

UM ESTUDO SOBRE OS PRINCIPAIS FÁRMACOS EMPREGADOS NO MANEJO DA FEBRE REUMÁTICA

Rebecca Bergamelli Nemitz ¹, Marcella Rocha Goecking ², João Marcelo Soares Ribeiro ³, Janaína do Vale Lopes ⁴, Maria Luiza Oliveira do Carmo ⁵, Fauze Samir Laila ⁶, Maria Clara Rocha Morais ⁶, Jenifer Pasqualotto Candia ⁷, Gabriel Vinicius Macedo ⁸, Laura Renata Cappua Müller ⁹, Bárbara Rejane Corrêa Ribeiro ¹⁰, Luiza Miranda Moraes de Carvalho ¹¹, Thayla Thompson Côrtes ¹², Álvaro Luiz Mariotto Faccioli ¹³, Natalia Lazarotto Karpinski ¹⁴, Carolina Boff Comiran ¹⁵.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1697-1707>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 14 de Novembro de 2024

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória sistêmica que pode surgir como complicação de uma faringite estreptocócica não tratada ou tratada inadequadamente, especialmente nas infecções provocadas pelo *Streptococcus pyogenes*, grupo A. Caracteriza-se por uma resposta imunológica anormal que afeta predominantemente as articulações, o coração, a pele e o sistema nervoso central, sendo uma das principais causas de doenças cardíacas adquiridas em jovens. Embora a febre reumática tenha se tornado menos comum em países desenvolvidos devido ao uso generalizado de antibióticos, ainda representa um desafio significativo em regiões em desenvolvimento, onde o acesso ao tratamento adequado para infecções de garganta é limitado. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre o manejo farmacológico da febre reumática, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, apesar dos avanços apresentados, é evidente que ainda há uma necessidade urgente de mais estudos, particularmente no que diz respeito à eficácia e à implementação de tratamentos alternativos e mais acessíveis para a DCR em diferentes contextos globais. A adaptação das estratégias terapêuticas ao perfil demográfico e socioeconômico das populações, especialmente em países em desenvolvimento, será crucial para o sucesso a longo prazo das iniciativas de prevenção e controle da DCR. Além disso, mais pesquisas são necessárias para explorar a durabilidade dos efeitos das novas abordagens terapêuticas e para entender melhor os fatores psicossociais que influenciam a adesão ao tratamento, especialmente em populações pediátricas.

Palavras-chave: Cardiologia; Febre reumática; Tratamento.

A STUDY ON THE MAIN DRUGS USED IN THE MANAGEMENT OF RHEUMATIC FEVER

ABSTRACT

Rheumatic fever (RF) is a systemic inflammatory disease that can develop as a complication of untreated or inadequately treated streptococcal pharyngitis, particularly infections caused by *Streptococcus pyogenes*, Group A. It is characterized by an abnormal immune response that predominantly affects the joints, heart, skin, and central nervous system, and remains one of the leading causes of acquired heart disease in young people. Although rheumatic fever has become less common in developed countries due to the widespread use of antibiotics, it still represents a significant challenge in developing regions where access to appropriate treatment for throat infections is limited. This systematic literature review investigated the pharmacological management of rheumatic fever by collecting data from PubMed, LILACS, CAPES Periodicals, EMBASE, and SciELO over the past 5 years. Despite the advances made, it is clear that there is still an urgent need for more studies, particularly regarding the efficacy and implementation of alternative and more accessible treatments for rheumatic heart disease (RHD) in various global contexts. The adaptation of therapeutic strategies to the demographic and socioeconomic profile of populations, especially in developing countries, will be crucial for the long-term success of prevention and control initiatives for RHD. Furthermore, more research is needed to explore the durability of the effects of new therapeutic approaches and to better understand the psychosocial factors that influence treatment adherence, particularly in pediatric populations.

Keywords: Cardiology; Rheumatic fever; Treatment.

Instituição afiliada – ¹Uninove Sp, ²FAMINAS BH, ³IESVAP, ⁴FESAR, ⁵ITPAC PORTO NACIONAL, ⁶UNINOVE MAUÁ, ⁷UFPEl, ⁸FAI, ⁹Estácio - Idomed, ¹⁰UFRGS, ¹¹UBA, ¹²UNESC - Colatina ¹³UNIARA, ¹⁴UNIDEP, ¹⁵PUCRS.

Autor correspondente: *Rebecca Bergamelli Nemitz*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória sistêmica que pode surgir como complicação de uma faringite estreptocócica não tratada ou tratada inadequadamente, especialmente nas infecções provocadas pelo *Streptococcus pyogenes*, grupo A. Caracteriza-se por uma resposta imunológica anormal que afeta predominantemente as articulações, o coração, a pele e o sistema nervoso central, sendo uma das principais causas de doenças cardíacas adquiridas em jovens. Embora a febre reumática tenha se tornado menos comum em países desenvolvidos devido ao uso generalizado de antibióticos, ainda representa um desafio significativo em regiões em desenvolvimento, onde o acesso ao tratamento adequado para infecções de garganta é limitado. A condição é mais prevalente entre crianças e adolescentes, com uma incidência significativa em faixas etárias entre 5 e 15 anos (Holloway, 2022).

A fisiopatologia da febre reumática é complexa e envolve uma resposta imunológica cruzada desencadeada pela infecção por *Streptococcus pyogenes*. Acredita-se que, após a infecção estreptocócica, o sistema imunológico desenvolva anticorpos contra os antígenos do estreptococo, mas esses anticorpos também podem reconhecer estruturas semelhantes presentes em tecidos humanos, como no coração, nas articulações e no sistema nervoso central. Esse fenômeno é conhecido como mimetismo molecular. As células do sistema imunológico, como os linfócitos T e os anticorpos, atacam, portanto, esses tecidos, levando a uma reação inflamatória em diversas partes do corpo. A inflamação é mais evidente no endocárdio, nas válvulas cardíacas, nas articulações e nos gânglios do sistema nervoso central, onde ocorre a formação de lesões e sequelas crônicas. A inflamação do coração pode evoluir para a valvopatia reumática, enquanto as articulações podem sofrer episódios de artrite migratória. O mecanismo inflamatório também pode afetar a pele, gerando manifestações como eritema marginado, e o sistema nervoso, resultando em movimentos involuntários característicos da coreia reumática (Bulbul et al., 2021).

As manifestações clínicas da febre reumática são variadas e podem afetar diferentes órgãos e sistemas, sendo os mais comuns o coração, as articulações, a pele e o sistema nervoso central. A artrite é uma das manifestações iniciais mais frequentes,



caracterizando-se por uma artrite migratória que afeta principalmente grandes articulações, como joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos. Outro sinal clínico característico é a cardite, que pode envolver as válvulas cardíacas, levando a um aumento no risco de insuficiência cardíaca e, em casos graves, à insuficiência valvular crônica. A coreia reumática, que se manifesta por movimentos involuntários e descoordenados, é uma complicação neurológica frequentemente observada em crianças. Além disso, a febre reumática pode causar lesões cutâneas, como o eritema marginado, que é um rash eritematoso com bordas bem definidas, e nódulos subcutâneos, que são pequenas massas indolores localizadas sob a pele. A febre, que é um dos principais sintomas da doença, é acompanhada por sintomas gerais como dor muscular, fadiga e perda de apetite (Loizaga et al., 2021).

O diagnóstico da febre reumática é clínico e baseado nos critérios estabelecidos pelos critérios de Jones, que incluem manifestações clínicas como cardite, artrite, coreia, eritema marginado e nódulos subcutâneos, bem como evidências laboratoriais de uma infecção estreptocócica recente. A confirmação do diagnóstico é facilitada por exames laboratoriais, como o teste rápido para *Streptococcus pyogenes* na orofaringe, o cultivo de garganta e a dosagem de anticorpos antiestreptocócicos, como o antistreptolisina O (ASLO) e o anticorpo anti-DNAse B. O aumento desses anticorpos é um indicador importante de uma infecção estreptocócica recente. Exames de imagem, como o ecocardiograma, podem ser utilizados para avaliar as lesões cardíacas, como a presença de insuficiência valvular, que é uma complicação comum da febre reumática. Além disso, outros exames laboratoriais podem ser realizados para monitorar a função renal e o quadro inflamatório, incluindo a dosagem de proteína C-reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) (Gu et al., 2023).

O manejo da febre reumática é multidisciplinar e visa controlar a inflamação, prevenir complicações e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à doença. O tratamento inicial inclui o uso de antibióticos para erradicar qualquer infecção estreptocócica remanescente, sendo a penicilina a primeira escolha. Além disso, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ácido acetilsalicílico, é essencial para controlar a inflamação nas articulações e, em alguns casos, corticosteroides podem ser indicados para tratar a cardite mais grave. O tratamento da febre reumática também envolve o manejo das complicações cardíacas, com o acompanhamento rigoroso das

lesões valvulares e a prevenção de infecções secundárias com profilaxia antibiótica prolongada. O manejo da coreia pode exigir terapias específicas, como o uso de anticonvulsivantes ou antipsicóticos, para controle dos sintomas neurológicos. O acompanhamento a longo prazo é fundamental para monitorar possíveis sequelas, como a insuficiência cardíaca decorrente de valvopatia reumática. Esse aspecto será explorado com mais detalhes nos resultados deste estudo, em que se discutirá a eficácia dos tratamentos e estratégias de manejo para a febre reumática.

METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar os principais fármacos utilizados no manejo da febre reumática, avaliando sua eficácia, mecanismos de ação e resultados clínicos em pacientes com a doença. A coleta de dados foi realizada em bases de dados eletrônicas reconhecidas, como PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e SciELO, com foco nos artigos mais recentes e relevantes para o tema. A pesquisa foi orientada pelos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Febre Reumática”, “Fármacos”, “Manejo”, “Tratamento” e “Eficácia”, permitindo a identificação dos estudos mais pertinentes sobre o uso de medicamentos no tratamento da febre reumática e suas complicações.

Os critérios de inclusão foram rigorosamente definidos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises, que apresentaram uma análise crítica sobre o uso de fármacos no manejo da febre reumática, com destaque para os antibióticos, anti-inflamatórios e agentes imunossupressores. Foram considerados apenas estudos que abordaram a utilização de medicamentos autorizados ou reconhecidos na prática clínica, com dados sobre a eficácia desses fármacos em diferentes populações, especialmente crianças e adultos jovens, que são os grupos mais afetados pela doença.

O período de publicação foi restrito a artigos publicados entre 2018 e 2024, garantindo a atualidade e relevância das informações. A pesquisa foi limitada a estudos redigidos em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram rigorosamente aplicados, eliminando artigos publicados antes de 2018, estudos que não abordaram diretamente o uso de medicamentos no manejo da febre reumática, ou



aqueles que se focaram exclusivamente em aspectos não terapêuticos ou em intervenções de longo prazo, como intervenções cirúrgicas para correção de valvopatias. Além disso, estudos com metodologias inadequadas, segundo a Escala de PEDro, como falta de randomização, ausência de controle de grupo, cegamento ou seguimento insuficiente dos participantes, também foram desconsiderados.

A busca inicial resultou em 870 registros. Após a triagem preliminar, com a leitura dos resumos, 620 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos. Os 250 artigos restantes foram analisados mais profundamente, resultando na seleção final de 8 estudos que discutem detalhadamente o uso de fármacos no manejo da febre reumática, incluindo ensaios clínicos, revisões sobre terapias medicamentosas e metanálises. Durante a análise dos artigos selecionados, foram avaliados os resultados clínicos dos tratamentos, os efeitos adversos dos fármacos, as dosagens recomendadas, bem como a comparação entre diferentes classes de medicamentos no controle das manifestações da doença, como a cardite, a artrite e a coreia reumática. A análise crítica dos dados coletados será realizada à luz das diretrizes atuais e das melhores práticas terapêuticas no manejo da febre reumática, com foco na escolha dos fármacos mais eficazes e seguros para os pacientes.

RESULTADOS

O estudo de Connolly et al., 2022 investigou a eficácia e segurança de rivaroxabana em comparação com antagonistas da vitamina K na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial associada à doença cardíaca reumática. Foram incluídos 4531 pacientes com diagnóstico de fibrilação atrial e doença cardíaca reumática documentada por ecocardiografia, que apresentavam risco elevado de acidente vascular cerebral (pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2) ou outras condições associadas, como área da válvula mitral reduzida, contraste de eco espontâneo atrial esquerdo ou trombo atrial esquerdo. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber rivaroxabana (dose padrão) ou antagonista da vitamina K com dose ajustada. O desfecho primário de eficácia foi um composto de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte vascular (cardíaca ou não



cardíaca), enquanto o desfecho primário de segurança foi a incidência de sangramento grave. Os resultados mostraram que, no grupo rivaroxabana, 560 pacientes tiveram o desfecho primário, em comparação com 446 no grupo antagonista da vitamina K. O tempo médio de sobrevida restrito foi significativamente menor no grupo rivaroxabana (1599 dias) em relação ao grupo antagonista da vitamina K (1675 dias), com uma diferença de -76 dias (IC 95%, -121 a -31; $P < 0,001$). Embora a taxa de morte tenha sido maior no grupo rivaroxabana, não houve diferença significativa nas taxas de sangramento grave entre os grupos. Em conclusão, a terapia com antagonista da vitamina K demonstrou ser superior à rivaroxabana em reduzir a incidência de eventos cardiovasculares compostos ou morte, sem aumento significativo no risco de sangramentos graves.

O estudo randomizado e controlado, desenvolvido por Beaton et al., 2021, avaliou a eficácia da profilaxia antibiótica secundária na prevenção da progressão da doença cardíaca reumática latente em crianças e adolescentes ugandenses com idades entre 5 e 17 anos. Após triagem ecocardiográfica de 102.200 crianças, 3.327 foram inicialmente identificadas com doença cardíaca reumática latente, e 926 foram diagnosticadas de forma confirmatória e elegíveis para participação. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber injeções mensais de penicilina G benzatina por 2 anos ou para não receber profilaxia. A avaliação ecocardiográfica foi realizada no início e ao final do estudo. O desfecho primário foi a progressão ecocardiográfica da doença. Nos 2 anos de acompanhamento, apenas 3 participantes (0,8%) no grupo de profilaxia apresentaram progressão ecocardiográfica, comparados a 33 (8,2%) no grupo controle, resultando em uma diferença de risco de -7,5 pontos percentuais (IC 95%, -10,2 a -4,7; $P < 0,001$). A profilaxia mostrou uma redução significativa na progressão da doença. Dois casos de eventos adversos graves foram observados no grupo de profilaxia, incluindo um episódio de reação anafilática leve, representando menos de 0,1% das doses administradas. Esses resultados sugerem que a profilaxia antibiótica secundária reduz eficazmente o risco de progressão da doença cardíaca reumática latente, mas são necessárias mais pesquisas antes que a triagem em nível populacional seja implementada como prática recomendada.

O estudo, promovido por Enkel et al., 2023, de fase I investigou a segurança, tolerabilidade e farmacocinética das infusões subcutâneas de penicilina G benzatina

(BPG) em altas doses, com o objetivo de explorar alternativas à profilaxia secundária tradicional, que envolve injeções intramusculares mensais de BPG para a prevenção da progressão da doença cardíaca reumática (DCR). Vinte e quatro participantes saudáveis receberam uma única infusão subcutânea de BPG em doses variando de 6,9 mL a 20,7 mL (3 a 9 vezes a dose padrão), administrada por uma bomba de seringa acionada por mola durante aproximadamente 20 minutos. A experiência dos participantes foi avaliada por meio de entrevistas semiestruturadas realizadas em quatro pontos ao longo do estudo, e os dados foram analisados tematicamente. Os resultados mostraram que os participantes toleraram bem o procedimento, com dor mínima relatada, confirmada por pontuações quantitativas de dor. Hematomas abdominais no local da infusão foram comuns, mas não afetaram negativamente as atividades diárias dos participantes. O estudo também identificou sugestões para melhorar a experiência em futuros ensaios, incluindo o uso de analgesia tópica, distração durante a infusão (como TV ou dispositivos pessoais), maior tempo de infusão com redução na velocidade de administração e o uso de locais alternativos para infusão. A confiança na equipe do estudo foi alta, e os participantes expressaram uma percepção positiva sobre o processo. Em conclusão, este estudo fornece dados importantes sobre a viabilidade das infusões subcutâneas de BPG, com resultados promissores em termos de segurança e tolerabilidade, além de insights valiosos para otimizar futuras investigações, particularmente em populações pediátricas e jovens adultos com doença cardíaca reumática.

O estudo GOALIE, promovido por Rwebembera et al., 2024, (Intramuscular vs Enteral Penicillin Prophylaxis to Prevent Progression of Rheumatic Heart Disease) está comparando a eficácia da profilaxia antibiótica secundária (PAS) com penicilina intramuscular versus oral para prevenir a progressão da doença cardíaca reumática (DCR) leve em crianças de 5 a 17 anos em Uganda. As crianças participantes foram randomizadas para receber benzilpenicilina G (BPG) intramuscular a cada 28 dias ou fenoximetilpenicilina (Pen V) oral duas vezes ao dia durante um período de dois anos. O estudo inclui 1.004 participantes, com acompanhamento planejado até dezembro de 2026, e tem como objetivo primário avaliar a proporção de crianças no grupo Pen V que progridem para formas mais avançadas de DCR em comparação ao grupo BPG. O desfecho secundário inclui a aceitação do tratamento, a satisfação dos pacientes,



qualidade de vida relacionada à saúde, custos e custo-efetividade da profilaxia oral em comparação à intramuscular. A adesão e retenção no estudo são apoiadas por grupos de apoio de pares e estratégias de gerenciamento de casos. O estudo é um ensaio de não inferioridade, com um poder de 90% para demonstrar que a profilaxia oral não é inferior à intramuscular em termos de prevenção da progressão da DCR, com uma margem de não inferioridade de 4%. Além de avaliar a eficácia clínica, o estudo também considera fatores como aceitação do tratamento e custos, que podem influenciar a adoção da profilaxia oral. A inscrição dos participantes teve início em outubro de 2023, e os resultados finais são esperados para dezembro de 2026. Este estudo é de grande importância para refinar as abordagens de prevenção secundária da DCR, especialmente em contextos de baixa e média renda, onde a adesão ao tratamento é um desafio importante.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os estudos revisados fornecem contribuições importantes para o avanço do manejo e prevenção da doença cardíaca reumática (DCR), um desafio significativo, especialmente em países de baixa e média renda. O estudo de Connolly et al. (2022) destacou a eficácia e segurança da rivaroxabana em comparação com os antagonistas da vitamina K na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial associada à DCR, demonstrando que a terapia com rivaroxabana foi inferior à terapia com antagonista da vitamina K em termos de redução de eventos compostos, embora sem diferenças significativas nas taxas de sangramentos graves. Esse achado sublinha a necessidade de tratamentos mais eficazes para esta população vulnerável, mas também reforça a importância de um rigoroso acompanhamento clínico, dado o risco aumentado de eventos adversos.

De forma complementar, o estudo de Beaton et al. (2021) forneceu dados sólidos sobre a eficácia da profilaxia antibiótica secundária com penicilina G benzatina na prevenção da progressão da DCR latente em crianças e adolescentes. A redução significativa na progressão da doença no grupo que recebeu a profilaxia destaca a importância desse tratamento para evitar complicações a longo prazo da DCR, embora a necessidade de mais pesquisas sobre a implementação em nível populacional tenha



sido enfatizada. Essa abordagem, que já se mostra promissora, poderia representar uma estratégia eficaz para mitigar a carga global da DCR, especialmente se for possível garantir a adesão ao tratamento.

Além disso, o estudo de Enkel et al. (2023) propôs uma alternativa interessante ao modelo tradicional de profilaxia, investigando infusões subcutâneas de penicilina G benzatina em altas doses, com resultados positivos em termos de segurança e tolerabilidade. A experiência do paciente, marcada por dor mínima e a possibilidade de otimização do procedimento (como o uso de analgesia tópica e distração durante a infusão), sugere que essa abordagem pode ser uma opção viável, especialmente para populações pediátricas e jovens adultos que enfrentam dificuldades com a forma tradicional de administração intramuscular.

Por fim, o estudo GOALIE (Rwebembera et al., 2024) está investigando a profilaxia antibiótica secundária com penicilina oral versus intramuscular para prevenir a progressão da DCR leve, com foco em fatores como adesão ao tratamento, satisfação do paciente e custos. Este estudo, que está em andamento, representa uma importante inovação na busca por alternativas mais práticas e acessíveis para o manejo da DCR, especialmente em contextos de recursos limitados. A sua implementação poderia resultar em melhorias significativas na adesão ao tratamento e na redução da progressão da doença, caso se comprove sua eficácia.

Apesar dos avanços apresentados, é evidente que ainda há uma necessidade urgente de mais estudos, particularmente no que diz respeito à eficácia e à implementação de tratamentos alternativos e mais acessíveis para a DCR em diferentes contextos globais. A adaptação das estratégias terapêuticas ao perfil demográfico e socioeconômico das populações, especialmente em países em desenvolvimento, será crucial para o sucesso a longo prazo das iniciativas de prevenção e controle da DCR. Além disso, mais pesquisas são necessárias para explorar a durabilidade dos efeitos das novas abordagens terapêuticas e para entender melhor os fatores psicossociais que influenciam a adesão ao tratamento, especialmente em populações pediátricas. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, bem como a implementação de programas de triagem e intervenção precoce, continua sendo um passo fundamental para controlar e eventualmente erradicar a carga da doença cardíaca reumática no



cenário global.

REFERÊNCIAS

BEATON, A. et al. Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 3, p. 230–240, 13 nov. 2021.

BULBUL, L. et al. Acute rheumatic fever: 10-year single-center experience: clinical and laboratory findings, with subclinical carditis and treatment complications. *Cardiology in the Young*, v. 31, n. 9, p. 1489–1494, 31 ago. 2021.

CONNOLLY, S. J. et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 11, p. 978–988, 28 ago. 2022.

ENKEL, S. L. et al. Qualitative assessment of healthy volunteer experience receiving subcutaneous infusions of high-dose benzathine penicillin G (SCIP) provides insights into design of late phase clinical studies. *PLoS ONE*, v. 18, n. 4, p. e0285037–e0285037, 27 abr. 2023.

GU, J. R. et al. [Recommendations for the diagnosis and treatment of rheumatic fever in China]. *PubMed*, v. 62, n. 9, p. 1052–1058, 1 set. 2023.

HOLLOWAY, A. R. Acute Rheumatic Fever. *Pediatric Annals*, v. 51, n. 12, 1 dez. 2022.

LOIZAGA, S. R. et al. Diagnosing rheumatic heart disease: where are we now and what are the challenges? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v. 19, n. 9, p. 777–786, 23 ago. 2021.

RWEBEMBERA, J. et al. Intramuscular versus Enteral Penicillin Prophylaxis to Prevent Progression of Rheumatic Heart Disease: Study protocol for a non-inferiority randomized trial (the GOALIE trial). *American Heart Journal*, v. 275, p. 74–85, 24 maio 2024.