

MAURICIO DA SILVA ROCHA

**Registro de pacientes com cardiomiopatia isquêmica
e disfunção ventricular grave
REVISION**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Maurício da Silva
Registro de pacientes com cardiomiopatia
isquêmica e disfunção ventricular grave REVISION /
Maurício da Silva Rocha. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Taquicardia ventricular 2.Doença
das coronárias 3.Disfunção ventricular 4.Morte
súbita cardíaca 5.Tratamento farmacológico
6.Fibrilação ventricular

USP/FM/DBD-136/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

À minha amada esposa, **Karen**, pelo apoio, compreensão e companheirismo em todos esses anos. Suas palavras e atitudes foram essenciais para esta conquista!

Às joias de minha vida, **Giovanni** e **Paola**, razão de minha luta e de minhas conquistas!

Aos pais, **João** e **Ivone**, que tanto se empenharam para me guiar no início dessa jornada!

À minha irmã **Cynthia**, pela amizade, cumplicidade e apoio em todos esses anos!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, meu orientador, mestre e mentor, pelo apoio em cada momento. Suas palavras, ensinamentos, caráter e conhecimento, ajudaram a trilhar esse caminho de conquista. Meu muito obrigado por ter acreditado que tudo isso era possível!!!

Aos Professores Doutores Wadih Hueb e Luís Machado César, pelos conhecimentos e apoio na construção deste projeto!

Aos Doutores Anísio Pedrosa, Ricardo Alkmim e Silvana Nishioka, muito obrigado pelos anos de convivência, ensinamento e amizade!

À equipe de pesquisa da Estimulação Cardíaca Artificial, Dra. Giselle, Enf. Luciana, Raquel, Mariana e Angélica, que ajudaram no trabalho de campo, meu muito obrigado, pela amizade, compreensão, companheirismo e confidencialidade!

Ao Engenheiro Sérgio Siqueira “Grande Mestre”. Muito obrigado pela paciência, disponibilidade e ensinamentos!

À estimada Janete Jenel do Carmo, por ensinar vários caminhos nessa jornada.

À estatística Creusa Maria Ralveri Dal Bó, pela ajuda e grande disposição nas análises estatísticas dessa tese!

À toda equipe técnica da Estimulação Cardíaca Artificial do InCor, pela colaboração nos projetos de pesquisa!

Aos pacientes, que gentilmente concordaram em participar deste projeto, pela disponibilidade e colaboração na coleta de dados!

Ao setor de Pós Graduação do InCor, pelas orientações e atenção dada durante toda a elaboração desta tese!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Boston Scientific, pelo apoio financeiro!

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença arterial coronariana	2
1.2 Cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda grave	4
1.3 Cardiomiopatia isquêmica e as arritmias ventriculares.....	5
1.4 Terapêuticas da CMI associada à DSVE grave.....	6
1.4.1 Tratamento medicamentoso	6
1.4.2 Intervenção coronariana percutânea.....	8
1.4.3 Cirurgia de revascularização miocárdica	8
1.4.4 Cardiodesfibrilador implantável	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos primários	12
2.2 Objetivos secundários	12
3 MÉTODOS	13
3.1 Desenho do estudo	14
3.2 Critérios de inclusão.....	14
3.3 Critérios de exclusão	15
3.4 Pacientes.....	15
3.5 Desfechos clínicos.....	15
3.5.1 Desfechos primários.....	15
3.5.2 Desfechos secundários	16
3.6 Avaliações do estudo.....	16
3.7 Seguimento clínico.....	17
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
5 RESULTADOS	21

5.1 Desfechos clínicos.....	24
6 DISCUSSÃO	32
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	35
8 CONCLUSÕES DO ESTUDO.....	39
9 REFERÊNCIAS.....	41
10 ANEXOS	47

LISTAS

ABREVIATURA E SIGLAS

BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CMI	Cardiomiopatia Isquêmica
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronária
DCV	Doença Cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação Atrial
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FV	Fibrilação Ventricular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IRC	Insuficiência Renal Crônica
m ²	Metro Quadrado
min	Minuto
mL	Mililitros
MSC	Morte Súbita Cardíaca

NNT	Número Necessário para Tratar
NYHA	New York Heart Association
<i>P</i>	Significância Estatística
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMO	Tratamento Medicamentoso Otimizado
TRC	Terapia de Ressincronização Cardíaca
TV	Taquicardia Ventricular
UCECA	Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca
VE	Ventrículo Esquerdo
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou Igual
≤	Menor ou Igual
±	Mais ou Menos
+	Mais

FIGURAS

Figura 1 -	CONSORT do estudo	22
Figura 2 -	Curva de Kaplan Meier – Mortalidade Total.....	25
Figura 3 -	Curvas de mortalidade. A: Diabetes mellitus, B: Insuficiência renal crônica, C: Fibrilação atrial	27
Figura 4 -	Curva livre de evento, conforme tratamento	28

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e funcionais basais da população do REVISION	23
Tabela 2 -	Desfechos clínicos (n = 506).....	24
Tabela 3 -	Análise univariada e multivariada de mortalidade total	26
Tabela 4 -	Comparação entre os achados do seguimento REVISION e os estudos de prevenção primária de MSC com portadores de CDI e CMI.....	29
Tabela 5 -	Comparação detalhada entre as características do REVISION e MADIT II	30

RESUMO

Rocha MS. *Registro de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave REVISION* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda grave, a presença de arritmias ventriculares sustentadas são eventos ameaçadores da vida. Neste cenário, evidências datadas do início do século XXI confirmaram a eficácia do uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI). No entanto, a melhoria da eficácia da intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio, juntamente com o tratamento medicamentoso otimizado sugere que os benefícios do CDI podem ter sido superados. **Local:** UCECA – Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial. InCor-HC/FMUSP; São Paulo, Brasil. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a mortalidade de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave, não submetidos ao implante de CDI. Descrevendo a causa e os preditores de morte. **Métodos:** Este é um estudo prospectivo, unicêntrico, observacional e baseado em registro, que incluiu pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave. Pacientes com CDI ou terapia de ressincronização cardíaca foram excluídos. Os desfechos foram mortalidade total, morte súbita e morte cardiovascular. Todas as mortes foram julgadas por um comitê independente. **Análise estatística:** As estatísticas descritivas foram expressas como médias e desvios-padrão, as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas e aplicado o teste de log-rank para avaliar diferenças na sobrevida. A regressão univariada de Cox foi aplicada para definir os fatores associados à mortalidade total. Variáveis com $P < 0,20$ entraram no método stepwise para análise multivariada. *Hazard Ratio* e intervalos de confiança de 95% foram relatados. $P < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Dentre os 573 pacientes elegíveis no período de agosto de 2010 e setembro de 2014. Foram incluídos 506, sendo 386 (76,3%) homens; com idade média de $65,3 \pm 10,4$ anos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo média foi de 29 ± 5 (%). A taxa de mortalidade em 44 meses foi de 14,8% e a mortalidade cardiovascular foi de 10,1%. Fibrilação atrial, diabetes mellitus tipo 2, doença renal crônica e sexo masculino foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas. A cirurgia de revascularização miocárdica associado ao tratamento medicamentoso otimizado foi um fator de redução da mortalidade. **Conclusão:** O REVISION demonstrou que em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave e não submetidos à implante de CDI, a mortalidade total a longo prazo é de 14,8%. Fibrilação atrial, diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica foram associadas a maior mortalidade. Por outro lado, a cirurgia de revascularização miocárdica associado ao tratamento medicamentoso otimizado, foi um fator de proteção.

Descritores: Taquicardia ventricular; Doença das coronárias; Disfunção ventricular; Morte súbita cardíaca; Tratamento farmacológico; Fibrilação ventricular.

ABSTRACT

Rocha MS. *Registry of ischemic patients and left ventricular dysfunction REVISION* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: In patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular dysfunction, sustained ventricular tachyarrhythmias are life-threatening events. In this sense, scientific evidences dated the beginning of the 21st century confirmed the efficacy of the implantable cardioverter defibrillator (ICD). However, improvement in the efficacy of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery (CABG) coupled with stepwise tailored medical therapy (MT) suggests that the benefits of ICD may have been overcome. **Location:** UCECA - Clinical Unit of Artificial Heart Stimulation. InCor-HC / FMUSP; São Paulo, Brazil. **Objective:** The aim of this study was to assess mortality of patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) and severe left ventricular dysfunction (LVD) without an ICD. Describing cause and predictors of death. **Methods:** This is a prospective, single-center, observational, registry-based study which included patients with ICM and severe. Patients with an ICD or cardiac resynchronization therapy (CRT) were excluded. The outcomes were all-cause mortality, sudden cardiac death and cardiovascular death. An independent committee adjudicated all deaths. **Statistical analysis:** Descriptive statistics were described as means and standard deviations, categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Kaplan-Meier curves were constructed and applied log-rank test to assess differences in survival. Univariate Cox regression was applied to define the factors associated with total mortality. Variables with $P < 0.20$ entered the stepwise method of the multivariate. Hazard ratio and 95% confidence intervals were reported. $P < 0.05$ was considered significant. **Results:** Among the 573 eligible patients between August 2010 and September 2014, 506 were included in the analysis. There were 386 (76.3%) men; mean age was 65.3 ± 10.4 years; mean left ventricular ejection fraction was 29 ± 5 (%). The 44-month mortality rate was 14.8%, and mortality cardiovascular rate was 10.1%. Atrial fibrillation, diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, and male gender were independent predictors of all-cause mortality. CABG plus MT was a factor of reduction mortality. **Conclusion:** The REVISION showed that in ICM patients with severe LVD (without ICD) long-term mortality is 14.8%. Atrial fibrillation, diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease were associated with higher mortality; CABG plus medical therapy was a protection factor.

Descriptors: Tachycardia, ventricular; Coronary disease; Ventricular dysfunction; Death, sudden, cardiac; Ventricular fibrillation.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O século XX evidenciou uma grande mudança nas causas de mortalidade da população mundial. As doenças infectocontagiosas e parasitárias tornaram-se menos frequentes, suprimidas pelo advento das vacinas, antibióticos e melhora das condições sanitárias. Durante essa transição as doenças cardiovasculares, sobretudo a doença arterial coronariana (DAC), tornaram-se as causas mais comuns de morte em todo o mundo. Há um século, essas eram responsáveis por menos de 10% das mortes mundiais; atualmente são causas de cerca de 30% dos óbitos ⁽¹⁾.

1.1 Doença Arterial Coronariana

Estima-se que mais de 13 milhões de norte-americanos sejam portadores de DAC. O estudo de *Framingham* demonstrou que o risco, durante toda a vida, de desenvolvimento de DAC sintomática após a idade de 40 anos é de 49% para homens e 32% para mulheres. A Organização Mundial da Saúde estima que o número de óbitos por DAC em 2020 será superior a 11 milhões ⁽²⁾.

A DAC pode se apresentar de maneira aguda ou crônica. Em 1912, Herrick descreveu, pela primeira vez, a fisiopatologia completa e os achados clínicos da obstrução coronariana súbita. Trabalhando, basicamente, com modelos pós-mortem e experimentos animais, Herrick correlacionou a presença de trombose intra-coronária com o evento isquêmico fatal. Em 1980, DeWood publicou um estudo considerado o marco da cardiologia contemporânea, revelando a natureza inflamatória do trombo

coronariano, com a presença de fibrina, células inflamatórias e plaquetas. Os achados desses autores permitiram correlacionar a síndrome coronariana aguda à trombose súbita das artérias coronárias ⁽³⁾.

Conceitos mais recentes a respeito de eventos coronarianos agudos referem-se à vulnerabilidade da placa aterosclerótica, demonstrando que segmentos da placa, em uma mesma artéria podem ser susceptíveis à rotura e erosão. Entretanto a vulnerabilidade da placa não guarda relação com a obstrução de fluxo causado na artéria, pela sua presença. Nesse sentido, placas vulneráveis tendem a ter uma capa fibrosa mais delgada e uma larga porção lipídica, denotando alto poder inflamatório e maior risco de rotura. Enquanto as placas mais estáveis, em geral promovem maior obstrução ao fluxo, caracterizando a DAC crônica. Estas placas costumam ter capas fibrosas maiores e menor conteúdo lipídico, menos inflamação e menor risco de rotura ⁽³⁾.

A rotura da placa aterosclerótica em eventos agudos caracteriza o infarto agudo do miocárdio (IAM), que promove a substituição do tecido miocárdico normal por tecido fibrótico. Na DAC crônica, a alteração da relação de oferta e consumo de oxigênio também promove isquemia, de forma lenta e gradual, também produzindo fibrose, substrato para dilatação das câmaras cardíacas e origem das arritmias ventriculares.

Esse cenário de alterações cardíacas anátomo-funcionais promovidas pela DAC configura a cardiomiopatia isquêmica (CMI). A DAC é a principal causa de disfunção ventricular esquerda (DSVE) em homens e mulheres, estando presente em 60 a 75% dos casos ⁽²⁾.

1.2 Cardiomiopatia Isquêmica e Disfunção Ventricular Esquerda Grave

O *Framingham Offspring and Cohort Study* demonstrou que pacientes que sofreram IAM têm seis vezes maior chance de desenvolver CMI e DSVE ⁽⁴⁾.

A CMI está, usualmente, ligada a sequelas do IAM envolvendo fibrose miocárdica e remodelamento do ventrículo esquerdo (VE). A dilatação do VE que acompanha a CMI promove ativação neuro-humoral, vasoconstrição periférica, alterações da bomba e sódio potássio e hipofluxo renal, acarretando o remodelamento dos cardiomiócitos e consequente disfunção do tecido viável residual, culminando no cenário da falência do VE ^(2, 5).

Em 2009, Arwater publicou o maior estudo com pacientes DAC e sua correlação com o risco de morte súbita cardíaca (MSC). Essa publicação deu origem ao escore de MSC da Duke University, que atribui pontos aos preditores independentes: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), doença cérebro vascular, número de artérias coronárias acometidas (> 75% de lesão), diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e tabagismo ⁽⁶⁾. Destaque-se que, nesse escore, o peso da FEVE é relevante: um paciente com FEVE de 35%, HAS, DM, duas artérias coronárias acometidas, terá um escore de 47 pontos, que significa alto risco de MSC. Por outro lado, supondo a FEVE de 55%, o escore seria 29, risco considerado moderado.

1.3 Cardiomiopatia Isquêmica e as Arritmias Ventriculares

As alterações anátomo-funcionais da CMI, caracterizadas por tecido miocárdico viável interposto por tecido conjuntivo (cicatricial) e áreas isquêmicas, proporcionam vias tortuosas de ativação atravessando a área infartada e estabelecem mecanismos de reentrada do impulso elétrico cardíaco. Este é considerado o principal substrato da taquicardia ventricular sustentada (TV) e da fibrilação ventricular (FV), responsáveis comuns pela ocorrência de síncope e MSC ⁽⁷⁾.

As principais ferramentas utilizadas na estratificação do risco de síncope e MSC em pacientes com CMI e DSVE, são: 1- Abordagem Clínica - essencial sobretudo para caracterizar avanço e controle da DAC assim como para identificar gatilhos ou desencadeantes clínicos; 2- *Holter* 24h; útil na caracterização da morfologia, densidade e complexidade das arritmias ventriculares, porém com baixa especificidade e; 3- Estudo eletrofisiológico, por meio de estimulação ventricular programada, vários estudos demonstraram a utilidade da indução da FV/TV na identificação de indivíduos de maior risco de síncope e MSC em pacientes com CMI ⁽⁷⁾.

Atualmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem se destacado como ferramenta útil na identificação do substrato da FV/TV, por meio da análise de realce tardio na avaliação da extensão e porcentual de fibrose miocárdica (FM). Klem, em 2011, publicou ensaio clínico envolvendo 10 centros de seis países, que incluiu mais de 1.500 pacientes com DAC submetidos à RMC e seguidos por 2,4 anos. A análise dos resultados demonstrou que FM foi preditor independente de mortalidade por todas as causas ⁽⁸⁾. Em outro estudo publicado pelo mesmo autor em 2012, foi

demonstrado que taxa de FM superior a 5% da massa do VE, em pacientes com FEVE > 30%, tem o mesmo peso que a FEVE ≤ 30% em relação ao desfecho de mortalidade total ⁽⁹⁾.

1.4 Terapêutica da CMI associada à DSVE Grave

1.4.1 Tratamento Medicamentoso

As duas últimas décadas do século passado nos trouxeram vários estudos que demonstraram a redução da mortalidade proporcionada pelo tratamento medicamentoso otimizado (TMO) de pacientes com DAC, CMI e DSVE grave.

A prevenção da formação da placa aterosclerótica e sua estabilização, bloqueando sua gênese através da redução do processo inflamatório, redução da capa lipídica e bloqueio da adesão plaquetária são fundamentais para a redução de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Agentes antiagregantes plaquetários impedem a formação do trombo ou diminuem a sua extensão através do bloqueio da ciclooxygenase e consequente bloqueio do tromboxano-A₂ (AAS) ou do difosfato de adenosina (clopidogrel), evitando a adesividade plaquetária. Esses são considerados essenciais no TMO da DAC e na prevenção primária de IAM e eventos cardiovasculares e prevenção secundária de MSC ⁽³⁾.

As estatinas também são consideradas essenciais no TMO da DAC e da CMI, reduzindo eventos cardiovasculares e mortalidade total ⁽³⁾. As estatinas atuam como redutor do processo inflamatório causado pela desestabilização da placa

aterosclerótica, diminuindo o LDL-colesterol ou aumentando os níveis do HDL-colesterol, pelo bloqueio da HMG-Co-A redutase.

Beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) são reconhecidos como os outros fármacos essenciais para o TMO da DAC e CMI. Dados do estudo SOLVD, realizado em 23 centros de três países, com inclusão de 2.500 pacientes, sendo 70% isquêmicos, demonstrou redução de 22% ($P < 0,0045$) de mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com dose alvo de enalapril, num seguimento de 12 meses ⁽¹⁰⁾. O estudo CHARM também demonstrou melhora da sobrevida de pacientes em uso de candersatan na dose alvo ⁽¹¹⁾. Na mesma linha, uma meta-análise publicada por Domanski, envolvendo os estudos BEST, CIBIS II, MERIT-HF e COPERNICUS, relatou impacto positivo do uso de β -bloqueadores (dose-alvo) na mortalidade por todas as causas (HR: 0,77 [IC: 95%: 0,65-0,92]), MSC (HR: 0,77 [IC: 95%: 0,59-0,999]), em pacientes com CMI e disfunção grave do VE ⁽¹²⁾. Dados mais recentes, publicados por Benedikt em 2017, evidenciaram redução de 63% na mortalidade total de pacientes com DSVE grave com uso da TMO comparado ao placebo ⁽¹³⁾.

É importante destacar também, a importância do TMO no sentido de individualização da abordagem medicamentosa da CMI, titulando criteriosamente valores-alvo para cada paciente, reduzindo assim efeitos adversos ou antagônicos dos fármacos. Nesse sentido, tem sido difundido atualmente, sobretudo entre médicos norte-americanos, o conceito de tratamento medicamentoso personalizado (*tailored therapy*).

1.4.2 Intervenção Coronariana Percutânea

A intervenção coronariana percutânea (ICP) tem efetividade na abordagem do IAM. Entretanto, até o momento, nenhum ensaio randomizado demonstrou superioridade da ICP, em relação ao TMO. Nesse sentido, o estudo COURAGE demonstrou que a ICP não reduziu risco de mortalidade e eventos cardiovasculares e o ensaio RITA-2 demonstrou aumento da mortalidade e da taxa de IAM em pacientes DAC submetidos à ICP, quando comparados com a TMO ⁽²⁾. Gioia, estudando pacientes com DSVE grave, também não evidenciou diferenças entre ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), demonstrando taxas mortalidade por todas as causas semelhantes entre os grupos estudados, num seguimento médio de 15 meses ⁽¹⁴⁾.

1.4.3 Cirurgia de Revascularização Miocárdica

Desde 1964, quando Garrett, Dennis e DeBakey introduziram a CRM como tratamento de resgate para a DAC, os resultados a médio e longo prazo melhoraram, graças à introdução de procedimentos minimamente invasivos, melhor seleção de pacientes e melhora dos materiais ⁽²⁾. Porém, diversos estudos compararam a CRM, ICP e TMO em relação ao desfecho mortalidade, com destaque para a série de estudos MASS, que incluíram pacientes sem disfunção ventricular. No entanto, Velazquez demonstrou menor mortalidade por todas as causas em pacientes com FEVE deprimida submetidos à CRM associada à TMO, em comparação ao TMO isolada, num período médio de acompanhamento de 56 meses ⁽¹⁵⁾.

1.4.4 Cardiodesfibrilador Implantável

Pacientes com CMI, sobreviventes de parada cardíaca por FV/TV apresentam alto risco de recorrência de taquiarritmias fatais. Estima-se que este risco seja especialmente mais elevado (cerca de 10%) nos primeiros 6 a 12 meses após o evento. Dessa forma, é fundamental que sejam introduzidas estratégias de prevenção secundária da MSC nas quais se inclui o tratamento da cardiopatia estrutural, uso de drogas antiarrítmicas e de cardiodesfibrilador implantável (CDI) ⁽¹⁶⁾.

As evidências científicas a respeito do CDI em pacientes com CMI são robustas. Metanálise dos estudos AVID, CASH e CIDS, que incluiu predominantemente pacientes com CMI, demonstrou 50% de redução relativa na mortalidade arrítmica ($P < 0,0001$) e 28% na mortalidade total atribuível ao uso do CDI, em comparação ao TMO, com NNT=29 ($P < 0,00006$). O benefício foi maior em pacientes com FEVE $\leq 35\%$, sendo que em seguimento de 6 anos, pacientes com CDI tiveram aumento de sobrevida de 4,4 meses ⁽¹⁶⁾.

Com relação à prevenção primária da MSC, em pacientes com CMI e DSVE grave, estudos publicados entre o final da década de 90 e início dos anos 2000, demonstraram o benefício da utilização do CDI, comparado com TMO ou ao uso de antiarrítmicos, na redução da mortalidade ⁽¹⁷⁾. No entanto recentes avanços no TMO em pacientes com DSVE grave vem demonstrando redução da ordem de 44% do risco de morte nas últimas duas décadas ⁽¹³⁾.

No Brasil, entretanto, por questões de política de saúde pública adotadas nas últimas décadas, essas evidências não são reconhecidas. Nesse sentido, Ribeiro publicou em 2010, um estudo de custo-efetividade (Markov) do CDI comparado ao

TMO na prevenção primária de MSC, em pacientes com CMI, na população brasileira. A terapia com CDI gerou um incremento de custo-efetividade ajustada pela qualidade de vida de US\$ 50345,00, considerado não atrativo para a população brasileira (três vezes maior que o PIB per capita nacional) ⁽¹⁸⁾.

Sumarizando todas as evidências acima relatadas, conclui-se que os recentes avanços da abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com CMI criaram um cenário, capaz de provocar novos impactos na sobrevivência dessa população. Nesse sentido, o presente estudo foi desenhado para avaliar, em longo prazo, a taxa de mortalidade e seus preditores clínicos em pacientes com CMI e DSVE grave, submetidos às alternativas terapêuticas vigentes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo primário do presente estudo foi determinar as taxas de mortalidade dos pacientes com CMI e DSVE grave, não submetidos ao implante de CDI.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo foram, em pacientes com CMI e DSVE grave não submetidos ao implante de CDI:

- 2.2.1 Descrever as causas de mortalidade;
- 2.2.2 Identificar os preditores de mortalidade;
- 2.2.3 Comparar os achados do estudo com os resultados de estudos clássicos de prevenção primária de MSC., com uso de CDI.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, unicêntrico de coorte prospectiva de pacientes com DAC estável e CMI, registrados no InCor-HC/FMUSP.

O Protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à comissão científica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) e ao Comitê de Ética da mesma instituição e aprovado sob o número 169/11 (Anexo 1). Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os participantes, familiares próximos ou representantes legais, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-las (Anexo 2).

O estudo foi realizado na UCECA – Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial. InCor-HC/FMUSP; São Paulo, Brasil.

3.2 Critérios de Inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar os seguintes critérios:

- a) Ser portador de CMI, previamente submetido à CRM ou ICP associados ao TMO ou submetidos ao TMO isolado;
- b) Apresentar DSVE grave ($FEVE \leq 0,35$, obtida pelo método de Simpson);
- c) Assinatura do TCLE.

3.3 Critérios de Exclusão

- a) Associação com outras cardiomiopatias;
- b) Presença de CDI ou TRC prévia;
- c) Participação em algum outro estudo;
- d) Presença de DPOC grave.

3.4 Pacientes

Foram recrutados 573 pacientes ambulatoriais com CMI e DSVE grave no período de agosto de 2010 a setembro de 2014. Dentre esses, 506 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão e assinaram o termo de consentimento. Os pacientes foram, então, acompanhados na busca pelos desfechos clínicos.

3.5 Desfechos Clínicos

3.5.1 Desfechos Primários

3.5.1.1 Mortalidade Total

3.5.1.2 Mortalidade Arritmica

3.5.1.3 Mortalidade por insuficiência cardíaca ICC

3.5.1.4 Transplante Cardíaco

3.5.2 Desfechos Secundários

3.5.2.1 FV/TV revertida e evolução para CDI prevenção secundária

3.5.2.2 Re-intervenções para DAC

3.5.2.3 Hospitalização por ICC

3.6 Avaliações do Estudo

A avaliação inicial foi realizada em duas etapas:

- a) **presencial:** explicação ao paciente ou familiar responsável os detalhes do estudo, com esclarecimentos e assinatura do termo de consentimento. Uma vez incluído no estudo, uma breve história clínica direcionada foi realizada, com intuito de catalogar as variáveis a serem estudadas.
- b) **coleta de dados do prontuário:** exames realizados e tratamentos atribuídos. Os dados coletados corresponderam às seguintes variáveis do estudo: demográficas- sexo e idade; clínicas- classe funcional de ICC (NYHA) e de angina estável (CCS); comorbidades- HAS; DM tipo 2; DLP; IRC (taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/m}^2$; pelo método de Cockcroft-Gault) e IAM prévio; medicamentos- IECA/BRA, β -bloqueadores, estatinas, diuréticos, antiarrítmicos e antiagregantes plaquetários; FEVE ao ecocardiograma, pelo método de Simpson; eletrocardiográficas- ritmo basal, arritmias e distúrbios de condução; achados da RMC- número de paredes acometidas/porcentagem de fibrose miocárdica e tipo de tratamento- TMO exclusivo, TMO + ICP, TMO + CRM e TMO + CRM + ICP.

3.7 Seguimento clínico

Os pacientes incluídos no estudo foram seguidos a cada seis meses, através de avaliação clínica rigorosa por meio de contato telefônico, revisão de prontuários e visitas regulares às clínicas de origem. Todas as condutas referentes ao tratamento do paciente foram determinadas pela equipe das clínicas de origem, sem nenhuma interferência do pesquisador. Para o monitoramento da ICC, considerou-se o comportamento da classe NYHA, exames laboratoriais específicos e a taxa de internação. A TMO de acordo com as demandas individuais dos pacientes (*tailored therapy*), consistia no uso de aspirina, β -bloqueadores, antiarrítmicos, diuréticos, espironolactona ou uma combinação desses medicamentos.

Um Comitê de Adjudicação independente, composto por um epidemiologista e dois cardiologistas, revisou e classificou todas as mortes. Os membros do comitê analisaram os documentos originais e categorizaram as mortes por maioria de votos durante as reuniões.

A fonte do documento foi obtida na análise dos prontuários de óbito de nossa instituição e no atestado de óbito do paciente (documento oficial do governo brasileiro), para os que morreram em outro local.

Os óbitos foram classificados como **cardiovasculares, não-cardiovasculares ou desconhecidos** quando não havia informações suficientes para a adjudicação.

As principais subclassificações de causa cardiovascular de morte incluíram as seguintes definições: a **morte arrítmica** foi considerada quando o evento arrítmico fatal (FV/TV) foi documentado e adjudicado ou em casos de caracterização clínica típica de MSC; **morte por insuficiência cardíaca** foi definida como a morte ligada à

insuficiência cardíaca terminal, definida como sintomas novos ou agravantes e / ou sinais de ICC, geralmente envolvendo hospitalização; a morte por IAM foi considerada quando sintomas típicos, eletrocardiograma característico, marcadores de necrose miocárdica elevados ou dados de autópsia estavam presentes; a morte por acidente vascular encefálico (AVE) foi considerada quando havia sinais clínicos claros do evento, exames de neuroimagem ou autópsias. Quando esses critérios não foram encontrados, a morte foi classificada como por outras causas.

Destaque-se que a realização de transplante cardíaco (TC), foi considerada morte cardíaca. Da mesma forma, o implante do CDI para prevenção secundária foi considerado morte arritmica.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

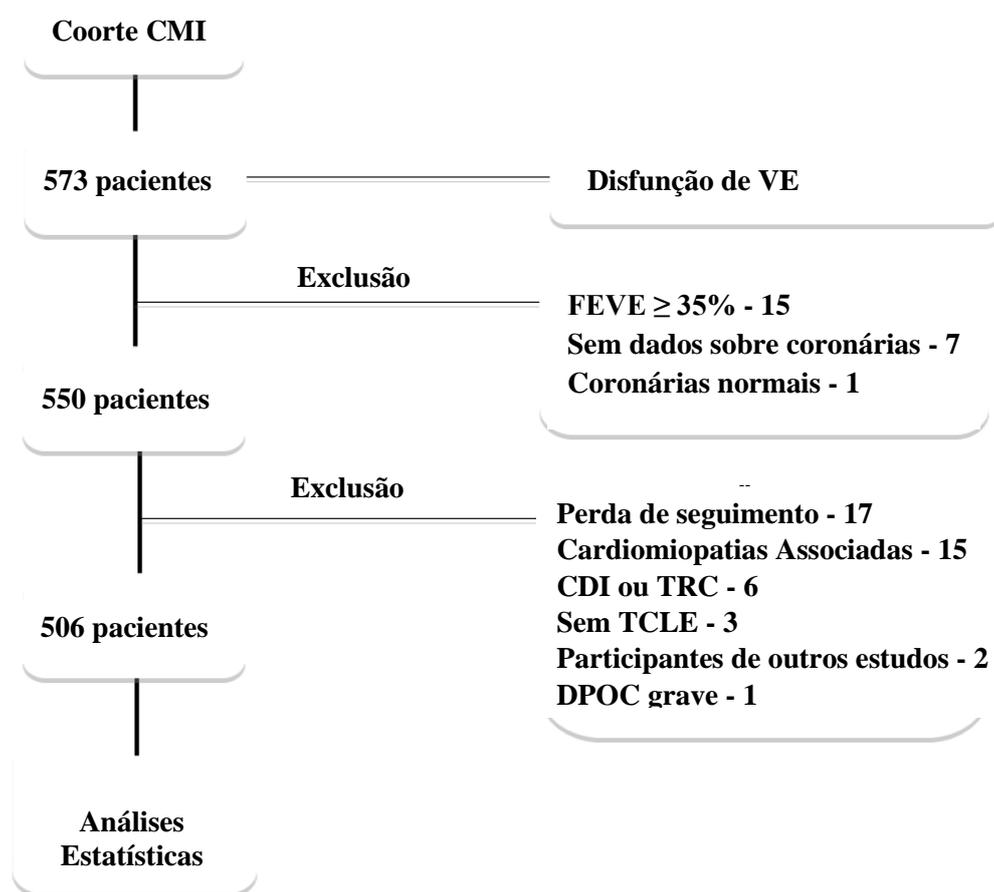
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis descritivas são apresentadas como médias e desvios-padrão, enquanto as variáveis categóricas são expressas como frequências absolutas e relativas. Os dados quantitativos foram verificados quanto à distribuição normal pelo método de Kolmogorov-Smirnov. Comparações de dados contínuos foram realizadas utilizando o teste t para amostras independentes para variáveis paramétricas, o teste U de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e o teste do qui-quadrado para variáveis dicotômicas. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas e o teste de log-rank foi aplicado para avaliar diferenças na sobrevida. A regressão de Cox univariada foi usada para definir os fatores associados à mortalidade total, e variáveis com $P < 0,20$ foram usadas para a análise de regressão multivariada de Cox. Hazard Ratio (HR) e intervalos de confiança de 95% (IC) são relatados. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo. Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa SPSS versão 16.2 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

No período de agosto de 2010 a setembro de 2014, 573 pacientes ambulatoriais consecutivos foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo na UCECA – Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial – InCor-HC/FMUSP. Dentre esses pacientes, foram excluídos 67 pacientes e 506 (88,3%) foram selecionados e analisados conforme os desfechos clínicos. Em seguimento médio de 44 meses, a taxa de perdas de pacientes foi 1,58%, ao ano. (Figura 1).



CMI: Cardiomiopatia Isquêmica; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; TRC: Terapia de Ressincronização Cardíaca; CDI: Cardiodesfibrilador Implantável; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Figura 1 - CONSORT do estudo

Dentre os 506 pacientes incluídos, 386 (76,3%) eram homens; a idade média foi de $65,3 \pm 10,4$ anos. A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional I ou II da NYHA (79,3%) e na classe de angina I ou II da CCS (91,9%). As comorbidades mais frequentes foram HAS (85,6%) e dislipidemia (60,3%). A FEVE média foi $0,29 \pm 0,05$. O uso de medicamentos, como β -bloqueadores, IECA/BRA, estatinas e antiagregantes plaquetários, foi maior que 90%. A CRM associada ao TMO foi a intervenção mais prevalente; 173 pacientes – 34,2%; (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e funcionais basais da população do REVISION

Característica	Número	Porcentual
Pacientes	506	100
Idade (média \pm DP) anos	65,3 \pm 10,4	
Masculino	386	76,3
NYHA – Classe Funcional		
I/II	401	79,4
III/IV	105	20,6
CCS - Angina		
I/II	465	91,9
III/IV	41	8,1
Comorbidades		
Hipertensão Arterial Sistêmica	433	85,6
Diabetes Mellitus Tipo 2	266	40,7
Insuficiência Renal Crônica	261	51,6
Fibrilação Atrial	84	16,6
Bloqueio de Ramo Esquerdo	83	16,4
Dislipidemia	305	60,3
FEVE (média \pm DP)	0,29 \pm 0,05	
TMO		
Isolado	128	25,3
Associado à ICP	128	25,3
Associado à CRM	173	34,2
Associado à CRM e ICP	77	15,2
Medicações		
β -bloqueador	494	97,2
IECA/BRA	452	89,3
Estatina	487	96,2
Antiagregante plaquetário	459	90,7
Furosemida	328	64,8
Espironolactona	193	38,1
Amiodarona	24	4,7

DP: desvio padrão; NYHA: New York Heart Association; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; TMO: Tratamento Medicamentoso Otimizado; ICP: Intervenção Coronariana Percutânea; CRM: Cirurgia de Revascularização Miocárdica; IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina.

5.1 Desfechos clínicos

No seguimento de 44 meses, ocorreram 77 internações por ICC (15,21%) e 75 óbitos (Tabela 2 - Figura 2). Três pacientes foram submetidos a transplante cardíaco devido à ICC refratária avançada e dez receberam CDI para prevenção secundária de MSC. As causas de morte mais prevalentes foram cardiovasculares (68%). As taxas de mortalidade total, cardiovascular e arritmica em 44 meses foram respectivamente 14,8%; 10,1% e 1,18%. A curva de mortalidade dos pacientes REVISION, de acordo com o tipo de óbito cardiovascular, não mostrou diferenças entre ICC, IAM, acidente vascular cerebral e causas arritmicas. No seguimento, 16 pacientes foram submetidos a uma nova intervenção, sendo 18,7% da CRM e 81,3% da ICP, o que não impactou os resultados

Tabela 2 - Desfechos Clínicos (n = 506)

Causa	Número	Porcentual
Mortalidade Total	75	14,8
Causas Cardiovasculares	51	68,0
Insuficiência Cardíaca	40	53,3
Morte arritmica	6	8,0
Infarto Agudo do Miocárdio	5	6,7
Causa não-cardiovasculares	20	26,7
Causas desconhecidas	4	5,3
Transplante Cardíaco *	3	---
Implante de CDI para prevenção secundária**	10	---
Internações por ICC	77	15,21
Re-intervenções para DAC	16	3,16

* analisado como morte por insuficiência cardíaca

** analisado como morte arritmica

CDI: cardiodesfibrilador implantável; ICC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana

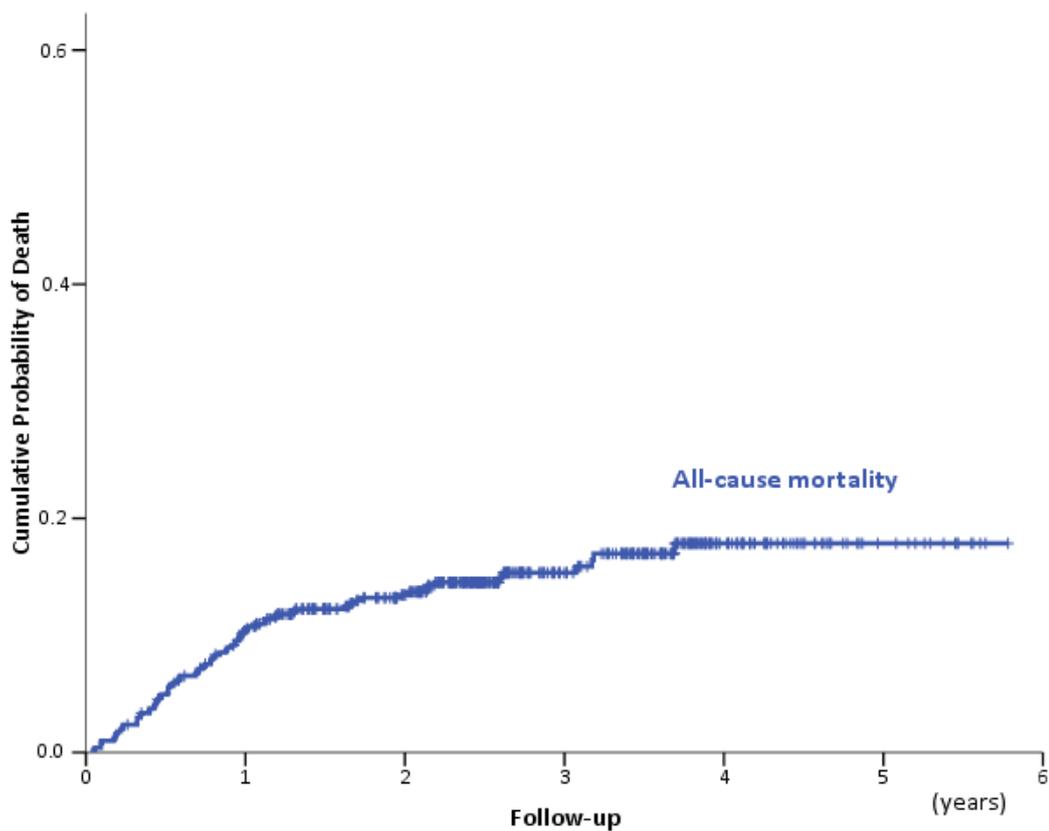


Figura 2 - Curva de Kaplan Meier – Mortalidade Total

Fibrilação atrial, DM tipo 2, DRC e sexo masculino foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas (Tabela 3 - Figura 3). Por outro lado, a associação de CRM com TMO foi o único preditor de redução da mortalidade por todas as causas (Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3 - Análise univariada e multivariada de mortalidade total

Variáveis Estudadas	Univariada				Multivariada			
	<i>P</i>	HR	Mínimo	Máximo	<i>P</i>	HR	Mínimo	Máximo
Idade	0,02	2,70	1,02	3,45				
Masculino	0,02	2,65	1,27	5,53	0,01	2,43	1,31	5,91
Hipertensão Arterial	0,57	0,84	0,45	1,55				
Diabetes Mellitus	< 0,01	1,95	1,19	3,18	< 0,01	1,98	1,21	3,39
Fibrilação Atrial	0,06	2,66	1,52	4,66	0,03	1,86	1,15	3,66
IRC < 60mL/min/1,73m ²	0,01	2,10	2,01	2,81	0,03	2,02	2,22	3,78
FEVE	0,12	0,03	0,00	2,42				
TMO	0,20							
ICP + TMO	0,54	0,67	0,37	1,22				
CRM + TMO	< 0,01	0,97	0,97	0,99	< 0,01	0,98	0,96	0,99

IRC: insuficiência renal crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TMO: Tratamento Medicamentoso Otimizado; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio.

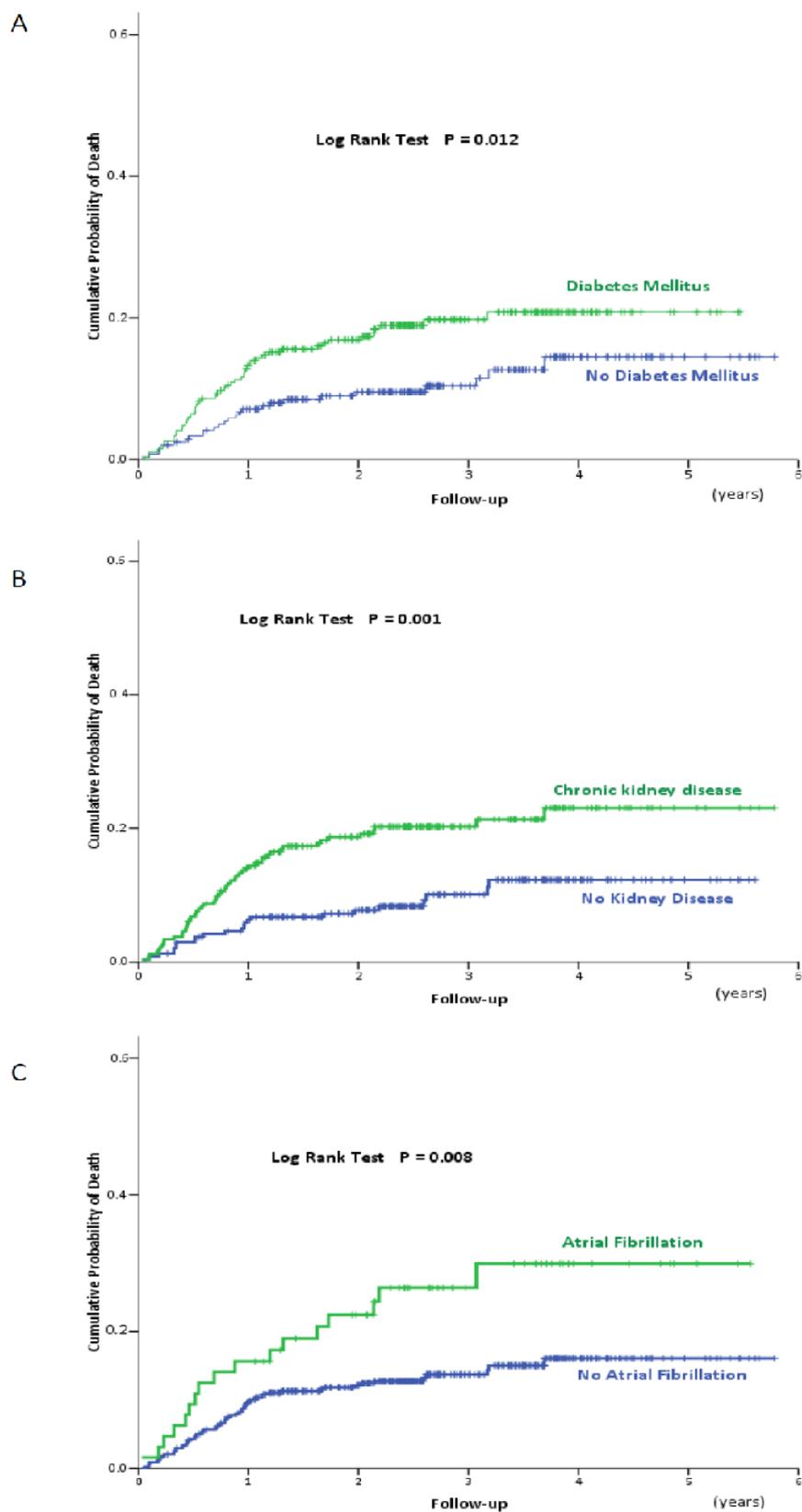


Figura 3 - Curvas de mortalidade. A: Diabetes mellitus, B: Insuficiência renal crônica, C: Fibrilação atrial

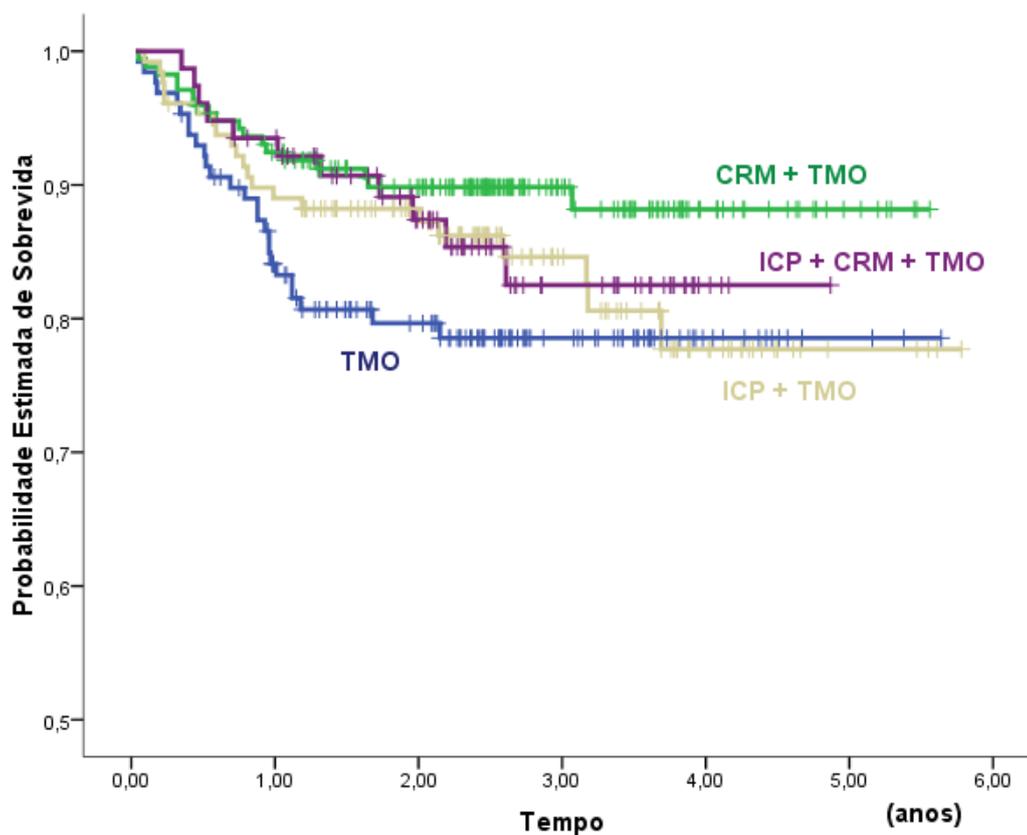


Figura 4 - Curva livre de evento, conforme tratamento

Destacam-se os baixos índices de mortalidade total e arritmica no estudo REVISION, se comparados aos estudos consagrados de MSC em portadores de CMI e CDI (Tabela 4).

Comparando-se os dados do REVISION com o MADIT II evidenciamos uma semelhança no critério de inclusão, característica da população, mas uma notória diferença no REVISION em relação à TMO e menor mortalidade total e arritmica, mesmo se comparada com o braço CDI, em um seguimento clínico maior que o do MADIT II (Tabela 5).

Tabela 4 - Comparação entre os achados do seguimento REVISION e os estudos de prevenção primária de MSC com portadores de CDI e CMI

Estudo	REVISION	MUSTT	MUSTT	MADIT I	MADIT I	MADIT II	MADIT II
Intervenção	Sem CDI	AAR	CDI + AAR	Sem CDI	CDI	Sem ICD	CDI
FEVE média	0,29	0,29	0,29	0,25	0,27	0,23	0,23
Seguimento (anos)	3,67	3,25	3,25	2,25	2,25	1,67	1,67
Mortalidade total (n)	88*	255	35	39	15	97	105
Mortalidade total anual (%)	4,74	14,44	6,68	17,10	7,01	11,8	8,47
Mortalidade arritmica (n)	16**	146	12	13	3	49	28
Mortalidade arritmica anual (%)	0,86	8,27	2,29	5,72	1,40	5,90	2,26

CDI: cardiodesfibrilador implantável; AAR: antiarrítmico; MUSTT: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; MADIT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; REVISION: Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction.

* Incluídos mortes totais + transplante cardíaco + implante de CDI secundário

** Incluídos mortes arrítmicas e implante de CDI secundário

Tabela 5 - Comparação Detalhada entre as Características do REVISION e MADIT II

Estudo Intervenção	REVISION	MADIT II	
	Sem CDI	Sem CDI	CDI
Número de Pacientes	506	490	742
Critério de Inclusão	CMI e FEVE≤35%	CMI e FEVE≤30%	CMI e FEVE≤30%
Sexo Masculino (%)	76,3	85,0	84,0
Idade (anos)	65,3±10,4	65±10,0	64±10,0
Classe Funcional - NYHA (%)			
I	41,9	39	35
II	37,4	34	35
III	16,4	23	25
IV	4,3	4	5
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	85,6	53	53
Diabetes Mellitus Tipo 2 (%)	40,7	38	33
Insuficiência Renal Crônica (%)	51,6	32	29
Fibrilação Atrial (%)	16,4	8	9
Bloqueio de Ramo Esquerdo (%)	16,6	18	19
Terapia DAC (%)			
TMO	25,3		
ICP + TMO	25,3	42	45
CRM + TMO	34,2	56	58
CRM + ICP + TMO	15,2		
Medicamentos (%)			
β-bloqueadores	97,2	70	70
IECA/BRA	89,3	72	68
Espironolactona	38,1		
Diurético	64,8	81	72
Amiodarona	4,7	10	13
Estatinas	96,2	64	67
Seguimento (anos)	3,67	1,67	1,67
Mortalidade total (n)	88*	97	105
Mortalidade Total Anual (%)	4,74	11,8	8,47
Mortalidade Arritmica (n)	16**	49	28
Mortalidade Arritmica Anual (%)	0,86	5,9	2,26

CMI: Cardiomiopatia Isquêmica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial crônica; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TMO: Tratamento Medicamentoso Otimizado; IECA/BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; MADIT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; REVISION: Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction.

* Incluídos mortes totais + transplante cardíaco + implante de CDI secundário

** Incluídos mortes arritmicas e implante de CDI secundário

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O REVISION é um estudo do mundo real que constitui a maior coorte de pacientes com CMI e DSVE grave não-submetidos a implante de CDI, que demonstrou baixas taxas anuais de mortalidade total e arritmica (4,74% e 0,86%, respectivamente) (Tabela 4).

Estudos randomizados de prevenção primária de MSC em pacientes com CMI, utilizando CDI, como Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) I e II, Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) e SCD-HeFT, incluíram pacientes com CMI e FEVE baixa, NYHA classes I/II; em maioria. Esses estudos demonstraram superioridade da terapia com CDI em relação ao uso de antiarrítmicos ^(17, 19-21). Surpreendentemente, o REVISION evidenciou taxas de mortalidade total anual e arritmica menores, se comparados com estes estudos de prevenção primária.

A Duke University publicou em 2009, um grande ensaio clínico unicêntrico correlacionando MSC e DAC ⁽⁶⁾. Este estudo definiu um escore de risco para MSC, no qual baixa FEVE foi o fator de risco mais importante, sobretudo quando inferior a 35%. Esse escore foi validado externamente no banco de dados do SCD-HeFT, ensaio randomizado clássico de prevenção primária de MSC. Se aplicarmos o escore da Duke University na população do REVISION, a taxa de mortalidade por todas as causas resulta em 59,8% (9,6% ao ano) e taxa de MSC de 8,5 % (1,37% ao ano), muito próximas às taxas observadas no estudo SCD-HeFT e aos dados também encontrados na análise estatística do REVISION (Tabela 4).

Nos estudos clássicos, o tratamento medicamento para CMI, não foi otimizado, considerando os consensos atuais para tratamento de DAC e ICC. Neste sentido, no MADIT I, a taxa anual de mortalidade por todas as causas no braço TMO foi 17,1% (uso de β -bloqueador < 8%) e no braço CDI foi 7% (uso de β -bloqueador de 26%), sendo que o uso de estatina e espironolactona nem foi referido ⁽¹⁶⁾. No estudo MADIT II, a taxa de mortalidade por todas as causas foi de 11,8% no braço TMO e de 8,4% no braço da CDI ⁽¹⁸⁾. Nos dois braços, 70% receberam β -bloqueador, estatina em 60%, IECA/BRA em 72% e espironolactona não foi citada.

O REVISION avaliou comportamento clínico de pacientes com CMI sem uso de CDI, no mundo real, sob uso de β -bloqueador e estatina em 97,2% e 96,2% respectivamente e IECA/BRA e espironolactona em 89,3% e 38,1%. A taxa anual de mortalidade por todas as causas foi 4,74% muito inferior às dos ensaios clássicos (Tabela 4). A taxa de mortalidade arritmica foi 0,86%, muito inferior inclusive à do braço CDI do MADIT II que foi de 2,26% (Tabela 5).

Está claro que esta divergência entre os achados pode ser explicada pela grande eficiência terapêutica aplicada no REVISION, considerando também a essencial colaboração do TMO, como IECA/BRA e espironolactona. Utilizados em 89,3% e 38,1% nos pacientes do REVISION x 72,0% e sem citação no MADIT II (braço medicamentoso), respectivamente (Tabela 5).

Neste sentido, reforça-se a importância do TMO, o qual tem transformado o manejo dos pacientes com CMI, associada a ICP, CRM ou mesmo sozinho. TMO transformou-se na pedra angular do manejo pacientes com DAC, por ser lógico, relativamente barato e indiscutivelmente efetivo, como nos demonstram vários estudos. O estudo COURAGE, não revelou diferença estatística no desfecho

composto de morte por todas as causas e IAM não fatal entre a ICP associada ao TMO e TMO isolado, após seguimento médio de 4 a 6 anos ⁽²²⁾. O estudo BARI-2D, que avaliou população com DAC e DM tipo 2, não demonstrou diferença de mortalidade entre o TMO isolado com CRM associada ao TMO e com ICP associada a TMO ⁽²³⁾.

Em pacientes com DAC e baixo risco, o TMO tem tido impacto similar na probabilidade de sobrevida ou ocorrência de IAM, quando comparado à ICP e CRM. Por outro lado, Velazquez ⁽¹⁴⁾, em ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes com CMI e FEVE < 35%, sendo 40% de diabéticos e a maioria em CCS I/II e NYHA I/II), demonstraram menores taxas de mortalidade por todas as causas sob CRM associada ao TMO, em comparação ao TMO isolado.

Com relação aos preditores independentes de mortalidade observados na população estudada de portadores de CMI e DSVE grave um sub-estudo do MADIT II corroborou os achados do REVISION, revelando valores de HR de 2,33; 1,43 e 1,26 para IRC, DM tipo 2 e FA respectivamente ⁽²⁴⁾. Goldenberg, em outro sub-estudo do MADIT II, demonstraram também estreita correlação entre TFG reduzida e maior mortalidade ⁽²⁵⁾. As taxas de mortalidade arritmica, não se diferenciam quando comparadas com outras causas de mortalidade cardiovascular (Figura 2).

Nesta direção Benedikt et al. publicou em 2019, meta-análise com achados semelhantes, onde pacientes com múltiplas comorbidades apresentaram as mesmas taxas de mortalidade total em pacientes que receberam ou não CDI profilaxia primária ⁽²⁶⁾.

Esses achados são de suma importância em nosso país, uma vez que as políticas brasileiras de saúde pública, não suportam o implante de CDI para prevenção primária ⁽¹⁸⁾.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação deste estudo é o seu desenho não-randomizado. Trata-se de um registro de um hospital terciário, que expressa achados do mundo real e permite a avaliação da eficácia das diretrizes durante um período de longo prazo, abrindo uma nova hipótese para estudos randomizados.

8 CONCLUSÕES DO ESTUDO

8 CONCLUSÕES DO ESTUDO

Ensaio clínico prospectivo de mundo real realizado em hospital terciário de atenção à saúde, incluindo pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção sistólica do VE grave demonstrou, em seguimento de longo prazo que:

- 1- A taxa de mortalidade foi 14,8%;
- 2- A mortalidade cardíaca foi a mais prevalente (68%);
- 3- Fibrilação atrial, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal crônica foram associados ao maior risco de morte, enquanto a terapia combinada de CRM e TMO foi fator protetor;
- 4- As taxas de mortalidade total e arritmica documentadas no REVISION foram menores que as demonstradas nos ensaios clássicos de CDI para prevenção primária.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1- Gaziano JM. Impacto global da doença cardiovascular. In Zipes DP, Mann DL, Bonow RO, Libby P. Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- 2- Morrow DA, Gersh BJ. Doença arterial coronariana crônica. In Zipes DP, Mann DL, Bonow RO, Libby P. Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- 3- Fass MD. Chronic coronary disease in the Post-COURAGE Era: A new paradigm. *Cardiol Rev.* 2010;18(6):292-7.
- 4- De Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
- 5- Mann DL. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In Zipes DP, Mann DL, Bonow RO, Libby P. Braunwald – Tratado de Doenças Cardiovasculares. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- 6- Atwater BD, Thompson VP, Vest RN 3rd, Shaw LK, Mazzei Jr WR, Al-Khatib SM, Hranitzky PM, Bahnson TD, Velazquez EJ, Califf RM, Lee KL, Roe MT. Usefulness of the Duke Sudden Cardiac Death risk score for predicting sudden cardiac death in patients with angiographic (>75% narrowing) coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1624-30.
- 7- Rubart M, Zipes DP. Gênese das arritmias cardíacas: considerações eletrofisiológicas. In Zipes DP, Mann DL, Bonow RO, Libby P. Braunwald – Tratado de Doenças Cardiovasculares. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

-
- 8- Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, Sechtem U, Schwartzman PR, Hunold P, Croisille P, Parker M, Judd RM, Kim RJ. Prognostic value of routine magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):610-9.
- 9- Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):408-20.
- 10- Pouleur H, for the SOLVD investigators. Results of the treatment trial of Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol*. 1992;70(10):135C-6.
- 11- Modificado de Bristow MR, Linas S, Port DI. Drugs in treatment of heart failure. In Zipes DP, Mann DL, Bonow RO, Libby P. *Braunwald's Heart Disease*. 7th Amsterdã: Elsevier, 2004.
- 12- Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, Murray D, Oren R, Rosenberg Y, Young J, Zile M, Eichhorn E; BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail*. 2003;9(5):354-63.
- 13- Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, Cope S. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10(1): e003529.
- 14- Gioia G, Matthai W, Gillin K, Dralle J, Benassi A, Gioia MF, White J. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: outcome comparison of

drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass grafting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(1):26-33.

15- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1511-20.

16- Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):e210-e238.

17- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.

18- Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value Health* 2010;13(2):160-8.

19- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.

20- Brady GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac

Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.

21- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-90.

22- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.

23- BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.

24- Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among kidney function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):485-90.

25- Kenneth CB, Stukenborg, GJ, Cheng, A. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare Patients Undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1647-55.

26- Schrage B, Uijl A, Benson L, Westermann D, Ståhlberg M, Stolfo D, Dahlström U, Linde C, Braunschweig F, Savarese G. Association between use of primary prevention ICD and mortality in patients with heart failure. A Prospective Propensity Score–Matched Analysis. From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation*. 2019;140 (19):1530-9.

10 ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do Projeto



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0169/11

Título: REVISION – Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction (Registro de Disfunção Ventricular Isquêmica)

Pesquisador Responsável: Martino Martinelli Filho

Pesquisador Executante: Mauricio da Silva Rocha

Disciplina: Cardiologia

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU ad-referendum** em 01/09/2016 o(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada 02/02/2016 - Solicitação de troca de status do projeto REVISION – Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction (Registro de Disfunção Ventricular Isquêmica), que será utilizado como tese de doutorado do aluno Maurício da Silva Rocha, sob orientação de do Prof. Dr. Martino Martinelli Filho.**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 01 de Setembro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Registro de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave REVISION – Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction

PESQUISADOR: Mauricio da Silva Rocha

CARGO/FUNÇÃO: Médico. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 113007 – SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Estimulação Cardíaca Artificial.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO (x) RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Nós estamos fazendo um estudo para saber como as pessoas que tem o mesmo tipo de doença do coração como o Sr (a). ficam depois serem tratadas por muitos anos. Nós queremos saber quem melhora e quem piora e porque que isso acontece.

Para fazermos este estudo, nós vamos anotar tudo que acontecesse com a sua saúde e com o tratamento da sua doença do coração. Nós não vamos mudar o seu tratamento, o Sr (a). vai continuar tendo seu tratamento normalmente com seu médico. De vez em quando nós vamos conversar com o Sr (a). para tirar alguma dúvida. Essa conversa pode ser até por telefone. Para isso nós vamos pedir o número do seu telefone, mas nós só vamos te telefonar se for preciso.

O único inconveniente para o Sr (a). será ter que conversar conosco, de vez em quando, e mesmo assim só se for preciso.

O Sr (a). não vai ter nenhum benefício direto por estar participando do estudo. O estudo vai ajudar as pessoas que têm o mesmo tipo de doença do coração que o Sr(a). só depois que ele terminar, porque vai ajudar aos médicos a entender melhor esta doença e o que acontecesse com os pacientes.

Como nós não vamos modificar o seu tratamento, não existem alternativas mais vantajosas caso o Sr (a). não queiram participar do estudo.

O senhor poderá falar com qualquer um dos médicos participantes de nosso trabalho, para esclarecer suas dúvidas. O pesquisador principal é Dr. Mauricio da Silva Rocha, mas também o Sr (a) pode conversar com o Dr. Thiago Hueb e Dr. Marcos Martinelli. Nós podemos ser encontrados no InCor, na Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, telefone para contato é 30695321, no setor de marcapasso. Se o senhor ainda tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

O Sr (a). poderá desistir de participar do nosso estudo em qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no InCor.

As suas informações serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes sem revelar o seu nome ou o nome de qualquer outro paciente que estiver participando do estudo.

O Sr (a). poderá saber dos resultados do nosso estudo sempre que tivermos esses dados, antes de terminar ou no final.

O Sr (a). não vai ter nenhuma despesa adicional para participar do nosso estudo. Também não há nenhum ganho em dinheiro para participar do estudo.

Nós só vamos usar as informações do Sr(a). para fazermos este estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Registro de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e disfunção ventricular grave - REVISION – Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction”.

Eu discuti com o Dr. Mauricio da Silva Rocha, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data //

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data //