi testada com dados do estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION). O estudo incluiu uma coorte para desenvolvimento do modelo e outra para validação. Os modelos de aprendizado por máquinas foram desenvolvidos utilizando a coorte de TRC-marcapasso do COMPANION, para isolar os benefícios da TRC sem o efeito confundidor do cardiodesfibrilador, e, posteriormente, validado na coorte de TRC-marcapasso + cardiodesfibrilador. Vários algoritmos foram testados comparando o desempenho em um modelo de regressão logística multivariado, com utilização de 45 características pré-implante para qualificar os pacientes, como dados demográficos, características físicas, insuficiência cardíaca, avaliação do ventrículo esquerdo, eletrocardiograma, comorbidades, intervenções cirúrgicas cardíacas e classes medicamentosas. O modelo mais informativo testado e com melhores resultados estatísticos (área sob a curva) foi o algoritmo Forest randomizado [0,74; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,72-0,76; $P < 0,001$], uma mistura de "árvores" de decisões, ou seja, avalia dados específicos (duração de QRS, morfologia, idade, etc.) sucessivamente com valores limiares até uma porção final que identifica os melhores resultados analisados. Em relação ao desfecho composto, 129 pacientes (27%) apresentaram morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo como principais características: maiores diâmetros diastólicos finais do ventrículo esquerdo, duração curta de QRS, ser do sexo masculino, ter cardiopatia isquêmica, classe funcional IV, menores distâncias em teste de caminhada de 6 minutos, sem uso de betabloqueadores, história de doença renal e história de arritmia atrial intermitente. O desempenho do

modelo nas coortes de TRC-marcapasso e TRC-marcapasso + cardiodesfibrilador foram similares, operando com um valor de corte de 0,76 (pacientes com valores $\geq 0,76$ tinham menores chances de eventos), além de sensibilidade de 51%, valor preditivo negativo de 37% e especificidade de 77%, com valor preditivo positivo de 85%. Comparado com metodologia de predição baseada em morfologia de bloqueio de ramo e duração de QRS, os dados demonstraram que o modelo de algoritmo Forest randomizado predisse com maior precisão desfechos no estudo COMPANION, o que acarretou a reclassificação dos pacientes de um grupo com expectativa de melhores desfechos para um grupo com maior precisão dos resultados. Os autores concluíram que a utilização desses algoritmos pode melhorar a seleção de pacientes para TRC e aumentar o processo de decisão junto com os pacientes antes do implante.

REFERÊNCIA

Kalscheur MM, Kipp RT, Tattersall MC, et al. Machine Learning Algorithm Predicts Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes: Lessons From the COMPANION Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(1):e005499. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005499.

Características e desfechos precoces em pacientes submetidos a implante de cardiodesfibrilador totalmente subcutâneo vs. monocâmara

Fevereiro de 2018

A revista *Europace* publicou um estudo de coorte que avaliou pacientes submetidos a implante de cardiodesfibrilador implantável subcutâneo (CDI-S) vs. CDI monocâmara transvenoso (CDI-MT) em relação a complicações e morte. Foram avaliados os dados de registro de pacientes submetidos a implante de CDI-S, obtidos entre 22/10/2012 e 22/9/2015. De um total de 657 implantes, 91 foram de CDI-S e 566 de CDI, dos quais 182 foram submetidos a CDI-MT. A comparação final, portanto, foi realizada entre 91 pacientes vs. 182 pacientes, com desfechos analisados nos primeiros 180 dias após o implante. Os grupos foram similares em termos de raça/cor, sexo, indicação de CDI, tipo de doença cardíaca e classe de insuficiência cardíaca. Os pacientes com CDI-S apresentaram maiores níveis de creatinina ($2,3 \pm 2,5$ vs. $1,1 \pm 0,7$; $P < 0,001$) e menores níveis de hemoglobina ($12,2 \pm 1,8$ vs. $12,9 \pm 2,0$; $P = 0,008$) e tiveram maior probabilidade de se submeter a diálise crônica (20,9% vs. 5,5%; $P < 0,001$). Além disso, os pacientes com CDI-S tiveram maiores taxas de infecção prévia dos dispositivos (14,3% vs. 3,3%; $P = 0,021$) e de acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório prévios (14,3% vs. 4,4%; $P = 0,049$), quando comparados aos pacientes com CDI-MT. Foram submetidos a teste de desfibrilação 79 (86,8%) dos 91 pacientes do grupo CDI-S. Nos pacientes em que se induziu taquicardia ventricular/fibrilação ventricular (TV/FV), 69/78 (88,5%), 1 deles apresentou interrupção espontânea da arritmia, a reversão se deu com 65 J, e em 4 a reversão se deu com energia mais alta (75-80 J), tendo uma média de induções de 1 (variando de 1 a 3). No grupo CDI-MT, 46/91 (50,5%) foram submetidos a teste de desfibrilação e o término ocorreu em 39/46 (84,8%) com 25 J na primeira tentativa, e em 4 foi necessária energia mais alta (30 J). Em geral, não houve diferença nas taxas de sucesso, sendo de 88,5% no grupo CDI-S vs. 84,8% no grupo CDI-MT. Em relação aos eventos adversos, a taxa de ocorrência foi de 5,5% no grupo CDI-S vs. 7,7% no grupo CDI-MT ($P = 0,774$). Dois pacientes do grupo CDI-MT necessitaram de revisão cirúrgica do dispositivo vs. nenhum paciente do grupo CDI-S. Com relação à mortalidade, houve dois eventos em cada grupo no período de 180 dias após o implante e os eventos adversos/morte ocorreram mais nos primeiros 30 dias com CDI-S e foram distribuídos ao longo do tempo no grupo CDI-MT, embora sem diferenças significativas nos desfechos gerais ($P = 0,574$). Essa foi a maior pesquisa sobre CDI-S realizada nos Estados Unidos. Em seis meses de acompanhamento, não foram observadas diferenças significativas quanto a eventos adversos nos pacientes do grupo CDI-MT, quando

comparados aos do grupo CDI-S. As implicações clínicas seriam que o CDI-S deve ser implantado em pacientes de alto risco, e não foram observadas diferenças quanto a complicações ou morte entre os grupos CDI-S e CDI-MT, a despeito da maior gravidade dos pacientes do grupo CDI-S. Os autores concluíram que as taxas de eventos adversos com o uso de CDI-S foram semelhantes às do uso de CDI-MT, mas maiores investigações são necessárias para determinar os desfechos após acompanhamento a longo prazo.

REFERÊNCIA

Mithani AA, Kath H, Hunter K, et al. Characteristics and early clinical outcomes of patients undergoing totally subcutaneous vs. transvenous single chamber implantable cardioverter defibrillator placement. *Europace*. 2018;20(2):308-14. DOI: 10.1093/europace/eux026.