

https://doi.org/10.24207/jca.v32i2.989_PT



Reflexões sobre o Estudo CABANA (*Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial*)

Reflections on CABANA Trial (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial)

J. Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

A fibrilação atrial se consolidou nas últimas décadas como um grave problema de saúde pública, considerando o seu notório aumento de prevalência com o envelhecimento aliado ao aumento da sobrevivência da população. Dados do *Framingham Heart Study* indicam que, mesmo em um cenário ótimo de ausência dos clássicos fatores de risco para sua ocorrência, como tabagismo, consumo abusivo de álcool, obesidade, hipertensão, diabetes e cardiopatia, cerca de 10% dos indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos e algo em torno de 25% daqueles com idade igual ou superior a 90 anos terão fibrilação atrial¹. Essas taxas aumentam substancialmente quando se agregam a fatores de risco isolados ou combinados. Apesar da sua já bem conhecida relação com a ocorrência do acidente vascular encefálico trombo-embólico², a presença de fibrilação atrial tem sido identificada como um fator de risco de mortalidade independente em grandes estudos populacionais³.

Em setembro de 2005, o *National Heart Lung and Blood Institute* dos Estados Unidos, considerando a importância epidemiológica da fibrilação atrial e o aumento no número de pacientes submetidos a tratamento por meio de ablação percutânea, convocou uma força-tarefa encarregada de avaliar o papel da ablação no tratamento dessa arritmia. Como o papel da ablação na manutenção de ritmo sinusal já vem sendo definido em diversos estudos⁴, essa força-tarefa recomendou a realização de um grande estudo com o intuito de estabelecer o seu impacto na redução de mortalidade.

Após a implementação de um estudo-piloto (*CABANA Pilot Study*) que de fato respaldou a superioridade da ablação na manutenção do ritmo sinusal em comparação ao tratamento farmacológico, o *National Institute for Health* aprovou o financiamento do *Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA Trial)*, com o apoio da indústria de cateteres, dispositivos e sistemas de mapeamento. Os resultados desse estudo eram ansiosamente aguardados pela comunidade de estudiosos da fibrilação atrial de todo o mundo, considerando os tipos de desfecho avaliados e a confiabilidade de resultados que seria trazida por um desenho potencialmente correto sob o aspecto metodológico. Essa ponderação é importante, visto que, ao longo dos anos, inúmeros estudos foram realizados sobre o tema, porém em sua maioria com grande

1. Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia – São Paulo/SP – Brasil.

*Autor correspondente: tarr@terra.com.br

ORCID: Vasconcelos JTM  <https://orcid.org/0000-0002-5152-2648>



fragilidade de credibilidade científica, dadas as suas características de desenho, tais como caráter retrospectivo, ausência de comparação a grupos-controle, amostras pequenas, *end points* baseados em desfechos ditos “moles”, etc.

Em março de 2019, finalmente os resultados do *CABANA Trial* foram publicados⁵. O CABANA foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto, de intenção de tratar, que envolveu 126 centros em 10 países, com o objetivo de comparar a ablação percutânea ao tratamento medicamentoso convencional na ocorrência de um desfecho composto que incluía morte, acidente vascular cerebral incapacitante, sangramento maior e parada cardíaca. *Foram incluídos no estudo pacientes portadores de fibrilação atrial paroxística ou persistente, com idade igual ou superior a 65 anos. Pacientes com idade inferior a 65 anos podiam ser incluídos, desde que apresentassem um ou mais fatores de risco para tromboembolismo.* Obviamente, todos os pacientes tinham de ser potencialmente elegíveis para ablação ou tratamento medicamentoso, que podia ser por controle de ritmo e/ou frequência cardíaca. O uso de anticoagulação oral era recomendado em ambos os grupos de pacientes, conforme as diretrizes da *American Heart Association*, *American College of Cardiology* e *European Society of Cardiology*. Cerca de 2.200 pacientes foram incluídos.

De forma concisa, os resultados finais do estudo após cerca de 4 anos de *seguimento não conseguiram demonstrar superioridade da ablação sobre o tratamento medicamentoso em relação ao desfecho composto estudado*. O número de pacientes do grupo randomizado para tratamento medicamentoso que foi cruzado para ablação foi elevado ($\approx 27\%$), em um crossover obviamente desconsiderado para avaliação de resultados finais, *pois tratava-se de um estudo de intenção de tratar*.

O sentimento de decepção e inconformismo com os resultados demonstrados foi generalizado na comunidade de eletrofisiologistas. Um dos princípios básicos do método científico que atribui credibilidade ao desenho do estudo, a intenção de tratar, passou a ser criticada, partindo do pressuposto que, em uma avaliação *per protocol*, os resultados favoreceriam o tratamento por ablação. Ficou a percepção do desejo dissimulado de mudança de método para se chegar ao resultado desejado, algo incompatível com a ciência.

Estudos randomizados são desenhados com o intuito de promover um balanceamento das características dos participantes no seu início e o princípio de *intenção de tratar* é fundamental para a manutenção desse balanceamento. A remoção de pacientes de um grupo com sua inclusão no grupo em comparação, potencialmente promove uma ruptura desse balanceamento com criação de incertezas que comprometem sobremaneira a confiabilidade nos resultados do estudo. Entretanto deve-se ter sempre em mente a célebre frase atribuída ao astrônomo Carl Sagan: “a ausência de evidência não significa evidência de ausência”.

Muitas variáveis metodológicas são capazes de interferir na busca da verdade baseada em evidências em um estudo, mesmo sendo ele um estudo controlado randomizado. Em um olhar atento ao desenho do *CABANA Trial*, observa-se alguns aspectos por demais intrigantes. A hipótese inicial do estudo era que a ablação percutânea *primariamente* reduziria a *mortalidade total* em comparação ao tratamento medicamentoso convencional. Em 2013, uma importante mudança de ponto final primário foi estabelecida: partiu-se de um desfecho único (mortalidade total) para um desfecho composto, que incluía morte, acidente vascular cerebral incapacitante, sangramento maior e parada cardíaca. Essa mudança foi decorrente de uma taxa de eventos menor do que a esperada e de uma lentidão na inclusão de pacientes. Em uma verificação minuciosa dos componentes do desfecho primário composto estudado, identifica-se uma plausibilidade clara de apenas um dos quatro desfechos estabelecidos: acidente vascular cerebral. Em outras palavras, é racional supor que os pacientes submetidos a ablação para tratamento de fibrilação atrial, quando comparados àqueles tratados por medicação, terão uma menor taxa de ocorrência de acidente vascular cerebral, em consequência de uma suposta superioridade de controle de ritmo da ablação. Porém por que supor que as maiores taxas de sangramento seriam menores no grupo tratado por ablação, considerando a recomendação do uso permanente de terapia anticoagulante nos pacientes de *ambos os grupos* baseada na sua chance de risco mais elevada? Considerando o componente “parada cardíaca”, por que inferir que esse desfecho seja algo esperado nos pacientes portadores de fibrilação atrial e, conseqüentemente, de menor chance de ocorrência no grupo tratado por ablação, que supostamente teria um controle de ritmo mais efetivo? É a parada cardíaca algo relevante no portador de fibrilação atrial? Por fim, o componente de desfecho composto *mortalidade* não é menos problemático para valorização de importância no paciente portador de fibrilação atrial.

A fibrilação atrial tem sido identificada em estudos populacionais como um preditor independente de mortalidade total³, como citado anteriormente. Porém é importante frisar que a fibrilação atrial é uma arritmia que acompanha diversas condições clínicas distintas, cada uma delas conferindo particularidades próprias sob o aspecto de significado prognóstico. Por exemplo, um paciente homem, de 66 anos, com fibrilação atrial paroxística sem outras comorbidades, anticoagulado, seria elegível para o *CABANA Trial*. Esperaríamos nesse paciente um risco significativo de mortalidade conferido pela arritmia que pudesse ser modificado pela ablação percutânea? Aparentemente não. Por outro lado, um paciente de 66 anos, portador de cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial persistente, anticoagulado, também seria elegível para o *CABANA Trial*. É bastante razoável inferir que a fibrilação atrial nesse paciente seja um fator de risco para aumento da chance de mortalidade, considerando o estresse de parede e o aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio gerado pela arritmia, num coração com fibrose e isquemia e que a recuperação e manutenção de ritmo sinusal estável tenham um impacto prognóstico significativo em termos de desfechos duros.

É, portanto, compreensível que o *CASTLE-AF Trial* (*Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation Trial*), que comparou a ablação e os fármacos em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, tenha demonstrado redução de mortalidade proporcionada pela ablação, relacionada a uma maior chance de controle de ritmo determinada por essa terapia⁶.

É assim razoável deduzir que o *CABANA Trial* é um estudo frágil sob o aspecto metodológico *primariamente em sua essência*, baseado em hipótese discutível, aplicado em uma população heterogênea, ampla e inespecífica. Não se poderia esperar resultados distintos daqueles que foram encontrados. Voltou-se ao ponto de partida. As dúvidas e dilemas persistem. Aparentemente critérios fundamentais de causalidade definidos por *Bradford Hill* na avaliação desse problema, tais como força de associação, gradiente biológico, plausibilidade biológica e evidência experimental⁷ não fundamentaram de forma consistente a construção da hipótese do *CABANA Trial*. Esse é o maior problema.

Sendo a fibrilação atrial um problema tão significativamente multifacetado, a questão a ser formulada para estruturação de uma hipótese de estudo que vise avaliar mortalidade quando se fala de ablação deveria ser: *qual categoria de pacientes deve ser avaliada nesse estudo?*

REFERÊNCIAS

1. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng L-C, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Brit Med J*. 2018;361:1-10 <https://doi.org/10.1136/bmj.k1453>
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Strok*. 1991;22(8):983-88. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272, 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
4. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J*. 2018;199:192-99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.02.015>
5. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. *CABANA Rand Clinic Trial*. 2019;321(13):1261-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure (CASTLE-AF). *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
7. Leong DP, Eikelboom JW, Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation is associated with increased mortality: causation or association? *Europ Heart J*. 2013;34(14):1027-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs044>