

# COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



outubro 2021

## Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation



**Autor do Comentário ao Artigo Científico:** Luís Abreu, Assistente de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira

**Autores do Artigo Original:** S. Desch, A. Freund, et al, TOMAHAWK investigators

**Localização do artigo (DOI):** 10.1056/NEJMoa2101909

### Contexto:

O prognóstico de doentes vítimas de paragem cardiorrespiratória continua muito desfavorável, com mortalidades de cerca de 65%, mesmo para doentes com reanimações bem sucedidas<sup>1</sup>. É sabido que as doenças cardíacas, e particularmente a doença coronária, são uma das principais causas de paragem cardiorrespiratória, mesmo no grupo de doentes que não tem um Enfarte Agudo do Miocárdio com supra-desnivelamento do segmento ST (STEMI). Também é do nosso conhecimento, que, na população de doente não vítima de paragem, a atempada realização de coronariografia e tratamento de doença coronária tem um impacto prognóstico favorável e importante.

No entanto, estudos mais recentes, numa população de doentes recuperados de paragem com ritmo desfibrilhável, mas sem STEMI, não mostrou benéfico de uma estratégia de coronariografia precoce<sup>2</sup>. De ressalva que no momento do desenho do estudo agora apresentado, estes dados ainda não eram conhecidos.

### A pergunta do estudo:

Devemos realizar precocemente coronariografia a todos doentes recuperados de paragem, mesmo que não apresentem no ECG de admissão sinais de STEMI?



## O desenho do estudo:

Realizado estudo randomizado multicêntrico e multinacional (realizado na Alemanha e Dinamarca). Foram incluídos doentes com mais de 30 anos, recuperados de paragem cardiovascular em ambiente extra-hospitalar, com possível causa cardíaca. Foram incluídos doentes com ritmo desfibrilhável e não desfibrilhável. Caso elegível, o doente seria aleatorizado imediatamente no serviço de urgência, com base em ferramenta online, em 2 grupos:

- Grupo “ativo” (grupo CAT imediato): Doente realizaria coronariografia de imediato, devendo ser posteriormente admitido em UCI para continuação de cuidados, que seria o tratamento padrão pós reanimação da instituição local.
- Grupo “controlo” (grupo CAT diferido): Doente seria inicialmente admitido em UCI, recebendo os cuidados padrão locais. Casos selecionados poderiam realizar coronariografia, devendo a mesma realizar-se pelo menos 24 horas após admissão. Seria permitida encurtar o referido período, e realizar coronariografia antecipadamente dentro do protocolo, se ocorresse uma das seguintes situações: elevação marcada dos marcadores de necrose miocárdio (troponina I ou T > 70x LSN ou CK >10X LSN, 6 horas após admissão), instabilidade eléctrica de causa coronária provável, choque cardiogénico ou STEMI de novo.

Caso identificado doença coronária, será tratada de acordo com a opinião da equipa médica (operador), em ambos grupos. Preferência foi dada à angioplastia coronária dado a apresentação como pós paragem, mas a decisão caberia à equipa local. Restante tratamento deveria seguir o padrão local de cada instituição.

## Seria avaliado os seguintes endpoints:

- Primário: Morte de todas as causas a 30 dias
- Secundários de Eficácia: endpoint composto “morte + défice neurológico major a 30 dias”; Enfarte agudo do miocárdio a 30 dias; Défice neurológico a 30 dias; Duração de estadia em UCI, SAPS II máximo durante estadia; valor pico de Troponina;
- Secundários de Segurança: hemorragia moderada a Grave, AVC, disfunção renal com necessidade de técnica de substituição.

## Resultados do estudo:

Foram inicialmente incluídos 558 doentes, admitidos em 31 unidades diferentes, no período de Novembro 2016 a Setembro de 2019.



Quatro doentes foram excluídos por razões técnicas. Assim, perfaz a população final do estudo 554 doentes, sendo aleatorizados 281 para o Grupo CAT imediato e 273 para o Grupo CAT diferido. Como seria de esperar pelo processo de aleatorização, as características demográficas e antecedentes de ambos grupos não diferiram.

No que concerne à realização de coronariografia, a mesma foi efectuada em 95,5% dos doentes do Grupo CAT imediato. Dos restantes 4,5% (n=17), 6 doentes morreram antes da realização de coronariografia e os restantes 7 não realizaram por outros motivos. Já no Grupo CAT diferido, realizaram coronariografia 62,2% dos doentes, sendo que 8,1% (n=22) realizaram coronariografia nas primeiras 24 horas sem cumprir os pressupostos previstos no estudo. A prevalência global de doença coronária significativa foi de 39.6%.

**Table 2. Prevalence, Characteristics, and Treatment of Coronary Artery Disease.**

Variable	Immediate Angiography (N=265)	Delayed or Selective Angiography (N=265)
Coronary angiography performed — no. (%)	253 (95.5)	165 (62.2)
Median time from arrest to coronary angiography (IQR) — hr	2.9 (2.2–3.9)	46.9 (26.1–116.6)
Catheterization access — no./total no. (%)		
Femoral	179/250 (71.6)	96/161 (59.6)
Radial	70/250 (28.0)	65/161 (40.4)
Brachial	1/250 (0.4)	0/161
Severity of coronary artery disease — no./total no. (%)		
No substantial disease	99/252 (39.3)	46/165 (27.9)
1-vessel disease	37/252 (14.7)	21/165 (12.7)
2-vessel disease	32/252 (12.7)	26/165 (15.8)
3-vessel disease	84/252 (33.3)	72/165 (43.6)
Culprit lesion identified — no./total no. (%)	94/247 (38.1)	67/156 (43.0)
PCI performed — no./total no. (%)	93/250 (37.2)	70/162 (43.2)
Median amount of contrast dye (IQR) — ml	107 (70–178)	125 (70–202)

O estudo foi avaliado como “intention to treat”. Quanto aos endpoints:

- Primário:

- Grupo CAT imediato: 54.0% (143 de 265 doentes).
- Grupo CAT diferido: 46,0% (122 de 265 doentes).

Análise estatística: hazard ratio, 1.28; 95% intervalo de confiança, 1.00 a 1.63; P=0.06. Foi igualmente efetuada análise de “as treated”, sem que houvesse alteração significativa dos resultados. As curvas de K-M têm separação precoce e consistente ao longo do tempo do estudo.

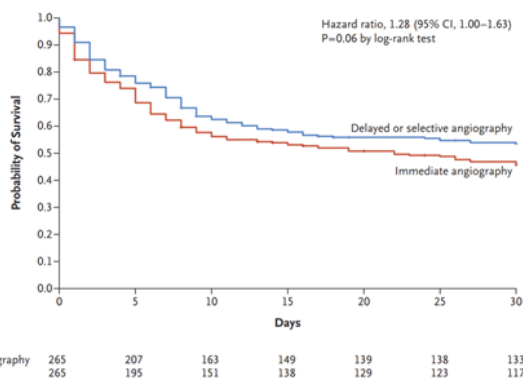


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Death from Any Cause at 30 Days.

**Table 3. Clinical Outcomes at 30 Days.\***

End Point	Immediate Angiography (N=265)	Delayed or Selective Angiography (N=265)	Effect Size (95% CI)†
<b>Primary end point</b>			
Death from any cause — no. (%)	143 (54.0)	122 (46.0)	Hazard ratio, 1.28 (1.00 to 1.63)
<b>Secondary efficacy end points‡</b>			
Myocardial infarction — no./total no. (%)	0/248	2/250 (0.8)	Relative risk, 0 (0 to 1.93)
Severe neurologic deficit — no./total no. (%)§	21/112 (18.8)	16/126 (12.7)	Relative risk, 1.48 (0.82 to 2.67)
Death from any cause or severe neurologic deficit — no./total no. (%)	164/255 (64.3)	138/248 (55.6)	Relative risk, 1.16 (1.00 to 1.34)
Median length of ICU stay (IQR) — days	7 (3–11)	8 (4–13)	HLE, -1 (-2 to 0)
Median peak SAPS II (IQR)¶	70 (53–83)	69 (54–82)	HLE, 0 (-4 to 4)
Rehospitalization for congestive heart failure — no./total no. (%)	1/246 (0.4)	1/249 (0.4)	Relative risk, 1.00 (0.19 to 1.85)
Median peak release of myocardial enzymes (IQR)			
Troponin T — µg/liter	0.39 (0.14–1.26)	0.34 (0.12–1.07)	HLE, 0.04 (-0.03 to 0.11)
Troponin I — µg/liter	1.46 (0.42–5.69)	1.10 (0.40–5.75)	HLE, 0.06 (-0.17 to 0.49)
Median peak creatinine (IQR) — µmol/liter	133 (101–193)	133 (98–199)	HLE, 2.08 (-8.06 to 12.22)
<b>Secondary safety end points — no./total no. (%)</b>			
Moderate or severe bleeding‡	12/260 (4.6)	8/232 (3.4)	Relative risk, 1.34 (0.57 to 3.14)
Stroke	4/238 (1.4)	5/242 (2.1)	Relative risk, 1.13 (0.33 to 3.84)
Acute kidney failure leading to renal-replacement therapy	49/259 (18.9)	38/241 (15.8)	Relative risk, 1.14 (0.78 to 1.68)

- Endpoints secundários: Com a exceção do endpoint composto “morte + défice neurológico maior a 30 dias”, que foi mais frequente no grupo CAT imediato, nenhum outro mostrou diferença estatística ou clínica relevante entre os grupos (tabela 1).



## Discussão e comentário:

Neste estudo, em doentes reanimados de paragem extra-hospitalar, e com ECG não diagnóstico de STEMI, uma estratégia de coronariografia precoce, não mostrou ser superior à admissão inicial do doente em UCI e realização seletiva e diferida de coronariografia. O sinal estatístico da mesma aponta inclusivamente para um potencial efeito deletério desta estratégia, encontrando-se o mesmo no limite da significância estatística. Este resultado vem corroborar os achados do estudo COACT2, alargando-os a todo o espectro de doentes sem STEMI.

Em termos metodológicos, este estudo encontra-se muito bem desenhado. O tratamento efetivo foi praticamente sempre aquele a que o doente foi alocado, e tanto a interpretação “intention to treat” como “as treated” são coincidentes. Isto atesta da robustez do estudo.

Os autores são conservadores na interpretação deste resultado, talvez também porque se afasta daquela que seria o entendimento fisiopatológico. Em doentes recuperados de paragem, mesmo sem evidência de STEMI no ECG, a prevalência de doença coronária potencial causadora da paragem é muito elevada. Neste estudo foi de cerca de 40%. Também em outras populações, é sabido que uma revascularização mais precoce se associa a melhor prognóstico. Seria portanto espectável que nesta população também se observasse um benefício da revascularização precoce. No entanto, o benefício que daqui advém é contrabalançado pelo seu potencial efeito iatrogénico, também devido ao desvio de atenção de outras possíveis causas de paragem e ao atraso na implementação de medidas de neuroproteção. O prognóstico neurológico tem-se mostrado o fator mais relevante nestes doentes, e é a principal causa de morte. No entanto, a avaliação do mesmo em fase inicial é muito difícil.

Os estudos atualmente ainda em curso nesta área (estudo DISCO, EMERGE e ARREST)<sup>3,4</sup> e 5 e eventuais futuras meta-análises deverão trazer maior clareza a esta situação clínica. Atendendo ao sinal desfavorável tanto neste estudo, como no estudo COACT, aconselha-se precaução. A estratégia mais sensata neste momento será a admissão inicial em UCI e coronariografia seletiva posterior. Também não deverão ser lidos sinais que não existem neste estudo, e desaconselhar coronariografia nesta população. Dever-se-á sim procurar individualizar os procedimentos e adequar a realização e timing de uma eventual coronariografia à probabilidade individual do doente.

Para além desta situação clínica, este estudo vem mostrar que alguns dos dogmas que temos atualmente na nossa prática, que se baseiam apenas no nosso entendimento fisiopatológico, muitas vezes não passam a prova do estudo randomizado bem conduzido. Outro exemplo desta mesma



realidade foi o estudo CULPRIT-SHOCK6, que veio inverter aquela que era até essa data a nossa prática clínica. Muitas das nossas práticas tem potencial de iatrogenia, que excedem o seu benefício clínico. Devemos continuar a fundamentar as nossas decisões na melhor evidência científica, e não devemos abster-nos de testar hipóteses, apenas por existir um consenso maioritário na situação, sem que previamente exista estudos que o suportem.

### **Mensagem final:**

O estudo TOMAHAWK corrobora os resultados do estudo COACT. A realização de coronariografia muito precoce em doentes vítimas de paragem cardiorrespiratória, que não apresentam ECG sugestivo de STEMI, mostra não ser superior, e pode até ser deletéria. Uma estratégia de admissão inicial em UCI e coronariografia selectiva posterior deverá ser preferida.

### **Final message:**

The TOMAHAWK study supports the results of the COACT study. The performance of very early coronary angiography in patients suffering from cardiorespiratory arrest, who do not have an ECG suggestive of STEMI, is not superior and may even be harmful. An initial ICU admission strategy and posterior selective coronary angiography should be preferred.

### **Bibliografia / Referências**

- 1 - Grunau B, Kime N, Leroux B, et al. Association of intra-arrest transport vs continued on-scene resuscitation with survival to hospital discharge among patients with out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2020;324:1058-67.
- 2 - Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. N Engl J Med 2019;380:1397-407.
- 3 - Elfwén L, Lagedal R, James S, et al. Design of DISCO — Direct or Subacute Coronary angiography in Out-of-hospital cardiac arrest study. Am Heart J 2018;197:3-61
- 4 - Hauw-Berlemont C, Lionel Lamhaut L, et al, EMERGENCY versus delayed coronary angiogram in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with no obvious non-cardiac cause of arrest: Design of the EMERGE trial, American Heart Journal, Volume 222, 2020, Pages 131-138,
- 5 - Patterson T, Perkins A, Perkins GD, et al. Rationale and design of: A Randomized tRial of Expedited transfer to a cardiac arrest center for non-ST elevation outof-hospital cardiac arrest: the ARREST randomized controlled trial. Am Heart J 2018;204:92-101.
- 6 - Thiele H, Akin I, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med. 2017.