

## Comentário ao artigo:

### Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial

*Demetris Yannopoulos, Jason Bartos, Ganesh Raveendran, Emily Walser, John Connett, Thomas A Murray, Gary Collins, Lin Zhang, Rajat Kalra, Marinos Kosmopoulos, Ranjit John, Andrew Shaffer, R J Frascone, Keith Wesley, Marc Conterato, Michelle Biros, Jakub Tolar, Tom P Aufderheide*

Lancet 2020 Dec 5;396(10265):1807-1816

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32338-2)

Por: João Pedro Moura Guedes, Cardiologista, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, CHUA

#### **Introdução e contexto:**

A morte súbita cardíaca é uma das maiores causas de morte na Europa e no mundo (1,2). Com a publicação regular de recomendações para a aplicação de protocolos de reanimação e ressuscitação (3,4) houve uma redução na mortalidade das paragens cardio-respiratórias (PCR) intra-hospitalares, contudo, a mortalidade das PCR pré-hospitalares pouco se tem modificado (5). A incidência de PCR pré-hospitalar na Europa é de 67 a 170 por 100 mil habitantes com uma sobrevida média na alta hospitalar de 8% (variação de 0-18%) (1). Os doentes com PCR em ritmo desfibrilhável são aqueles que apresentam um melhor prognóstico (3,4), no entanto, aqueles com PCR refractária, mesmo em ritmo desfibrilhável, têm um muito mau prognóstico (6). Uma percentagem significativa destes (70-80%) tem doença coronária (7). Um pensamento lógico que advém desta alta probabilidade de doença coronária é oferecer aos doentes um suporte circulatório até à realização do tratamento por angioplastia da doença coronária instável. Nesta janela de tratamento o *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) veno-arterial (ECMO-VA) é um sistema de suporte mecânico circulatório e respiratório crescentemente usado. Existem vários estudos observacionais e retrospectivos a avaliar o ECMO-VA na PCR pré-hospitalar, mas com resultados pouco consistentes que não permitem afirmar o seu claro benefício (8).

Os autores deste estudo apresentam o primeiro ensaio randomizado, segundo os mesmos, a comparar a utilização de ECMO-VA com suporte avançado de vida (SAV) convencional em doentes com PCR refractária, pré-hospitalar e em ritmo desfibrilhável. De referir que o estudo foi interrompido precocemente por razões éticas dado o claro benefício do uso de ECMO neste grupo de doentes.

#### **Métodos:**

O estudo ARREST é um estudo randomizado de fase 2, *open-label*, realizado num único centro (*Cardiovascular Division of the University of Minneapolis*) em colaboração

com 3 sistemas de emergência médica geograficamente próximos. Foi apoiado pela *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI).

Critérios de inclusão:

- Adultos com 18-75 anos (idade conhecida ou presumida)
- PCR em ritmo desfibrilhável documentado (fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular)
- PCR refractária (sem recuperação de circulação espontânea depois de 3 choques)
- Morfologia corporal compatível com uso do sistema de ressuscitação LUCAS (*Lund University Cardio-pulmonary Assist System*)
- Tempo estimado de transferência até ao serviço de urgência <30min.

Critérios de exclusão:

- Ordem válida de não reanimar
- PCR no contexto de lesão penetrante, contundente, relacionada com queimaduras, afogamento ou overdose conhecida
- Gravidez conhecida
- Ser prisioneiro ou residente numa casa de repouso/lar
- Participação noutra ensaio clínico
- Indisponibilidade do laboratório de hemodinâmica
- Contra-indicação absoluta para angiografia: alergia ao contraste e hemorragia gastrointestinal ou interna
- Neoplasia terminal

Os doentes elegíveis para o estudo foram randomizados para cada um dos braços do estudo por um sistema informático, sendo que dos 36 pacientes avaliadas, 30 foram randomizados, 15 para o grupo da reanimação facilitada por ECMO e 15 para o grupo do SAV convencional:

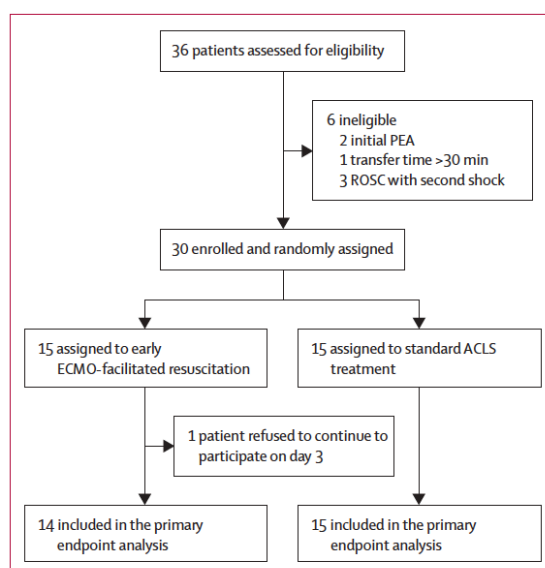


Figure 1: ARREST trial profile

ACLS=advanced cardiac life support. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. PEA=pulseless electrical activity. ROSC=return of spontaneous circulation.

No grupo da reanimação facilitada por ECMO os doentes eram automaticamente transferidos para o laboratório de hemodinâmica (independentemente da presença ou ausência de circulação espontânea na admissão hospitalar). Já no laboratório os doentes randomizados, ainda sob reanimação, colhiam gasometria arterial onde eram verificados os seguintes critérios:

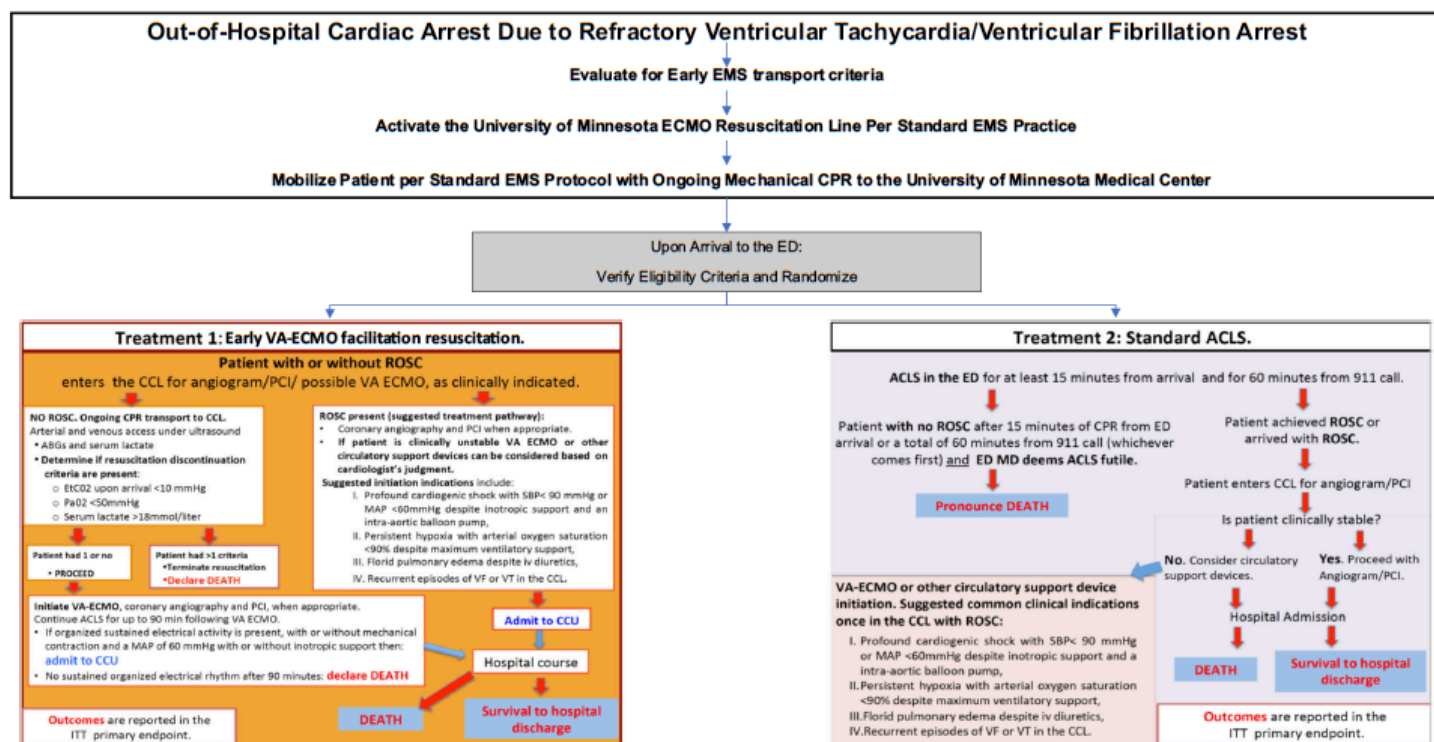
- PaCO<sub>2</sub> <10mmHg
- PaO<sub>2</sub> <50mmHg ou saturação de O<sub>2</sub> <85%
- Lactatos >18mmol/L

Se dois ou mais destes critérios fossem verificados, todas as manobras de suporte eram suspensas e o doente era considerado morto, se não, o doente era colocado em ECMO-VA e submetido a angiografia e angioplastia, se indicado. Os doentes com pulso na admissão hospitalar eram submetidos a angiografia e angioplastia, se indicado e sujeitos a suporte circulatório, se necessário.

No grupo do SAV convencional os doentes permaneciam no serviço de urgência sob o cuidado de médicos intensivistas. Os doentes admitidos sem pulso eram mantidos em SAV pelo menos 15 minutos após a admissão hospitalar ou 60 minutos após chamada do 911 (112 em Portugal). Para além deste tempo, a continuação de manobras de SAV ou a declaração de morte ficavam ao critério do médico responsável. Os doentes com pulso na admissão hospitalar ou recuperados da PCR no hospital eram transferidos para o laboratório de hemodinâmica, onde eram submetidos a angiografia e angioplastia, se indicado, e sujeitos a suporte circulatório, se necessário.

Todos os doentes recuperados após a admissão hospitalar, de ambos os grupos, eram tratados numa unidade de cuidados intensivos cardíacos por cardiologistas especialistas em cuidados intensivos.

O protocolo do estudo encontra-se resumido no seguinte esquema (9):



The ARREST trial—study algorithm flowchart.

## Outcomes:

**Endpoint primário:** Sobrevida na alta hospitalar

**Endpoints secundários:** Sobrevida ao 3 e 6 meses e avaliação da capacidade funcional e cognitiva na alta hospitalar, aos 3 meses e aos 6 meses com base num score *Rankin* modificado  $\leq 3$  (variação de 0 (sem sintomas) a 6 (morto)) e numa escala de *performance* cerebral  $\leq 2$  (variação de 1 (boa performance cerebral) a 5 (morte)).

**Segurança:** Todos os efeitos adversos foram reportados, incluindo aqueles relacionados com o uso do ECMO-VA.

## Resultados principais:

O estudo começou a 8 de Agosto de 2019 e foi interrompido precocemente por questões éticas em Junho de 2020, após avaliação dos dados dos primeiros 30 doentes randomizados, dado o claro benefício na sobrevida dos doentes tratados com ECMO. Dos 30 doentes randomizados, 15 em cada grupo, 1 deles (no grupo da reanimação facilitada por ECMO) abandonou por vontade própria o estudo ao 3º dia após randomização. A idade média da amostra foi de 59 anos (36-73) e 25 dos 30 doentes (83%) eram do sexo masculino. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos como atestam as seguintes tabelas:

	ECMO-facilitated resuscitation (n=15)	Standard ACLS treatment (n=15)	Total (n=30)
<b>Demographics</b>			
Age, years	59 (10)	58 (11)	59 (10)
Age range, years	43-73	36-71	36-73
<b>Sex</b>			
Men	14 (93%)	11 (73%)	25 (83%)
Women	1 (7%)	4 (27%)	5 (17%)
<b>Race</b>			
White	5 (33%)	2 (13%)	7 (23%)
Black or African-American	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
Native American or Native Alaskan	1 (7%)	0	1 (3%)
Not specified by family	9 (60%)	11 (73%)	20 (67%)
<b>Medical history</b>			
Coronary artery disease	2 (13%)	4 (27%)	6 (20%)
Previous myocardial infarction	0	2 (13%)	2 (7%)
CABG	2 (13%)	1 (7%)	3 (10%)
PCI	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
Congestive heart failure	1 (7%)	0	1 (3%)
Previous cardiac arrest	0	0	0
General heart disease	3 (20%)	4 (27%)	7 (23%)
Stroke	0	1 (7%)	1 (3%)
Hypertension	2 (13%)	5 (33%)	7 (23%)
Hyperlipidaemia	1 (7%)	2 (13%)	3 (10%)
Diabetes	3 (20%)	3 (20%)	6 (20%)
Renal disease	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
Respiratory disease	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
Cancer	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
Smoking	1 (7%)	4 (27%)	5 (17%)
Obesity	0	1 (7%)	1 (3%)
Alcoholism	3 (20%)	0	3 (10%)
Unknown	8 (53%)	5 (33%)	13 (43%)

<b>Prehospital characteristics</b>					
Primary VF cardiac arrest	15	15 (100%)	15	15 (100%)	..
Public location of cardiac arrest	15	8 (53%)	15	8 (53%)	..
Bystander witnessed	15	11 (73.3%)	15	13 (86.7%)	..
Bystander CPR	15	13 (86.7%)	15	12 (80.0%)	..
Time from 911 call to EMS arrival (min)	15	6 (2.3)	15	7 (2.5)	..
Endotracheal intubation	15	5 (33.3%)	15	4 (26.6%)	..
Epinephrine doses (1 mg)	15	3.3 (2.3)	15	4.4 (4.8)	..
Amiodarone dose (mg)	15	322 (165)	15	375 (78)	..
Number of shocks by EMS	15	5 (2.5)	15	6 (3)	..
Time from cardiac arrest to first shock (min)	15	8.5 (2)	15	7 (2.5)	..
Intermittent ROSC before ED arrival	15	5 (33.3%)	15	4 (26.6%)	..
Arriving with ROSC at the ED	15	0	15	0	..
Achieving ROSC in the ED	15	0	15	2 (13.4%)	..
EMS scene time (min)	15	22.5 (6)	15	23 (11)	..
Transport time (min)	15	19 (7)	15	20 (10)	..
<b>Presenting arterial blood gases</b>					
Initial lactate, mmol/L	15	11.5 (4.5)	15	10.7 (3.1)	..
Initial pH	15	6.9 (0.9)	15	7.0 (0.11)	..
Initial arterial oxygen, mm Hg	15	86 (18)	15	77 (26)	..
Initial serum bicarbonate, mg/dL	15	19.2 (6.5)	15	20.8 (5.0)	..
Initial end tidal CO <sub>2</sub> , mm Hg	15	33 (15.2)	15	28 (17.7)	..

Na avaliação do *endpoint* primário, dos 14 doentes no grupo da reanimação facilitada por ECMO 6 sobreviveram (43%) e dos 15 doentes no grupo do SAV convencional apenas 1 sobreviveu (7%). No seguimento a 3 e 6 meses, todos os 6

sobreviventes do grupo da reanimação facilitada por ECMO sobreviveram para além dos 6 meses e o único sobrevivente do grupo do SAV convencional morreu antes dos 3 meses. Na alta hospitalar todos os sobreviventes tinham dificuldade em andar e más classificações nos índices funcionais, mas no seguimento melhoraram significativamente com a reabilitação física, com todos os 6 sobreviventes do grupo ECMO a terem bons índices funcionais e cognitivos aos 6 meses.

	ECMO-facilitated resuscitation (n=15)		Standard ACLS treatment (n=15)		Risk difference or p value
	Number of patients with data	Patients	Number of patients with data	Patients	
Primary outcome (95% CrI)					
Survival to hospital discharge	14	6 (43%, 21.3-67.7)	15	1 (7%, 1.6-30.2)	36% (3.7-59.2; posterior probability= 0.9861)
Secondary outcomes (95% CI)					
Survival to 3 months	14	6 (43%, 21.3-67.7)	15	0 (0.0-20.4)	0.0063
Survival to 6 months	14	6 (43%, 21.3-67.7)	15	0 (0.0-20.4)	0.0063
CPC score at discharge	6	2.5 (0.5)	1	4	NA
CPC score at 3 months	6	1.16 (0.4)	0	NA	NA
CPC score at 6 months	6	1.16 (0.4)	0	NA	NA
mRS score at discharge	6	3.8 (0.7)	1	5	NA
mRS score at 3 months	6	2 (1.2)	0	NA	NA
mRS score at 6 months	6	1.3 (0.8)	0	NA	NA

No que se refere aos efeitos adversos, como expectável em doentes críticos com necessidade de suporte circulatório, a presença de disfunção multi-orgânica nos sobreviventes foi a regra e não a excepção. Não se verificaram complicações graves relacionados com o uso da técnica de ECMO-VA.

## **Discussão e considerações:**

Segundo os autores, o estudo ARREST é o primeiro estudo randomizado a avaliar o ECMO no contexto de PCR e o primeiro a mostrar de forma clara o benefício do mesmo em doentes com PCR refractária, pré-hospitalar e em ritmo desfibrilhável. Por outro lado, vem confirmar o muito mau prognóstico deste grupo de doentes quando submetidos apenas a SAV convencional (1,6).

A utilização do ECMO nesta população permite atingir três objectivos fundamentais:

- Normalizar a perfusão tecidular.
- Suporte cardio-pulmonar que permite o tratamento de causas reversíveis de PCR (na maioria dos casos, doença coronária instável com necessidade de angioplastia).
- Permite uma ponte para a recuperação da disfunção multi-orgânica consequente dos longos períodos de reanimação, que de outra forma levariam quase invariavelmente à morte.

As diferenças na mortalidade dos doentes com PCR em ritmo desfibrilhável refractária são tais, que passamos de taxas de sobrevida inferiores a 10% com o SAV convencional (6,10) para taxas de sobrevida superiores a 40% no estudo ARREST, verificando-se uma taxa de sobrevida semelhante num estudo observacional, do mesmo grupo de trabalho, com a utilização de ECMO-VA no mesmo tipo de doentes. (11)

Apesar destes resultados, o estudo mostra a necessidade de ter uma rede de emergência pré-hospitalar capacitada em recursos humanos e materiais e altamente coordenada, para rapidamente transportar estes doentes para um hospital com facilidade na utilização de ECMO no contexto de ressuscitação, com equipas diferenciadas e treinadas na canulação de acessos, início de ECMO-VA e monitorização de doentes em ECMO. Sem estas premissas, dificilmente estes resultados seriam possíveis. Destaque ainda para a opção de os doentes serem colocados em ECMO no laboratório de hemodinâmica com a canulação dos acessos vasculares a ser realizada pelos próprios cardiologistas de intervenção, dada a sua capacidade técnica ímpar na obtenção dos mesmos. O laboratório de hemodinâmica é ainda um local com disponibilidade de fluoroscopia e ecografia. Todos estes factores contribuíram para reduzir ao máximo o número de complicações vasculares relacionadas com o ECMO.

Os resultados deste estudo vêm colocar o ECMO-VA como a técnica de suporte circulatório e respiratório de eleição nos doentes com síndrome coronário agudo e PCR refractária, em consequência das diferenças de mortalidade encontradas. Chamo também a atenção para um ensaio clínico a decorrer, o EURO SHOCK Trial, estudo randomizado que avaliará a utilização precoce de ECMO-VA em doentes com enfarte agudo do miocárdio e choque cardiogénico persistente após angioplastia. (12)

Perante os resultados do estudo ARREST, e caso os resultados do EURO SHOCK Trial também favoreçam o ECMO-VA, esta técnica poderá deixar de ser um recurso para a Cardiologia para passar a ser uma verdadeira obrigatoriedade. O ARREST reforça a necessidade de criar redes de emergência médica capacitadas e bem coordenadas, capazes de encaminhar o grupo de doentes em estudo para hospitais com capacidade de utilizar e manusear doentes em ECMO. Muito provavelmente, devida à pouca capacidade instalada no nosso país, alguns hospitais terão que desenvolver competências na utilização de ECMO, com protocolos envolvendo equipas multidisciplinares (Medicina Intensiva, Cardiologia, Cardiologia de Intervenção, equipas de sala de reanimação e equipas de emergência médica pré-hospitalar) para melhorar o prognóstico dos doentes com PCR e lhes oferecer um tratamento de melhor qualidade. Os cardiologistas de intervenção serão sempre uma peça importante nesta estrutura, primeiro, porque muitos destes doentes irão necessitar de angiografia coronária e angioplastia e segundo, pela sua experiência na canulação de acesso vasculares, passo fundamental para iniciar ECMO a qualquer doente.

### **Limitações:**

A primeira limitação do estudo é a sua pequena amostra, ainda que esta tenha sido, obviamente, limitada pela interrupção precoce do mesmo. Este factor retira robustez às conclusões do estudo, mas não lhe tira importância, dada a diferença tão marcada entre grupos mesmo numa amostra tão reduzida.

Os resultados deste estudo reflectem uma experiência local, de uma rede de emergência pré-hospitalar coordenada e bem equipada e de um hospital universitário com uma unidade de cuidados intensivos cardíacos altamente diferenciados. Não é certo que estes resultados sejam reproduzíveis em todos os hospitais ou em todos os meios ou comunidades, no entanto, ficamos a saber que se existir um investimento direccionado para a organização e equipagem dos sistemas de emergência médica e para o desenvolvimento de equipas com capacidade de colocar e tratar doentes em ECMO, o prognóstico sombrio dos doentes com PCR pré-hospitalar refractária poderá ser melhorado.

### **Mensagens chave:**

1. O estudo ARREST é o primeiro estudo randomizado a avaliar a utilização do ECMO em contexto de PCR refractária.
2. No grupo de doentes com PCR refractária, pré-hospitalar e em ritmo desfibrilhável, o ECMO mostrou ter um impacto brutal na sobrevida na alta hospitalar quando comparado com o SAV convencional.
3. Os sobreviventes à alta hospitalar apresentam uma boa capacidade funcional e cognitiva aos 6 meses de seguimento.
4. Estes resultados exigem equipas de emergência médica capacitadas e coordenadas com hospitais com capacidades de angioplastia e de utilização e manuseamento de doentes em ECMO.

### **Bibliografia:**

- (1) Grasner JT, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218-26
- (2) Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, et al. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA* 2019;321:1200-10
- (3) K.G. Monsieurs, J.P. Nolan, L.L. Bossaert, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: section 1. Executive summary. *Resuscitation.*, 95 (2015), pp. 1-80
- (4) Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR, et al. Adult Basic and Advanced Life Support, Pediatric Basic and Advanced Life Support, Neonatal Life Support, Resuscitation Education Science, and Systems of Care Writing Groups. Part 1: Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020 Oct 20;142(16\_suppl\_2):S337-S357
- (5) Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141:e139–e596
- (6) Grunau B, Reynolds JC, Scheuermeyer FX, et al. Comparing the prognosis of those with initial shockable and non-shockable rhythms with increasing durations of CPR: Informing minimum durations of resuscitation. *Resuscitation.* 2016 Apr;101:50-6.
- (7) Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, et al. Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 29;70(9):1109-1117.

- (8) Kim SJ, Kim HJ, Lee HY, et al. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Resuscitation* 2016;103:106-16.
- (9) Yannopoulos D, Kalran R, Kosmopoulos M, et al. Rationale and methods of the Advanced R2\_Eperfusion STrategies for refractory cardiac arrest (ARREST) trial. *Am Heart J* 2020; 229: 29–39
- (10) Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, et al. Duration of Prehospital Resuscitation Efforts After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. 2016 Apr 5;133(14):1386-96.
- (11) Bartos JA, Carlson K, Carlson et al. Surviving refractory out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: Critical care and extracorporeal membrane oxygenation management. *Resuscitation*. 2018 Nov;132:47-55.
- (12) Banning AS, Adriaenssens T, Berry C, et al. The EURO SHOCK Trial: Design, Aims and Objectives. *EuroIntervention*. 2020 Oct 27:EIJ-D-20-01076.