

FELIPE LOURENÇO FERNANDES

**Preditores de recuperação em pacientes com
choque cardiogênico secundário a infarto agudo
do miocárdio tratados com oxigenação por
membrana extracorpórea**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão
Hajjar

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Felipe Lourenço

Preditores de recuperação em pacientes com choque cardiogênico secundário a infarto agudo do miocárdio tratados com oxigenação por membrana extracorpórea / Felipe Lourenço Fernandes. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Oxigenação por membrana extracorpórea 2.Choque cardiogênico 3.Infarto do miocárdio 4.Desmame

USP/FM/DBD-272/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais Osmar e Rosemeire, que juntos me ensinaram os valores da justiça, do amor e do trabalho.

À minha amada esposa Camila, que com seu sorriso me fortalece nos momentos que eu fraquejo, me conforta durante a tristeza e comemora todas as conquistas desde sempre.

Às minhas princesas Malu, Fefê e Lalá, os maiores tesouros que a vida podia me presentear.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora e amiga, por um dia ter me apresentado à oxigenação por membrana extracorpórea e por ter me mostrado a importância da pesquisa. Acima de tudo, pelo exemplo de vida dedicada ao paciente e aos estudos, por ter me ensinado a amar a terapia intensiva com intensidade singular.

Aos coorientadores Prof. Dr. Alain Combes e Prof. Dr. Nicolas Bréchet que gentilmente forneceram todos os meios pelos quais essa pesquisa foi viável e me ensinaram no dia a dia a cuidar dos pacientes mais graves.

À Julia Tique Fukushima que com seu brilhantismo estatístico encontrou meios de transformar meu sonho abstrato num projeto real.

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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Primário	7
2.2 Objetivo Secundário	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Choque Cardiogênico	9
3.2 Recuperação e Plasticidade do Músculo Cardíaco	17
3.3 Dispositivos de Assistência Circulatória	19
3.4 Desmame de ECMO	27
3.5 Uso de Dispositivo de Assistência Ventricular	31
4 MÉTODOS	33
4.1 Análise Estatística	39
5 RESULTADOS	41
5.1 Desfecho Primário	43
5.2 Desfecho Secundário	54
6 DISCUSSÃO	63
6.1 Limitações	68
7 CONCLUSÕES	70
8 ANEXOS	72
9 REFERÊNCIAS	77
APÊNDICE	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	- Acidente vascular encefálico
BIA	- Balão intra-aórtico
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC	- Choque cardiogênico
cel	- Célula
cm	- Centímetro
CS	- <i>Cardiogenic shock</i>
DAV	- Dispositivo de assistência ventricular
DAVLP	- Dispositivo de assistência ventricular de longa permanência
DP	- Desvio padrão
ECMO VA	- Oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial
ECMO VAV	- Oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial venosa
ECMO VV	- Oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa
ECMO	- Oxigenação por membrana extracorpórea [<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>]
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ENCOURAGE	- <i>prEdictioN of Cardiogenic shock OUtcome foR AMI patients salvaGed by VA-ECMO</i>
eNOs	- Óxido nítrico sintase endotelial
ESC	- <i>European Society of Cardiology</i>
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
FV/TV	- Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular
g	- Grama
GRACE	- <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>

IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Insuficiência cardíaca
ICU	- <i>Intensive care unit</i>
IIQ	- Intervalo interquartilico
iNOS	- Isoforma indutível da óxido nítrico sintase
INTERMACS	- <i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i>
kg	- Quilograma
L	- Litro
m ²	- Metros quadrados
mcg	- Micrograma
min	- Minuto
mL	- Mililitro
mm	- Milímetro
mmHg	- Milímetros de mercúrio
mmol	- Milimol
MOMENTUM 3	- <i>Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3</i>
NO	- Óxido nítrico
OR	- <i>Odds ratio</i> [Razão de chances]
PA	- Pressão arterial
PaO ₂	- Pressão parcial de oxigênio
PAs	- Pressão arterial sistêmica
PCR	- Parada cardiorrespiratória
PDFVE	- Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
POAP	- Pressão de oclusão de artéria pulmonar
RASS	- <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>
REMATCH	- <i>Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure</i>
ROC	- <i>Receiver operating characteristics</i>
RR	- Risco relativo

RVS	- Resistência vascular sistêmica
s	- Segundo
SAPS II	- <i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SAVE	- <i>Survival after Venous-arterial ECMO</i>
SCA	- Síndrome Coronariana Aguda
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
U	- Unidade
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VA ECMO	- <i>Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation</i>
VIS	- <i>Vasoactive-intropic Score</i>
VTI	- <i>Velocity-time integral</i> / Integral velocidade-tempo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia do Choque cardiogênico	10
Quadro 2 - Diferentes definições de choque cardiogênico.....	11

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Conceito fisiopatológico da espiral do choque cardiogênico.....	13
Figura 2 - ECMO VA com canulação periférica femoral.....	21
Figura 3 - ECMO VA com canulação alternativa.....	22
Figura 4 - Fluxograma para desmame de ECMO VA.....	30
Figura 5 - Fluxograma com inclusão dos pacientes em ECMO VA.....	36
Figura 6 - Fluxograma para avaliação desfecho secundário.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e relacionadas a ECMO	46
Tabela 2 - Riscos proporcionais de Cox para sobrevida livre de eventos (60 dias)	50
Tabela 3 - Características basais e demográficas dos grupos A e B.....	55
Tabela 4 - Variáveis clínicas e capacidade de ficar fora de ECMO > 48 horas	59
Tabela 5 - Regressão logística do desfecho secundário	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência em pacientes submetidos a revascularização completa no primeiro momento.....	51
Gráfico 2 -	Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com SAPS II.....	51
Gráfico 3 -	Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com Índice de comorbidade de Charlson.....	52
Gráfico 4 -	Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com VTI nas últimas 48 horas	52
Gráfico 5 -	Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com fração de ejeção 24 a 48 horas antes do desfecho primário	53
Gráfico 6 -	Curva ROC do modelo de regressão logística para o desfecho secundário.....	62

RESUMO

Fernandes FL. *Preditores de recuperação em pacientes com choque cardiogênico secundário a infarto agudo do miocárdio tratados com oxigenação por membrana extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O choque cardiogênico (CC) é a manifestação clínica da insuficiência circulatória causada por doença cardiovascular e é o principal responsável pela morte de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). O suporte circulatório mecânico é parte essencial do manejo do CC sendo comumente usado para fornecer débito sanguíneo adequado aos pacientes com instabilidade hemodinâmica grave. A oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO VA) pode ser uma estratégia útil para ganhar tempo até a recuperação da função cardíaca. No entanto, em um número expressivo de pacientes, a função cardiovascular não será reestabelecida, e os pacientes morrerão ou necessitarão de dispositivo de longo prazo ou transplante cardíaco. O objetivo deste estudo foi investigar fatores clínicos e relacionados à ECMO associados à recuperação cardíaca em pacientes com suporte de ECMO VA por choque cardiogênico secundário a infarto agudo do miocárdio e desenvolver um escore para prever o sucesso do desmame da ECMO. **Métodos:** Este é um estudo retrospectivo realizado no Hospital Pitié-Salpêtrière em Paris, França. Foram revisados e analisados todos os prontuários médicos consecutivos de pacientes com suporte de ECMO VA por choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio (IAM) entre junho de 2006 e junho de 2017. **Resultados:** Duzentos e setenta e oito pacientes foram submetidos à ECMO após choque cardiogênico de etiologia isquêmica, e destes, 32% estavam vivos sem qualquer suporte circulatório mecânico nem transplante no 60º dia. Na análise multivariada, os pacientes que apresentaram recuperação da função cardíaca foram submetidos a revascularização completa mais frequentemente (HR 0,551 IC95% [0,351 - 0,862], p=0,009), apresentavam menor escore SAPS II na admissão (HR 1,024 IC95% [1,010 - 1,039], p 0,001), menor pontuação de Charlson (HR 1,148 CI95% [1,009 - 1,306], p 0,036), maior VTI (HR 0,887 IC95% [0,828 - 0,949], p <0,001) e maior fração de ejeção (HR 0,767 IC95% [0,471 - 0,96], p 0,041) 48 horas antes do desfecho primário. Para o desfecho secundário, a população foi dividida aleatoriamente em dois grupos. A primeira amostra (grupo A) com 137 pacientes e a segunda amostra (grupo B) com 100 pacientes. No grupo A, foram identificados os preditores de recuperação definidos como ficar fora de ECMO por mais de 48 horas e foi construído um escore de desmame. Em seguida, aplicou-se essa pontuação no grupo B para validação. O sucesso

do desmame foi previsto pela pressão de pulso (OR 0,911 IC95% [0,866 - 0,957], $p < 0,001$) e VTI (OR 0,641 IC95% [0,641 - 0,823], $p < 0,001$). O modelo de regressão logística foi aplicado e foi encontrada uma área sob a curva de 0,961. Conclusões: Em uma série de 278 pacientes com choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio que necessitaram de suporte com oxigenação por membrana extracorpórea, os fatores preditores de recuperação miocárdica foram: revascularização completa, menor pontuação nos escores de SAPS II e de Charlson à admissão, e maiores valores de VTI e de fração de ejeção 48 horas antes da retirada do dispositivo. A detecção desses fatores auxiliará os clínicos na tomada de decisão para o desmame da ECMO no choque cardiogênico.

Descritores: Oxigenação por membrana extracorpórea; Choque cardiogênico; Infarto do miocárdio; Desmame

ABSTRACT

Fernandes FL. *Predictors of recovery in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction treated with extracorporeal membrane oxygenation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Cardiogenic shock (CS) is the clinical manifestation of circulatory failure caused by a cardiovascular disease and is the mainly responsible for death of patients with acute coronary syndrome (ACS). Mechanical circulatory support is an essential part of the management of CS and is commonly used to provide adequate cardiac output in the condition of severe hemodynamic instability. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) can be a life saving strategy while cardiac function recover. However, in an expressive number of patients, the cardiovascular function will not recover, and patients will die or further require long-term device or heart transplantation. The aim of this study was investigate clinical and ECMO related factors associated with cardiac recovery in patients supported by VA-ECMO due to cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction and built a score to predict ECMO weaning successful. This is a retrospective study performed at the Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris, France. We reviewed and analyzed all consecutive medical records of patients supported by VA-ECMO for cardiogenic shock after acute myocardial infarction between June 2006 and June 2017. Two hundred and seventy eight patients underwent ECMO after cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction (AMI), 32% of the patients were alive without any mechanical circulatory support neither transplantation at day 60. In the multivariate analysis, patients in the group weaned of ECMO have complete revascularization more frequently (HR 0.551 CI 0.351 – 0.862 p 0.009), lower SAPS II score at admission (HR 1.024 CI 1.010 – 1.039 p 0.001), lower Charlson score (HR 1.148 95%CI [1.009 – 1.306], p=0.036), higher VTI (HR 0.887 CI 0.828 – 0.949 p < 0.001) and higher ejection fraction (HR 0,767 95%CI [0.471 – 0.966], p=0.041) 48 hours before primary outcome. For second outcome we randomly divided the population in two groups. The first sample (group A) with 137 patients and the second sample (group B) with 100 patients. In the group A we identified the predictors of recovery defined as staying out of ECMO for more than 48 hours and produced a score of weaning. Then we applied this score on group B for validation. Successful weaning was predicted by pulse pressure (OR 0.911 95%CI [0.866 - 0.957], p< 0.001) and VTI (OR 0.641 95%CI [0.641 - 0.823], P < 0.001). We applied the logistic regression model and found an area under curve (AUC) of 0.961. Conclusions: in a series of 278 patients with cardiogenic shock after acute

myocardial infarction who needed ECMO, predictive factors of myocardial recovery were: lower SAPS II and Charlson score at admission, and higher values of VTI and ejection fraction 48 hours before weaning. The detection of these factors might help physicians in the decision of ECMO weaning.

Descriptors: Extracorporeal membrane oxygenation; Cardiogenic shock; Myocardial infarction; Weaning.

1 INTRODUÇÃO

Choque cardiogênico (CC) é a expressão clínica da falência circulatória de etiologia cardiovascular, resultando em desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e hipóxia tecidual¹. O diagnóstico é realizado na presença de hipotensão associada a sinais e sintomas resultantes de hipoperfusão tecidual, como por exemplo, oligúria, hiperlactatemia e alteração do nível de consciência¹.

A principal causa de choque cardiogênico é a síndrome coronariana aguda (SCA)². Outras causas de CC são as cardiomiopatias, a miocardite, as valvopatias, a síndrome pós-cardiotomia, o tamponamento cardíaco e a embolia pulmonar³.

Desde a publicação do SHOCK *trial* em 1999, quando ficou comprovada a melhora da sobrevida de pacientes com choque cardiogênico de etiologia isquêmica submetidos a revascularização precoce, a incidência de choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio (IAM) vem diminuindo nas últimas duas décadas^{4,5}. Entretanto, o choque cardiogênico ainda é o principal responsável pela morte de pacientes com SCA⁵. Pacientes com choque cardiogênico apresentam prognóstico ruim, com níveis de mortalidade que chegam a 40% em 30 dias e a 60% em 1 ano^{6,7}.

Os dispositivos de assistência circulatória são usados nos pacientes com CC com o objetivo de fornecer débito sanguíneo adequado na condição de instabilidade hemodinâmica grave.

O dispositivo de assistência circulatória mais utilizada no mundo é o balão intra-aórtico (BIA). Este dispositivo é implantado de maneira percutânea na aorta descendente e através do seu mecanismo de contra-pulsão é capaz de aumentar a pressão diastólica e conseqüentemente elevar a perfusão coronariana além de diminuir a pós-carga do ventrículo esquerdo, otimizando assim o trabalho do músculo cardíaco. Apesar de ser um dispositivo relativamente barato e de fácil inserção, sua capacidade de fornecer fluxo sanguíneo é baixa (500-800 mL/m²)².

O IABP-SHOCK *trial*, ensaio clínico randomizado com 600 pacientes com choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio não demonstrou redução da mortalidade em 30 dias, nem em 1 ano com a utilização do BIA^{6,7}.

Corroborando com esse achado, metanálise publicada por Romeo *et al.*⁸ não demonstrou diferença na mortalidade de curto ou longo prazo nos pacientes que fizeram uso de BIA. Além disso, no subgrupo de paciente submetidos a angioplastia primária, o uso do balão de contra-pulsão está associado a um aumento de mortalidade (risco relativo [RR] 1,18 IC95% [1,04-1,34]). Por outro lado, quando o subgrupo avaliado foi o de paciente tratados inicialmente com trombólise, houve diminuição da mortalidade com uso do BIA (RR 0,77, IC95% [0,68-0,87]).

O Impella (AbioMed, Danvers, MA, USA) é uma família de dispositivos com fluxo axial contínuo capaz de aspirar sangue de dentro do ventrículo e injetá-lo diretamente na artéria. Esse dispositivo funciona de maneira contínua e dependendo do modelo, é capaz de ejetar até 5 L/min. Existem três versões do Impella para suporte de ventrículo esquerdo: o Impella LP

2,5 capaz de fornecer até 2,5 L/min, o Impella CP com capacidade de até 3,7 L/min e o Impella LP 5,0, fornecendo até 5 L/min. As duas primeiras versões podem ser inseridas de maneira percutânea, enquanto a versão com capacidade de 5 L/min deve ser inserida com técnica cirúrgica⁹. Apesar de melhorar de maneira significativa o índice cardíaco 30 minutos após o início do suporte em paciente com choque cardiogênico secundário a infarto, o Impella não foi capaz de reduzir a necessidade de DVA, reduzir tempo de ventilação mecânica, melhorar o clearance de lactato e nem o débito cardíaco em comparação ao BIA¹⁰. Os problemas principais relacionados ao Impella são a hemólise, maior necessidade de treino para seu implante e a incapacidade de fornecer suporte de oxigenação⁹.

Nos últimos 5 anos, a experiência com a utilização da oxigenação por membrana extracorpórea na configuração venoarterial (ECMO-VA) no manejo de CC é crescente em todo o mundo, nos mais diversos cenários, especialmente nos casos mais graves¹¹⁻¹⁵. Muller *et al.*¹⁵, no estudo retrospectivo ENCOURAGE, obtiveram dados de pacientes com CC de etiologia isquêmica que utilizaram ECMO VA em dois hospitais franceses. Os autores relataram uma taxa de desmame do dispositivo de 68% e alta da unidade de terapia intensiva (UTI) em 47%. Entretanto não há até o momento estudos prospectivos randomizados que comprovem o benefício da utilização da ECMO após IAM.

Apesar das limitações relacionadas a ECMO, como a necessidade de centros especializados para sua utilização e a alta taxa de complicações como sangramento, eventos tromboembólicos e infecção, o número de

ECMO VA implantadas mundialmente tem aumentado de maneira exponencial¹⁶. Especialmente após IAM, a ECMO é utilizada com o objetivo de fornecer débito cardíaco para o organismo e eventual suporte respiratório, como ponte para a recuperação, ponte para transplante cardíaco, ponte para outro dispositivo e ponte para decisão. Entretanto, um número expressivo de pacientes tem disfunção cardiovascular prolongada com necessidade de outros dispositivos de longa permanência ou transplante (ponte para ponte ou ponte para transplante) e infelizmente aproximadamente 30%-40% evoluem para óbito¹⁵.

A decisão sobre o momento ideal da retirada da ECMO ainda não está bem estabelecida. A disponibilidade de preditores de sucesso de desmame e a construção de um escore que auxilie nesse momento, podem ser benéficos no suporte à decisão do melhor tratamento desses pacientes. Se por um lado, a retirada precoce da ECMO, antes do restabelecimento da função cardíaca, pode aumentar a chance do paciente apresentar descompensação clínica levando muitas vezes a necessidade de reimplante de assistência circulatória resultando em pior prognóstico, por outro lado, a manutenção do paciente em ECMO por mais tempo que o necessário aumenta o risco de infecção, sangramentos e trombose relacionada ao circuito, elevando de maneira substancial a morbimortalidade relacionada ao método^{9,17-20}.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Determinar preditores de recuperação da função cardíaca em pacientes em uso de ECMO VA por choque cardiogênico pós infarto agudo do miocárdio. A definição de recuperação cardíaca foi a alta do paciente da UTI após desmame de ECMO sem necessidade de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência ou transplante cardíaco.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar preditores do paciente permanecer vivo por mais de 48 horas sem necessidade de ECMO, dispositivo de assistência ventricular de longa permanência ou transplante cardíaco.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Choque Cardiogênico

Choque cardiogênico é o espectro mais grave da insuficiência cardíaca (IC), no qual o músculo cardíaco é incapaz de fornecer débito mínimo a fim de manter a perfusão sistêmica adequada, levando à hipotensão e à hipoperfusão sistêmica com risco elevado de morte³. O choque cardiogênico pode ser secundário à SCA, à disfunção primária do miocárdio (miocardiopatia dilatada, miocardiopatia restritiva, cardiopatia chagásica), doenças valvares, distúrbios de condução elétrica, doenças do pericárdio, miocardites, pós-cardiotomia e embolia pulmonar (Quadro 1). A principal causa de CC é a SCA, sendo que 68% dos pacientes com choque cardiogênico são causados por IAM com elevação do segmento ST, 9% secundário a complicações relacionadas ao infarto e 20% não relacionados a IAM^{1,2,6,9,21}.

Quadro 1 - Etiologia do Choque cardiogênico

Miocárdio
<p>I. Infarto Agudo do Miocárdio</p> <ul style="list-style-type: none"> a. perda de mais de 40% da massa muscular b. perda de menos de 40% da massa muscular associada a arritmias c. infarto de ventrículo direito d. complicação mecânica <ul style="list-style-type: none"> - Ruptura de musculo papilar - Ruptura do septo interventricular - Ruptura de parede livre <p>II. Insuficiência cardíaca aguda descompensada Insuficiência cardíaca crônica descompensada Insuficiência cardíaca aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isquemia crônica - Miocardiopatia dilatada - Miocardite - Miocardiopatia induzida por estresse (Takotsubo) - Doença cardíaca associada a gravidez - Desordem endocrinológica (hipo/hipertireoidismo, feocromocitoma) <p>III. Síndrome pós-cardiotomia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relacionado a tempo de CEC prolongado - Cardioproteção inadequada <p>IV. Obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo.</p> <p>V. Miocárdio atordoado pós-parada cardiorrespiratória</p> <p>VI. Disfunção miocárdica relacionada a sepse</p> <p>VII. Contusão miocárdica</p>
Doença Valvar
<p>Doença de valva nativa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenoses - Insuficiências valvares - Obstrução valvar <p>Doença relacionada a próteses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstrução da prótese - Deiscência da valva - Falha mecânica
Elétrica
<p>Arritmia atrial com alta reposta ventricular Taquicardia ventricular Bradicardia</p>
Obstrução extra cardíaca
<p>Tamponamento cardíaco Miocardiopatia constrictiva Embolia pulmonar</p>
Outros
<p>Depressão miocárdica relacionada a hipotermia Tireotoxicoses</p>

Etiologia do choque cardiogênico adaptado de van Diepen *et al.*³

A falta de uniformidade na definição de choque cardiogênico pode resultar em dificuldades no diagnóstico e em heterogeneidade nos ensaios clínicos e consensos envolvendo esse grupo de pacientes (Quadro 2)³.

Quadro 2 - Diferentes definições de choque cardiogênico

Definição Clínica	Shock Trial ⁵	IABP-Shock II ⁶	Diretrizes ESC IC ²²
Desordem cardíaca que leva a manifestação clínica e laboratorial de hipoperfusão tecidual	<p>Critério clínico: PAs < 90 mmHg por ≥ 30 minutos necessidade de suporte para manter PAs ≥ 90 mmHg</p> <p>E</p> <p>Hipoperfusão tecidual (débito urinário < 30 mL/h ou extremidades frias)</p> <p>Critério hemodinâmico: IC < 2,2 L/min/m² e POAP ≥ 15 mmHg</p>	<p>Critério clínico: PAs < 90 mmHg por ≥ 30 minutos necessidade de catecolaminas para manter PAs ≥ 90 mmHg</p> <p>E</p> <p>Congestão pulmonar</p> <p>E</p> <p>Hipoperfusão tecidual (estado mental alterado, pele e extremidades frias e pegajosas, débito urinário < 30 mL/h ou lactato > 2 mmol/L</p>	<p>PAs > 90 mmHg com volemia adequada e sinais clínicos e laboratoriais de hipoperfusão.</p> <p>Hipoperfusão clínica: extremidades frias, oligúria, confusão mental, tontura, pressão de pulso pinçada.</p> <p>Hipoperfusão laboratorial: acidose metabólica, lactato elevado, aumento da creatinina.</p>

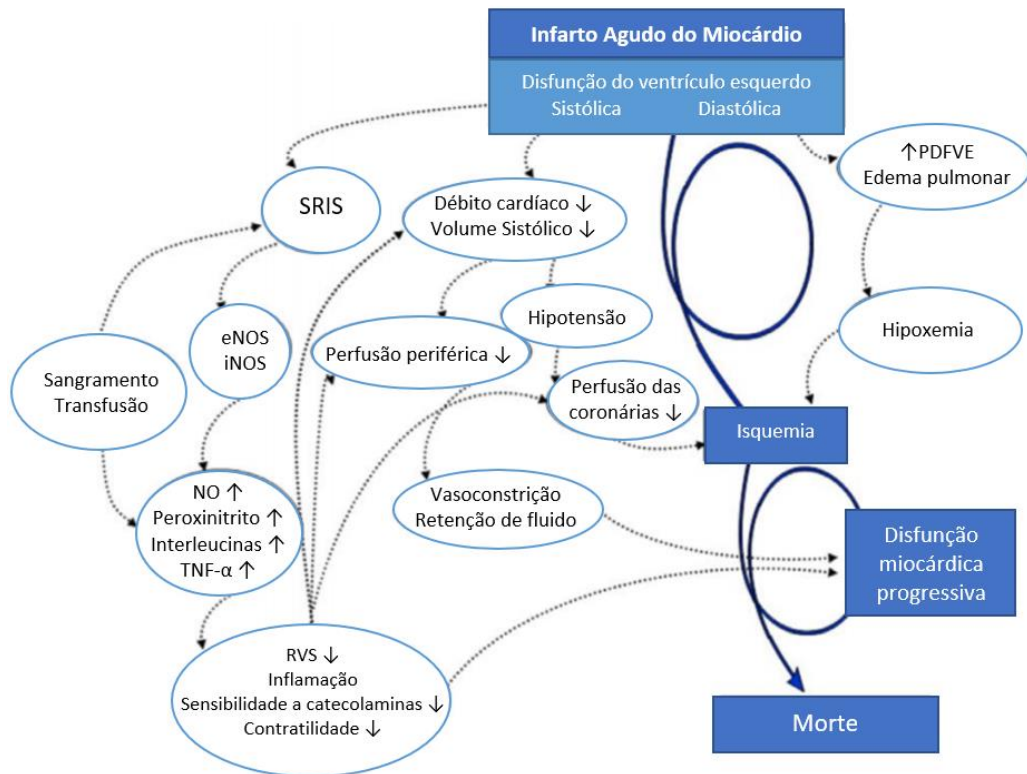
[Fonte: adaptado de van Diepen *et al.*³]

PAs: Pressão arterial sistólica; IC: índice cardíaco; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; IABP-SHOCK II: *Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II*; SHOCK, *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*. ESC: *European Society of Cardiology*; IC: Insuficiência cardíaca.

A taxa de mortalidade de pacientes com choque cardiogênico após IAM sempre foi elevada, chegando a 80% na era pré-revascularização³. Mesmo com a maior disponibilidade de angioplastia primária, cuidados protocolados em unidades especializadas em choque e avanços recentes na terapia medicamentosa, a letalidade do choque cardiogênico ainda é muito alta (27%-70%)^{4-6,12,23-25}.

Após o insulto isquêmico, a contração e o relaxamento do músculo cardíaco ficam deprimidos. Isso leva a diminuição do volume sistólico e consequentemente do débito cardíaco. Isso faz com que ocorra diminuição

da pressão arterial e piora da perfusão miocárdica, agravando ainda mais a disfunção das células cardíacas. Por conta de hipoperfusão tecidual, a resposta do organismo é o aumento da resistência vascular sistêmica com intuito de preservar a perfusão coronariana e sistêmica, entretanto a um custo muito elevado: o aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e consequente piora do trabalho cardíaco e do volume sistólico (Figura 1)²⁶. Se nada for feito para interromper esse ciclo, esse processo se torna irreversível. Por outro lado, a hipoperfusão de órgãos vitais e inflamação sistêmica pode induzir todo o sistema circulatório a entrar em falência³. A disfunção endotelial com ativação da óxido nítrico sintase (NOs) faz com que sejam produzidos altos níveis de óxido nítrico e peroxinitrito, que com seu efeito inotrópico negativo levam à piora do grau de disfunção miocárdica e à vasodilatação²⁷. Além disso, outros mediadores inflamatórios como interleucinas e o fator de necrose tumoral (TNF) contribuem para a vasoplegia, piora da perfusão sistêmica e aumento da mortalidade no choque cardiogênico²⁸⁻³⁰.



[Fonte: adaptado de Reynolds e Hochman³¹]

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; *PDFVE*: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; *eNOS*: óxido nítrico sintase endotelial; *iNOS*: isoforma indutível da óxido nítrico sintase; *NO*: óxido nítrico; *TNF- α* : fator de necrose tumoral alfa; *RVS*: resistência vascular sistêmica.

Figura 1 - Conceito fisiopatológico da espiral do choque cardiogênico

O choque cardiogênico é uma doença grave, que pode ser caracterizada por ser tempo-dependente, portanto, intervenções que possam cessar esse ciclo de maneira rápida são a base do tratamento no CC¹.

A avaliação inicial destes pacientes consiste em história clínica (avaliação de idade, sexo, fatores de risco e histórico familiar de doença aterosclerótica, antecedentes cardiovasculares), realização de eletrocardiograma em até 10 minutos da admissão, raios X de tórax, ecocardiograma e pesquisa laboratorial (hemograma, eletrólitos, creatinina, testes de função hepática, gasometria arterial com lactato e troponina)^{1,3,9}. Caso a suspeita principal seja de SCA, simultaneamente deve-se buscar a

adequação hemodinâmica do paciente por meio de monitorização adequada e a utilização de tratamento de suporte (fluídos, vasopressores e inotrópicos) e a imediata transferência para o laboratório de hemodinâmica com o objetivo de abrir a artéria ocluída e reestabelecer o fluxo coronariano⁹.

Apesar de apenas 5% a 12% dos casos de SCA evoluírem para CC, a letalidade desta forma de apresentação é elevada³¹. O choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio pode decorrer tanto da disfunção cardíaca como de complicações mecânicas como ruptura de parede livre, comunicação interventricular e ruptura do músculo papilar. Geralmente a apresentação clínica na vigência dessas complicações é catastrófica, com alta letalidade, sendo necessário elevado índice de suspeição e realização de ecocardiograma rapidamente e instituição terapêutica imediata³.

Além de revascularização precoce com restabelecimento da perfusão coronariana, é essencial que seja providenciado suporte hemodinâmico de forma agressiva e rápida. Apesar de continuar sendo a principal causa de óbito após IAM, o choque cardiogênico em alguns centros teve sua mortalidade reduzida em diversos registros e estudos clínicos nas últimas décadas (de 45% para 34%)^{11,32-34}. Esse declínio de mortalidade pode ser secundário a um aumento da disponibilidade de angioplastia primária e de suporte hemodinâmico adequado e precoce^{6,34}. O principal pilar no manejo do CC é a intervenção precoce nos pacientes com IAM⁴. A reperfusão do músculo cardíaco pode ser estabelecida por meio de terapia com trombolítico, angioplastia (*stent* convencional, *stent* farmacológico ou com balão) e menos frequentemente com revascularização cirúrgica⁶.

O uso de fibrinolítico no contexto de CC de secundário a IAM com supra de segmento ST é bastante controverso. Se por um lado a estreptoquinase não demonstrou melhora da mortalidade nos pacientes em CC de etiologia isquêmica, o registro não randomizado do SHOCK *trial* demonstrou que associação de estreptoquinase com balão intra-aórtico pode ser tentada. Apesar disso, a melhor conduta clínica nesses casos é o encaminhamento de urgência para o laboratório de hemodinâmica com revascularização precoce. Por outro lado, as diretrizes reconhecem a indisponibilidade de laboratório de hemodinâmica para todos os pacientes com IAM com supra de ST, e nesses casos o uso de fibrinolítico deve ser tentado, levando-se em conta o risco de sangramento, o potencial benefício da reperfusão e o atraso para encaminhar o paciente para o cateterismo^{3,35}.

Com a realização de cateterismo, o sucesso da angioplastia parece ser o principal fator determinante na redução da mortalidade. Pacientes do braço revascularização do SHOCK *trial* que conseguiram ser submetidos a angioplastia com sucesso apresentaram mortalidade de 35% contra mortalidade de 85% daqueles nos quais a angioplastia não foi realizada com sucesso⁵. Quando comparada angioplastia com *stent versus* sem *stent*, existe claro benefício da primeira estratégia (taxa de angioplastia com sucesso 93% *versus* 67%; $p = 0,013$). No SHOCK *trial* não foram utilizados *stents* farmacológicos, entretanto no registro suíço, utilizando-se análise por escore de propensão, houve redução na mortalidade no grupo de pacientes tratados com *stent* farmacológico³⁶. Por outro lado, tanto o IABP-SHOCK II *trial* como o registro alemão não encontraram diferença nos desfechos clínicos quando comparam *stent* farmacológico ou convencional³.

Cerca de 40%-50% dos pacientes com IAM com supra de ST apresentam doença multiarterial^{37,38}. O tratamento exclusivo da arterial culpada ou a abordagem de todas as artérias com lesão grave ainda é tema de controvérsia. Historicamente, estudos observacionais relatam potencial benefício do tratamento de todas as artérias com lesão grave, com recomendação das diretrizes reforçando que devam ser tratadas, além da artéria culpada, todas as outras lesões com diminuição > 90% do calibre da artéria e lesões com características instáveis³⁹⁻⁴¹. Entretanto, o CULPRIT-SHOCK trial, um estudo clínico que randomizou 706 pacientes com choque cardiogênico secundário a IAM para tratamento de todos os vasos doentes ou para o tratamento isolado da artéria culpada no primeiro momento, sendo possível realizar angioplastia estagiada nos casos em que a equipe clínica julgasse necessário. O desfecho primário do trabalho foi um composto de mortalidade e disfunção renal com necessidade de terapia de substituição renal em 30 dias. O grupo tratamento da artéria culpada isolado apresentou melhora do desfecho combinado e do risco de mortalidade⁴².

O tratamento medicamentoso consiste na terapia específica de acordo com a etiologia, por exemplo, no caso de SCA, a utilização de antiagregantes plaquetários e de anti-trombóticos é essencial. O suporte hemodinâmico, recomendado em todos os casos, independentemente de sua causa, consiste em adequação da volemia e na otimização da oferta de oxigênio por meio de transfusão de hemácias e do uso de fármacos vasoativos. Dentre os fármacos utilizados nesse contexto, os mais recomendados são a norepinefrina e a dobutamina^{9,39,43}. Entretanto, de

acordo com a fisiologia cardiovascular e segundo informações recentes derivadas de estudo em pacientes com choque cardiogênico, a necessidade de norepinefrina por mais que 36 horas foi fator de risco para mortalidade, aumentando a chance de óbito em 17 vezes^{34,44}. Portanto, mais recentemente, buscaram-se dados que confirmem a superioridade de estratégias de inserção precoce dos dispositivos de assistência circulatória poupando o indivíduo do uso prolongado de fármacos catecolaminérgicos⁹.

3.2 Recuperação e Plasticidade do Músculo Cardíaco

O IAM causa depressão da função do músculo cardíaco em diferentes graus dependendo da quantidade de músculo acometido, entretanto a capacidade do músculo se recuperar ainda é pouco conhecida. Modelos de infarto realizados com a oclusão da artéria descendente anterior em cachorros em 1969 demonstraram depressão miocárdica importante 1 hora após a oclusão, mas com melhora significativa da função cardíaca após 1 semana do evento⁴⁵.

Atualmente, sabe-se que diversos mecanismos estão relacionados com a capacidade do músculo cardíaco tolerar maior tempo de isquemia e evoluir mais frequentemente com recuperação da função ventricular⁴⁶. Esses fatores são a disponibilidade de circulação colateral, reperfusão espontânea e intervenção coronariana precoce, com trombolítico, angioplastia ou revascularização cirúrgica. Quanto mais rápida, mais completa e duradoura for a recanalização, maior será a quantidade de músculo salvo⁴⁷. Entretanto, mesmo após recanalização do vaso acometido, o músculo cardíaco ainda pode

demorar algum tempo variável para recuperação. Isso pode ocorrer por conta de fenômeno conhecido como miocárdio atordoado (*stunned myocardium*), no qual o músculo reperfundido pode demorar até 14 dias para recuperar sua função^{47,48}. Em pacientes com tempo de isquemia mais prolongado, isso pode ser até mais demorado, levando semanas para recuperação cardíaca. Para a apresentar indícios de recuperação da função global e regional podem ser necessários pelo menos 10 dias, mas a recuperação completa da função cardíaca pode demorar até 1 ano^{46,49}. O uso do ecocardiograma de estresse com dobutamina pode ser útil para avaliação de recuperação cardíaca tardia, mas ausência de reserva contrátil não necessariamente quer dizer ausência de viabilidade ou falta de potencial para recuperação⁴⁶.

Em pacientes com choque cardiogênico secundário a IAM submetidos a ECMO VA o tempo médio de assistência circulatória varia de 5,1 dias a 7 dias^{15,50}.

A médio prazo, o prognóstico desses pacientes depende de diversas variáveis. Cheng *et al.*⁵¹, após seguimento de médio de 306 dias, demonstraram que, entre os pacientes que usaram dispositivo de curta permanência por choque cardiogênico de diversas etiologias, os que mais frequentemente precisavam de substituição cardíaca (transplante cardíaco ou dispositivo de assistência ventricular de longa permanência) foram os pacientes cuja etiologia do choque cardiogênico era isquêmica ($p = 0,003$). Entretanto, dos 149 pacientes que tiveram alta após desmame de ECMO VA secundária a choque cardiogênico, apenas 24,2% ($n = 36$) destes tinham choque cardiogênico após infarto⁵¹.

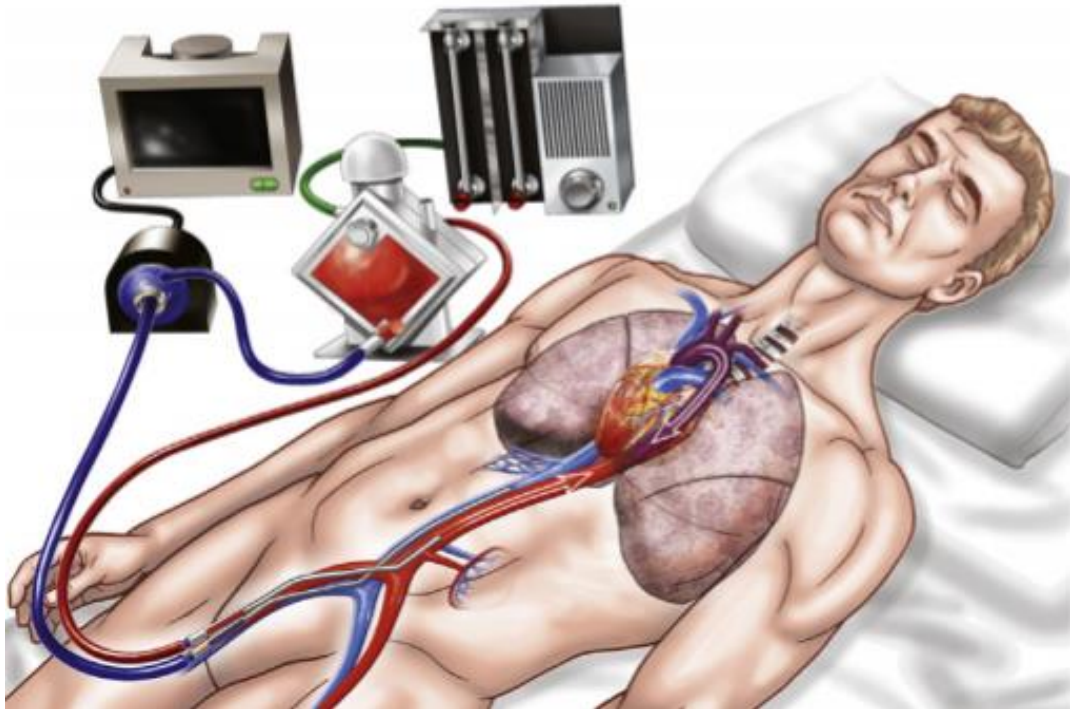
3.3 Dispositivos de Assistência Circulatória

No final dos anos de 1960, a disponibilidade de suporte circulatório para paciente com choque cardiogênico se restringia ao uso de BIA. Ao reduzir a pós carga do ventrículo esquerdo e aumentar a perfusão coronariana na diástole, o BIA tem a capacidade de aumentar o volume sistólico ao mesmo tempo em que diminui o consumo miocárdico de oxigênio⁹. Apesar de seus efeitos desejáveis, na prática clínica o BIA perdeu espaço na era da angioplastia. O estudo randomizado IABP Shock *trial* não demonstrou benefício hemodinâmico ou diferença de mortalidade associado ao uso do BIA no choque cardiogênico relacionado ao IAM⁶.

Felizmente, atualmente há outras opções de dispositivos de assistência circulatória percutâneos no tratamento do choque cardiogênico. São eles: o TandemHeart, o Impella e a ECMO. Tanto o Impella quanto o TandemHeart podem ser inseridos por punção guiada por radioscopia, sendo utilizados na sala de hemodinâmica. Estudo recente demonstrou que a utilização precoce de Impella está associada a redução significativa de mortalidade nesses pacientes³⁴. O TandemHeart não está acessível na maioria dos centros.

Com capacidade de fornecer um fluxo de até 6 litros por minutos, a ECMO venoarterial pode ser instalada de maneira percutânea ou cirúrgica, central ou periférica. Este dispositivo é capaz de fornecer suporte hemodinâmico nos casos de falência do ventrículo esquerdo, direito ou ambos, além de fornecer suporte respiratório pleno¹⁸. A configuração mais tradicional para implante de ECMO VA no choque cardiogênico é o implante

da cânula de drenagem na veia femoral e a cânula de reinfusão na arterial femoral (Figura 2) por punção. Com este formato, é possível o implante de uma cânula de drenagem com calibre aumentado, possibilitando elevado débito pela ECMO. A cânula colocada na artéria femoral irá reinfundir o sangue contra o fluxo na arterial vindo do coração, isso faz com que aumente a pós-carga e a resistência contra o fluxo anterógrado do ventrículo esquerdo^{18,52}. Apesar de dificultar o esvaziamento do sangue pela valva aórtica do músculo cardíaco e potencialmente aumentar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, com piora da perfusão cardíaca e risco elevado de edema agudo pulmonar e hipoxemia, o fluxo retrógrado da ECMO tem a capacidade de melhorar a perfusão sistêmica. O ponto na aorta em que o fluxo anterógrado vindo do coração e o fluxo retrógrado da ECMO se encontram vai depender da função cardíaca residual e do fluxo programado pela ECMO. Pacientes que começam a apresentar melhora da função cardíaca, mas apresentam função pulmonar debilitada podem apresentar síndrome de Arlequin, na qual o paciente apresenta perfusão nos segmentos proximais da aorta ascendente (coronárias, tronco braquiocefálico, carótida esquerda...) podendo piorar a função cardíaca, cianose localizada e hipoxemia cerebral^{53,54}.



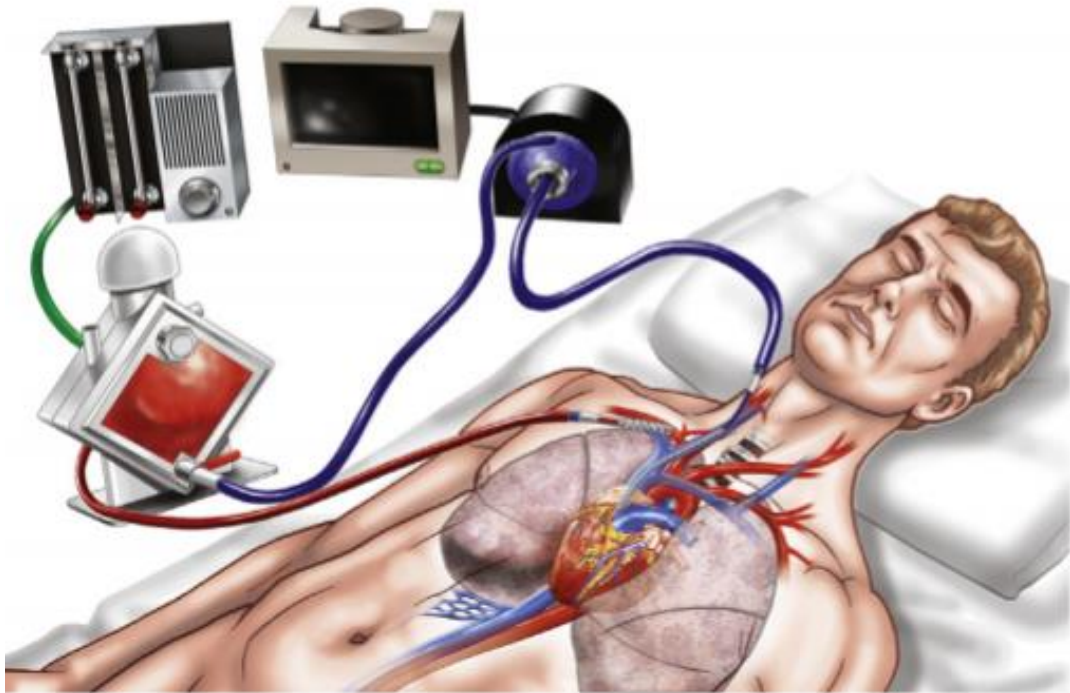
[Fonte: Abrams *et al.*¹⁸]

ECMO VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial.

Figura 2 - ECMO VA com canulação periférica femoral

Para tentar diminuir essa complicação, podem ser utilizadas algumas técnicas como transição para ECMO VAV (colocação de um conector em formato de “Y” na cânula de reinfusão com adição de outra cânula de retorno ao sistema, desta vez colocada na veia jugular interna). Isso faz com que o sangue oxigenado volte tanto pelo sistema venoso, seguindo já oxigenado para os pulmões e em seguida para a circulação sistêmica, como também volte uma parte pela cânula inserida na arterial, perfundido o restante dos órgãos mais distais ao coração. Outras estratégias para resolução de síndrome de Arlequim são: mudança de ECMO periférica para ECMO central com canulação da aorta ascendente, otimização dos parâmetros ventilatórios com melhora da oxigenação pelos pulmões, aumentar o fluxo da ECMO para tentar deixar o fluxo retrogrado maior que o anterógrado e

manter a perfusão de órgão mais proximais ao coração com o sangue proveniente da ECMO, ou mudança do sítio de canulação com implante da cânula de reinfusão na artéria subclávia (Figura 3).



[Fonte: Abrams *et al.*¹⁸]

ECMO VA com cânula de drenagem na veia jugular interna direita e reinfusão na artéria subclávia direita; ECMO VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial.

Figura 3 - ECMO VA com canulação alternativa

Uma das grandes vantagens de ECMO é sua capacidade promover suporte respiratório com funções de oxigenação e retirada do gás carbono do sangue venoso. Além disso, em centros com experiência com grande volume de ECMO e presença de equipe multidisciplinar treinada, a instalação do circuito de ECMO é extremamente rápida e pode ser realizada na beira do leito, em alguns casos com implante durante parada cardiorrespiratória. Outra característica interessante da ECMO é a sua capacidade de manter o paciente em hipotermia terapêutica nos casos pós-parada³¹.

O circuito da ECMO VA utilizado para promover suporte circulatório e respiratório a pacientes com choque cardiogênico é formado basicamente por uma cânula de drenagem, uma bomba centrífuga, uma membrana de oxigenação, uma cânula de reinfusão, um console e um aquecedor¹⁷.

Apesar de não existirem estudos randomizados comparando o uso de ECMO VA com outros dispositivos de assistência circulatória, trabalhos retrospectivos sugerem melhora da sobrevida no grupo ECMO quando esta é implantada precocemente^{55,56}.

A utilização de ECMO VA requer pessoal treinado, equipe multidisciplinar presente e altos investimentos, por isso, é necessário que essa tecnologia seja empregada em pacientes com maior chance de sobrevivência ao invés de ser utilizada de maneira fútil em pacientes sem expectativa de melhora. A utilização de parâmetros pré-implante de ECMO como tempo de PCR > 80 minutos, dosagem sérica de lactato arterial > 23 mmol/L estão associados com piores desfechos clínicos, enquanto presença de fluxo TIMI III pós-angioplastia parece estar relacionada com sucesso no uso de ECMO e aumento da sobrevida⁵⁷.

Os escores publicados em ECMO VA no tratamento de choque cardiogênico são o *Survival after Veno-Arterial ECMO (SAVE-Score)* e o *prEdictioN of Cardiogenic shock OUtcome foR AMI patients salvaGed by VA-ECMO (ENCOURAGE)*^{15,58}. Ambos os escores podem ser utilizados para prever a mortalidade em pacientes com choque cardiogênico submetidos a ECMO. O SAVE-Score foi publicado com avaliação de uma corte internacional com 3846 pacientes em choque cardiogênico de diversas

etiologias e validado numa população externa com 161 pacientes⁵⁸. Esse escore conta com 13 variáveis (etiologia do choque, idade, peso, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, doença renal crônica, tempo de intubação orotraqueal antes da ECMO, pressão de pico inspiratória, parada cardiorrespiratória antes da ECMO, pressão diastólica, pressão de pulso antes do início da ECMO e dosagem sérica de bicarbonato). Apesar de predizer com maior acurácia a sobrevida intra-hospitalar de pacientes em ECMO após choque cardiogênico de diversas etiologias do que outros escores de gravidade utilizados em UTI como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), o escore tem algumas limitações. Por ser um trabalho retrospectivo, muitos dados não estavam disponíveis para análise e ficaram de fora mesmo com indícios de outras pesquisas revelarem sua relação com a mortalidade nesse grupo de pacientes, como por exemplo a dosagem de troponina⁵⁸.

O escore ENCOURAGE, apesar de ter um número de pacientes menor que o SAVE-Score, é um escore criado a partir de banco de dados de pacientes exclusivamente com choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio e se mostrou superior em predizer mortalidade nesse grupo de pacientes de maneira mais eficiente que o SAPS II, SOFA, GRACE e o próprio SAVE-Score¹⁵. A área sob a curva *receiver operating characteristics* (ROC) do escore ENCOURAGE é 0,84 (IC 95 %; 0,77-0,91) e tem melhor poder discriminativo do que outros escores como o escore SAVE [IC 95% 0,71 (0,62-0,80)], o SAPS II [IC95% 0,67 (0,58-0,76)] o SOFA [IC 95% 0,64 (0,55-0,73)] e o GRACE [IC95% 0,58 (0,49-0,68)]^{15,58-61}.

Ambos os escores descritos acima apresentam boa acurácia para estratificação de risco de pacientes com choque cardiogênico em uso de ECMO, entretanto, eles não são capazes de diferenciar quais pacientes têm maior chance de apresentar recuperação miocárdica e poder ter a ECMO retirada e quais pacientes não apresentarão condições clínicas de desmame de ECMO e irão necessitar de transplante cardíaco ou dispositivo de assistência ventricular de longa permanência.

Apesar de representar um excelente dispositivo de assistência circulatório e pulmonar, existem diversas complicações inerentes ao uso da ECMO. Cerca de 57% dos pacientes em ECMO apresentam complicações potencialmente graves (sangramento maior, trombose de veia femoral, isquemia arterial de membro inferior, trombose de veia cava, acidente vascular encefálico, infecção de sítio de punção ou de ferida operatória)¹⁴. Dentre as principais complicações, pode-se citar o sangramento referente a canulação, que ocorre em 20,5% dos pacientes com implante periférico e em 25,5% nos casos de ECMO central^{14,62}. Nos casos de ECMO periférica, a isquemia distal do membro, apesar da utilização de cateteres de reperfusão, pode ocorrer em cerca de 15%-24% dos pacientes^{14,63}. Outras complicações associadas a ECMO são lesões relacionadas a canulação (sangramento relacionada a lesão da artéria femoral), trombose de veia cava inferior ou outros sítios de trombose venosa profunda, infecção relacionada ao sítio de punção, acidente vascular isquêmico ou hemorrágico, edema pulmonar, tamponamento cardíaco e isquemia mesentérica¹⁴.

Algumas complicações estão diretamente relacionadas ao sítio de punção, sendo que acidente vascular encefálico, mediastinite e sangramento mediastinal são mais frequentes na canulação central, enquanto sangramento femoral, infecção e isquemia de membro inferior mais comuns na canulação periférica¹⁴.

Apesar dessas medidas, quanto maior o tempo em ECMO, maior será o risco de complicações relacionadas diretamente ou não com a ECMO ocorrerem. Portanto é importante que a terapia com assistência circulatória seja a mais breve possível. Reduzir o tempo para a decisão de aguardar ou não mais tempo para a plena recuperação miocárdica com desmame de ECMO sentido é essencial para a obtenção de melhores resultados. No grupo de pacientes nos quais a chance de recuperação miocárdica for muito baixa, deve-se incluí-los mais rapidamente na lista para realização de transplante cardíaco ou providenciar um dispositivo de assistência ventricular de longa permanência, assim minimizando as complicações decorrentes de um dispositivo de curta duração como a ECMO.

Sugiura *et al.*⁶⁴ avaliaram preditores precoces de desmame de ECMO venoarterial (dados obtidos em até 48 horas do início do suporte circulatório) em uma coorte de pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado com parada cardiorrespiratória (PCR) submetidos a angioplastia primária. Foram avaliados 55 pacientes nessa situação, sendo que 51% apresentaram desmame de ECMO com sucesso (definido como paciente vivo e sem necessidade de reimplante de ECMO nas primeiras 12 horas após retirada da ECMO) e 49% falharam no desmame (necessitaram de nova ECMO ou

morreram em até 12 horas após a tentativa do explante da ECMO). A análise multivariada demonstrou que o fluxo TIMI ($p = 0,046$), pressão arterial média após 4 horas do início da ECMO ($p = 0,01$) e lactato sérico nas primeiras 24 horas são fatores independentes de sucesso de desmame. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo nas primeiras 24 e 48 horas do início da ECMO é significativamente maior nos pacientes do grupo que foram desmamados com sucesso ($p = 0,014$ e $p = 0,025$ respectivamente)⁶⁴. Entretanto, além do número relativamente pequeno da amostra, neste estudo não foram analisadas algumas variáveis que sabidamente estão relacionadas com a taxa de sucesso de desmame de ECMO, como por exemplo a integral velocidade-tempo (VTI) da via de saída do ventrículo esquerdo e o tempo entre o infarto e a reperfusão miocárdica^{19,61}.

3.4 Desmame de ECMO

No cenário de choque cardiogênico após-infarto agudo do miocárdio, a ECMO pode funcionar como ponte para recuperação, ponte para transplante cardíaco, ponte para outro dispositivo e ponte para decisão. Quando um paciente apresenta quadro de choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio, cenário agudo e catastrófico, a tomada de decisão deve ser rápida e resolutiva. A ECMO permite, ao manter a perfusão sistêmica do paciente, cessar a deterioração hemodinâmica. O percentual de pacientes com ECMO que apresentam recuperação miocárdica a ponto do desmame de ECMO ser possível é muito variável (28% a 59%), dependendo de alguns fatores, como por exemplo, a realização ou não de angioplastia¹⁵. Pabst *et*

a^l.⁶⁵ demonstraram percentual de desmame de ECMO VA pós-infarto agudo do miocárdio de 60,7% e sobrevida de 59%. A separação precoce em dois grupos de pacientes, um com possibilidade elevada de desmame de ECMO com sucesso e outro com baixa probabilidade de conseguir ficar sem suporte circulatório ou sem transplante cardíaco é muito importante.

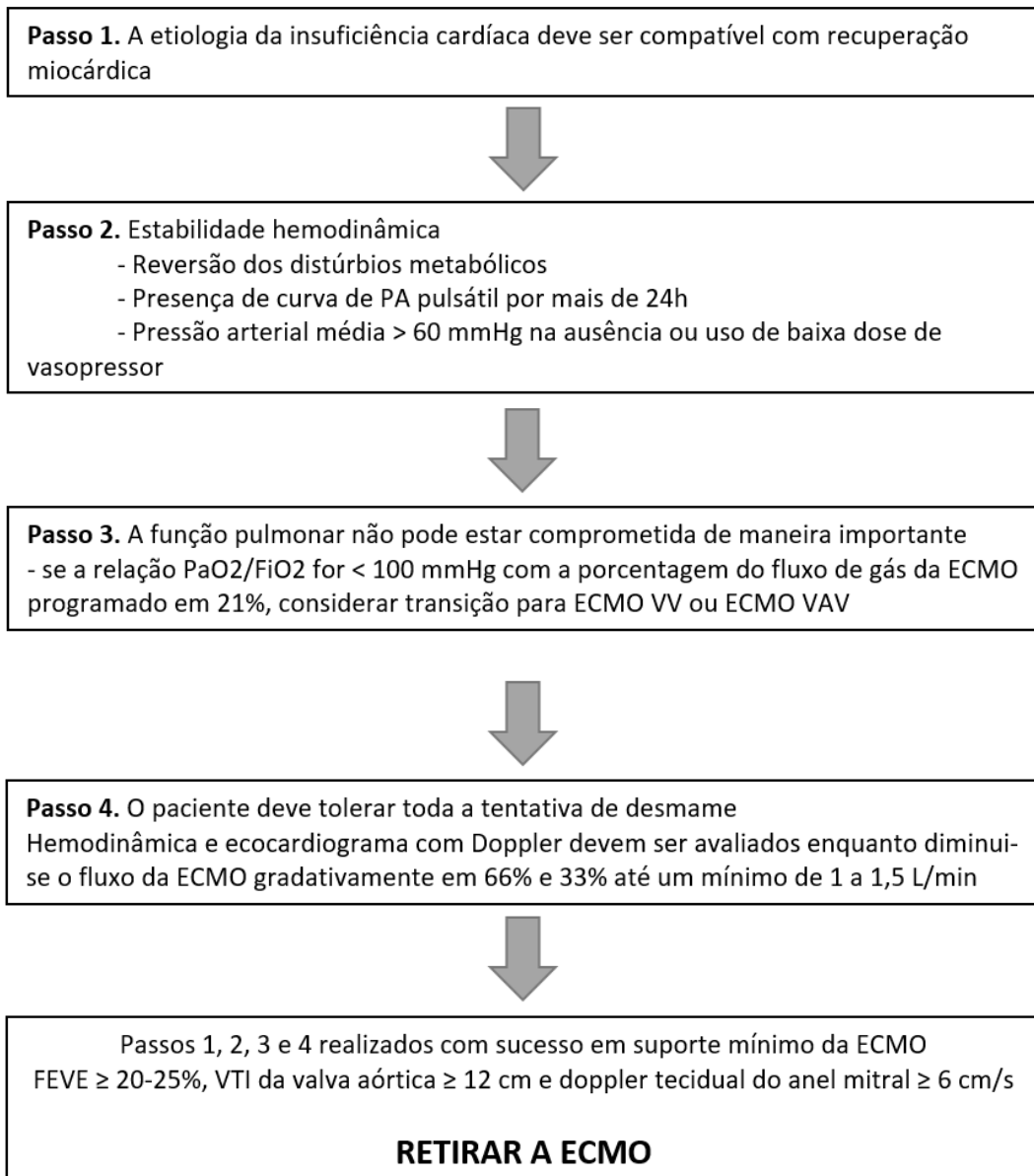
Alguns pacientes vão apresentar recuperação da função cardíaca e não precisarão de dispositivos de assistência de longa permanência ou transplante cardíaco. Pacientes com necrose miocárdica irreversível e que não apresentem melhora da função cardíaca, as únicas maneiras de retirar a ECMO é através do implante de DAVLP ou transplante cardíaco⁶⁶. Em publicação com pacientes com síndrome pós-cardiotomia, o lactato inicial e a depuração do lactato nas primeiras 12 horas são fatores independentes para sucesso no desmame de ECMO⁶⁷.

Os protocolos de desmame de ECMO variam de acordo com cada instituição. Entretanto, existem alguns pilares no processo de desmame que são uniformes. Para que seja realizada a tentativa de retirada de ECMO, o paciente precisa apresentar curva de pulso ampla por mais de 24 horas, estar sem vasopressor ou inotrópico ou em uso desses fármacos, mas em baixas doses, além de apresentar função pulmonar adequada. A primeira parte do desmame envolve reduzir o fluxo da ECMO e observar parâmetros hemodinâmicos como pressão arterial, pressão venosa central e índice cardíaco e parâmetros ecocardiográficos e marcadores de perfusão tecidual¹⁹.

Aissaoui *et al.*¹⁹ demonstraram em 51 pacientes com ECMO VA por choque cardiogênico que a pressão de pulso elevada (pressão arterial sistólica – pressão arterial diastólica) e dados ecocardiográficos adequados como fração de ejeção, *velocity-time integral* - integral velocidade-tempo (VTI) da via de saída do ventrículo esquerdo e a velocidade de pico do Doppler tecidual do anel mitral lateral têm correlação com o sucesso no desmame de ECMO.

De modo geral, a decanulação da ECMO pode ser realizada em pacientes que apresentem índice cardíaco $\geq 2,2$ L/min/m², pressão arterial média maior que 60 mmHg, pressão venosa central menor que 15 mmHg, VTI maior que 10 cm/s e fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 20% a 25%⁶⁶.

O modelo de fluxograma abaixo é uma das opções para o desmame de ECMO VA publicada por Aissaoui *et al.*¹⁹.



[Fonte: adaptado de Aissaoui *et al.*^{19]}

ECMO VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; PA: pressão arterial; PaO₂: pressão parcial de oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; ECMO VV oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa; ECMO VAV: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial venosa; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VTI: integral velocidade tempo.

Figura 4 - Fluxograma para desmame de ECMO VA

Apesar de muitos pacientes terem a ECMO retirada, uma parcela destes necessita de novo implante de dispositivo de assistência circulatória após curto espaço de tempo, enquanto outros não irão sobreviver por consequência de outras complicações (choque séptico, choque hemorrágico, isquemia mesentérica, entre outras). Portanto, é importante salientar que devido o comprometimento do sistema nervoso central e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, cerca de 20%-65% dos pacientes que apresentam desmame de ECMO VA evoluirão a óbito ainda no hospital^{55,67}. Por isso, alguns autores sugerem que seja considerado desmame da ECMO com sucesso apenas pacientes que ficam mais que 30 dias sem necessidade de novo suporte circulatório⁶⁸.

3.5 Uso de Dispositivo de Assistência Ventricular

Nos pacientes que não apresentam melhora da função cardíaca para se realizar o desmame de ECMO, existe a possibilidade de receberem transplante cardíaco ou o implante de um dispositivo de assistência ventricular de longa permanência (DAVLP). O estudo randomizado *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure* (REMATCH) foi o utilizado para avaliação do uso de HeartMate XVE para uso de longa permanência em pacientes com contraindicação para o transplante cardíaco⁶⁹. Com o avanço tecnológico dos dispositivos de longa permanência, em 2009 foi publicado por Slaughter *et al.*⁷⁰ o estudo que comparou o HeartMate XVE (fluxo pulsátil) com o HeartMate II (fluxo contínuo). Ambos dispositivos demonstraram melhora da capacidade

funcional e da qualidade de vida, entretanto houve menor risco de acidente vascular encefálico (AVE) com o uso de bomba de fluxo contínuo. Apesar desses estudos terem incluídos pacientes predominantemente sem choque cardiogênico, cerca de 51% dos pacientes do Registro *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) publicado em 2019 preenchem o critério de choque cardiogênico (INTERMACS 1 e 2)⁷¹. Mehra *et al.*⁷² publicaram recentemente o estudo *Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3* (MOMENTUM 3), prospectivo, randomizado e multicêntrico com 1028 pacientes comparando o uso da bomba de fluxo axial (HeartMate II) com a bomba levitada de fluxo centrífugo (HeartMate 3). Os investigadores do MOMENTUM 3 demonstraram superioridade da bomba magneticamente levitada às custas de maior tempo livre de acidente vascular encefálico e menor necessidade de troca de dispositivo por mau funcionamento da bomba⁷². Apesar de cerca de 45% dos pacientes terem insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, apenas 32% estavam em INTERMACS 1 ou 2⁷².

4 MÉTODOS

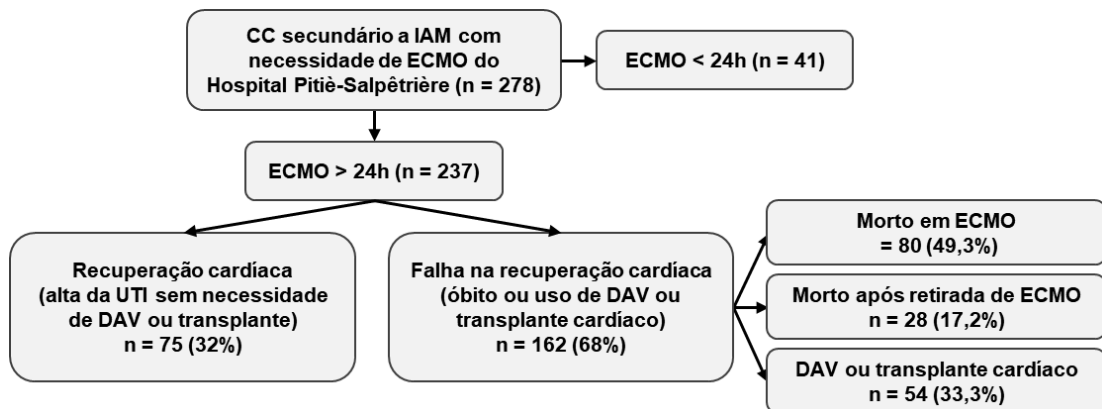
Trata-se de um trabalho retrospectivo, realizado no Hospital Pitié-Salpêtrière em Paris, França. O estudo se deu por meio da revisão e análise de prontuários dos pacientes que utilizaram ECMO VA por choque cardiogênico após infarto agudo do miocárdio no período entre junho de 2006 e junho de 2017. A instituição acima é o centro com maior número de casos relatados de uso de ECMO VA em pacientes com choque cardiogênico.

O estudo foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), sendo a aprovação realizada em 2017, com número do parecer 1.938.004 (Anexo A). Foi dada a dispensa do termo de consentimento pela comissão de ética, e as revisão e análise de prontuários dos pacientes foram autorizadas pelo Hospital Pitié-Salpêtrière (Anexo B).

Critérios de inclusão: para serem incluídos, os pacientes tinham que apresentar os seguintes critérios: idade maior ou igual a 18 anos e diagnóstico de choque cardiogênico após IAM com uso de ECMO VA. O diagnóstico de infarto era dado pela presença de quadro clínico sugestivo de síndrome coronariana aguda (dor torácica, dispneia, parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso) associada à alteração de marcadores de necrose miocárdica (troponina), evidência de lesão cardíaca pelo eletrocardiograma (alteração

de segmento ST, presença de onda Q nova) ou pelo ecocardiograma (alteração nova da contratilidade segmentar) e presença de coronariopatia com sinais de evento agudo na cineangiografia. A indicação de ECMO foi definida de acordo com protocolo institucional e foi instalada após decisão clínica nos casos de falência cardiovascular aguda refratária com evidência de hipoperfusão tecidual (por exemplo elevação de lactato arterial, oligúria, alteração do estado mental e manchas na pele), associado à volume intravascular adequado e diminuição importante da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE < 25%), baixo índice cardíaco (< 2,2 L/min/m²) e hipotensão sustentada apesar de altas concentrações de catecolaminas (epinefrina > 1 mcg/kg/min ou dobutamina > 20 mcg/kg/min associado a noradrenalina > 1 mcg/kg/min).

Critérios de exclusão: foram excluídos todos os pacientes que evoluíram para óbito dentro das primeiras 24 horas após o implante de ECMO. A exclusão desses pacientes foi realizada para não contaminar a avaliação com pacientes muito graves que morreram antes da tentativa de desmame de ECMO e que não apresentaram tempo hábil para recuperação miocárdica (Figura 5).



ECMO VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAV: dispositivo de assistência ventricular.

Figura 5 - Fluxograma com inclusão dos pacientes em ECMO VA

Desfecho primário: recuperação miocárdica, definida como o número de pacientes que tiveram alta da UTI após o desmame de ECMO sem uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência ou necessidade de transplante cardíaco. Insucesso na recuperação cardíaca foi definido como o paciente que necessitou de DAVLP, transplante cardíaco ou que evoluiu a óbito após tentativa a retirada da ECMO, implante de DAVLP ou após transplante cardíaco.

Desfecho secundário: sobrevivência por mais de 48 horas sem uso de ECMO, dispositivo de assistência ventricular ou transplante cardíaco.

Os dados foram coletados através de prontuário eletrônico e não foi realizado contato direto com nenhum paciente. Os dados foram coletados em três momento diferentes: (1) antes do início da ECMO, (2) durante o curso da ECMO e (3) 48 horas antes da tentativa de retirada da ECMO, implante de dispositivo de assistência ventricular ou morte, o que acontecesse primeiro. Abaixo estão os dados descritos coletados:

- Dados epidemiológicos e clínicos: idade (anos), sexo, peso (kg), índice de massa corpórea (kg/m^2), infarto, angioplastia ou revascularização prévia, uso de betabloqueador, histórico de tabagismo, necessidade de diálise durante a internação, escores de risco SAPS II⁵⁹, McCabe⁷³, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁷⁴, Charlson⁷⁵, escore de SOFA⁶⁰. Além disso, foram avaliados temperatura máxima, uso de ventilação mecânica, presença de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular (FV/TV), frequência cardíaca, pressão de pulso, *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)⁷⁶ e SOFA até 48 horas antes da tentativa de retirada de ECMO.
- Avaliação laboratorial: pico de troponina (mcg/L) e de lactato arterial (mmol/L, Alguns dados foram coletados antes da tentativa de retirada de ECMO como hemoglobina (g/dL), leucócitos (cel/mm^3), plaquetas (cel/mm^3), ureia (mmol/L), creatinina (mmol/L), procalcitonina (ng/mL), relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg).
- Dados referentes à síndrome coronariana aguda: tipo do infarto (com supra ou sem supra), tempo entre o infarto e o choque cardiogênico (> 12 horas *versus* < 12 horas), tempo entre o infarto e o implante de ECMO (> 24 horas *versus* < 24 horas) e o tempo entre o infarto e a reperfusão coronariana (> 24 horas *versus* < 24 horas), presença de parada cardiorrespiratória (PCR) antes da ECMO, ritmo da PCR, parede cardíaca acometida nos casos de IAM com supra de ST, artéria culpada, tipo de revascularização

realizada, sucesso da angioplastia avaliado pelo TIMI, número de artérias tratadas, revascularização completa ou incompleta, além de índice inotrópico-vasopressor – *Vasoactive-inotropic Score (VIS)* [(dobutamina mcg/kg/min) + (dopamina mcg/kg/min) + (100*noradrenalina mcg/kg/min) + (10*milrinone mcg/kg/min) + 10.000*vasopressina U/kg/min) + (100*adrenalina mcg/kg/min)] na admissão e no dia da tentativa de retirada de ECMO.

- Dados ecocardiográficos: no dia do implante e da tentativa de desligamento da ECMO: fração de ejeção, integral velocidade-tempo (VTI) (cm), valor de onda S de parede lateral (cm/s).
- Dados referentes ao circuito da ECMO: tempo de permanência em ECMO, instalação de ECMO pela equipe móvel, instalação periférica ou central, uso concomitante de balão intra-aórtico ou Impella no início e durante a tentativa de retirada da ECMO.

4.1 Análise Estatística

Os dados foram submetidos à análise utilizando o *The Statistical Package For Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)⁷⁷.

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas será avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher⁷⁷.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar se a variável segue distribuição normal. As variáveis quantitativas contínuas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico⁷⁷.

A comparação entre os grupos foi avaliada utilizando-se o teste t-Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney quando apropriado.

Para identificar os preditores de recuperação, as variáveis que apresentarem $p < 0,10$ serão incluídas na análise multivariada (regressão logística múltipla). Os resultados da regressão logística serão descritos pela razão de chances (*Odds Ratio* - OR) e intervalo de confiança de 95%⁷⁷.

Os testes foram bi-caudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes⁷⁷.

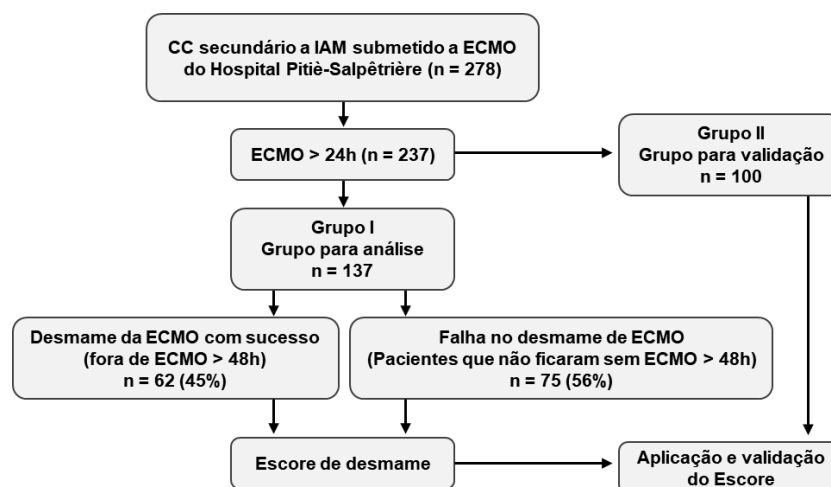
Para avaliação do desfecho secundário (sobreviver mais que 48 horas após retirada de ECMO, sem transplante cardíaco ou dispositivo de assistência ventricular), foi optado por dividir a população geral em dois grupos. Aleatoriamente, foram separados 137 pacientes para análise e

construção do escore, e o resto dos pacientes foi aplicado o escore para validação. Este modelo de validação inclui avaliações de discriminação e calibração usando a área sobre a curva (*area under curve* – AUC) de características operacionais do receptor (*receiver operating characteristics*).

5 RESULTADOS

Entre junho de 2006 e junho de 2017, duzentos e setenta e oito pacientes foram submetidos à ECMO após choque cardiogênico complicando infarto agudo do miocárdio e foram tratados no Hospital Pitié-Salpêtrière. Desses pacientes, 237 (81% do sexo masculino, com idade de 56 ± 10 anos) receberam suporte de ECMO por pelo menos 24 horas. Foram analisados dois desfechos diferentes. A primeira análise foi entre os pacientes que receberam alta da UTI sem DAV nem transplante cardíaco *versus* pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco, implantação de LVAD ou óbito em até 60 dias (Figura 5).

O desfecho secundário foi a capacidade de estar vivo sem LVAD ou transplante por mais de 48 horas após a retirada da ECMO (Figura 6).



ECC: Choque cardiogênico; IAM: infarto agudo do miocárdio; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Figura 6 - Fluxograma para avaliação desfecho secundário

5.1 Desfecho Primário

Em relação desfecho primário, 75 (32%) pacientes estavam vivos sem qualquer suporte circulatório mecânico ou transplante no dia 60. Por outro lado, 162 (68%) pacientes ou morreram, ou estavam em uso de assistência ventricular ou haviam sido submetidos a transplante cardíaco. Cinquenta e quatro pacientes receberam LVAD ou transplante cardíaco, porém dezenove morreram depois disso e 39 tiveram alta da UTI. 80 pacientes morreram durante o curso da ECMO e 31 morreram após a sua retirada. Entre os pacientes com recuperação da função cardíaca, 68% têm história de tabagismo e 12,9% têm DAC prévia. No grupo de pacientes que não apresentaram recuperação da função cardíaca, o tabagismo estava presente em 63% e a história de DAC em 18,5%. IAM com supra de ST foi o principal tipo de IAM em ambos os grupos, o acometimento da parede anterior estava presente em 36 (48%) pacientes com recuperação cardíaca e 93 (58,1%) dos pacientes que não recuperaram a sua função. Vinte e um (28%) pacientes no primeiro grupo e 30 (18,8%) no segundo grupo apresentaram IAMSSST. Complicação mecânica após IAM ocorreu menos de 7% em ambos os grupos. Estenose do tronco da coronária esquerda (TCE) de no mínimo 70% estava presente em 11 (14,7%) pacientes, doença triarterial em 21 (28%) pacientes, doença biarterial em 18 (24%) e doença uniarterial em 25 (33,3%) dos pacientes que desmamaram com sucesso ECMO. No outro grupo esses números são 35 (21,9%), 52 (32,5%), 35 (21,9%) e 38 (23,8%), respectivamente. Mais de 80% dos pacientes foram tratados por angioplastia em ambos os grupos. Porém, o tempo de reperfusão foi menor no grupo

com recuperação da função cardíaca, 76% foram tratados antes das 12 horas e apenas 56,6% no segundo grupo ($p = 0,006$). A revascularização de todas as artérias com estenose de pelo menos 70% (revascularização completa) foi mais prevalente no grupo que apresentou desmame da ECMO, 49 (65,3%) e 68 (42,5%) pacientes tiveram revascularização completa, respectivamente em ambos os grupos. O tempo entre o IAM e a implantação da ECMO também foi menor no primeiro grupo, porém sem significância (IC 1,35; HR 0,99-1,85). Os pacientes que não apresentaram desmame de ECMO estavam mais doentes na admissão, SAPS II 75 *versus* 64 (HR 1,02; CI 1,01-1,03; $p < 0,001$), SOFA 12 (10-15) *versus* 10 (7-14) (HR 1,05; CI 1,01-1,09; $p = 0,014$) e têm níveis mais elevados de troponina e lactato (9,2 *versus* 5; HR 1,06; IC 1,03-1,09; $p < 0,001$) nas primeiras 48 horas de ECMO. No entanto, a parada cardíaca pré-ECMO (55,4% *versus* 56,8%; $p = 0,079$) e o uso de outro dispositivos de suporte circulatório (BIA ou Impella) foram semelhantes em ambos os grupos. Os pacientes que desmamaram com sucesso da ECMO, precisaram de menos tempo de ECMO (6 dias *versus* 8 dias), menos terapia de substituição renal (60,3% *versus* 84,4% (HR 1,54; IC 1-2,36; $p = 0,048$) e durante o desfecho primário, menos frequentemente estava usando outro MCS (BIA ou Impella) associado à ECMO (27,4% *versus* 51,6%; HR 2,21; IC 1,61-3,04; $p < 0,001$). Vinte e quatro horas antes do desfecho primário, os pacientes com recuperação cardíaca tinham pressão de pulso mais alta (60 mmHg [50 - 73]) do que os pacientes que não apresentaram condições de desmame da ECMO (22 mmHg [10-37]), (HR 0,98; CI 0,97-0,98), também têm menor VIS, 5 *versus*

39, (HR 1,002; CI 1,002-1,003; $p = 0,003$) e menor nível de lactato 1,1 (0,9-1,6) *versus* 2,2 (1,3-7,2) (HR 1,1; CI 1,07-1,13; $p < 0,001$), respectivamente. Nas últimas 48 horas antes do desfecho primário, o VTI da via de saída do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes desmamados da ECMO, 15 (14-17) cm *versus* 7 (3-12) cm (HR 0,87; IC 0,85-0,9; $p < 0,001$). A fração de ejeção também foi maior no primeiro grupo 35% (30-40) *versus* 15% (10-20), (HR 0,0008; IC 0,0001-0,0051; $p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e relacionadas a ECMO

Variável	Evento combinado (implante de DAV, transplante cardíaco ou óbito)		HR (IC95%)	P*
	Não 75 (32%)	Sim 162 (68%)		
Sexo (masculino)	59 (78,7%)	135 (83,3%)	1,12 (0,74-1,69)	0,596
Idade (anos), média±DP	55±11	56±10	1,00 (0,99-1,02)	0,545
Peso (kg), mediana (IIQ)	80 (70-89)	80 (70-88)	1,00 (0,99-1,01)	0,846
Altura (m), mediana (IIQ)	1,75 (1,69-1,80)	1,75 (1,68-1,80)	0,44 (0,08-2,44)	0,346
IMC (kgm ²), mediana (IIQ)	26 (23-28)	26 (24-29)	1,01 (0,97-1,05)	0,555
Doença Coronariana prévia	9 (12,3%)	30 (18,5%)	1,16 (0,78-1,72)	0,474
Tabagismo	51 (68,0%)	102 (63,0%)	1,00 (0,72-1,37)	0,986
Revascularização				0,010
Angioplastia	62 (82,7%)	136 (84,0%)	0,63 (0,39-1,02)	0,058
Cirurgia	9 (12,0%)	6 (3,7%)	0,25 (0,10-0,63)	0,003
Não revascularizado	4 (5,3%)	20 (12,3%)	Referência	
Tempo entre IAM e reperfusão				0,021
< 12 horas	57 (76,0%)	90 (56,6%)	0,52 (0,33-0,83)	0,006
> 12 horas	14 (18,7%)	46 (28,9%)	0,64 (0,38-1,06)	0,082
Ausência de reperfusão	4 (5,3%)	23 (14,5%)	Referência	
Tempo entre IAM e o implante de ECMO >24 horas	20 (26,7%)	86 (53,8%)	1,35 (0,99-1,85)	0,057

continua

continuação

Variável	Evento combinado (implante de DAV, transplante cardíaco ou óbito)		HR (IC95%)	P*
	Não 75 (32%)	Sim 162 (68%)		
IAM (sem supra de ST)	21 (28,0%)	30 (18,8%)	0,90 (0,60-1,34)	0,602
IAMCST de parede anterior	36 (48,6%)	93 (58,1%)	0,97 (0,71-1,33)	0,853
Anatomia coronariana				0,480
Uniarterial	25 (33,3%)	38 (23,8%)	Referência	
Biarterial sem tronco	18 (24,0%)	35 (21,9%)	0,77 (0,48-1,23)	0,273
Triarterial	21 (28,0%)	52 (32,5%)	1,04 (0,68-1,58)	0,861
Presença de TCE > 70%	11 (14,7%)	35 (21,9%)	1,08 (0,68-1,71)	0,756
Complicação mecânica				0,929
CIV	2 (2,7%)	5 (3,1%)	1,02 (0,42-2,48)	0,972
Ruptura de parede livre	1 (1,3%)	1 (0,6%)	0,80 (0,11-5,73)	0,825
Ruptura de músculo papilar com insuficiência mitral importante	2 (2,7%)	4 (2,5%)	0,72 (0,2-1,96)	0,523
Ausência de complicação mecânica	70 (93,3%)	152 (93,8%)	Referência	
Revascularização completa no primeiro momento (nenhuma artéria > 70% sem tratamento)	49 (65,3%)	68 (42,5%)	0,76 (0,55-1,04)	0,082
SAPS II, mediana (IIQ)	64 (50-78)	75 (62-87)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
SAPS II predito, mediana (IIQ)	0,75 (0,46-0,92)	0,89 (0,71-0,95)	4,50 (2,11-9,58)	<0,001
Índice de comorbidade de Charlson, mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	1,11 (1,01-1,23)	0,033

continua

continuação

Variável	Evento combinado (implante de DAV, transplante cardíaco ou óbito)		HR (IC95%)	P*
	Não 75 (32%)	Sim 162 (68%)		
SOFA	10 (7-14)	12 (10-15)	1,05 (1,01-1,09)	0,014
ECOG				0,517
0	46 (32,2%)	97 (67,8%)	Referência	
1	24 (35,3%)	44 (64,7%)	1,13 (0,79-1,62)	0,505
≥ 2	5 (27,8%)	13 (72,2%)	1,36 (0,76-2,44)	0,294
Escore vasoativo-inotrópico pré-ECMO mediana (IIQ)	52 (29-89)	85 (30-156)	1,002 (1,001-1,003)	0,003
Indicação da ECMO				0,171
Choque cardiogênico	69 (92,0%)	142 (87,7%)	Referência	
E-CPR	3 (4,0%)	18 (11,1%)	1,60 (0,98-2,62)	0,062
Arritmias	3 (4,0%)	2 (1,2%)	1,26 (0,31-5,11)	0,747
PCR pré ECMO	41 (55,4%)	92 (56,8%)	1,33 (0,97-1,82)	0,079
Troponina > 100 vezes o limite superior de normalidade	50 (68,5%)	99 (72,8%)	1,004 (1,003-1,005)	<0,001
Pico de lactato nas primeiras 48 horas de ECMO (mmol/L), mediana (IIQ)	5,0 (2,1-9,0)	9,2 (5,0-12,9)	1,06 (1,03-1,09)	<0,001
Dias em ECMO	6 (4-10)	8 (4-15)	0,97 (0,95-0,98)	<0,001
Dias em ECMO (≥ 10 dias)	20 (26,7%)	75 (46,3%)	0,56 (0,40-0,76)	<0,001
Terapia de substituição renal durante curso de ECMO	44 (60,3%)	135 (84,4%)	1,54 (1,00-2,36)	0,048

continua

conclusão

Variável	Evento combinado (implante de DAV, transplante cardíaco ou óbito)		HR (IC95%)	P*
	Não 75 (32%)	Sim 162 (68%)		
Uso de outro dispositivo de assistência ventricular				0,762
BIA	62 (82,7%)	122 (75,3%)	1,10 (0,72-1,68)	0,655
Impella	1 (1,3%)	14 (8,6%)	1,28 (0,67-2,45)	0,463
Nenhum	12 (16,0%)	26 (16,0%)	Referência	
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (mmHg), mediana (IIQ)	60 (50-73)	22 (10-37)	0,98 (0,97-0,98)	<0,001
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (< 40 mmHg)	7 (9,5%)	118 (77,6%)	3,37 (2,30-4,94)	<0,001
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (cm), mediana (IIQ)	15 (14-17)	7 (3-12)	0,87 (0,85-0,90)	<0,001
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 12 cm)	3 (4,0%)	103 (74,6%)	3,46 (2,35-5,08)	<0,001
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (%)	35 (30-40)	15 (10 - 20)	0,0008 (0,0001-0,0051)	<0,001
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 25%)	5 (6,8%)	101 (77,7%)	3,77 (2,49-5,71)	<0,001
Escore vasoativo-inotrópico 24 horas antes do desfecho primário, mediana (IIQ)	5 (0-10)	39 (5 - 154)	1,002 (1,00 -1,003)	0,003
Associação de outro suporte circulatório (BIA ou Impella) no momento do desfecho primário	20 (27,4%)	83 (51,6%)	2,21 (1,61-3,04)	<0,001
Ventilação mecânica no dia do desfecho primário	52 (70,3%)	130 (81,8%)	1,48 (0,99-2,21)	0,058
Lactato antes do desfecho primário (mmol/L), mediana (IIQ)	1,1 (0,9-1,6)	2,2 (1,3-7,2)	1,10 (1,07-1,13)	<0,001

**Riscos Proporcionais de Cox

HR: *Hazzard Ratio*; IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartilico; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; TCE: tronco de coronária esquerda; CIV: comunicação interventricular; SAPS II: *Simplified acute physiology score II*, SOFA: *Sepsis-related organ failure assessment*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; ECPR: *Extracorporeal cardiopulmonar resuscitation*; PCR: parada cardiorrespiratória.

Na análise multivariada, os pacientes do grupo que apresentaram recuperação da função cardíaca tiveram revascularização completa com maior frequência (HR 0,551; IC 0,351-0,862; $p = 0,009$), tiveram menor pontuação no SAPS II na admissão (HR 1,024; IC 1,010-1,039; $p = 0,001$), menos comorbidades verificada pela pontuação de Charlson (HR 1,148; CI 1,009-1,306; $p = 0,036$), maior VTI (HR 0,887; CI 0,828-0,949; $p < 0,001$) e maior fração de ejeção (HR 0,767; CI 0,471-0,966; $p = 0,041$) (Tabela 2 e Gráficos de 1 a 5).

Tabela 2 - Riscos proporcionais de Cox para sobrevida livre de eventos (60 dias)

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	HR (IC95%)	p
Revascularização completa no primeiro momento	-0,60	0,23	0,551 (0,351-0,862)	0,009
SAPS II	0,02	0,01	1,024 (1,010-1,039)	0,001
Charlson	0,14	0,07	1,148 (1,009-1,306)	0,036
Maior VTI nas últimas 48 horas do desfecho primário	-0,12	0,03	0,887 (0,828-0,949)	<0,001
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 25%)	0,84	0,41	2,326 (1,034-5,229)	0,041

HR: *Hazard Ratio*; IC: intervalo de confiança.

Gráfico 1 - Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência em pacientes submetidos a revascularização completa no primeiro momento

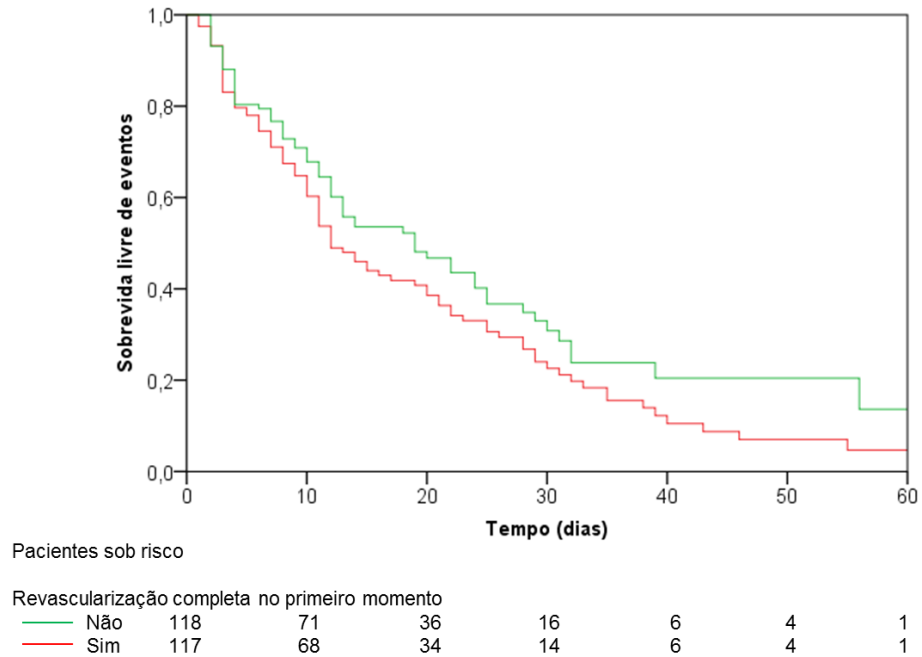


Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com SAPS II

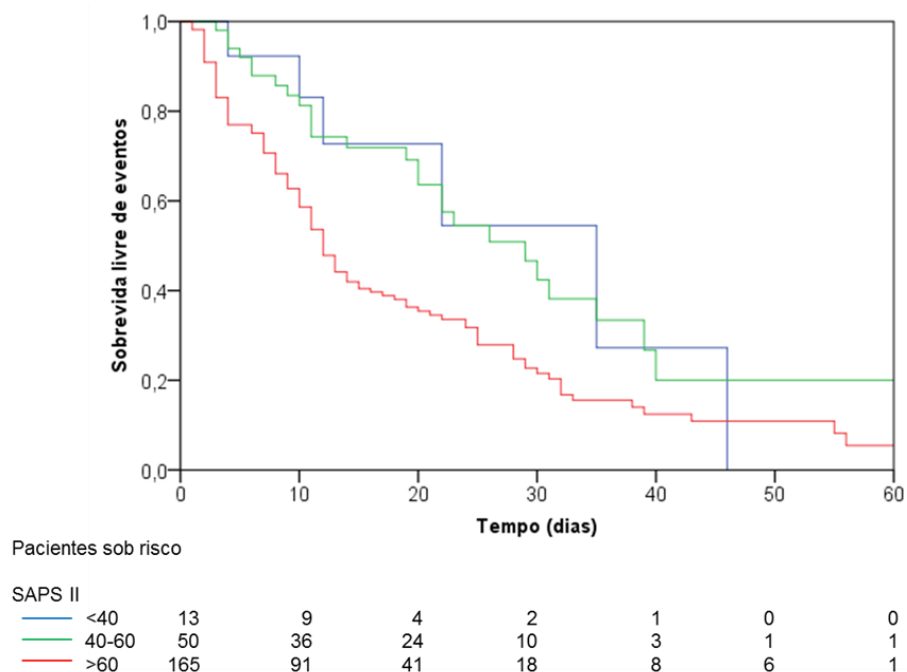


Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com Índice de comorbidade de Charlson

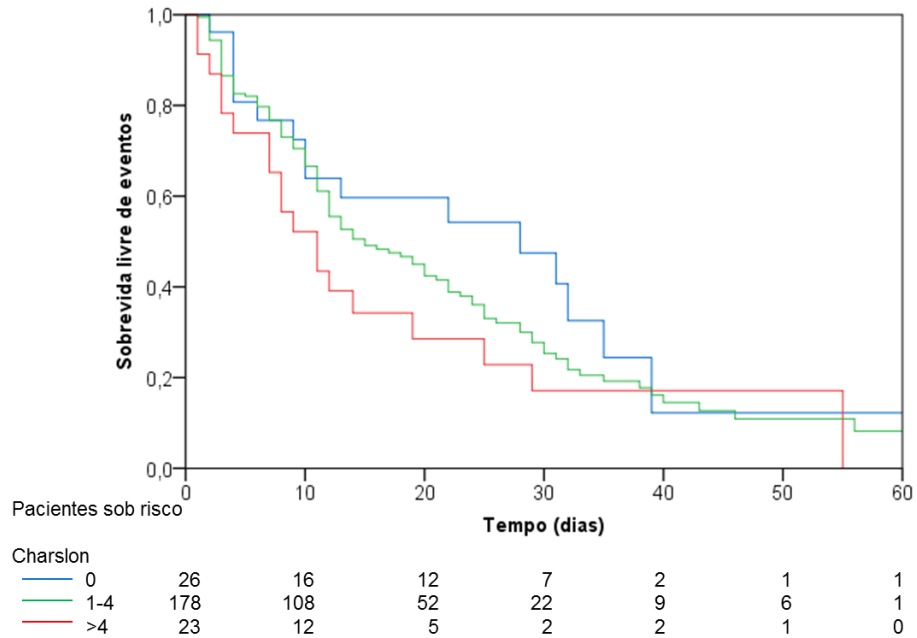


Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com VTI nas últimas 48 horas

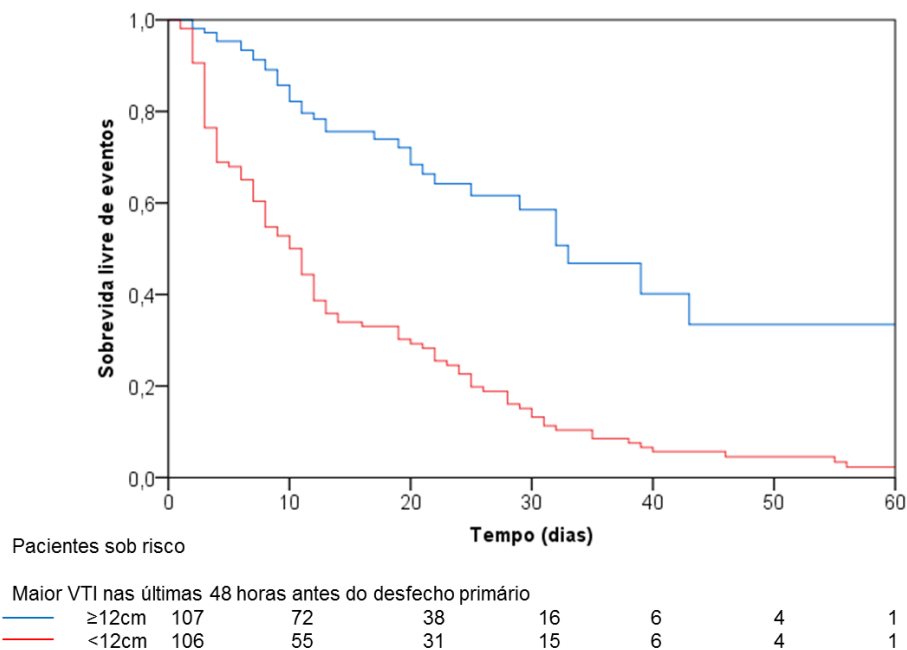
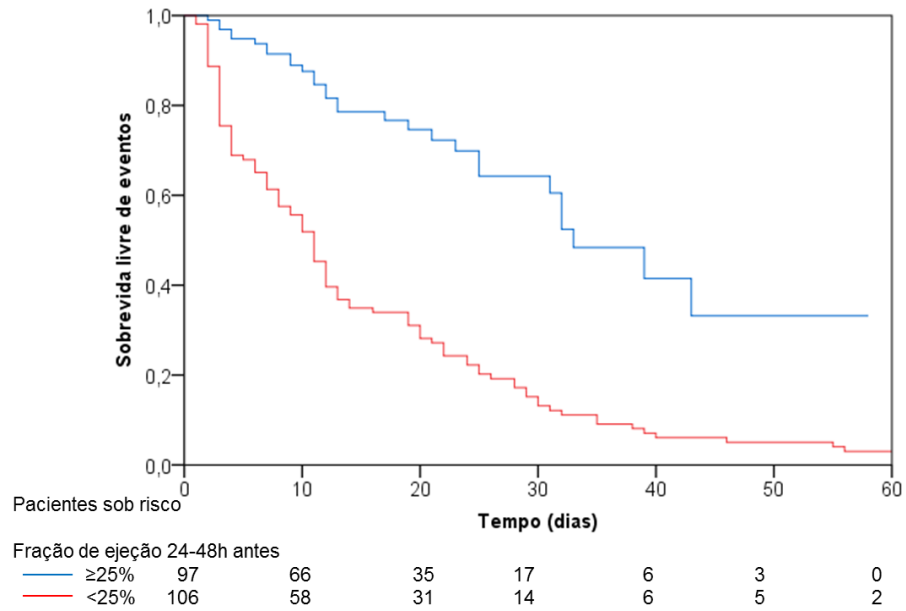


Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier com estimativa da sobrevida livre de transplante ou uso de dispositivo de assistência ventricular de longa permanência de acordo com fração de ejeção 24 a 48 horas antes do desfecho primário



5.2 Desfecho Secundário

Para o segundo desfecho, a população foi dividida aleatoriamente em dois grupos. A primeira amostra (grupo A) com 137 pacientes e a segunda amostra (grupo B) com 100 pacientes. No grupo A, foram identificados os preditores de desmame de sucesso definidos como capacidade do paciente ficar fora da ECMO por mais de 48 horas e produziu-se um escore de desmame. Em seguida, aplicou-se esse escore no grupo B para validação (Figura 6).

Entre os 137 pacientes do grupo A, as únicas diferenças significativas entre a população que apresentou desmame com sucesso daquela que não teve sucesso no desmame de ECMO foram gênero (masculino 86,9% *versus* 75%; $p = 0,019$), NSTEMI (16,8% *versus* 28,6%; $p = 0,031$), SAPS II previsto (0,83 *versus* 0,89; $p = 0,043$), pico de lactato durante as primeiras 48 horas da execução de ECMO (6,4 mmol/L *versus* 8,55 mmol/L; $p = 0,035$) e pressão de pulso (37 mmHg *versus* 30 mmHg; $p = 0,047$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características basais e demográficas dos grupos A e B

Variável	Grupos		p
	A	B	
	137 (58%)	100 (42%)	
Sexo (masculino)	119 (86,9%)	75 (75,0%)	0,019*
Idade (anos), média±DP			
Peso (kg), mediana (IIQ)	80 (74-88)	80 (70-89)	0,4745***
Altura (m), mediana (IIQ)	1,75 (1,70-1,80)	1,74 (1,65-1,80)	0,159***
IMC (kgm ²), mediana (IIQ)	26 (24-29)	26 (24 - 28)	0,985***
Doença Coronariana prévia	24 (17,6%)	15 (15,2%)	0,612*
Tabagismo	95 (69,3%)	58 (58,0%)	0,071*
Revascularização			0,138*
Angioplastia	120 (87,6%)	78 (78,0%)	
Cirurgia	7 (5,1%)	8 (8,0%)	
Não revascularizado	10 (7,3%)	14 (14,0%)	
Tempo entre IAM e reperfusão			0,146*
< 12 horas	92 (67,6%)	55 (56,1%)	
> 12 horas	32 (23,5%)	28 (28,6%)	
Ausência de reperfusão	12 (8,8%)	15 (15,3%)	
Tempo entre IAM e o implante de ECMO > 24 horas	59 (43,4%)	47 (47,5%)	0,534*
IAM (sem supra de ST)	23 (16,8%)	28 (28,6%)	0,031*
IAMCST de parede anterior	80 (58,8%)	49 (50,0%)	0,181*
Anatomia coronariana			0,284*
Uniarterial	38 (27,7%)	25 (25,5%)	
Biarterial sem tronco	36 (26,3%)	17 (17,3%)	
Triarterial	40 (29,2%)	33 (33,7%)	
Presença de TCE > 70%	23 (16,8%)	23 (23,5%)	
Complicação mecânica			0,101 [§]
CIV	2 (1,5%)	5 (5,0%)	
Ruptura de parede livre	2 (1,5%)	0 (0%)	
Ruptura de músculo papilar com insuficiência mitral importante	2 (1,5%)	4 (4,0%)	
Ausência de complicação mecânica	131 (95,6%)	91 (91,0%)	

continua

continuação

Variável	Grupos		p
	A	B	
	137 (58%)	100 (42%)	
Revascularização completa no primeiro momento (nenhuma artéria > 70% sem tratamento)	65 (47,4%)	52 (53,1%)	0,396*
SAPS II, mediana (IIQ)	70 (56-82)	76 (62-87)	0,055***
SAPS II predito, mediana (IIQ)	0,83 (0,60-0,94)	0,89 (0,72-0,96)	0,043***
Índice de comorbidade de Charlson, mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,375***
SOFA	11 (8-14)	12 (10-14)	0,155***
ECOG			0,969*
0	83 (62,4%)	60 (62,5%)	
1	40 (30,1%)	28 (29,2%)	
≥ 2	10 (7,5%)	8 (8,3%)	
Escore vasoativo-inotrópico pré-ECMO mediana (IIQ)	63 (29-136)	73 (30-153)	0,450***
Indicação da ECMO			0,056 [§]
Choque cardiogênico	121 (88,3%)	90 (90,0%)	
E-CPR	11 (8,0%)	10 (10,0%)	
Arritmias	5 (3,6%)	0 (0%)	
PCR pré ECMO	83 (61,0%)	50 (50,0%)	0,091*
Troponina > 100 vezes o limite superior de normalidade	87 (71,9%)	62 (70,5%)	0,820*
Pico de lactato nas primeiras 48 horas de ECMO (mmol/L), mediana (IIQ)	6,40 (2,70-11,10)	8,55 (4,60-12,08)	0,035***
Terapia de substituição renal durante curso de ECMO	97 (72,9%)	82 (82,0%)	0,104*
Uso de outro dispositivo de assistência ventricular			0,886*
BIA	106 (77,4%)	78 (78,0%)	
Impella	8 (5,8%)	7 (7,0%)	
Nenhum	23 (16,8%)	15 (15,0%)	
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (mmHg), mediana (IIQ)	37 (17-60)	30 (11-51)	0,047***
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (< 40 mmHg)	68 (51,9%)	57 (60,0%)	0,227*

continua

Variável	Grupos		p
	A	B	
	137 (58%)	100 (42%)	
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (cm), mediana (IIQ)	12 (7-14)	10 (4-14)	0,090***
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 12 cm)	56 (45,5%)	50 (55,6%)	0,148*
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (%)	23 (11-35)	20 (10-30)	0,114***
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 25%)	58 (50,0%)	48 (55,2%)	0,465*
Escore vasoativo-inotrópico 24 horas antes do desfecho primário, mediana (IIQ)	10 (4-82)	13 (5-95)	0,419***
Associação de outro suporte circulatório (BIA ou Impella) no momento do desfecho primário	55 (40,7%)	48 (48,5%)	0,238*
Ventilação mecânica no dia do desfecho primário	99 (73,9%)	83 (83,8%)	0,069*
Lactato antes do desfecho primário (mmol/L), mediana (IIQ)	1,6 (1-3,15)	1,65 (1,1-6,3)	0,332***

*Teste qui-quadrado de Pearson; ***Teste de Mann-Whitney; §Teste da razão de verossimilhança. IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; TCE: tronco de coronária esquerda; CIV: comunicação interventricular; SAPS II: Simplified acute physiology score II, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; ECPR: Extracorporeal cardiopulmonar resuscitation; PCR: parada cardiorrespiratória.

No grupo de 137 pacientes analisados, 75 (56%) pacientes ficaram sem ECMO por pelo menos 48 horas e 62 (45%) não. Na análise univariada, gênero, idade, peso, altura, DAC prévia, história de tabagismo, tipo de revascularização e IAM, anatomia coronariana, complicação mecânica, escore de Charlson e ECOG, parada cardíaca antes da ECMO, nível de troponina ou uso de outros dispositivos de assistência circulatória concomitante não demonstraram diferença estatística entre os grupos. Por outro lado, o tempo de reperfusão e tempo do início do IAM e implantação da ECMO apresentam diferença significativa na análise univariável. Além disso, a revascularização completa foi mais comumente encontrada no

primeiro grupo (58,1% *versus* 38,7%; $p = 0,024$). O grupo com sucesso no desmame da ECMO também têm menor VIS no momento da instalação da ECMO (38 *versus* 105; $p < 0,001$), menor pico de lactato nas primeiras 48 horas da ECMO (5,2 mmol/L *versus* 8,5 mmol/L; $p = 0,003$), menor incidência de terapia de substituição renal (60% *versus* 83,6%; $p = 0,002$), maior pressão de pulso nas 24 horas que precederam o desfecho (60 mmHg *versus* 20 mmHg; $p < 0,001$), além de VTI (14 cm *versus* 7 cm; $p < 0,001$) e FE maiores (35% *versus* 10%; $p < 0,001$) 48 horas antes do desfecho primário, respectivamente. Pacientes que não puderam ficar sem ECMO por pelo menos 48 horas têm valor de SAPS II mais elevado (74 *versus* 68; $p = 0,04$) e SOFA (12 *versus* 10; $p = 0,005$). Antes do evento do desfecho secundário, os pacientes que não ficaram 48 horas sem ECMO também usavam mais inotrópico e vasopressor (VIS 5 *versus* 60; $p < 0,001$), usavam mais frequentemente outro dispositivo de assistência circulatório em associação a ECMO (54,7% *versus* 23,3%; $p < 0,001$), ventilação mecânica (80,8% *versus* 65,6%; $p < 0,001$) e apresentavam maiores níveis séricos de lactato (2,3 *versus* 1,2; $p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Variáveis clínicas e capacidade de ficar fora de ECMO > 48 horas

Variável	Fora de ECMO > 48 horas		p
	Sim	Não	
	62 (45%)	75 (56%)	
Sexo (masculino)	54 (87,1%)	65 (86,7%)	0,941*
Idade (anos), média±DP	55±10	54±12	0,517**
Peso (kg), mediana (IIQ)	76 (72-85)	80 (75-92)	0,071***
Altura (m), mediana (IIQ)	1,75 (1,69-1,8)	1,75 (1,7-1,8)	0,977***
IMC (kgm ²), mediana (IIQ)	26 (23-28)	26 (24-30)	0,096***
Doença Coronariana prévia	10 (16,4%)	14 (18,7%)	0,729*
Tabagismo	40 (64,5%)	55 (73,3%)	0,265*
Revascularização			0,092 [§]
Angioplastia	55 (88,7%)	65 (86,7%)	
Cirurgia	5 (8,1%)	2 (2,7%)	
Não revascularizado	2 (3,2%)	8 (10,7%)	
Tempo entre IAM e reperfusão			0,020*
<12 horas	49 (79%)	43 (58,1%)	
> 12 horas	11 (17,7%)	21 (28,4%)	
Ausência de reperfusão	2 (3,2%)	10 (13,5%)	
Tempo entre IAM e o implante de ECMO > 24 horas	15 (24,2%)	44 (59,5%)	<0,001*
IAM (sem supra de ST)	11 (17,7%)	12 (16%)	0,786*
IAMCST de parede anterior	33 (54,1%)	47 (62,7%)	0,313*
Anatomia coronariana			0,832*
Uniarterial	19 (30,6%)	19 (25,3%)	
Biarterial sem tronco	17 (27,4%)	19 (25,3%)	
Triarterial	17 (27,4%)	23 (30,7%)	
Presença de TCE > 70%	9 (14,5%)	14 (18,7%)	
Complicação mecânica			0,133 [§]
CIV	1 (1,6%)	1 (1,3%)	
Ruptura de parede livre	2 (3,2%)	0 (0%)	
Ruptura de músculo papilar com insuficiência mitral importante	0 (0%)	2 (2,7%)	
Ausência de complicação mecânica	59 (95,2%)	72 (96%)	

continua

continuação

Variável	Fora de ECMO > 48 horas		p
	Sim	Não	
	62 (45%)	75 (56%)	
Revascularização completa no primeiro momento (nenhuma artéria > 70% sem tratamento)	36 (58,1%)	29 (38,7%)	0,024*
SAPS II, mediana (IIQ)	68 (54-78)	74 (59-87)	0,040***
SAPS II predito, mediana (IIQ)	0,81 (0,55-0,91)	0,88 (0,66-0,95)	0,051***
Índice de comorbidade de Charlson, mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,174***
SOFA	10 (7-13)	12 (9-15)	0,005***
ECOG			0,826*
0	38 (61,3%)	45 (63,4%)	
1	20 (32,3%)	20 (28,2%)	
≥ 2	4 (6,5%)	6 (8,5%)	
Escore vasoativo-inotrópico pré-ECMO mediana (IIQ)	38 (20-76)	105 (56-180)	<0,001***
Indicação da ECMO			0,672 [§]
Choque cardiogênico	55 (88,7%)	66 (88%)	
E-CPR	4 (6,5%)	7 (9,3%)	
Arritmias	3 (4,8%)	2 (2,7%)	
PCR pré ECMO	41 (67,2%)	42 (56%)	0,182*
Troponina >100 vezes o limite superior de normalidade	44 (72,1%)	43 (71,7%)	0,955*
Pico de lactato nas primeiras 48 horas de ECMO (mmol/L), mediana (IIQ)	5,2 (2,18-9,83)	8,5 (4-13)	0,003***
Terapia de substituição renal durante curso de ECMO	36 (60%)	61 (83,6%)	0,002*
Uso de outro dispositivo de assistência ventricular			0,076 [§]
BIA	48 (77,4%)	58 (77,3%)	
Impella	1 (1,6%)	7 (9,3%)	
Nenhum	13 (21%)	10 (13,3%)	
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (mmHg), mediana (IIQ)	60 (47-72)	20 (10-32)	<0,001***
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (< 40mmHg)	7 (11,5%)	61 (87,1%)	<0,001*

continua

conclusão

Variável	Fora de ECMO > 48 horas		p
	Sim	Não	
	62 (45%)	75 (56%)	
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (cm), mediana (IIQ)	14 (13-17)	7 (3-9)	<0,001***
Maior VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 12 cm)	3 (4,8%)	53 (86,9%)	<0,001*
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (%)	35 (30-40)	10 (10-20)	<0,001***
Maior fração de ejeção nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (< 25%)	5 (8,5%)	53 (93%)	<0,001*
Escore vasoativo-inotrópico 24 horas antes do desfecho primário, mediana (IIQ)	5 (0-10)	60 (5-178)	<0,001***
Associação de outro suporte circulatório (BIA ou Impella) no momento do desfecho primário	14 (23,3%)	41 (54,7%)	<0,001*
Ventilação mecânica no dia do desfecho primário	40 (65,6%)	59 (80,8%)	0,045*
Lactato antes do desfecho primário (mmol/L), mediana (IIQ)	1,2 (1-1,7)	2,3 (1,5-7,23)	<0,001***

*Teste qui-quadrado de Pearson; ***Teste de Mann-Whitney; §Teste da razão de verossimilhança. IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; TCE: tronco de coronária esquerda; CIV: comunicação interventricular; SAPS II: *Simplified acute physiology score II*, SOFA: *Sepsis-related organ failure assessment*, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; ECPR: *Extracorporeal cardiopulmonar resuscitation*; PCR: parada cardiorrespiratória.

A regressão logística multivariada encontrou a pressão de pulso e o VTI como variáveis independentes capazes de identificar pacientes passíveis de desmame da ECMO (Tabela 5).

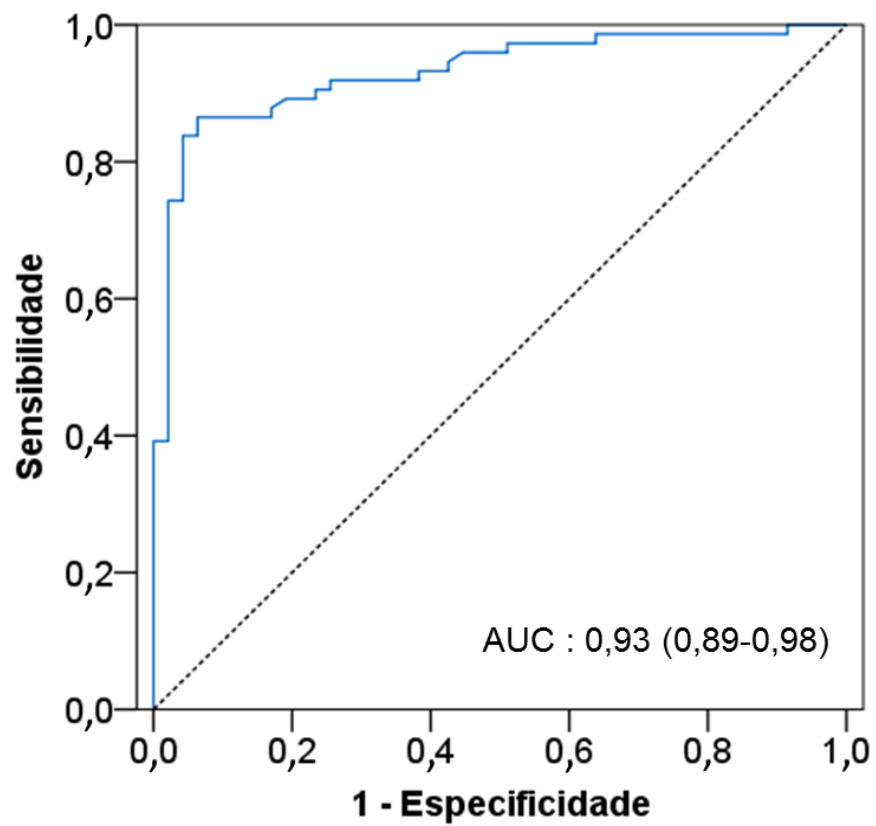
Tabela 5 - Regressão logística do desfecho secundário

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
Pressão de pulso 24 horas antes do desfecho primário (> 40 mmHg)	0,09	0,03	1,098	1,045 1,155	<0,001
VTI nas últimas 48 horas antes do desfecho primário (> 12 cm)	0,45	0,13	1,560	1,215 1,560	<0,001
Constante	8,91	1,823			

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; VTI: *time-velocity integral*.

Após a aplicação do modelo de regressão logística no grupo B (amostra de 100 pacientes), foi encontrada uma área sob a curva de 0,93 (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Curva ROC do modelo de regressão logística para o desfecho secundário



6 DISCUSSÃO

Em uma série de 278 pacientes com choque cardiogênico que necessitaram de suporte com oxigenação por membrana extracorpórea, identificou-se que revascularização completa, menor pontuação nos escores de SAPS II e de Charlson à admissão, e maiores valores de VTI e de fração de ejeção 48 horas antes da retirada do dispositivo são fatores preditores de recuperação miocárdica. Um escore derivado dos dados dos pacientes mostrou que VTI acima de 12 cm 24 horas antes e pressão de pulso acima de 40 mmHg 48 horas antes da retirada do dispositivo, discriminaram com acurácia de 93% os pacientes que são capazes de ficar fora de ECMO por pelo menos 48 horas após o desmame.

As altas taxas de mortalidade por choque cardiogênico relacionado ao IAM permanecem altas, entre 37,3% e 60%^{5,6,33}. Em pacientes com choque cardiogênico secundário a síndrome coronariana aguda em uso de tratamento com inotrópicos e suporte mecânico como BIA, o Impella demonstrou melhora hemodinâmica adicional ou melhora da FEVE em 1 mês, deste modo seu uso neste ambiente pode ser fútil e possivelmente prejudicial⁷⁸. Por outro lado, a ECMO parece ter melhores resultados e pode ser uma medida que salva vidas^{18,19,58,79}.

Se por um lado, a retirada precoce da ECMO antes do restabelecimento da função cardíaca pode aumentar a chance do paciente apresentar descompensação clínica com necessidade de reimplante de assistência circulatória resultando em pior prognóstico; a manutenção do paciente em ECMO por mais tempo do que o necessário aumenta o risco de infecção relacionada ao circuito, sangramento e trombose, aumentando substancialmente a morbimortalidade relacionada ao método⁹⁻¹⁷⁻¹⁹.

Este estudo unicêntrico envolveu 237 pacientes com suporte de ECMO após IAM e é a maior série de casos nesta população. Pacientes isquêmicos podem ter taxas diferentes de recuperação cardíaca e a decisão sobre implante de dispositivos de assistência ventricular de longo prazo ou transplante cardíaco contra a insistência no desmame de ECMO pode ser um desafio.

Foram analisados preditores de desmame de ECMO VA por dois modelos diferentes. Recuperação da função cardíaca avaliada pela capacidade de estar vivo sem transplante cardíaco ou LVAD em 60 dias e pela capacidade de ficar sem ECMO por mais de 48 horas. O resultado da primeira análise pode ajudar a equipe multidisciplinar que cuida do paciente com ECMO a decidir se o doente tem maior probabilidade de precisar de suporte de longo prazo ou se é possível insistir no desmame da ECMO por mais tempo. Somado a isso, por meio da análise do segundo desfecho, pode-se tentar encontrar qual o melhor momento para fazer a tentativa da retirada da ECMO.

Verificou-se que os pacientes que recuperaram a função cardíaca e que estavam vivos sem LVAD ou transplante cardíaco tiveram revascularização completa com maior frequência, menor SAPS II e menor escore de Charlson na admissão, além de maior VTI e FEVE quando comparados aos pacientes que não recuperaram a função cardíaca. Quando analisou-se estar vivo sem ECMO por mais de 48 horas, as duas variáveis correlacionadas a esse desfecho foram VTI e pressão de pulso.

Em pacientes com quadro de síndrome pós-cardiotomia após revascularização do miocárdio isolada exigindo ECMO VA, hipertensão pré-existente, creatinina e lactato sérico elevados e baixa contagem de plaquetas foram identificados como fatores de prognóstico independentes para falha no desmame de VA-ECMO⁸⁰.

Poucos estudos observacionais compararam capacidade de prever quais pacientes seriam desmamados da ECMO e quais não. Variáveis clínicas como sexo, comorbidades e gravidade no momento do implante de ECMO não têm correlação com o desmame bem-sucedido conforme estudo de Aissaoui e Pappalardo^{19,81}. Por outro lado, idade avançada, inserção sob massagem cardíaca e sexo feminino podem ser fatores de risco para óbito na UTI^{14,55,58}.

O presente estudo corrobora com Pappalardo e Bréchet que associaram o desmame com sucesso à pressão de pulso. Os pacientes desmamados com sucesso apresentaram pressão de pulso média maior do que os pacientes não desmamados^{13,81}.

Luyt *et al.*⁸² não encontraram diferença nos valores absolutos do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B, troponina, o fragmento médio-regional do peptídeo natriurético proatrial, proadrenomedulina e coceptina na primeira semana de ECMO nos pacientes que desmamaram a assistência mecânica contra os pacientes que não desmamaram. O presente estudo também não encontrou correlação entre os níveis de troponina e probabilidade de desmame. Alguns estudos sugeriram que o lactato e a depuração do lactato podem prever o sucesso do desmame^{64,67}. No entanto, o pico de lactato não parece ser um marcador importante para o desmame da ECMO no presente estudo.

Sugiura *et al.*⁶⁴ mostraram que o desmame bem-sucedido da ECMO VA foi previsto pelo fluxo TIMI pós angioplastia, pressão arterial média em 4 horas e lactato sérico 24 horas após o início da ECMO VA em pacientes com IAM complicado por parada cardíaca. No entanto, o desfecho definido por este grupo foi estar vivo sem ECMO > 12 horas após a decanulação e isso provavelmente não reflete um bom desfecho quando se levou em conta um horizonte mais distante.

Thiele *et al.*⁴² encontraram um risco menor de morte em 30 dias entre pacientes com IAM e CC com doença multiarterial que inicialmente foram submetidos a ATC da lesão culpada apenas do que entre aqueles que foram submetidos a angioplastia multiarterial imediata. Entretanto, suporte circulatório mecânico foi utilizado em 28,2% dos pacientes e ECMO em apenas 6,5% do total. Encontrou-se revascularização completa como um bom preditor de recuperação cardíaca.

Aissaoui *et al.*¹⁹ verificaram associação entre os seguintes parâmetros do ecocardiograma que avaliam a função sistólica do VE com o desmame bem-sucedido: integral velocidade tempo da via de saída do ventrículo esquerdo (VTI VSVE), FEVE e velocidade sistólica de pico do anel mitral lateral. Encontrou-se o VTI e a pressão de pulso como bons marcadores para prever capacidade de ficar fora de ECMO por mais de 48 horas em um modelo com acurácia de 93%.

Assim, a identificação desses fatores poderá auxiliar os clínicos na difícil tomada de decisão da retirada da ECMO no choque cardiogênico.

6.1 Limitações

O estudo apresenta algumas limitações. Apesar de termos avaliado um número relativamente grande de pacientes em ECMO, a análise retrospectiva de prontuário de um único centro pode ter levado a alguns vieses. Além disso, o período prolongado de 10 anos de análise pode não apresentar o tratamento que é oferecido atualmente ao paciente com choque cardiogênico. Uma das mudanças mais evidentes no manejo desses pacientes nesses anos é a evolução dos dispositivos de assistência ventricular de longa permanência e a expertise adquirida em relação a ECMO. Além disso, a falta de dados de muitos pacientes, como por exemplo a dosagem de lactato e valor de pico da onda S do doppler tecidual da parede lateral pode ter deixado a análise incompleta.

Outra limitação importante do estudo é a falta de validação externa. As variáveis encontradas na análise univariada e multivariada podem não ser replicadas em outras coortes.

Em relação a população estudada, o fato de termos analisado os pacientes do grupo óbito junto com o grupo que necessitou de transplante ou DAV *versus* o grupo que teve alta da UTI sem ECMO pode ter criado um viés. Isso pode ter ocorrido, pois alguns pacientes que apresentaram melhora cardíaca a ponto de ter desmame de ECMO, podem ter morrido de outras causas como infecção, sangramento de sistema nervoso central entre outros. Logo ao analisarmos o grupo óbito, pode-se ter cometido o erro de analisar os pacientes como falha na recuperação cardíaca, mas na verdade eles apresentaram recuperação cardíaca e evoluíram a óbito por outra causa.

Em relação a avaliação desfecho secundário, a principal limitação esta no fato do grupo de validação do score ser do mesmo hospital e refletir as mesmas rotinas do grupo onde foi feita a construção do estudo, desta forma a sua aplicabilidade externa pode estar comprometida e portanto, uma validação externa num estudo prospectivo é mandatória.

É importante salientar que estas variáveis não devem substituir a avaliação multiprofissional sobre qual é a melhor opção de tratamento para os pacientes em ECMO VA após síndrome coronariana aguda. Em posse destes dados, a equipe pode utilizá-los como um guia para auxiliar na decisão entre esperar mais tempo para a recuperação cardíaca ou não demorar para realizar uma avaliação para transplante cardíaco ou implante de DAV.

7 CONCLUSÕES

Em uma série de 278 pacientes com choque cardiogênico que necessitaram de suporte com oxigenação por membrana extracorpórea, os fatores preditores de recuperação miocárdica foram: revascularização completa, menor pontuação nos escores de SAPS II e de Charlson à admissão, e maiores valores de VTI e de fração de ejeção 48 horas antes da retirada do dispositivo. Um escore derivado dos dados dos pacientes mostrou que VTI acima de 12 cm 24 horas antes e pressão de pulso acima de 40 mmHg 48 horas antes da retirada do dispositivo, discriminam com acurácia de 93% os pacientes que ficarão fora de ECMO por pelo menos 48 horas após o desmame.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PREDITORES E CONSTRUÇÃO DE ESCORE DE DESMAME DE ECMO VENOARTERIAL EM PACIENTES EM CHOQUE CARDIOGÊNICO PÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64598717.4.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.938.004

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO DE PREDITORES E CONSTRUÇÃO DE ESCORE DE DESMAME DE ECMO VENOARTERIAL EM PACIENTES EM CHOQUE CARDIOGÊNICO PÓS INFARTO AGUDO DO

Objetivo da Pesquisa:

Projeto retrospectivo irá analisar possíveis preditores de desmame d do ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) à partir do banco de dados do hospital francês "Hopital La Pitié Salpetriere".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não se aplica. Estudo retrospectiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo retrospectivo com carta de anuência do Professor Alain Combes do Hopital La Pitié Salpetriere, Paris, França.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

dispensa TCLE

Recomendações:

não

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.938.004

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_269532.pdf	09/02/2017 13:54:03		Aceito
Outros	ON_LINE_ASSINADO.pdf	09/02/2017 13:52:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSINADA.pdf	09/02/2017 13:52:27	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	AnexoA_EcmoFelipe.pdf	15/12/2016 14:06:34	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	ParecerI_EcmoFelipe.pdf	15/12/2016 14:05:47	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	PARECER_PCAR_anonimizado_SDC_454_16_120.pdf	15/12/2016 14:05:12	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartaposgraduacao.pdf	15/12/2016 14:04:29	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_anuencia.pdf	15/12/2016 14:04:03	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Traducao_cartadeanuencia.pdf	15/12/2016 14:03:39	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_naocustos.pdf	15/12/2016 11:23:43	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EcmoFelipe.pdf	15/12/2016 11:21:31	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.938.004

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Anexo B - Autorização do Hospital Pitié-Salpêtrière



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

La Pitié Salpêtrière

**Hôpitaux Universitaires
Pitié-Salpêtrière - Charles Foix**
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13
Standard : 01 42 16 00 00

Paris, Monday, August 22, 2016

**SERVICE DE
REANIMATION MEDICALE**
Institut de Cardiologie
Accès par l'entrée
52 bd V. Auriol
Métro : Chevaleret
www.reamed.pki.com

Chef de Service :
Pr. Alain COMBES
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier (PU-PH):
alain.combes@aphp.fr

TEL: +33 1 42 16 38 18
FAX: +33 1 42 16 38 17

Secrétariat :
TEL: +33 1 42 16 38 16
sec.reamed@psl.aphp.fr
Télécopie 01 42 16 38 11

To Whom It May Concern:

I allow Felipe Lourenço Fernandes to use the database from patients hospitalized during 2006 and 2016 at la Pitié Salpêtrière medical ICU to analyze predictors from successful weaning from ECMO (Extracorporeal membrane Oxygenation) after acute myocardial infarction.

This is a retrospective analyses and no patient will be affected by this research

Professor Alain Combes

9 REFERÊNCIAS

1. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopoulos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):760-73.
2. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Tolppanen H, Zeymer U, Thiele H, Nieminen MS, Mebazaa A; CardShock Study Investigators; GREAT network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(5):501-9.
3. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(16):e232-e268.

4. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9.
5. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-34.
6. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96.

7. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382(9905):1638-45.
8. Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Muscoli S, Valente S, Gensini GF, Chiarotti F, Caretta Q. The outcome of intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock according to the type of revascularization: a comprehensive meta-analysis. *Am Heart J*. 2013;165(5):679-92.
9. Hajjar LA, Teboul JL. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care*. 2019;23(1):76.
10. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1584-8.

11. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, Jourdain P, Blanchard D, Schiele F, Guéret P, Popovic B, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1144-52.
12. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou JP, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2535-43.
13. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1616-26.
14. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1404-11.
15. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P, Anselmi A, Combes A. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):370-8.

16. Extracorporeal Life Support Organization. International Summary - ECLS Registry Report [internet]. Abr. 2021. [citado em: 2021 mai. 2]. Disponível em: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
17. Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Barlett RH, editors. ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. 4th ed. Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; 2012.
18. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2769-78.
19. Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Diebold B, Chastre J, Combes A. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1738-45.
20. Fried JA, Masoumi A, Takeda K, Brodie D. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care*. 2020;24(1):307. .
21. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 16;8(8):e011991.

22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
23. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, Jain D, Gotsis W, Ahmed A, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000590.
24. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, Urban P; AMIS Plus Registry Investigators. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):618-26.

25. Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, McManus DD, Lessard D, Gore JM. Decade-Long Trends (2001-2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):117-25.
26. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):47-59.
27. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107(24):2998-3002.
28. van Diepen S, Vavalle JP, Newby LK, Clare R, Pieper KS, Ezekowitz JA, Hochman JS, Mahaffey KW, Armstrong PW, Granger CB. The systemic inflammatory response syndrome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2080-7.
29. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS; SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1643-50.
30. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest*. 2003;124(5):1885-91.

31. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117(5):686-97.
32. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F, Karrowni W, Charitakis K, Feldman DN, Dakik HA, Mauri L, Peterson ED, Messenger J, Roe M, Mukherjee D, Klein A. Temporal trends and outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions for cardiogenic shock in the setting of acute myocardial infarction: a report from the CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(4):341-51.
33. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS; NRMI Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2005;294(4):448-54.
34. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, deFilippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1659-69.
35. Ramanathan K, Farkouh ME, Cosmi JE, French JK, Harkness SM, Džavík V, Sleeper LA, Hochman JS. Rapid complete reversal of systemic hypoperfusion after intra-aortic balloon pump counterpulsation and survival in cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;162(2):268-75.

36. Jaguszewski M, Ghadri JR, Seifert B, Hiestand T, Herrera P, Gaemperli O, Landmesser U, Maier W, Nallamothu BK, Windecker S, Lüscher TF, Templin C. Drug-eluting stents vs. bare metal stents in patients with cardiogenic shock: a comparison by propensity score analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(3):220-9.
37. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Kløvgaard L, Kaltoft A, Engstrøm T, Bøtker HE, Saunamäki K, Krusell LR, Jørgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Køber L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):899-905.
38. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.

39. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, Frigiola A, Sketch MH Jr, Bossone E, Bates ER. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J*. 2010;159(1):141-7.
40. Mylotte D, Morice MC, Eltchaninoff H, Garot J, Louvard Y, Lefèvre T, Garot P. Primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, and cardiogenic shock: the role of primary multivessel revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):115-25.
41. Park JS, Cha KS, Lee DS, Shin D, Lee HW, Oh JH, Kim JS, Choi JH, Park YH, Lee HC, Kim JH, Chun KJ, Hong TJ, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Kim YJ; Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2015;101(15):1225-32.
42. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2419-32.

43. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
44. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018 Aug;154(2):416-26.
45. Kumar R, Hood WB Jr, Joison J, Norman JC, Abelmann WH. Experimental myocardial infarction. II. Acute depression and subsequent recovery of left ventricular function: serial measurements in intact conscious dogs. *J Clin Invest.* 1970;49(1):55-62.
46. Lancellotti P, Albert A, Berthe C, Piérard LA. Full recovery of contraction late after acute myocardial infarction: determinants and early predictors. *Heart.* 2001;85(5):521-6.
47. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Higashino Y, Fujii K, Katoh O, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation.* 1993;87(2):355-62.
48. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66(6):1146-9.

49. Charuzi Y, Beeder C, Marshall LA, Sasaki H, Pack NB, Geft I, Ganz W. Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):662-5.
50. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Röntgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kühn C. Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision? *Artif Organs.* 2015;39(5):400-8.
51. Cheng YT, Garan AR, Sanchez J, Kurlansky P, Ando M, Cevasco M, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, Takayama H, Takeda K. Midterm Outcomes of Bridge-to-Recovery Patients After Short-Term Mechanical Circulatory Support. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(2):524-30.
52. Levy B, Bastien O, Karim B, Cariou A, Chouihed T, Combes A, Mebazaa A, Megarbane B, Plaisance P, Ouattara A, Spaulding C, Teboul JL, Vanhuyse F, Boulain T, Kuteifan K. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):52.
53. Cakici M, Gumus F, Ozcinar E, Baran C, Bermede O, Inan MB, Durdu MS, Sirlak M, Akar AR. Controlled flow diversion in hybrid venoarterial-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(1):112-8.

-
54. Rupperecht L, Lunz D, Philipp A, Lubnow M, Schmid C. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(4):320-6.
 55. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1810-7.
 56. Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S, Takahashi A. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):1-7.
 57. Vdovin N, Günther SPW, de Waha S, Seizer P, Brunner S, Schlensak C, Thiele H, Hagl C, Massberg S, Bauer A. Early Risk Stratification in Patients With Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Treated With Extracorporeal Life Support and Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(23):2469-71.
 58. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-56.

-
59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
 60. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
 61. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
 62. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR; ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J*. 2013;59(3):202-10.
 63. Mohite PN, Fatullayev J, Maunz O, Kaul S, Sabashnikov A, Weymann A, Saez DG, Patil NP, Zych B, Popov AF, DeRobertis F, Bahrami T, Amrani M, Simon AR. Distal limb perfusion: Achilles' heel in peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 2014;38(11):940-4.

64. Sugiura A, Abe R, Nakayama T, Hattori N, Fujimoto Y, Himi T, Sano K, Oda S, Kobayashi Y. Predictors of Successful Weaning From Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Coronary Revascularization for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiac Arrest: A Retrospective Multicenter Study. *Shock*. 2019;51(6):690-7.
65. Pabst D, Foy AJ, Peterson B, Soleimani B, Brehm CE. Predicting Survival in Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Myocardial Infarction. *Crit Care Med*. 2018;46(5):e359-63.
66. Reventovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):481-92.
67. Li CL, Wang H, Jia M, Ma N, Meng X, Hou XT. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1445-50.
68. Aissaoui N, El-Banayosy A, Combes A. How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):902-5.

-
69. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
70. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241-51.
71. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, Higgins RS, Stevenson LW, Stehlik J, Atluri P, Grady KL, Kirklin JK. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving Indications, Outcomes, and Scientific Partnerships. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):341-53.

-
72. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatooles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1618-27.
73. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962;110(6):847-55
74. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
75. Fadem SZ. Charlson Comorbidity Scoring System. Estimating Prognosis for Dialysis Patients [internet]. S/D [acesso em: 2021 mai. 2]. Disponível em: http://touchcalc.com/calculators/cci_js.
76. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-44.

-
77. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 4th. ed. New York: Duxbury Press; 1994.
 78. Bochaton T, Huot L, Elbaz M, Delmas C, Aissaoui N, Farhat F, Mewton N, Bonnefoy E; IMPELLA-STIC investigators. Mechanical circulatory support with the Impella® LP5.0 pump and an intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock in acute myocardial infarction: The IMPELLA-STIC randomized study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(4):237-43.
 79. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, Gurley J, Nelson K, Malyala R, Panjrath GS, Zwischenberger JB, Pinney SP. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):698-716.
 80. Shao J, Wang L, Wang H, Hou X. Predictors for unsuccessful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2020;35(7):598-607.
 81. Pappalardo F, Pieri M, Arnaez Corada B, Ajello S, Melisurgo G, De Bonis M, Zangrillo A. Timing and Strategy for Weaning From Venoarterial ECMO are Complex Issues. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(4):906-11.
 82. Luyt CE, Landivier A, Leprince P, Bernard M, Pavie A, Chastre J, Combes A. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2012;27(5):524.e7-14.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo submetido

Intensive Care Medicine

Predictors for complete recovery of adults after weaning from arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock after acute myocardial infarction

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Predictors for complete recovery of adults after weaning from arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock after acute myocardial infarction
Article Type:	Original
Funding Information:	
Abstract:	<p>ABSTRACT</p> <p>Fernandes FL. Predictors of recovery in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction treated with extracorporeal membrane oxygenation [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021. Cardiogenic shock (CS) is the clinical manifestation of circulatory failure caused by a cardiovascular disease and is the mainly responsible for death of patients with acute coronary syndrome (ACS). Mechanical circulatory support is an essential part of the management of CS and is commonly used to provide adequate cardiac output in the condition of severe hemodynamic instability. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) can be a life saving strategy while cardiac function recover. However, in an expressive number of patients, the cardiovascular function will not recover, and patients will die or further require long-term device or heart transplantation. The aim of this study was investigate clinical and ECMO related factors associated with cardiac recovery in patients supported by VA-ECMO due to cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction and built a score to predict ECMO weaning successful. This is a retrospective study performed at the Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris, France. We reviewed and analyzed all consecutive medical records of patients supported by VA-ECMO for cardiogenic shock after acute myocardial infarction between June 2006 and June 2017. Two hundred and seventy eight patients underwent ECMO after cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction (AMI), 32% of the patients were alive without any mechanical circulatory support neither transplantation at day 60. In the multivariate analysis, patients in the group weaned of ECMO have complete revascularization more frequently (HR 0.551 CI 0.351 – 0.862 p 0.009), lower SAPS II score at admission (HR 1.024 CI 1.010 – 1.039 p 0.001), lower Charlson score (HR 1.148 95%CI [1.009 – 1.306], p=0.036), higher VTI (HR 0.887 CI 0.828 – 0.949 p < 0.001) and higher ejection fraction (HR 0.767 95%CI [0.471 – 0.966], p=0.041) 48 hours before primary outcome. For second outcome we randomly divided the population in two groups. The first sample (group A) with 137 patients and the second sample (group B) with 100 patients. In the group A we identified the predictors of recovery defined as staying out of ECMO for more than 48 hours and produced a score of weaning. Then we applied this score on group B for validation. Successful weaning was predicted by pulse pressure (OR 0.911 95%CI [0.866 - 0.957], p< 0.001) and VTI (OR 0.641 95%CI [0.641 - 0.823], P < 0.001). We applied the logistic regression model and found an area under curve (AUC) of 0.961. Conclusions: in a series of 278 patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction who needed ECMO, predictive factors of myocardial recovery were: lower SAPS II and Charlson score at admission, and higher values of VTI and ejection fraction 48 hours before weaning. The detection of these factors might help physicians in the decision of ECMO weaning.</p>
Corresponding Author:	Ludhmila Hajjar Heart Institute (InCor), Universidade de San Paolo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Heart Institute (InCor), Universidade de San Paolo

Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ludhmila Hajjar
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ludhmila Hajjar
	Felipe Fernandes
	Stephanie Rizk
	Julia Fukushima
	Isabela Costa
	Fernanda Andrade
	Thalita Gonzalez
	Cristina Bittar
	Nicholas Brechot
	Alain Combes
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	
Suggested Reviewers:	

[Click here to access/download;Manuscript;PAPER ICM.docx](#) 

[Click here to view linked References](#)

Predictors for complete recovery of adults after weaning from arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock after acute myocardial infarction

Felipe Lourenço Fernandes, Ludhmila Abrahao Hajjar, Stephanie I Rizk, Cristina Salvatori Bittar, Julia Tizue Fukushima, Thalita Gonzalez Isabela Bispo dos Santos Costa, Nicolás Bréchet, Alain Combes

1. Introduction

Cardiogenic shock (CS) is the clinical manifestation of circulatory failure due to cardiovascular disease, resulting in imbalance between oxygen supply and demand, leading to and tissue hypoxia (1). Diagnosis is made in the presence of hypotension associated with signs and symptoms resulting from tissue hypoperfusion, such as oliguria, hyperlactatemia and altered level of consciousness (1).

Although the incidence of cardiogenic shock after acute myocardial infarction (AMI) is decreasing in the last two decades, cardiogenic shock is still the main responsible for death with acute coronary syndrome (ACS) (2-4). Patients with cardiogenic shock have a poor prognosis, with mortality levels of 40% in 30 days and 60% in 1 year (5, 6).

Despite the use of early revascularization, vasopressor and inotropic drugs, some patients will need circulatory assistive devices. Mechanical circulatory support is an essential part of the management of cardiogenic shock and is commonly utilized as a bridge-to-decision (recovery, palliation, heart transplant or a durable mechanical circulatory support device). These devices are used in patients with cardiogenic shock to provide adequate cardiac output in the condition of severe hemodynamic instability (7, 8).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 The world experience with venoarterial ecmo (VA-ECMO) has increased
2 worldwide with heterogeneous results regarding ECMO weaning, needing for
3 transplant or ventricular devices and hospital discharge (9-13). Muller G et al obtained
4 data from patients with CS after ACS who used ECMO VA in two French hospitals,
5 reporting a weaning rate of 68% and intensive care unit (ICU) discharge of 47% (13).
6
7
8

9
10 In patients with ECMO for cardiogenic shock, in patients with partially or fully
11 recovery of cardiac function, the device might be successfully removed. However, in
12 an expressive number of patients, the cardiovascular dysfunction will not recover, and
13 patients will die or further require long-term assists devices or heart transplantation
14 (13). Depending on the underlying cause of cardiogenic shock and the definition of
15 successful weaning, the percentage of patients who are successfully weaned from
16 ECMO varies from 31% to 76% (14-19).
17
18
19
20
21
22

23 Since patients with cardiogenic shock complicated by acute myocardial infarction
24 have potential to recover at least partially the cardiac function, it is important to predict
25 the possibility of weaning from ECMO in this population to avoid complications of
26 unsuccessful weaning and also to determine further strategies, such as heart
27 transplantation or LVAD.
28
29
30
31

32 We investigated clinical and ECMO related factors associated with cardiac
33 recovery in patients supported by VA-ECMO due to cardiogenic shock complicating
34 acute myocardial infarction.
35
36
37
38
39
40

41 **2. Methods**

42
43

44 This is a retrospective study performed at the Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris,
45 France. We reviewed and analyzed all consecutive medical records of patients
46 supported by VA-ECMO for cardiogenic shock after acute myocardial infarction
47 between June 2006 and June 2017.
48
49
50
51

52 The study was submitted to the Research Project Analysis Ethics Committee.
53 The study was approved in 2017 (number 1.938.004). The ethics committee dismissed
54 the necessity of consent term.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Patients

All adults patients (age equal or greater than 18 years) diagnosed with cardiogenic shock after AMI using ECMO VA were included. Myocardial infarction was diagnosed in the presence of acute myocardial injury detected by abnormal cardiac biomarkers in the setting of evidence of acute myocardial ischemia. The indication for ECMO was defined according to institutional protocol and was installed after clinical decision in cases of refractory acute cardiovascular failure with evidence of tissue hypoperfusion associated with adequate intravascular volume and significant decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF < 25%), low cardiac index (< 2.2 L/min/m²) and sustained hypotension despite catecholamine in high doses (epinephrine > 1 mcg/kg/min or dobutamine > 20 mcg/kg/min associated with norepinephrine > 1 0.2cg/kg/min). Patients supported with ECMO for less than 24 hours were excluded.

3. Outcomes

Primary outcome was defined as the proportion of patients with successful ECMO weaning, which occurred when patients were discharged from ICU without left ventricular assist device (LVAD) or heart transplant 60 days after ECMO implant. Secondary outcomes were the proportions of patients surviving > 48 hours after ECMO weaning without other assist devices or heart transplantation; predictors of successful weaning and of survival > 48 hours after ECMO weaning and the accuracy of a recovery score developed and applied in this population.

4. Data collection

Data were collected through electronic medical records and no direct contact was made with any patient. We divided the variables in three different moments of collection: (1) before ECMO implantation, (2) during ECMO running and (3) up to 48h before ECMO withdrawal or heart transplantation or long-term ventricular device surgery. The collected data were:

Before ECMO implantation: age (years), gender, weight (kg), body mass index (kg/m²), history of coronary artery disease (previous infarction, angioplasty or

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 revascularization), smoking history, ECMO indication (Cardiogenic Shock, E-CPR or
2 refractory arrhythmia), cardiac arrest before implantation, type of revascularization (not
3 revascularized, angioplasty or coronary artery graft bypass), reperfusion time, time
4 between AMI and ECMO implantation, type of AMI (STEMI or NSTEMI), ECG
5 localization STEMI, coronary anatomy, presence of mechanical complication,
6 complete revascularization or not (revascularization of all coronary with lesions of at
7 least 70%), vasopressor-inotropic index (VIS) before ECMO implantation
8 $[(\text{dobutamine mcg/kg/min}) + (\text{dopamine mcg/kg/min}) + (100 * \text{norepinephrine}$
9 $\text{mcg/kg/min}) + (10 * \text{milrinone mcg/kg/min}) + 10,000 * \text{vasopressin U/kg/min}) + (100 *$
10 $\text{adrenaline mcg/kg/min}) \text{ min}]$, troponin and lactate peak, SAPS II risk scores (20),
11 McCabe (21), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (22), Charlson (23),
12 SOFA score (24).
13

14
15
16
17
18
19
20
21
22 During ECMO run: need for dialysis, length of stay in ECMO, association with
23 other mechanical support (IABP, Impella).
24

25
26
27 Up to 48h before ECMO withdrawal, heart transplantation or LVAD implantation:
28 greatest pulse pressure (systolic pressure - diastolic pressure), greatest integral
29 velocity-time (VTI) (cm), greatest ejection fraction, association of other mechanical
30 support, vasopressor-inotropic index, mechanical ventilation and lactate.
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 5. Statistical analyses

41
42
43 Data were subjected to analysis using The Statistical Package for Social
44 Sciences (SPSS) for Windows version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The
45 classification variables were presented in contingency tables containing absolute (n)
46 and relative (%) frequencies. Their association was assessed with the chi-square test
47 or likelihood ratio test or Fisher's exact test. The Kolmogorov-Smirnov test was used
48 to verify if the variable follows normal distribution. Continuous quantitative variables
49 were presented descriptively in tables containing mean and standard deviation or
50 median and interquartile range. Comparison between groups was assessed using the
51 Student t-test or the nonparametric Mann-Whitney test when appropriate. To identify
52 predictors of recovery, variables with $p < 0.10$ were included in the multivariate analysis
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

(multiple logistic regression). Logistic regression results were described by Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval. The tests were two-tailed and p values <0.05 were considered statistically significant.

We used two different analysis strategy for the different outcomes. For primary outcome (being discharged from ICU after weaning off ECMO without left ventricular assist device (LVAD) or heart transplant), we analyzed all the patients as being free of event in 60 days.

For the secondary outcome (surviving > 48 hours after ECMO withdrawal without other mechanical support or heart transplantation) we decided to separate the whole population in two groups. Aleatory, we separated 137 patients for analysis and score construction, and in the rest of the patients we applied the score for validation. This validation model included discrimination and calibration assessments using the area under the receiver operating characteristics (ROC) and area under the curve (AUC), respectively.

6. Results

7.

Between June 2006 and June 2017, 278 patients underwent ECMO after cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction and were treated at Pitié-Salpêtrière Hospital. Of these patients, 237 patients (81% male, aged 56 ± 10 years) were supported by ECMO for at least 24 hours. Figure 1 shows the proportion of patients who had a successful ECMO weaning. Figure 2 shows the proportion of patients alive without assist devices or heart transplantation for more than 48 h after ECMO withdraw and the flow of construction and validation of the recovery score.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

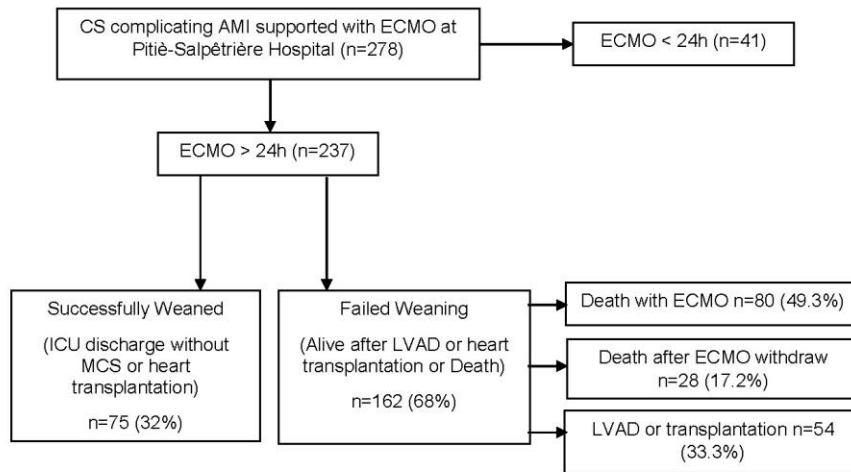


Figure 1. Proportion of patients who were successfully weaned and who failed ECMO weaning.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

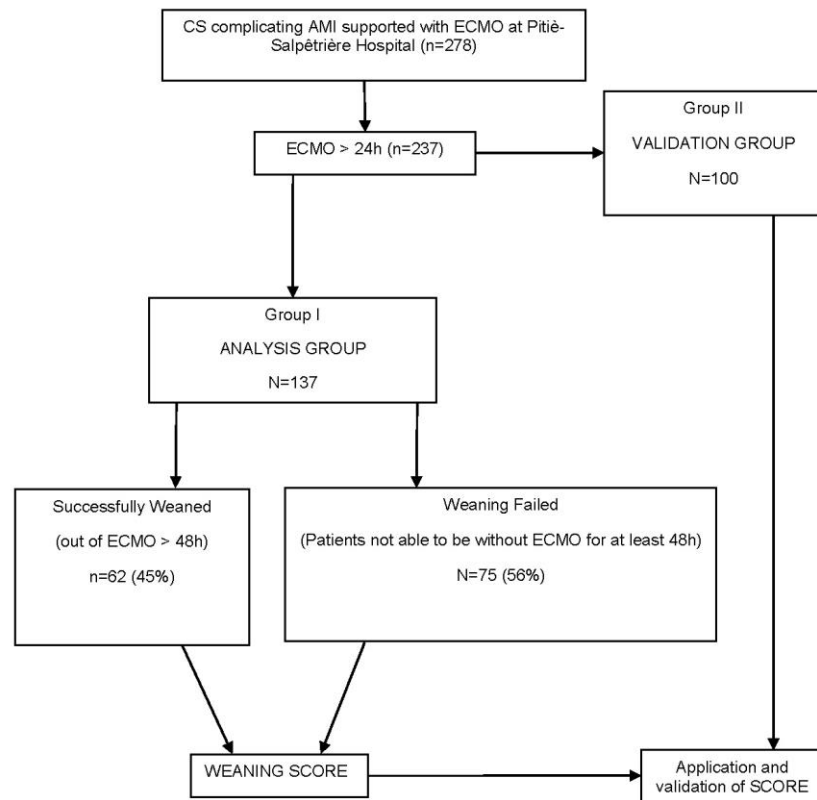


Figure 2. Proportion of patients alive without assist devices or heart transplantation > 48 h after ECMO weaning.

Primary outcome

For primary outcome, our analysis demonstrated that 75 (32%) patients were alive without any mechanical circulatory support neither transplantation at day 60. Fifty-four patients received LVAD or heart transplantation, nineteen died after that and 39 were discharge from ICU. Eighty patients died during ECMO run and 31 died after ECMO withdraw.

Patients who were successfully weaned from ECMO were more frequently submitted to coronary revascularization, had lower time to coronary reperfusion, presented lower SOFA and SAPS II scores, lower Charlson index and a lower Vasoactive-intropic Score before ECMO insertion (Tables 1 and 2). Patients who successfully weaned from ECMO had lower troponin levels related to AMI, had lower duration of ECMO, presented higher pulse pressure, ejection fraction and VTI levels 48 h before ECMO weaning, and lower lactate leves and VIS 48 h before weaning (Table 3).

Table 1. Clinical and baseline characteristics of patients.

Variable	Primary outcome		HR (95%CI)	P*
	Yes 75 (32%)	No 162 (68%)		
Gender (male)	59 (78.7%)	135 (83.3%)	1.12 (0.74 - 1.69)	0.596
Age (years). mean±SD	55 ± 11	56 ± 10	1.00 (0.99 - 1.02)	0.545
Weight (kg). median (IQR)	80 (70 - 89)	80 (70 - 88)	1.00 (0.99 - 1.01)	0.846
Height (m). median (IQR)	1.75 (1.69 - 1.80)	1.75 (1.68 - 1.80)	0.44 (0.08 - 2.44)	0.346
BMI (kg/m ²). median (IQR)	26 (23 - 28)	26 (24 - 29)	1.01 (0.97 - 1.05)	0.555
Previous CAD	9 (12.3%)	30 (18.5%)	1.16 (0.78 - 1.72)	0.474
Smoking	51 (68.0%)	102 (63.0%)	1.00 (0.72 - 1.37)	0.986
Revascularization				0.010
Angioplasty	62 (82.7%)	136 (84.0%)	0.63 (0.39 - 1.02)	0.058
CABG	9 (12.0%)	6 (3.7%)	0.25 (0.10 - 0.63)	0.003

1	Not revascularized	4 (5.3%)	20 (12.3%)	Reference	
2	Reperfusion time				0.021
3	<12 hours	57 (76.0%)	90 (56.6%)	0.52 (0.33 - 0.83)	0.006
4	>12 hours	14 (18.7%)	46 (28.9%)	0.64 (0.38 - 1.06)	0.082
5	No reperfusion	4 (5.3%)	23 (14.5%)	Reference	
6	Time between AMI and				
7	ECMO implantation >24	20 (26.7%)	86 (53.8%)	1.35 (0.99 - 1.85)	0.057
8	hours				
9	NSTEMI	21 (28.0%)	30 (18.8%)	0.90 (0.60 - 1.34)	0.602

* Cox proportional hazards model. LVAD: left ventricular assist device; HR: *Hazard Ratio*; CI: confidence interval; SD: Standard deviation; IQR: interquartile range; BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; CABG: coronary artery bypass grafting; AMI: acute myocardial infarction; ECMO: Extra-corporeal membrane oxygenation; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction.

Table 2. Risk scores, infarction characteristics and ECMO indication.

Variable	Primary outcome		HR (95%CI)	P*
	Yes 75 (32%)	No 162 (68%)		
STEMI anterior	36 (48.6%)	93 (58.1%)	0.97 (0.71 - 1.33)	0.853
Coronary anatomy				0.480
Uniarterial	25 (33.3%)	38 (23.8%)	Referência	
Biarterial	18 (24.0%)	35 (21.9%)	0.77 (0.48 - 1.23)	0.273
Triarterial	21 (28.0%)	52 (32.5%)	1.04 (0.68 - 1.58)	0.861
LMA stenosis >70%	11 (14.7%)	35 (21.9%)	1.08 (0.68 - 1.71)	0.756
Mechanical complication				0.929
Ventricular septal rupture	2 (2.7%)	5 (3.1%)	1.02 (0.42 - 2.48)	0.972
Ventricular free wall rupture	1 (1.3%)	1 (0.6%)	0.80 (0.11 - 5.73)	0.825
Papillary muscle rupture	2 (2.7%)	4 (2.5%)	0.72 (0.27 - 1.96)	0.523
No mechanical complication	70 (93.3%)	152 (93.8%)	Reference	
Complete revascularization	49 (65.3%)	68 (42.5%)	0.76 (0.55 - 1.04)	0.082
SAPS II, median (IQR)	64 (50 - 78)	75 (62 - 87)	1.02 (1.01 - 1.03)	<0.001
Charlson comorbidity index, median (IQR)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1.11 (1.01 - 1.23)	0.033

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

SOFA, median (IQR)	10 (7 - 14)	12 (10 - 15)	1.05 (1.01 - 1.09)	0.014
ECOG				0.517
0	46 (32.2%)	97 (67.8%)	Reference	
1	24 (35.3%)	44 (64.7%)	1.13 (0.79 - 1.62)	0.505
≥2	5 (27.8%)	13 (72.2%)	1.36 (0.76 - 2.44)	0.294
Pre ECMO VIS, median (IQR)	52 (29 - 89)	85 (30 - 156)	1.002 (1.001 - 1.003)	0.003
ECMO indication				0.171
Cardiogenic shock	69 (92.0%)	142 (87.7%)	Reference	
ECPR	3 (4.0%)	18 (11.1%)	1.60 (0.98 - 2.62)	0.062
Arrhythmia	3 (4.0%)	2 (1.2%)	1.26 (0.31 - 5.11)	0.747
Pre ECMO cardiac arrest	41 (55.4%)	92 (56.8%)	1.33 (0.97 - 1.82)	0.079

*Cox proportional hazards model. HR: *Hazard Ratio*; CI: confidence interval; IQR: interquartile range; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; LMA: left main artery; SAPS II: *Simplified acute physiology score II*; SOFA: *Sepsis-related organ failure assessment*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VIS: Vasoactive-inotropic Score; ECPR: *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*.

Table 3. Biomarkers, echocardiogram, hemodynamic and ECMO data.

Variable	Primary outcome		HR (95%CI)	P*
	Yes 75 (32%)	No 162 (68%)		
Troponine >100x ULN	50 (68.5%)	99 (72.8%)	1.004 (1.003 - 1.005)	<0.001
Lactate peak during first 48h of ECMO (mmol/L), median (IQR)	5.0 (2.1 - 9.0)	9.2 (5.0 - 12.9)	1.06 (1.03 - 1.09)	<0.001
ECMO days	6 (4 - 10)	8 (4 - 15)	0.97 (0.95 - 0.98)	<0.001
ECMO run ≥10 days	20 (26.7%)	75 (46.3%)	0.56 (0.40 - 0.76)	<0.001
RRT during ECMO	44 (60.3%)	135 (84.4%)	1.54 (1.00 - 2.36)	0.048
MCS associated with ECMO				0.762
IABP	62 (82.7%)	122 (75.3%)	1.10 (0.72 - 1.68)	0.655
Impella	1 (1.3%)	14 (8.6%)	1.28 (0.67 - 2.45)	0.463
No other MCS	12 (16.0%)	26 (16.0%)	Reference	
Pulse pressure 24 h before weaning (mmHg), median (IQR)	60 (50 - 73)	22 (10 - 37)	0.98 (0.97 - 0.98)	<0.001
Pulse pressure 24 h before weaning (<40 mmHg)	7 (9.5%)	118 (77.6%)	3.37 (2.30 - 4.94)	<0.001
Highest VTl 48 h before weaning (cm), median (IQR)	15 (14 - 17)	7 (3 - 12)	0.87 (0.85 - 0.90)	<0.001

1	Highest VTI 48 h before weaning (<12cm)	3 (4.0%)	103 (74.6%)	3.46 (2.35 - 5.08)	<0.001
2	Highest ejection fraction 48 h before weaning (%)	35 (30 - 40)	15 (10 - 20)	0.0008 (0.0001 - 0.0051)	<0.001
3	VIS 24h before weaning, median (IQR)	5 (0 - 10)	39 (5 - 154)	1.002 (1.001 - 1.003)	0.003
4	Lactate before weaning (mmol/L), median (IQR)	1.1 (0.9 - 1.6)	2.2 (1.3 - 7.2)	1.10 (1.07 - 1.13)	<0.001
5					
6					
7					

8 *Cox proportional hazards model. HR: *Hazard Ratio*; CI: confidence interval; IQR: interquartile range; ULN: upper limit normal; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; RRT: renal replacement therapy; MCS: mechanical circulatory support; IABP: intra-aortic balloon pump; VTI: time-velocity integral; VIS: Vasoactive-intropic Score

9
10
11 In the multivariable analysis, complete revascularization, lower SAPS II score, lower Charlson index, higher VTI and EF 48 h before weaning were predictors of success (Table 4).

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23 Table 4. Cox proportional risk for survival free of events in 60 days.

24 Variable	25 Estimated parameter	26 Standard error	27 HR (95%CI)	28 P*
29 Complete revascularization	-0.60	0.23	0.551 (0.351 - 0.862)	0.009
30 SAPS II	0.02	0.01	1.024 (1.010 - 1.039)	0.001
31 Charlson comorbidity index	0.14	0.07	1.148 (1.009 - 1.306)	0.036
32 Highest VTI 48 h before primary outcome	-0.12	0.03	0.887 (0.828 - 0.949)	<0.001
33 Highest EF 48 h before primary outcome (EF < 25%)	0.84	0.41	2.326 (1.034 - 5.229)	0.041

34
35
36
37
38
39
40
41
42 *Cox proportional hazards model. HR: *Hazard Ratio*; CI: confidence interval

43
44
45
46
47
48
49 The figures 3, 4, 5, 6 and 7 show the relation of event-free-survival with each component of the multivariable model.

50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 3. The event-free survival rate in patients with complete revascularization or not.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

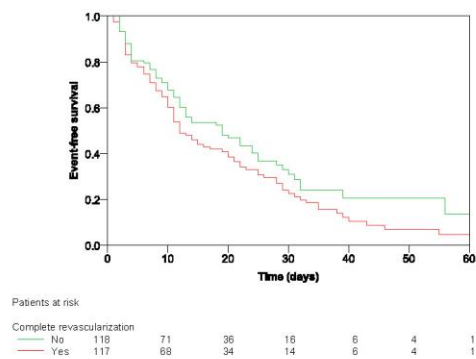


Figure 4. The event-free survival rate according to SAPS II score.

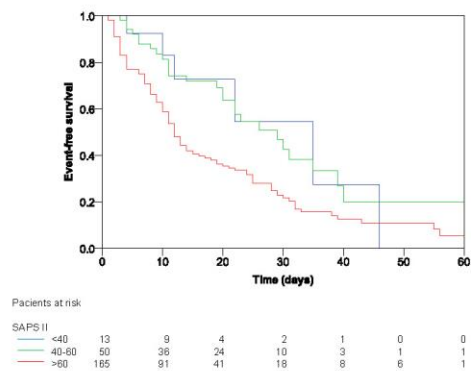


Figure 5. The event-free survival rate according with the Charlson index.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

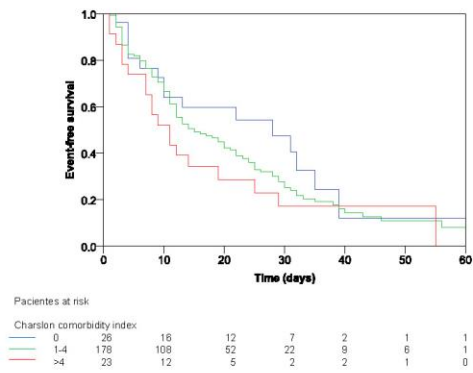


Figure 6. The event-free survival rate according to VTI levels.

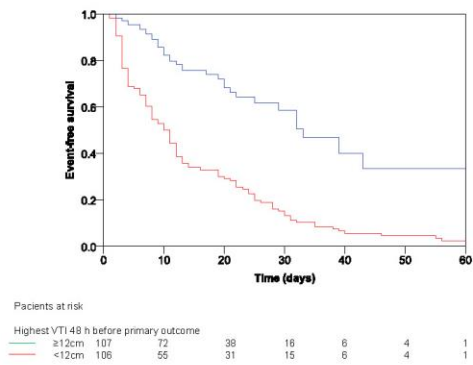
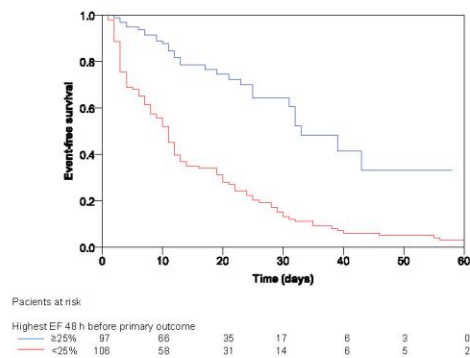


Figure 7. The event-free survival rate in patients according to EF values.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



Secondary outcomes

For the analysis of second outcomes, we randomly divided the population in two groups. The first sample (group A) with 137 patients and the second sample (group B) with 100 patients. In the group A we identified the predictors of recovery defined as staying out of ECMO for more than 48h and produced a score of weaning. Then we applied this score on group B for validation.

In the group of 137 patients analyzed, 75 (56%) patients were out of ECMO for at least 48h and 62 (45%) were not. In the univariable analysis, no difference between groups were found in gender, age, weight, height, previous CAD, smoking history, kind

1 of revascularization and AMI, coronary anatomy, mechanical complication, Charlson
 2 and ECOG score, CA before ECMO, troponin level nor using other MCS. On the other
 3 hand, reperfusion time and hours from AMI onset and ECMO implantation have
 4 significant difference on the univariable analysis (Table 5). Besides that, complete
 5 revascularization was more commonly found in the first group (58.1% versus 38.7% p
 6 0.024), they also have lower VIS at ECMO implantation (38 versus 105 p< 0.001),
 7 lower lactate peak in the first 48h of ECMO (5.2mmol/l versus 8.5mmol/l p 0.003),
 8 lower incidence of renal replace therapy (60% versus 83.6% p 0.002), higher pulse
 9 pressure in the last 24h before primary outcome (60mmHg versus 20mmHg p< 0.001)
 10 and higher VTI (14cm versus 7cm p<0.001) and EF (35% versus 10% p<0.001) 48h
 11 before primary outcome. Patients that could not stay without ECMO for at least 48h
 12 have higher SAPS II (74 versus 68 p 0.04) and SOFA (12 versus 10 p 0.005). Before
 13 primary outcome, they also were using more inotropic and vasopressor (VIS 5 versus
 14 60 p<0.001), more frequently used other MCS (54.7% versus 23.3% p<0.001),
 15 mechanical ventilation (80.8% versus 65.6% p<0.001) and have higher lactate (2.3
 16 versus 1.2 p<0.001) (Tables 6 and 7).
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31

32 Table 5. Baseline and clinical characteristics of patients according to the secondary
 33 outcome.
 34

Variable	Secondary outcome Out of ECMO > 48 hours		P
	Yes 62 (45%)	No 75 (56%)	
Gender (male)	54 (87.1%)	65 (86.7%)	0.941*
Age (years), mean±SD	55 ± 10	54 ± 12	0.517**
weight (kg), median (IQR)	76 (72 - 85)	80 (75 - 92)	0.071***
Height (m), median (IQR)	1.75 (1.69 - 1.8)	1.75 (1.7 - 1.8)	0.977***
BMI (kg/m ²), median (IQR)	26 (23 - 28)	26 (24 - 30)	0.096***
Previous CAD	10 (16.4%)	14 (18.7%)	0.729*
Smoking	40 (64.5%)	55 (73.3%)	0.265*
Revascularization			0.092 [§]
Angioplasty	55 (88.7%)	65 (86.7%)	
CABG	5 (8.1%)	2 (2.7%)	
Not revascularized	2 (3.2%)	8 (10.7%)	

35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

1	Reperfusion time			0.020*
2	<12 hours	49 (79%)	43 (58.1%)	
3	>12 hours	11 (17.7%)	21 (28.4%)	
4	No reperfusion	2 (3.2%)	10 (13.5%)	
5	Time between AMI and ECMO			
6	implantation >24 hours	15 (24.2%)	44 (59.5%)	<0.001*
7	NSTEMI	11 (17.7%)	12 (16%)	0.786*

8 *Pearson's chi-square test; **t-Student test; ***Teste de Mann-Whitney
 9 SD: standard deviation; IQR: interquartile range; BMI: body mass index; CAD: coronary artery
 10 disease; CABG: coronary artery bypass grafting; AMI: acute myocardial infarction; ECMO: Extra-
 11 corporeal membrane oxygenation; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction.
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23

24 **Table 6. Risk scores, infarction characteristics and ECMO data according to the**
 25 **secondary outcome.**

Variable	Secondary outcome		p
	Out of ECMO > 48 hours		
	Yes 62 (45%)	No 75 (56%)	
STEMI anterior	33 (54.1%)	47 (62.7%)	0.313*
Coronary anatomy			0.832*
Uniarterial	19 (30.6%)	19 (25.3%)	
Biarterial	17 (27.4%)	19 (25.3%)	
Triarterial	17 (27.4%)	23 (30.7%)	
LMA stenosis >70%	9 (14.5%)	14 (18.7%)	
Mechanical complication			0.133 [§]
Ventricular septal rupture	1 (1.6%)	1 (1.3%)	
Ventricular free wall rupture	2 (3.2%)	0 (0%)	
Papillary muscle rupture	0 (0%)	2 (2.7%)	
No mechanical complication	59 (95.2%)	72 (96%)	
Complete revascularization	36 (58.1%)	29 (38.7%)	0.024*
SAPS II	68 (54 - 78)	74 (59 - 87)	0.040***
SAPS II predicted mortality	0.81 (0.55 - 0.91)	0.88 (0.66 - 0.95)	0.051***
Charlson comorbidity index	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.174***
SOFA	10 (7 - 13)	12 (9 - 15)	0.005***
ECOG			0.826*

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

0	38 (61.3%)	45 (63.4%)	
1	20 (32.3%)	20 (28.2%)	
≥2	4 (6.5%)	6 (8.5%)	
Pre ECMO VIS, median (IQR)	38 (20 - 76)	105 (56 - 180)	<0.001***
ECMO indication			0.672 [§]
Cardiogenic shock	55 (88.7%)	66 (88%)	
ECPR	4 (6.5%)	7 (9.3%)	
Arrhythmia	3 (4.8%)	2 (2.7%)	
Pre ECMO cardiac arrest	41 (67.2%)	42 (56%)	0.182*

*Pearson's chi-square test; ***Mann-Whitney test; [§]Likelihood ratio test.

STEMI: ST-elevation myocardial infarction; LMA: left main artery; SAPS II: *Simplified acute physiology score II*; SOFA: *Sepsis-related organ failure assessment*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VIS: Vasoactive-inotropic Score; ECPR: *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*.

Table 7. Biomarkers, echocardiogram, hemodynamic and ECMO data according to the secondary outcome.

Variable	Out of ECMO > 48 hours		p
	Yes 62 (45%)	No 75 (56%)	
Troponine >100x ULN	44 (72.1%)	43 (71.7%)	0.955*
Lactate peak during first 48h of ECMO (mmol/L), median (IQR)	5.2 (2.2 - 9.8)	8.5 (4.0 - 13.0)	0.003***
ECMO days	36 (60.0%)	61 (83.6%)	0.002*
ECMO run ≥10 days			0.076 [§]
RRT during ECMO	48 (77.4%)	58 (77.3%)	
MCS associated with ECMO	1 (1.6%)	7 (9.3%)	
IABP	13 (21.0%)	10 (13.3%)	
Impella	60 (47 - 72)	20 (10 - 32)	<0.001***
No other MCS	7 (11.5%)	61 (87.1%)	<0.001*
Pulse pressure 24 h before primary outcome (mmHg), median (IQR)	14 (13 - 17)	7 (3 - 9)	<0.001***
Pulse pressure 24 h before primary outcome (<40 mmHg)	3 (4.8%)	53 (86.9%)	<0.001*
Highest VTI 48 h before primary outcome (cm), median (IQR)	35 (30 - 40)	10 (10 - 20)	<0.001***
Highest VTI 48 h before primary outcome (<12cm)	5 (8.5%)	53 (93.0%)	<0.001*
Highest ejection fraction 48 h before primary outcome (%), median (IQR)	5 (0 - 10)	60 (5 - 178)	<0.001***
Highest ejection fraction 48 h before primary outcome (< 25%)	14 (23.3%)	41 (54.7%)	<0.001*

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

VIS 24h before primary outcome	40 (65.6%)	59 (80.8%)	0.045*
MCS (IABP or Impella) during ECMO primary outcome, median (IQR)	1.2 (1 - 1.7)	2.3 (1.5 - 7.2)	<0.001***

*Cox proportional hazards model. HR: Hazzard Ratio; CI: confidence interval; IQR: interquartile range; ULN: upper limit normal; ECMO: extracorporeal membrane oxigenation; RRT: renal replacement therapy; MCS: mechanical circulatory support; IABP: intra-aortic balloon pump; VTI: time-velocity integral; VIS: Vasoactive-inotropic Score

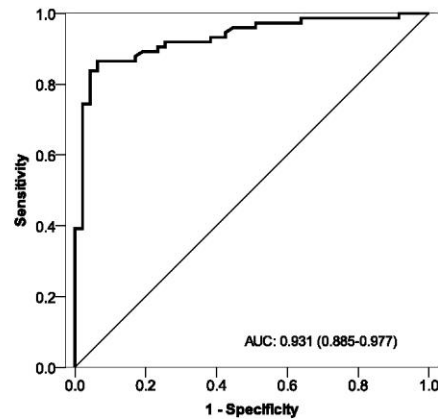
Multivariable logistic regression found pulse pressure and VTI as independent variables able to identify patients to be successfully weaned of ECMO (Table 8).

Table 8. Logistic regression model to estimate successful ECMO weaning.

Variable	Estimated parameter	Standard error	OR	95%CI	P
Pulse pressure 24 h before primary outcome (<40 mmHg)	-0.09	0.03	1.098	1.045 1.155	<0.001
Highest VTI 48 h before primary outcome (<12cm)	-0.45	0.13	1.560	1.215 1.560	<0.001
Constant	8.91	1.823			

OR: Odds Ratio; CI: confidence interval; VTI: time-velocity integral.

Application of the logistic regression model in the Group B (100 patients' sample), we found a AUC of 0.931 (0.885-0.977). (Figure 8).



8. Discussion

High mortality rates due to AMI-related cardiogenic shock remains high, in spite of many advances in diagnostic and therapy (5, 25, 26). In patients with CS-AMI stabilized by initial treatment with inotropes, the insertion of assist devices such as IABP and Impella, had no additional hemodynamic support or improvement in LVEF and was associated with worse outcomes (27). In the last years, ECMO has been used worldwide, with varied results, but in most series, is associated with improved prognosis (7, 14, 28, 29).

If, on the one hand, early withdrawal of ECMO prior to the restoration of cardiac function may increase the chance of the patient to present clinical decompensation, often leading to the need for reimplantation of circulatory assistance resulting in worse prognosis, on the other hand, the maintenance of the patient in ECMO for longer than necessary increases the risk of circuit-related infection, bleeding and thrombosis, substantially increasing method-related morbidity and mortality (7, 14, 30, 31).

This study analyzed 237 patients supported by ECMO after AMI. Ischemic patients can have different recovery heart rates and the decision to proceed to long term devices or heart transplantation or insist in ECMO weaning can be challenging.

We analyzed predictors of VA ECMO weaning by two different models. Recovery of heart function assessed by the capacity of being alive without heart transplantation or LVAD in 60 days and by the capacity of being out of ECMO for more than 48 hours. The result of the first analysis may help ECMO team to decide if the patient is more likely to need long term support or if it is possible to insist in weaning

1 ECMO. In the other hand, when we analyze the second outcome, it may help to decide
2 which moment the patient can have ECMO withdrawn.

3
4 We found that patients that recovered cardiac function and who were alive
5 without LVAD or heart transplantation had more frequently complete revascularization,
6 lower SAPS II and Charlson score on admission, and higher VTI and LVEF when
7 compared to patients who did not recovered cardiac function. When we analyzed
8 being alive without ECMO for more than 48h, the two variables associated to this
9 outcome were VTI and pulse pressure.

10
11 In patients undergoing isolated CABG complicated by refractory
12 postcardiotomy cardiogenic shock requiring VA-ECMO, pre-existing hypertension,
13 serum creatinine, serum lactate, and low platelet count were identified as independent
14 prognosis factors for unsuccessful weaning from VA-ECMO (32).

15
16 Few observational studies compared weaned and non-weaned patients. They
17 assessed prospectively and daily parameter until bridge to LVAD, heart transplantation
18 or death. Clinical variables such as sex, co-morbidities and severity at the moment of
19 ECMO implantation don't have correlation with successful weaning (14, 16). In the
20 other hand, older age, insertion under cardiac massage, and female sex may be risk
21 factors in-ICU death (12, 29, 33).

22
23 Our study corroborates to Pappalardo (16) and Bréchet (11) that associated
24 successful weaning to pulse pressure. Patients successfully weaned had mean pulse
25 pressure higher than patients not weaned.

26
27 Luyt found no difference in the absolute values of N-terminal fragment of the B-
28 type natriuretic peptide, troponin Ic, the midregional fragment of the proatrial natriuretic
29 peptide, proadrenomedullin and copeptin on the first week of ECMO (34). Our study
30 also haven't found correlation to troponin levels with outcomes. Some studies
31 suggested that lactate and lactate clearance could predict successful weaning (19,
32 35). However, peak lactate doesn't seem to be an important marker to ECMO weaning
33 in our study.

34
35 Sugiura showed that successful weaning from VA-ECMO was predicted by
36 post-PCI TIMI flow grade, mean arterial pressure at 4 h, and serum lactate at 24 h
37 after VA-ECMO initiation in patients of AMI complicated by cardiac arrest (19).
38 However, the outcome defined by this group was being alive without ECMO > 12 hours
39 after decannulation and this probably do not reflect a good outcome when we analyze
40 long term.

41
42 Thiele found a lower 30-day risk of a death among patients with AMI and
43 cardiogenic shock with multivessel disease who initially underwent PCI of the culprit
44 lesion only than among those who underwent immediate multivessel PCI. However,
45 mechanical circulatory support was utilized in 28.2% of patients, and ECMO in only
46 6.5% of total patients (36). We found complete revascularization as a good marker of
47 cardiac recovery.

48
49 Aissaoui associated the following echocardiogram parameters assessing
50 systolic LV function with successful weaning: aortic velocity time integral (VTI), LVEF
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

and lateral mitral annulus peak systolic velocity (14). We found VTI and LVEF as good marker of cardiac recovery and also VTI as a good parameter for ECMO weaning.

9. Limitations

The present study had several limitations. First, this study was performed retrospectively and might exist statistical error and unrecognized bias during our analysis. Therefore, results of the present study should be validated with a prospective study using larger number of cases.

Second, some variables that have been associated with outcomes after severe cardiac failure were not considered in this study. This include lactate clearance and among echocardiogram parameters, the lateral mitral annulus peak systolic velocity.

10. Conclusion

Successful recovery in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction treated with ECMO was predicted by complete revascularization, by lower SAPS II and Charlson Score and by higher LVEF and VTI at 48 h before weaning. Successful weaning was predicted by higher values of pulse pressure and VTI. Future research is needed to determine the clinical application of this findings.

11. References

1. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G *et al*: Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018, 44(6):760-773.
2. Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, McManus DD, Lessard D, Gore JM: Decade-Long Trends (2001-2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016, 9(2):117-125.
3. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J *et al*: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999, 341(9):625-634.
4. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Kober L, Tarvasmaki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V *et al*: Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2015, 17(5):501-509.
5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G *et al*: Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012, 367(14):1287-1296.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
6. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K *et al*: Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013, 382(9905):1638-1645.
7. Abrams D, Combes A, Brodie D: Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63(25 Pt A):2769-2778.
8. Truby L, Naka Y, Kalesan B, Ota T, Kirtane AJ, Kodali S, Nikic N, Mundy L, Colombo P, Jorde UP *et al*: Important role of mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015, 48(2):322-328.
9. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, Jourdain P, Blanchard D, Schiele F, Gueret P, Popovic B, Ferrieres J, Simon T *et al*: Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. *Eur J Heart Fail* 2016, 18(9):1144-1152.
10. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefevre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou JP *et al*: Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J* 2012, 33(20):2535-2543.
11. Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, Chastre J, Combes A: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013, 41(7):1616-1626.
12. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, Chastre J: Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008, 36(5):1404-1411.
13. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Brechot N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P *et al*: The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2016, 42(3):370-378.
14. Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, Diebold B, Chastre J, Combes A: Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2011, 37(11):1738-1745.
15. Aissaoui N, El-Banayosy A, Combes A: How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2015, 41(5):902-905.
16. Pappalardo F, Pieri M, Arnaez Corada B, Ajello S, Melisurgo G, De Bonis M, Zangrillo A: Timing and Strategy for Weaning From Venoarterial ECMO are Complex Issues. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015, 29(4):906-911.
17. Chen YS, Chao A, Yu HY, Ko WJ, Wu IH, Chen RJ, Huang SC, Lin FY, Wang SS: Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41(2):197-203.
18. Ortuno S, Delmas C, Diehl JL, Bailleul C, Lancelot A, Naili M, Cholley B, Pirracchio R, Aissaoui N: Weaning from veno-arterial extra-corporeal

- 1 membrane oxygenation: which strategy to use? *Ann Cardiothorac Surg* 2019,
2 8(1):E1-E8.
- 3 19. Sugiura A, Abe R, Nakayama T, Hattori N, Fujimoto Y, Himi T, Sano K, Oda S,
4 Kobayashi Y: Predictors of Successful Weaning From Venous-Arterial
5 Extracorporeal Membrane Oxygenation After Coronary Revascularization for
6 Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiac Arrest: A Retrospective
7 Multicenter Study. *Shock* 2019, 51(6):690-697.
- 8 20. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score
9 (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993,
10 270(24):2957-2963.
- 11 21. McCABE WR, JACKSON GG: Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and
12 Ecology. *Archives of Internal Medicine* 1962, 110(6):847-855.
- 13 22. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET,
14 Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative
15 Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5(6):649-655.
- 16 23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying
17 prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J*
18 *Chronic Dis* 1987, 40(5):373-383.
- 19 24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H,
20 Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure
21 Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the
22 Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of
23 Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22(7):707-710.
- 24 25. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS,
25 Investigators N: Trends in management and outcomes of patients with acute
26 myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005,
27 294(4):448-454.
- 28 26. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J,
29 White HD, Investigators S: Early revascularization and long-term survival in
30 cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006,
31 295(21):2511-2515.
- 32 27. Bochaton T, Huot L, Elbaz M, Delmas C, Aissaoui N, Farhat F, Mewton N,
33 Bonnefoy E, investigators I-S: Mechanical circulatory support with the
34 Impella(R) LP5.0 pump and an intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock
35 in acute myocardial infarction: The IMPELLA-STIC randomized study. *Arch*
36 *Cardiovasc Dis* 2020, 113(4):237-243.
- 37 28. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, Gurley
38 J, Nelson K, Malyala R, Panjath GS *et al*: Venoarterial ECMO for Adults: JACC
39 Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019, 73(6):698-716.
- 40 29. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C,
41 Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR *et al*: Predicting survival after
42 ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO
43 (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015, 36(33):2246-2256.
- 44 30. Hajjar LA, Teboul JL: Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic
45 Shock: State of the Art. *Crit Care* 2019, 23(1):76.
- 46 31. Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Barlett R: ECMO: extracorporeal
47 cardiopulmonary support in critical care, 4th edn. Michigan: Extracorporeal
48 lifesupport organization; 2012.
- 49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
 - 61
 - 62
 - 63
 - 64
 - 65
32. Shao J, Wang L, Wang H, Hou X: Predictors for unsuccessful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 2020, 35(7):598-607.
33. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK *et al*: Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010, 38(9):1810-1817.
34. Luyt CE, Landivier A, Leprince P, Bernard M, Pavie A, Chastre J, Combes A: Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care* 2012, 27(5):524 e527-514.
35. Li CL, Wang H, Jia M, Ma N, Meng X, Hou XT: The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015, 149(5):1445-1450.
36. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C *et al*: PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017, 377(25):2419-2432.

Editorial Manager® x ICME-S-21-01498.p x intensive care medi x Editorial Manager® x conflicts of interest x Intensive Care Medi x

https://www.editorialmanager.com/icme/default.aspx

ICM INTENSIVE CARE MEDICINE Editorial Manager®

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Role: Author Username: ludhmiliahajar

Author's Decision

Thank you for approving "Predictors for complete recovery of adults after weaning from arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock after acute myocardial infarction".

[Main Menu](#)

Digite aqui para pesquisar

25°C 03:51 04/08/2021