

# COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



julho 2024

## Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock (DanGer Shock)



### Autor do Comentário a Artigo Científico:

Carlos Galvão Braga

Serviço de Cardiologia, Hospital de Braga

### Autores do Artigo Original:

J.E. Møller, T. Engstrøm, L.O. Jensen, H. Eiskjær, N. Mangner, A. Polzin, P.C. Schulze, C. Skurk, P. Nordbeck, P. Clemmensen, V. Panoulas, S. Zimmer, A. Schäfer, N. Werner, M. Frydland, L. Holmvang, J. Kjærgaard, R. Sørensen, J. Lønborg, M.G. Lindholm, N.L.J. Udesen, A. Junker, H. Schmidt, C.J. Terkelsen, S. Christensen, E.H. Christiansen, A. Linke, F.J. Woitek, R. Westenfeld, S. Möbius-Winkler, K. Wachtell, H.B. Ravn, J.F. Lassen, S. Boesgaard, O. Gerke, and C. Hassager, for the DanGer Shock Investigators.

**Localização do artigo (DOI):** 10.1056/NEJMoa2312572

**Revista e data de publicação:** New England Journal of Medicine, abril 2024

### Objetivo do estudo:

Avaliar a eficácia e segurança do suporte circulatório mecânico temporário com uma bomba de fluxo microaxial (Impella CP) associada à terapêutica *standard versus* terapêutica *standard* isolada, em pacientes com choque cardiogénico relacionado com enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI).

### Mensagens-Chave:

1. A utilização por rotina da bomba de fluxo microaxial (Impella CP) associada à terapêutica *standard* em pacientes com choque cardiogénico relacionado com STEMI reduziu a mortalidade de qualquer causa a 180 dias e o composto de eventos cardíacos adversos (morte de qualquer causa, necessidade de suporte circulatório mecânico adicional ou transplante cardíaco), quando comparada com a terapêutica *standard* isolada.



2. A incidência do composto de efeitos adversos (hemorragia grave, isquemia de membro, hemólise, falha do dispositivo e agravamento de insuficiência aórtica) foi superior no grupo de pacientes tratados com a bomba de fluxo microaxial face à terapêutica *standard*.

### Desenho do estudo:

Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, *open-label*, realizado em centros da Dinamarca, Alemanha e Reino Unido.

### População:

Pacientes com STEMI e choque cardiogénico.

### Amostra:

De um total de 1211 pacientes avaliados, foram selecionados 360 em 14 centros (215 pacientes em 4 centros da Dinamarca, 135 pacientes em 9 centros da Alemanha e 10 pacientes num centro do Reino Unido). A análise final incluiu 355 pacientes (foram excluídos 5 pacientes por falta de consentimento informado), 179 no grupo da bomba de fluxo microaxial (Impella CP) e 176 no grupo da terapêutica *standard*.

### Seguimento:

Duração média de 180 dias desde a randomização.

### Critérios de Inclusão:

1. Pacientes com idade  $\geq 18$  anos com STEMI ( $< 36$  horas de duração) e choque cardiogénico ( $< 24$  horas de duração e até 12 horas após a revascularização).
2. Definição de choque cardiogénico (inclui os 3 critérios):
  - a. Hipotensão arterial persistente (pressão arterial sistólica  $< 100$  mmHg ou necessidade de suporte vasopressor)
  - b. Sinais de hipoperfusão tecidual (lactato  $\geq 2.5$  mmol/l e/ou SvO<sub>2</sub>  $< 55\%$  com PaO<sub>2</sub> normal)
  - c. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $< 45\%$ .

### Critérios de Exclusão:

1. Choque cardiogénico com  $>24$  horas de duração;
2. Choque cardiogénico por disfunção ventricular direita ou secundário a complicação mecânica do STEMI (rotura de músculo papilar, do septo interventricular ou de parede livre);
3. Outras causas de choque: hipovolemia, sepsis, embolia pulmonar ou anafilaxia;



4. Pacientes com paragem cardiorrespiratória (PCR) ressuscitada fora do hospital que se mantiveram comatosos (escala de Glasgow < 8) na admissão hospitalar; a ocorrência de PCR na ambulância ou após a chegada hospitalar não foi critério de exclusão;
5. Doença valvular aórtica severa (insuficiência ou estenose);
6. Prótese valvular mecânica em posição aórtica;
7. Doença arterial periférica impeditiva da colocação de Impella CP;
8. Colocação de suporte circulatório mecânico antes da randomização;
9. Trombo ventricular esquerdo;
10. Endocardite infecciosa;
11. Trombocitopenia induzida pela heparina;
12. Sobrevida expectável <1 ano devido a comorbilidades.

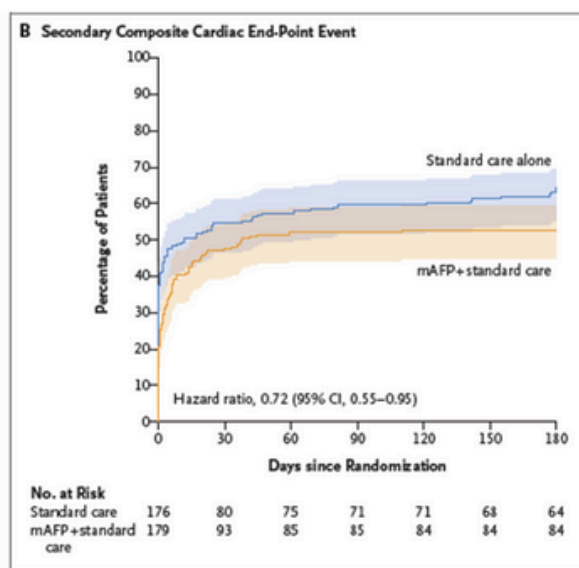
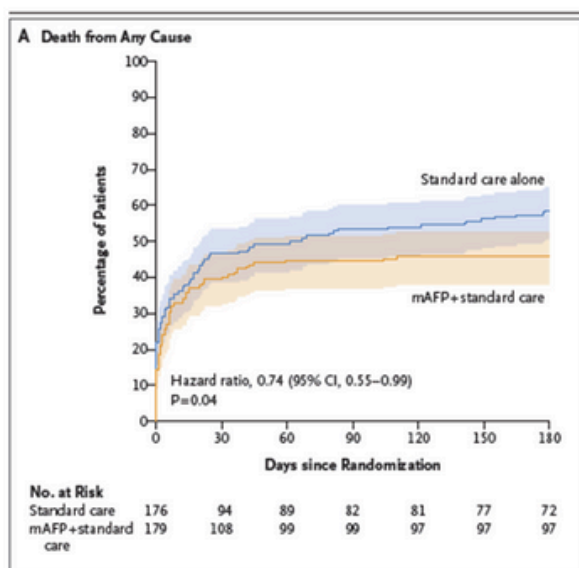
## Grupo de intervenção:

Pacientes com STEMI e choque cardiogénico tratados com Impella CP (cateter-bomba que permite a drenagem do sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, melhorando o fluxo sistémico e a perfusão orgânica) + terapêutica *standard* (vasopressores; ventilação mecânica e suporte circulatório mecânico, se necessários).

## Grupo de comparação:

Pacientes com STEMI e choque cardiogénico tratados com terapêutica *standard*.

## Resultados Principais:





## Endpoint primário (mortalidade de qualquer causa aos 180 dias):

45.8% (Impella CP) vs. 58.5% (terapêutica *standard*), HR 0.74 (0.55-0.99),  $p=0.04$ .

## Endpoint secundário (composto de morte de qualquer causa, necessidade de suporte mecânico adicional ou transplante cardíaco):

52.5% (Impella CP) vs. 63.6% (terapêutica *standard*), HR 0.72 (0.55-0.95).

## Endpoint composto de segurança (hemorragia grave, isquemia de membro, hemólise, falha do dispositivo ou agravamento da insuficiência aórtica):

24.0% (Impella CP) vs. 6.2% (terapêutica *standard*), HR 4.74 (2.36-9.55).

## Limitações do estudo:

- Critérios de inclusão e exclusão restritivos (e, portanto, não aplicáveis noutros grupos de pacientes, por exemplo, com NSTEMI ou coma persistente pós-PCR)
- Significado estatístico pouco robusto ( $p=0.04$ )
- O estudo foi realizado num número limitado de centros na Dinamarca, Alemanha e Reino Unido; sem informação sobre eventuais diferenças de acordo com a raça ou etnia;
- Desenho *open-label* (com influência possível nas decisões terapêuticas).

## Comentário:

- A incidência de choque cardiogénico afeta cerca de 5-10% dos pacientes com STEMI e tem uma mortalidade intra-hospitalar próxima dos 50%, que se tem mantido estável ao longo das últimas décadas.
- Nos últimos 25 anos, a revascularização precoce foi a única estratégia a demonstrar um impacto significativo na sobrevivência destes doentes aos 6 meses (mas não aos 30 dias), como demonstrado no *SHOCK trial* (1999).
- Apesar do desenvolvimento de vários dispositivos de suporte circulatório, os estudos randomizados prévios não demonstraram benefício da utilização do balão intra-aórtico (IABP-SHOCK II trial, 2012) nem do ECMO venoarterial (ECLS-SHOCK trial, 2023), na redução da mortalidade a curto prazo em pacientes com choque cardiogénico e STEMI.
- Os dados observacionais disponíveis relativamente à utilização de Impella CP neste contexto evidenciaram um risco aumentado de complicações e da mortalidade (embora provavelmente influenciados por um viés de seleção dos pacientes).
- Assim, os resultados do estudo DanGer-SHOCK podem considerar-se um marco histórico no tratamento do choque cardiogénico associado ao STEMI. Após mais de 2 décadas sem se conseguir demonstrar terapêuticas capazes de modificar o prognóstico destes doentes, a utilização do Impella CP reduziu a mortalidade de qualquer causa aos 6 meses (45.8% vs. 58.5%, HR 0.74, NNT=8) face à terapêutica *standard*.



- Há alguns pontos neste estudo que vale a pena realçar:
  1. Taxa de inclusão lenta, de 360 pacientes ao longo de 10 anos (num universo de 1211 possíveis, o que significa que cerca de 70% dos doentes foram excluídos);
  2. Seleção criteriosa do grupo de pacientes que mais poderia beneficiar de um suporte circulatório mecânico (foram excluídos pacientes com PCR extra-hospitalar com escala de coma de Glasgow < 8, nos quais a principal causa de mortalidade é a lesão cerebral hipóxica; era obrigatório haver elevação de lactatos na ausência de PCR, o que permitiu identificar pacientes com disfunção ventricular grave e elevada incidência de mortalidade cardíaca); a principal causa de morte foi cardíaca/disfunção multiorgânica;
  3. Diferença face aos estudos IABP-SHOCK e ECLS-SHOCK, provavelmente explicada por 3 fatores: tipo de doentes incluídos (taxa de pacientes submetidos a manobras de ressuscitação de 45.0%, 77.7% e apenas 20.3% nos estudos IABP-SHOCK, ECLS-SHOCK e DanGer-SHOCK, respetivamente), definição do tempo de avaliação da mortalidade de qualquer causa (aos 180 dias no DanGer-SHOCK e aos 30 dias nos outros estudos; note-se que a mortalidade entre grupos também não foi diferente aos 30 dias no DanGer-SHOCK);
  4. A taxa de complicações no grupo da bomba de fluxo microaxial foi superior (o dobro de hemorragias graves e terapêutica de substituição renal, o quádruplo de isquemia de membro e o triplo de casos de sepsis; NNH=6); no entanto, seria expectável que essas complicações tivessem um impacto direto na mortalidade de qualquer causa aos 6 meses, pelo que o resultado da bomba de fluxo microaxial continua a ser clinicamente relevante;
  5. Subgrupos com possível maior benefício: sexo masculino (redução de 34% na mortalidade vs. aumento de 1% nas mulheres), pressão arterial média  $\leq 63$  mmHg (redução de 39% na mortalidade vs. 12% quando  $> 63$  mmHg), idade  $\leq 67$  anos e doença coronária multivaso.
- Apesar da clareza dos resultados, há algumas questões que continuam por resolver, nomeadamente: o período preferencial de implantação da bomba de fluxo microaxial (pré- ou pós-ICP primária), a necessidade de estabelecimento de protocolos de abordagem ao choque cardiogénico ou equipas de choque e o uso de outros tipos de suporte circulatório mecânico em combinação com o Impella ou de forma isolada (ex. ECMO venoarterial).



## Referências Bibliográficas:

1. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, Hochman JS, Thiele H, Rao SV. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review. *JAMA* 2021;326:1840-50.
2. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
3. Thiele H, Zeymer U, Akin I, et al. Extracorporeal life support in infarct-related cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2023;389:1286-97.
4. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-96.
5. Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, et al. The evolving landscape of impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation* 2020;141:273-84.
6. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, et al. Microaxial flow pump or standard care in infarct-related cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2024;390:1382-93.
7. Rao S. Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock — Persistence and Progress. *N Engl J Med* 2024;390:15.