

Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: O Estudo CASTLE-AF

Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure.

Marrouche NF, et al. for the CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med 378;5; 2018.

Francisco José de Almeida Cruz Júnior¹, Carlos Eduardo Batista de Lima²

Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí

Médico residente de Cardiologia clínica do HU-UFPI¹; Professor Adjunto de Cardiologia da UFPI²

A Fibrilação Atrial (FA) é uma das arritmias mais comuns na prática médica, tendo sua prevalência crescente com a idade, sendo a principal arritmia nos pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca (IC). A base para desenvolvimento da FA está relacionada com o aumento do cálcio intracelular e a distensão do tecido atrial, levando a ativação de metaloproteínas que aumenta a expressão dos receptores do sistema angiotensina na superfície do miócitos atriais. A densidade aumentada desses receptores leva ao aumento da hipertrofia celular, aumentando a deposição de colágeno e fibrose celular, gerando um gatilho para o desencadeamento da arritmia. A Insuficiência Cardíaca tem como uma das complicações a alteração do volume atrial, que gera o desacoplamento celular e redução dos números de conexinas, isso leva a queda na velocidade de condução no estímulo elétrico que somado redução período refratário, causa redução do comprimento de onda da ativação elétrica perpetuando a arritmia. A base para tratamento da Fibrilação atrial está no controle de Ritmo ou Frequência cardíaca não havendo superioridade de uma relação à outra, já comprovada em grandes estudos como o estudo AFFIRM e RACE. Uma das estratégias para o controle de ritmo além das drogas antiarrítmicas é a ablação, através do isolamento elétrico das veias pulmonares. A terapia da ablação está bem comprovada nos pacientes com coração sem IC com controle de ritmo refratário a medicações e que permanecem sintomáticos. Estudos em Pacientes com Disfunção Ventricular são escassos e a maioria não utilizava grandes desfechos com morte por todas as causas. Em fevereiro de 2018 foi publicado no periódico *New England Journal of Medicine*, o estudo CASTLE-AF, com objetivo de avaliar a efetividade da ablação da FA em melhorar as taxas de morte e progressão da

Insuficiência Cardíaca em pacientes com FA e IC. Este foi um estudo randomizado, multicêntrico, controlado, patrocinado pela empresa Biotronik, realizado na Europa, Austrália e Estados Unidos no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2016. Este estudo teve como critérios de inclusão pacientes com IC classe funcional II, III ou IV, FEVE < 35%, portadores de cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou Desfibrilador com Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC-D), ambos utilizados para monitorização da recorrência da FA. Foram excluídos do estudo, os pacientes com programação de Transplante Cardíaco, expectativa de vida menor que 1 ano, ablação prévia de FA, diâmetro médio do átrio esquerdo maior que 6 cm, síndrome coronariana aguda, Acidente Vascular Encefálico (AVE), cirurgia cardíaca ou angioplastia em menos de 2 meses, hipertensão não controlada e gravidez. O desfecho primário do estudo foi morte por todas as causas ou piora da IC que levou a hospitalização não planejada. O desfecho secundário analisado foi morte por todas as causas, piora da IC, AVE e morte cardiovascular. Os pacientes randomizados para grupo ablação (151 pacientes) tiveram sucesso em 98,7% deles com isolamento completo das veias pulmonares. Metade destes pacientes, além do isolamento das veias pulmonares, foram submetidos a ablação em outros focos, a critério do médico executante do procedimento. Cerca de 24,5 % dos pacientes foram submetidos a nova ablação após uma média de 427 dias. A taxa de cross-over do grupo ablação para o tratamento clínico médico foi de 18,4% (28 pacientes) e do tratamento clínico para ablação foi de 9,8% (18 pacientes). No grupo tratamento clínico (total de 184 pacientes), 30% dos pacientes ficaram com a meta de controle de ritmo e os demais no controle da frequência cardíaca. Na análise dos resultados observou-se que o desfecho primário composto: morte ou

Artigo Comentado

hospitalização por piora da IC, teve menor ocorrência nos pacientes do grupo de ablação em comparação ao grupo de terapia médica (51 pacientes [28,5%] vs. 82 pacientes [44,6%]; $p = 0,006$, figura 1. Além disso, sem considerar o desenho sequencial do grupo, a análise mostrou que a taxa do desfecho primário foi significativamente menor no grupo de ablação do

que no grupo de terapia médica (taxa de risco de 0,62; 95% de confiança [IC], 0,43 a 0,87; $p = 0,007$), figura 2.

O número de pacientes que precisariam ser tratados para prevenir o desfecho primário aos 36 meses foi de 8,3. Na análise dos desfechos secundários, apesar do estudo não ter poder estatístico para o mesmo, observou-se uma

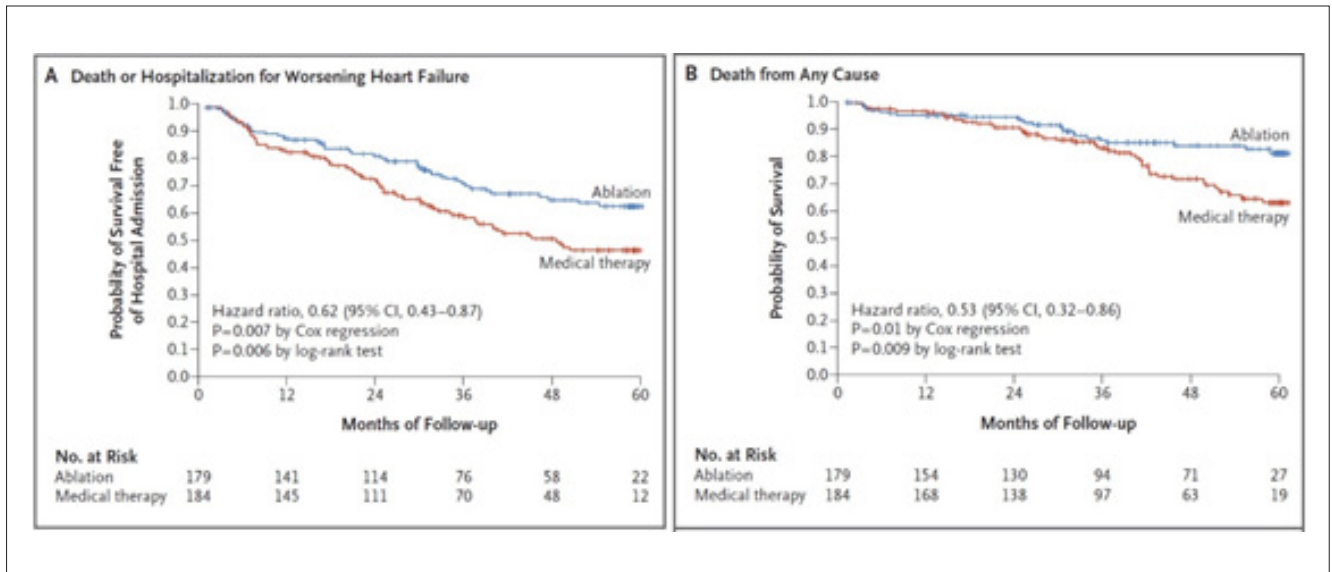


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier: comparação das curvas de sobrevida livre do desfecho primário de morte por todas as causas e admissão por descompensação de IC.

End Point	Ablation (N = 179)	Medical Therapy (N = 184)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	
				Cox Regression	Log-Rank Test
	<i>number (percent)</i>				
Primary†	51 (28.5)	82 (44.6)	0.62 (0.43–0.87)	0.007	0.006
Secondary					
Death from any cause	24 (13.4)	46 (25.0)	0.53 (0.32–0.86)	0.01	0.009
Heart-failure hospitalization	37 (20.7)	66 (35.9)	0.56 (0.37–0.83)	0.004	0.004
Cardiovascular death	20 (11.2)	41 (22.3)	0.49 (0.29–0.84)	0.009	0.008
Cardiovascular hospitalization	64 (35.8)	89 (48.4)	0.72 (0.52–0.99)	0.04	0.04
Hospitalization for any cause	114 (63.7)	122 (66.3)	0.99 (0.77–1.28)	0.96	0.96
Cerebrovascular accident	5 (2.8)	11 (6.0)	0.46 (0.16–1.33)	0.15	0.14

Figura 2 – Desfechos clínicos primário e secundário.

* Todos os números e porcentagens representam o número total de eventos e as taxas brutas de eventos após um acompanhamento médio de 37,8 meses. Mortes e acidentes vasculares cerebrais foram avaliados na linha de base e 12 semanas após a linha de base para hospitalizações nos dois grupos ("período de cegueira"). Para estimativas de Kaplan-Meier aos 12, 36 e 60 meses, consulte a Tabela S6 no apêndice suplementar. † O desfecho primário é um composto de morte por qualquer causa ou hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca.

Artigo Comentado

tendência positiva com redução de morte por todas as causas, hospitalização por IC, morte por causa cardiovascular, hospitalização por causa cardiovascular.

A melhora mediana da FEVE no grupo de ablação foi de 7,3 pontos percentuais aos 60 meses para pacientes com FA paroxística e 10,1 pontos percentuais para pacientes com FA persistente. Com base nos dados extraídos da memória dos dispositivos implantados, 63,1% dos pacientes no grupo de ablação e 21,7% no grupo de terapia médica ($p < 0,001$) estavam em ritmo sinusal no seguimento de 60 meses visita e não tinha recorrência de FA desde a visita de acompanhamento anterior (normalmente aos 48 meses). A taxa de recorrência de FA no grupo de ablação entre aqueles efetivamente foram submetidos a ablação e que foram seguidos por até 60 meses foi de 50,0% (75 de 151 pacientes), com uma média de $1,3 \pm 0,5$ procedimentos de ablação por paciente tratado.

Em relação às complicações da ablação, três pacientes no grupo de ablação tiveram derrame pericárdico e um desses pacientes necessitou de pericardiocentese, outros três pacientes apresentaram sangramento grave que necessitou de transfusão sanguínea (com dois episódios hemorrágicos nos locais de punção femoral e um pseudoaneurisma, corrigido cirurgicamente). A estenose da veia pulmonar assintomática foi diagnosticada em um paciente no seguimento.

Uma das limitações deste estudo foi a falta de cegamento quanto à randomização e tratamento. Teria sido muito difícil realizar um teste realmente cego com um procedimento de ablação simulado, mas a falta de cegueira poderia ter levado a um viés em decisões como admitir um paciente por agravamento da IC. Outra limitação também importante é que todos os pacientes tinham um CDI ou CRT-D, o que pode ter afetado a mortalidade geral nos dois grupos. Um maior número de pacientes no grupo de ablação do que no grupo de terapia médica cruzou para o outro grupo de tratamento, mas os resultados de análises por protocolo e como tratados foram semelhantes aos da análise primária.

Finalmente, embora a terapia médica (para fibrilação atrial e insuficiência cardíaca) tenha sido administrada sistematicamente, não é possível excluir a possibilidade de que uma abordagem diferente ou mais agressiva ao manejo médico possa ter influenciado os resultados do estudo. Observa-se então que no estudo CASTLE a comparação de ablação por cateter com terapia médica em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, mostrou que a ablação foi associada a menores taxas de morte por qualquer causa e menores taxas de internação por IC, juntamente com a redução da carga de FA e melhora da função do ventrículo esquerdo.