

YearBook de Risco Vascular 2023

Edição:

Núcleo de Estudos de Prevenção e Risco Vascular da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

Coordenação:

Vitória Cunha e Diogo Cruz

Índice

Introdução: Vitória Cunha.....	5
Obesidade: Paula Freitas, Patrícia Vasconcelos.....	7
Dislipidemias: Maria Margarida Andrade, Patrícia Mendes.....	29
Diabetes: Ruben Reis, Anabela Raimundo.....	50
Hipertensão Arterial: Vitória Cunha, Ana Tornada.....	84
AVC: Luísa Fonseca, Paulo Castro Chaves, Tiago Gregório.....	99
Cardiopatia Isquémica: Rodrigo Leão, Rui Valente.....	133
Insuficiência Cardíaca: Joana Pimenta, Inês Araújo.....	166
Fibrilação Auricular e outras arritmias: Rogério Ferreira, Francisco Araújo.....	186
Tromboembolismo Venoso: Melanie Ferreira, Carolina Guedes.....	203
Melhores trabalhos Hot Topics 2023.....	223

Introdução

As novidades científicas nas várias áreas do risco vascular oscilam naturalmente em quantidade e qualidade, em diversidade temática, em focos de interesse captados por cada um de nós.. mas continua a ser o objetivo desta publicação reunir o que mais interessante surgiu nos últimos meses, ou pelo menos assim considerado pelos vários especialistas envolvidos na elaboração deste livro.

Continuamos a tentar unir os vários núcleos da SPMi e colegas reconhecidos em cada área que o livro aborda, e desta forma poder trazer numa modalidade “curta” que possa ser útil a quem quer rever os HotTopics do último ano.

A pandemia e a sua repercussão nos meses incluídos em cada edição ainda não nos trouxe acertos por ano civil, até porque o fato de ser uma publicação trabalhada a meio do ano para distribuição na nossa reunião anual de dezembro torna mais difícil ignorar as publicações interessantes que surjam por esta altura, mas ainda assim podem encontrar nas próximas páginas o que pode ser mais “game changing” em cada área abordada.

Incluímos ainda os melhores trabalhos apresentados na última reunião do núcleo em 2022.

Boas leituras!

Vitória Cunha

Diogo Cruz

OBESIDADE

Paula Freitas, Patrícia Vasconcelos

Introdução

A obesidade é uma doença crónica, multifatorial, complexa, recidivante e está associada a mais de 200 outras doenças, sejam elas, metabólicas, mecânicas ou mentais, e, inclusivamente, a mais de 13 tipos de cancro. A prevalência de obesidade tem aumentado em todo o mundo e, consequentemente, também a das múltiplas comorbilidades associadas. Por outro lado, a qualidade de vida e a sobrevivida dos destes doentes está diminuída.

Apesar de parecer ser uma doença aparentemente de fácil diagnóstico, ainda é muito mal compreendida, subdiagnosticada e subtratada.

Até agosto de 2024, foram publicados mais de 300 artigos científicos sobre obesidade.

As nossas escolhas, recaíram sobre artigos que considerámos relevantes, mas também assumimos o viés das nossas preferências pessoais. Tentámos fazer uma viagem desde a atual discussão sobre o diagnóstico, as várias comorbilidades, inclusivamente algumas menos estudadas, como a doença do olho, os intrincados mecanismos patofisiológicos que associam a obesidade às múltiplas comorbilidades, os tratamentos atuais e os do futuro, até a uma das complicações da cirurgia bariátrica que mais problemas de tratamento nos coloca na prática clínica diária.

Esperamos que gostem e que a nossa seleção seja útil para melhor compreender esta doença tão complexa e heterogénea, sobre a qual, seguramente, ainda sabemos muito pouco.

Boa viagem pelos 10 artigos!

A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults

Luca Busetto, Dror Dicker, Gema Frühbeck, Jason C. G. Halford, Paolo Sbraccia, Volkan Yumuk & Gijs H. Goossens

<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3>

Obesity is a multifactorial, chronic, relapsing, non-communicable disease marked by an abnormal and/or excessive accumulation of body fat that presents a risk to health. It is well established that obesity acts as a gateway to a range of other non-communicable and communicable diseases.

Despite this wide recognition of obesity as a chronic disease, the clinical recommendations that guide the diagnosis of obesity and its management have not been aligned sufficiently with the clinical processes normally adopted for other chronic diseases. In many settings, the diagnosis of obesity is still based solely on body mass index (BMI) cut-off values, and does not reflect the role of adipose tissue distribution and function in the severity of the disease. Moreover, the indications for using the different therapeutic approaches now available for obesity management remain mostly based on anthropometric measurements, rather than on a more complete clinical evaluation of the individual. This is in sharp contrast with other chronic diseases, for which clear therapeutic indications are described, targets are set, and the choice of the type and intensity of treatment is based on the probability of reaching the treatment target, with adequate and prompt treatment intensification when the target is not reached.

To stimulate the development and implementation of clinical guidelines for obesity that are more aligned with those already in place for other chronic diseases, the European Association for the Study of Obesity (EASO) initiated and conducted a consensus process to propose a new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults.

Comentário:

Neste artigo sob a forma de “Comment”, os autores, elementos da European Association for the Study of Obesity (EASO) publicaram, na **Nature Medicine**, novas diretrizes para o diagnóstico, estadiamento e tratamento da obesidade em adultos que se coadunam melhor com o conceito de obesidade como uma doença crónica baseada na adiposidade.

Os autores começam por referir que, a apesar da obesidade ser reconhecida como uma doença multifatorial, crónica, recidivante e não transmissível caracterizada por uma acumulação anormal e/ou excessiva de tecido adiposo que

representa risco para múltiplas outras doenças, as recomendações clínicas que orientam o diagnóstico e o seu tratamento não está suficientemente em linha com os processos clínicos normalmente adotados para outras doenças crónicas. O diagnóstico ainda é baseado apenas no índice de massa corporal (IMC) e os valores de ponte de corte deste não refletem a função e o papel da distribuição do tecido adiposo na gravidade da doença. Também as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis se baseiam, principalmente, em medições de dados antropométricos, em vez de uma avaliação clínica mais completa do indivíduo.

O consenso foi baseado em quatro temas principais: 1) o diagnóstico clínico e o estadiamento; 2) os pilares do tratamento; 3) os alvos terapêuticos; 4) e o nível inicial de intervenção.

Os autores consideram que o diagnóstico de obesidade não deve ser apenas baseado na acumulação excessiva de tecido adiposo (componente antropométrica), mas deve ser considerada uma doença crónica progressiva, um processo de doença que pode transitar de um estado relativamente assintomático para uma fase em que a acumulação e distribuição excessiva de gordura está associada a problemas de saúde, comorbilidades várias e risco de vida. Na nossa opinião, esta visão vai de encontro ao estádio transitório que é a obesidade metabolicamente saudável.

Outro aspecto é a distribuição da gordura corporal. Mais especificamente, a acumulação de gordura abdominal está associada ao desenvolvimento de complicações cardiometabólicas, mesmo para IMC abaixo do ponto de corte para obesidade. Os autores propõem a razão perímetro da cintura-estatura, em vez do perímetro da cintura, uma vez que esta apresenta superioridade diagnóstica como marcador de risco cardiometabólico.

Tal como já consta de outras guidelines, os autores sugerem que a componente clínica do diagnóstico deve incluir uma avaliação médica, funcional e psicológica, o que, por exemplo, já é feito no estadiamento de Edmonton e nas guidelines canadrianas.

Considerando o emergente problema da obesidade em indivíduos idosos, os autores enfatizam a importância de realizar uma avaliação diagnóstica (força muscular, desempenho e composição corporal) em doentes com obesidade sarcopénica. Finalmente, considerando a forte associação entre obesidade e vários tipos de cancro, os autores apelam ao rastreio regular de cancros relacionados com obesidade, em todos os indivíduos obesos.

No que diz respeito ao tratamento, os autores consideraram que os pilares do tratamento são as modificações comportamentais, incluindo terapia nutricional, atividade física, redução do stress e melhoria do sono, em adição a outras

possíveis terapêuticas psicológicas, terapêutica farmacológica e procedimentos bariátricos (cirúrgicos e endoscópicos). Alguns experts consideraram que o uso da terapêutica farmacológica deveria ser considerado em doentes com IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e razão perímetro da cintura-estatura $> 0,5$ na presença de complicações ou comorbilidades médicas, funcionais ou psicológicas independentemente dos valores de ponto de corte atuais para o IMC. Este ponto pode ser visto como um apelo ao tratamento mais precoce da obesidade, antes das múltiplas comorbilidades se instalarem, mas também é um apelo às empresas farmacêuticas e autoridades reguladoras para que usem critérios de inclusão mais amplos. Também consideram que é necessário projetar futuros ensaios clínicos com fármacos para obesidade, com estes novos critérios, o que não acontece atualmente, em que os estudos são apenas realizados em doentes com IMC superior a 30 kg/m^2 ou superior a 27 kg/m^2 com comorbilidades. Na nossa opinião, este ponto parece muito importante de modo a tratar o doente com obesidade numa fase mais precoce e antes que muitas das comorbilidades se instalem, mas também levanta o problema dos elevados custos do tratamento.

Os autores enfatizaram, ainda, a necessidade de um tratamento holístico, a longo prazo, em vez de intervenções de curto prazo. O conceito de obesidade como doença crónica e a discussão de alvos terapêuticos também devem fazer parte de uma escolha informada para uma intervenção inicial e uma eventual intensificação da terapêutica, de modo a evitar ciclos de intervenção repetitivos e fúteis que não são eficazes, não beneficiam o doente e podem estar associados à inércia terapêutica. Um excelente artigo para iniciar a nossa viagem pelos restantes 9!

Cardiometabolic implications of adipose tissue aging

Ahmed B, Farb MG, Gokce N. *Obesity Reviews*. 2024;e13806.

Summary

Adipose tissue is a large endocrine organ that serves numerous physiological functions. As we age, adipose tissue remodels and can develop functional changes that alters its phenotype, potentially contributing to metabolic and cardiovascular disorders. Aging adipose tissue is characterized by regional redistribution of fat, accumulation of senescent cells, fibrosis, and decline in adipocyte differentiation capacities, which collectively impact adipose tissue function and whole body health. A notable transformation involves increased accumulation of intra-abdominal visceral adipose tissue and ectopic fat around internal organs such as the heart, blood vessels, liver, and kidneys that alter their functions. Other changes associated with aging include alterations in adipokine secretion and changes in adipocyte size and numbers. Aging adipocytes play a role in mediating chronic inflammation, metabolic dysfunction, and insulin resistance. Visceral adipose tissue, which increases in volume with aging, is in particular associated with inflammation, angiogenic dysfunction, and microvascular abnormalities, and mediators released by visceral fat may have adverse consequences systemically in multiple target organs, including the cardiovascular system. Understanding mechanisms underlying adipose tissue aging and its impact on cardiovascular health are important for developing interventions and treatments to promote healthy aging and reduce cardiometabolic disease risk.

Comentário:

Este artigo apresenta uma análise detalhada das mudanças que ocorrem no tecido adiposo com o envelhecimento e como essas influenciam o risco de doenças cardiometabólicas. Os autores discutem como é que a redistribuição da gordura, especialmente o aumento da gordura visceral em detrimento da gordura subcutânea, pode levar a um perfil metabólico menos favorável. Além disso, abordam a senescência celular como um fator chave na disfunção do tecido adiposo, em idosos. Esse processo de senescência é descrito como um catalisador para inflamação crônica, que está associada a várias patologias metabólicas.

Na seção sobre as implicações cardiometabólicas, os autores elucidam como o envelhecimento do tecido adiposo contribui para a resistência à insulina, inflamação sistémica e disfunção endotelial, todos fatores que elevam o risco de doença cardiovascular. A discussão sobre o papel das adipocinas (leptina, adiponectina) é especialmente importante, pois os desequilíbrios na produ-

ção destas hormonas, no envelhecimento, estão diretamente ligados a factores de risco cardiovascular.

O artigo não apresenta, apenas, os mecanismos de envelhecimento e suas consequências metabólicas, mas também aponta para possíveis intervenções terapêuticas.

Em suma, a relevância do tema, a clareza na exposição dos mecanismos biológicos e a discussão sobre intervenções terapêuticas emergentes tornam este artigo uma leitura essencial.

Obesity, body fat distribution and eye diseases

Bosello F, Vanzo A, Zaffalon C, Polinelli L, Saggin F, Bonacci E, Pedrotti E, Marchini G, Bosello O. Obesity, body fat distribution and eye diseases. Eat Weight Disord. 2024 May 6;29(1):33.

Abstract

Background: The prevalence of obesity, a chronic disease, is increasing, and obesity is now considered a global epidemic. Eye diseases are also increasing worldwide and have serious repercussions on quality of life as well as increasingly high costs for the community. The relationships between obesity and ocular pathologies are not yet well clarified and are not pathologically homogeneous: they seem to be somehow linked to excess body fat, especially to the distribution of adipose tissue and its ectopic deposits.

Purpose: Our objective was to examine the associations between obesity and anthropometric indices, including body mass index (BMI), waist circumference (WC), and the waist/hip ratio (WHR), and the risk of most widespread eye diseases, with particular attention given to the most significant metabolic mechanisms.

Methods: This article provides a narrative overview of the effect of obesity and anthropometric measurements of body fat on prevalent eye diseases. We used the MEDLINE/PubMed, CINAHL, EMBASE, and Cochrane Library databases from 1984 to 2024. In addition, we hand-searched references from the retrieved articles and explored a number of related websites. A total of 153 publications were considered.

Results: There is significant evidence that obesity is associated with several eye diseases. Waist circumference (WC) and the waist/hip ratio (WHR) have been observed to have stronger positive associations with eye diseases than BMI.

Conclusions: Obesity must be considered a significant risk factor for eye diseases; hence, a multidisciplinary and multidimensional approach to treating obesity, which also affects ocular health, is important. In the prevention and treatment of eye diseases related to obesity, lifestyle factors, especially diet and physical activity, as well as weight changes, both weight loss and weight gain, should not be overlooked.

Comentário:

Este artigo aborda um tema ainda muito subestimado na literatura científica. Embora as consequências da obesidade, em várias doenças crónicas, sejam bem conhecidas, a sua relação com doenças oculares é menos discutida, o que torna este estudo muito interessante.

Os autores analisam a relação entre obesidade e diversas doenças oculares tais como, catarata, glaucoma, degeneração macular relacionada com a idade e retinopatia diabética, entre outras. Utilizando indicadores antropométricos como o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) e a razão cintura-quadril (RCQ), os autores investigam como é que a distribuição da gordura corporal, especialmente a gordura visceral, influencia o risco de desenvolver essas condições oculares e revelam que as medidas de gordura abdominal, como CC e RCQ, têm uma correlação mais forte com doenças oculares do que o IMC, sugerindo, assim, que a localização da gordura é um fator crucial. Além disso, enfatizam a necessidade de abordagens multidisciplinares que integrem a gestão do peso e a saúde ocular na prevenção e tratamento dessas doenças.

Este artigo oferece uma contribuição valiosa para a compreensão das complexas interações entre obesidade e saúde ocular, destacando a necessidade de estratégias de saúde pública que considerem a obesidade não apenas como um fator de risco para doenças cardiometaabólicas, mas também para doenças oculares. Porém, os autores reconhecem a necessidade de estudos clínicos futuros que possam oferecer recomendações mais específicas para intervenções terapêuticas.

Glucagon-like peptide (GLP)-1 regulation of lipid and lipoprotein metabolism

Hoffman S, Adeli K. Med Rev (2021). 2024 Apr 10;4(4):301-311

Abstract

Metabolic health is highly dependent on intestinal and hepatic handling of dietary and endogenous lipids and lipoproteins. Disorders of lipid and lipoprotein metabolism are commonly observed in patients with insulin resistant states such as obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Evidence from both animal models and human studies indicates that a major underlying factor in metabolic or diabetic dyslipidemia is the overproduction of hepatic and intestinal apolipoprotein (apo)B-containing lipoprotein particles. These particles are catabolized down into highly proatherogenic remnants, which can be taken up into the arterial intima and promote plaque development. Several gut-derived peptides have been identified as key regulators of energy metabolism; one such peptide is the incretin hormone glucagon-like peptide (GLP)-1. Our laboratory has previously demonstrated that GLP-1 can signal both centrally and peripherally to reduce postprandial and fasting lipoprotein secretion. Moreover, we have demonstrated that GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists can ameliorate diet-induced dyslipidemia. Recently, we published evidence for a novel vagal neuroendocrine signalling pathway by which native GLP-1 may exert its anti-lipemic effects. Furthermore, we demonstrated a novel role for other gut-derived peptides in regulating intestinal lipoprotein production. Overall, ample evidence supports a key role for GLP-1R on the portal vein afferent neurons and nodose ganglion in modulating intestinal fat absorption and lipoprotein production and identifies other gut-derived peptides as novel regulators of postprandial lipemia. Insights from these data may support identification of potential drug targets and the development of new therapeutics targeting treatment of diabetic dyslipidemia.

Comentário:

Neste artigo é apresentada uma revisão detalhada e abrangente sobre o papel do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) na regulação do metabolismo lipídico, reunindo informações de estudos pré-clínicos e clínicos. Este peptídeo, produzido no intestino e no cérebro, é conhecido pelas suas propriedades como incretina. Os autores analisam a acção do GLP-1, tanto a nível central como perifericamente, na regulação da secreção de lipoproteínas. Adicionalmente, apresentam evidências sobre como os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1R) podem melhorar a dislipidemia induzida pela dieta. A abordagem é inovadora ao explorar as vias neuroendócrinas, particularmente o eixo portal-vagal, como mecanismos chave para a ação anti-lipídica do GLP-1. A com-

preensão detalhada das vias pelas quais o GLP-1 regula o metabolismo lipídico pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos que visam não apenas o controle glicémico, mas também a prevenção de complicações cardiovasculares em doentes diabéticos. Assim, estas descobertas podem ter implicações clínicas significativas, ampliando as opções terapêuticas disponíveis e melhorando a qualidade de vida dos doentes.

Do anti-obesity medical treatments have a direct effect on adipose tissue?

Vergès B. Ann Endocrinol (Paris). 2024 Jun;85(3):179-183.

Abstract

During the past years, several drugs have been developed for the treatment of obesity. Some are already used in clinical practice: orlistat, GLP-1 receptor agonists (RA), GLP-1/GIP biagonists and the melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist, setmelanotide. Some should be available in the future: GLP-1/glucagon biagonists, GLP-1/GIP/glucagon triagonists. These drugs act mainly by reducing food intake or fat absorption. However, many of them show specific effects on the adipose tissue. All these drugs show significant reduction of fat mass and, more particularly of visceral fat. If most of the drugs, except orlistat, have been shown to increase energy expenditure in rodents with enhanced thermogenesis, this has not yet been clearly demonstrated in humans. However, biagonists or triagonists stimulating glucagon seem to have a more potent effect to increase thermogenesis in the adipose tissue and, thus, energy expenditure. Most of these drugs have been shown to increase the production of adiponectin and to reduce the production of pro-inflammatory cytokines by the adipose tissue. GLP-1RAs reduce the size of adipocytes and promote their differentiation. GLP-1RAs and GLP-1/GIP biagonists reduce, in the adipose tissue, the expression of several genes involved in lipogenesis. Further studies are still needed to clarify the precise roles, on the adipose tissue, of these drugs dedicated for the treatment of obesity.

Comentário:

Neste estudo, o autor investigou o efeito directo de diferentes classes de medicamentos anti-obesidade, como orlistat, agonistas do receptor GLP-1 (como liraglutido e semaglutido), e biagonistas/trigonistas GLP-1/GIP/glucagon, no tecido adiposo.

A relevância deste estudo reside na compreensão de que os tratamentos médicos para obesidade oferecem benefícios para além da simples redução de peso, influenciando diretamente a saúde metabólica. Esses tratamentos reduzem a gordura visceral, aumentam a termogénesis e promovem a “browning” do tecido adiposo, melhorando o gasto energético e potencialmente a sensibilidade à insulina.

Este artigo é essencial para compreender como os tratamentos anti-obesidade modulam a função do tecido adiposo, oferecendo novas perspetivas para terapias mais eficazes e abrangentes no combate à obesidade.

Medications for Obesity

A Review

Kimberly A. Gudzune, MD, MPH; Robert F. Kushner, MD, MS JAMA. doi:10.1001/jama.2024.10816. Published online July 22, 2024.

IMPORTANCE

Obesity affects approximately 19% of women and 14% of men worldwide and is associated with increased morbidity. Antiobesity medications (AOMs) modify biological processes that affect appetite and significantly improve outcomes, such as type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia.

OBSERVATIONS AOMs

should be administered in combination with lifestyle interventions and can be classified according to their mechanisms of action. Orlistat modifies digestive tract absorption and causes gastrointestinal adverse effects, such as oily fecal spotting and urgency, in more than 25% of patients. Centrally acting drugs, such as phentermine-topiramate and naltrexone-bupropion, regulate appetite in the brain and are associated with constipation in approximately 20% of patients, although the incidence of other adverse effects (eg, paresthesia, nausea) varies by medication.

Nutrient-stimulated hormone-based medications, such as liraglutide, semaglutide, and tirzepatide, mimic the actions of enteropancreatic hormones that modify central appetite regulation and provide multiple cardiometabolic weight-loss benefits. Adverse effects of these drugs include nausea (28%-44%), diarrhea (21%-30%), and constipation (11%-24%). The relative potency of adult obesity medications has been studied in meta-analyses. Compared with placebo, orlistat was associated with 3.1% greater weight loss (52 randomized clinical trials [RCTs]; 16 964 participants), phentermine-topiramate was associated with 8.0% greater weight loss (5 RCTs; 3407 participants), naltrexone-bupropion was associated with 4.1% greater weight loss (6 RCTs; 9949 participants), liraglutide was associated with 4.7% greater weight loss (18 RCTs; 6321 participants), semaglutide was associated with 11.4% greater weight loss (5 RCTs; 4421 participants), and tirzepatide 15mg was associated with 12.4% greater weight loss (6 RCTs; 1972 participants).

CONCLUSION AND RELEVANCE

Obesity is associated with increased morbidity. Antiobesity medications are effective adjunctive therapy to lifestyle changes for improved weight loss and health outcomes.

Comentário:

Este artigo de revisão pareceu-nos fundamental para os clínicos que tratam doentes com obesidade, independentemente de puderem delegar o tratamento da obesidade per se a outros colegas de outras especialidades. No entanto, todos devemos ter uma ideia dos fármacos existentes na atualidade, dos mecanismos de ação e dos efeitos adversos mais comuns das classes de fármacos usados. Outro aspecto, de primordial importância, é percebermos onde atuam os fármacos. Temos fármacos que atuam a nível central como a fentermina, a associação fixa fentermina-topiramato e a associação fixa naltrexona-bupropiom. Os dois primeiros não estão aprovados na Europa. Temos outro grande grupo, que está em rápida expansão, que são os fármacos baseados no sistema incretínico, com os agonistas do recetor do GLP-1 (liraglutido e semaglutido) e os agonistas duais, como por exemplo, o agonista do recetor GIP/GLP-1, a tirzapatida. E, temos, também, fármacos intragastrointestinais, como o orlistato e o hidrogel celulose-acido cítrico oral. Os autores mostraram estudos em que se pode observar as percentagens de peso perdido com os diferentes fármacos, sendo a tirzapatida e o semaglutido 2,4 mg, aqueles que conferem maiores perdas ponderais, inclusivamente superiores a 25% do peso corporal total.

Este artigo apresenta limitações que os próprios autores enumeram, dado que não são elencados todos os fármacos já aprovados pela FDA, nomeadamente o setmelanotida, aprovado para a obesidade monogénica e sindrómica. São apresentados estudos com vários fármacos, os seus mecanismos de ação, percentagens de perda de peso, impacto no perímetro da cintura, perfil lipídico e tensional, onde também se espelha os efeitos na perda de peso em diferentes populações, como por exemplo, doentes com diabetes, hipertensão ou depressão, numa tentativa de personalizar a terapêutica; as interações medicamentosas, a via de administração, a titulação, efeitos secundários, precauções e conselhos úteis com estratégias para melhorar a tolerabilidade e segurança dos fármacos, mas, sem qualquer evidência ou informação acerca da função física e da qualidade de vida. Porém, um excelente artigo de revisão para quem trata doentes com obesidade!

Rethinking weight loss treatments as cardiovascular medicine in obesity, a comprehensive review

Dario Tuccinardi, Mikiko Watanabe, Davide Masi, Lavinia Monte, Luigi Bonifazi Meffe, Ilaria Cavallari, Annunziata Nusca, Ernesto Maddaloni , Lucio Gnessi, Nicola Napoli, Silvia Manfrini, and Francesco Grigioni.

European Journal of Preventive Cardiology (2024) 31, 1260–1273

Abstract

The global escalation of obesity has made it a worldwide health concern, notably as a leading risk factor for cardiovascular disease (CVD). Extensive evidence corroborates its association with a range of cardiac complications, including coronary artery disease, heart failure, and heightened vulnerability to sudden cardiac events. Additionally, obesity contributes to the emergence of other cardiovascular risk factors including dyslipidaemia, type 2 diabetes, hypertension, and sleep disorders, further amplifying the predisposition to CVD. To adequately address CVD in patients with obesity, it is crucial to first understand the pathophysiology underlying this link. We herein explore these intricate mechanisms, including adipose tissue dysfunction, chronic inflammation, immune system dysregulation, and alterations in the gut microbiome. Recent guidelines from the European Society of Cardiology underscore the pivotal role of diagnosing and treating obesity to prevent CVD. However, the intricate relationship between obesity and CVD poses significant challenges in clinical practice: the presence of obesity can impede accurate CVD diagnosis while optimizing the effectiveness of pharmacological treatments or cardiac procedures requires meticulous adjustment, and it is crucial that cardiologists acknowledge the implications of excessive weight while striving to enhance outcomes for the vulnerable population affected by obesity. We, therefore, sought to overcome controversial aspects in the clinical management of heart disease in patients with overweight/obesity and present evidence on cardiometabolic outcomes associated with currently available weight management interventions, with the objective of equipping clinicians with an evidence-based approach to recognize and address CVD risks associated with obesity.

Comentário:

Neste muito interessante artigo de revisão, os autores mostram dados da epidemiologia, da patogénesis, da maioria das comorbilidades cardiometabólicas e do tratamento da obesidade, bem como, do seu impacto nestas mesmas comorbilidades.

Os autores discutem a complexidade da relação obesidade e doença cardiovascular (DCV), onde a inflamação crónica de baixo grau tem um papel primordial para compreender esta conexão. Esta inflamação sistémica é primariamente orquestrada pela disfunção do tecido adiposo, que atua como um eixo central que conecta as diferentes vias patológicas, em que cada uma contribui para o risco cardiovascular global. Estas alterações vão desde a disfunção celular e infiltração celular imune até ao stress oxidativo, e fatores de modulação externa como dieta e exercício, mas também à genética e ao microbioma. Discutem também a obesidade metabolicamente saudável e tal como é nossa opinião, consideram que esta pode representar um estado transitório, que pode progredir para um estado metabolicamente não saudável e impactar mais o risco cardiovascular do que a mortalidade.

Outro aspecto abordado, e que vem de acordo com a opinião de outros autores desta nossa seleção de 10 artigos e inclusivamente com a nossa própria opinião, é a discussão acerca do papel da distribuição do tecido adiposo. O tecido adiposo visceral é o que está fortemente associado a insulinorresistência, a dislipidemia, a estado pro-trombótico e pro-inflamatório, todos diretamente implicados na patogénese da DCV. Também em linha com o que atrás já foi discutido noutro artigo por nós eleito, os autores sublinham que apesar do IMC ser muito usado dada a sua facilidade, falta-lhe sensibilidade para diferenciar entre tipos de tecido adiposo e a sua atividade metabólica, o que pode levar a uma inadequada estratificação de risco e, consequentemente, a uma perda de oportunidade de intervenções dirigidas para mitigar o risco de DCV. De facto, vários estudos demonstraram que a perda de peso pode reduzir significativamente o risco de desenvolver DCV, e enfatizam a interconexão entre estas condições. Os autores salientam e reconhecem que a obesidade é uma doença muito heterogénea, em que indivíduos com IMC similar podem ter diferentes perfis de risco metabólico e cardiovascular.

Os autores discutiram as implicações do excesso de peso no tratamento da doença cardiovascular e também o impacto da obesidade na apresentação clínica, diagnóstico e outcomes da doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.

Foi, ainda, abordado como fármacos frequentemente usados em Cardiologia podem promover ganho de peso e ter impacto no perfil metabólico, como por exemplo, os beta-bloqueadores, os diuréticos tiazídicos, etc.

Outro aspecto abordado no artigo foi o tratamento pelo Cardiologista dos fatores de risco associados à obesidade, como a hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2. Não podemos esquecer que, hoje em dia, ao tratar a diabetes com os novos fármacos, nomeadamente os agonistas do receptor do

GLP-1 e inibidores das SGLT2, também estamos a tratar a obesidade e a reduzir o risco CV.

Por fim, os autores abordaram o impacto cardiovascular da perda de peso. Elençaram estudos de intervenção nutricional e intervenção farmacológica para tratamento da obesidade e salientaram os fármacos do futuro, como a Tirzaptida, o CagriSema (Semaglutide 2,4 mg e Cagrilintide 2,4 mg) e o Orforglipron, um agonista do GLP-1 não-peptídeo de administração oral diária. Terminaram a sublinhar o papel da cirurgia bariátrica, que já demonstrou reduzir ou reverter os fatores de risco CV, como a diabetes, a dislipidemia e a hipertensão, mas também o risco de DCV. Deram o exemplo do Swedish Obese Subjects (SOS) study, que seguiu doentes após cirurgia bariátrica por mais de 15 anos, e mostrou uma redução significativa na doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. Em suma, uma excelente revisão, fácil de ler, a não perder!

What is the pipeline for future medications for obesity?

Eka Melson, Uzma Ashraf, Dimitris Papamargaritis and Melanie J. Davies International Journal of Obesity; <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

Abstract

Obesity is a chronic disease associated with increased risk of obesity-related complications and mortality. Our better understanding of the weight regulation mechanisms and the role of gut-brain axis on appetite has led to the development of safe and effective entero-pancreatic hormone-based treatments for obesity such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (RA).

Semaglutide 2.4 mg once weekly, a subcutaneously administered GLP-1 RA approved for obesity treatment in 2021, results in 15–17% mean weight loss (WL) with evidence of cardioprotection. Oral GLP-1 RA are also under development and early data shows similar WL efficacy to semaglutide 2.4 mg. Looking to the next generation of obesity treatments, combinations of GLP-1 with other entero-pancreatic hormones with complementary actions and/or synergistic potential (such as glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon, and amylin) are under investigation to enhance the WL and cardiometabolic benefits of GLP-1 RA.

Tirzepatide, a dual GLP-1/GIP receptor agonist has been approved for glycaemic control in type 2 diabetes as well as for obesity management leading in up to 22.5% WL in phase 3 obesity trials. Other combinations of entero-pancreatic hormones including cagrisema (GLP-1/amylin RA) and the triple agonist retatrutide (GLP-1/GIP/glucagon RA) have also progressed to phase 3 trials as obesity treatments and early data suggests that may lead to even greater WL than tirzepatide. Additionally, agents with different mechanisms of action to entero-pancreatic hormones (e.g. bimagrumab) may improve the body composition during WL and are in early phase clinical trials. We are in a new era for obesity pharmacotherapy where combinations of entero-pancreatic hormones approach the WL achieved with bariatric surgery. In this review, we present the efficacy and safety data for the pipeline of obesity pharmacotherapies with a focus on entero-pancreatic hormone-based treatments and we consider the clinical implications and challenges that the new era in obesity management may bring.

Comentário

Neste artigo de revisão sobre os futuros fármacos para o tratamento da obesidade parece incontornável que os tratamentos com impacto nos mecanismos de regulação central do apetite e saciedade e com impacto no eixo intestino-cérebro são, não só, a atualidade, mas também o futuro. Hoje, temos os monoagonistas,

os agonistas do recetor do GLP1; os agonistas duais, agonistas do recetor do GLP-1 e GIP, mas num futuro mais ou menos próximo muitos outros surgirão.

Dentro das terapêuticas baseadas nas hormonas entero-pancreáticas: novos agonistas do recetor do GLP-1, agonistas duais - GLP-1 e GIP, agonistas GLP-1 e antagonistas GIP, co-agonistas GLP-1 e Glucagon, agonistas triplos com GLP-1, GIP e glucagon, agonistas da amilina, agonistas duais com GLP-1 e amilina, agonistas do PYY estão em diferentes fases de desenvolvimento. Mas, também estão em desenvolvimento outras terapêuticas não baseadas nas hormonas entero-pancreáticas, como o bimagrumbab que é um anticorpo monoclonal que estimula o crescimento do músculo esquelético ao bloquear o recetor II da activina e os agonistas do GDF-15 que é um fator de crescimento e diferenciação.

Estão em cursos vários ensaios clínicos em diferentes fases (1, 2, 3, etc) com semaglutido, semaglutido oral, orforglipron, tirzapatida, cagriSema, survodutido, mazdutido, retratutido, danuglipron, efineopegdutido, pemvidutido, dapiglutido, bimagrumbab, PYY 1875, AMG 133, entre outros. Neste artigo, reportam-se as percentagens de perda de peso, os mecanismos de ação, o impacto na perda ponderal, no perfil tensional, lipídico e glicémico, os efeitos secundários e as precauções de segurança destes novos fármacos.

Esperamos que esta nova era do tratamento da obesidade, em que agonistas duais ou triagonistas, como a tirzapatida, cagriSema, retratutido, mazdutido e survodutido venham rapidamente para o mercado de forma a termos mais arsenal terapêutico para o tratamento da obesidade e das suas complicações. Parece que muitas das novas soluções farmacológicas irão ter um impacto no peso muito semelhante ao que a cirurgia bariátrica proporciona atualmente.

Os autores sugerem que as diferentes modalidades de tratamento combinadas - intervenções no estilo de vida, farmacoterapia e cirurgia bariátrica - podem atingir os objetivos a longo prazo de maximizar os benefícios para a saúde e melhoria da qualidade de vida dos doentes com obesidade. Terminam a abordar um problema muito premente que é o dos custos do tratamento, em que é necessário mais investigação em termos de eficácia a longo prazo e estudos de custo-eficácia nos algoritmos de tratamento e suas complicações, nos próximos anos. Na nossa opinião, oxalá surjam muitos mais fármacos eficazes e seguros e que os seus custos de produção baixem de modo a democratizar o tratamento da obesidade já que atualmente está inacessível às classes sociais mais desfavorecidas, onde a obesidade é mais prevalente.

Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial

Arun J. Sanyal , Lee M. Kaplan, Juan P. Frias, Bram Brouwers, Qiwei Wu, Melissa K. Thomas, Charles Harris, Nanette C. Schloot, Yu Du, Kieren J. Mather, Axel Haupt & Mark L. Hartman. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03018-2>

Abstract

Retatrutide is a novel triple agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1 and glucagon receptors. A 48-week phase 2 obesity study demonstrated weight reductions of 22.8% and 24.2% with retatrutide 8 and 12 mg, respectively. The primary objective of this substudy was to assess mean relative change from baseline in liver fat (LF) at 24 weeks in participants from that study with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and $\geq 10\%$ of LF. Here, in this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, participants ($n = 98$) were randomly assigned to 48 weeks of once-weekly subcutaneous retatrutide (1, 4, 8 or 12 mg dose) or placebo. The mean relative change from baseline in LF at 24 weeks was -42.9% (1 mg), -57.0% (4 mg), -81.4% (8 mg), -82.4% (12 mg) and $+0.3\%$ (placebo) (all $P < 0.001$ versus placebo).

At 24 weeks, normal LF (<5%) was achieved by 27% (1 mg), 52% (4 mg), 79% (8 mg), 86% (12 mg) and 0% (placebo) of participants. LF reductions were significantly related to changes in body weight, abdominal fat and metabolic measures associated with improved insulin sensitivity and lipid metabolism. The Clinical-Trials.gov registration is NCT04881760.

Comentário:

Neste artigo, publicado em junho na Nature Medicine, a comorbilidade associada à obesidade abordada é a agora denominada MASLD - metabolic dysfunction associated steatotic liver disease - que é uma das mais comuns doenças hepáticas crónicas no mundo e cujo aumento da prevalência está associado ao aumento da obesidade. A insulinorresistência nos adipócitos contribui para a desregulação da lipólise, para a excessiva entrega de ácidos gordos ao fígado, para a lipogénesis de novo e para a esteatose hepática que conduz a inflamação que se associa a dano hepatocitário, apoptose e necrose, eventualmente originando fibrose.

Se para muitos de nós o eixo obesidade – doença cardiorrenal está bem presente, não podemos esquecer as complexas interações entre obesidade-coração-rim-fígado. Também existem complexas interações entre a doença hepática e a doença CV.

Até há pouco tempo, nenhum fármaco estava aprovado para a MASH. Recentemente, entre as terapêuticas baseadas nas incretinas, o monoagonista do receptor do GLP-1, o semaglutido, num estudo de fase 3, demonstrou promover perda de peso e melhorias histológicas na MASH. A tirzapatida, um agonista dual GIP/GLP-1 mostrou reduzir a gordura hepática e melhorar os biomarcadores de MASH e também a fibrose em doentes com diabetes tipo 2.

O Retatrutido, que é um tri-agonista, que ativa os receptores GIP, GLP-1 e glucagon, num estudo de fase 2, em pessoas com obesidade e sem diabetes, promoveu perdas ponderais de mais de 24,2% após 48 semanas de tratamento e ainda melhorou o perfil tensional, lipídico e glicémico. Neste artigo, os autores reportam que o retatrutido resultou em substanciais reduções da gordura hepática, peso corporal, tecido adiposo subcutâneo e visceral, associado com melhorias na insulinossensibilidade, lípidos séricos, K-18, pro-C3 e a esteatose hepática resolveu em mais de 85% dos participantes. Estes resultados sugerem que o retatrutido pode ser um tratamento eficaz para a MASLD, mas são necessários mais estudos para determinar se este fármaco consegue reduzir a gravidade da fibrose e reduzir o risco de eventos adversos major hepáticos em pessoas com MASLD.

Parece-nos importante salientar que os novos fármacos para o tratamento da obesidade, tratam a obesidade per se, mas também muitas das comorbilidades associadas, entre as quais a MASLD, para a qual não havia tratamentos aprovados. Oxalá, as novas terapêuticas da obesidade tratem a doença per se e as suas complicações metabólicas, mecânicas e mentais ou impeçam o seu aparecimento. Ainda precisamos de mais estudos nestas áreas, mas os novos fármacos parecem abrir um novo mundo de possibilidades na terapêutica da obesidade e suas comorbilidades.

Society for Endocrinology guidelines for the diagnosis and management of post-bariatric hypoglycaemia

Hazlehurst J, Khoo B, Lobato CB, Ilesanmi I, Abbott S, Chan T, Pillai S, Maslin K, Purkayastha S, McGowan B, Andrews R, Tan TM. Endocr Connect. 2024 May 1;13(5):e230285

Abstract

Post-bariatric hypoglycaemia (PBH) is typically a post-prandial hypoglycaemia occurring about 2–4 h after eating in individuals who have undergone bariatric surgery. PBH develops relatively late after surgery and often after discharge from post-surgical follow-up by bariatric teams, leading to variability in diagnosis and management in non-specialist centres.

Aim:

The overall aim was to improve and standardise clinical practice in the diagnosis and management of PBH. The objectives were: (1) to undertake an up-to-date review of the current literature; (2) to formulate practical and evidence-based guidance regarding the diagnosis and treatment of PBH; (3) to recommend future avenues for research in this condition.

Method:

A scoping review was undertaken after an extensive literature search. A consensus on the guidance and confidence in the recommendations was reached by the steering group authors prior to review by key stakeholders.

Outcome:

We make pragmatic recommendations for the practical diagnosis and management of PBH, including criteria for diagnosis and recognition, as well as recommendations for research areas that should be explored.

Plain English summary

Post-bariatric hypoglycaemia (PBH) is a condition that commonly affects people who have undergone weight loss surgery. In this condition, people develop low blood sugar occurring about 2–4 h after meals, leading to debilitating symptoms such as hunger, sweating, anxiety, palpitations and even blackouts and fainting. PBH is becoming more common as weight loss surgery is being taken up by more people to help with their weight and to help with diabetes. The condition often develops after the patient has been discharged from follow-up after their surgery, which can lead to inconsistent diagnosis and treatment in non-specialist healthcare centres. The lack of clear information and evidence in

the existing scientific literature further contributes to the variation in care. To address this problem, the Society for Endocrinology has created new guidelines to help healthcare professionals accurately diagnose and manage this condition. The guidelines were developed with input from dietitians, surgeons and doctors specialising in weight loss, and hormone specialists.

Comentário:

O artigo “Society for Endocrinology guidelines for the diagnosis and management of post-bariatric hypoglycaemia” apresenta diretrizes para o diagnóstico e controlo da hipoglicemia pós-bariátrica (HPB), com vista a padronizar a prática clínica numa área onde a variabilidade diagnóstica e terapêutica é prevalente.

O artigo destaca a importância da HPB, uma condição que ocorre normalmente de 2 a 4 horas após a ingestão de alimentos e que pode causar sintomas debilitantes, como sudorese, ansiedade e síncope.

As diretrizes apresentadas foram elaboradas a partir de uma revisão minuciosa da literatura existente e de um consenso entre especialistas em endocrinologia, dietética e cirurgia bariátrica. Elas fornecem recomendações práticas para o diagnóstico, incluindo critérios claros e métodos de reconhecimento da HPB, e sugerem áreas de pesquisa futura, refletindo a lacuna de conhecimento na compreensão da patofisiologia e gestão ideal desta condição.

Este artigo destaca a necessidade urgente de diretrizes baseadas em evidência que possam ser amplamente adotadas, melhorando, assim, a qualidade de vida dos doentes e reduzindo as complicações associadas à HPB. Destaca, ainda, a importância da continuidade dos cuidados pós-cirúrgicos e da necessidade de formação e atualização contínua dos profissionais de saúde sobre as complicações metabólicas associadas à cirurgia bariátrica.

Dislipidéias

Maria Margarida Andrade

Patrícia Afonso Mendes

Introdução

O fim do ano de 2023 e o ano de 2024 trazem novamente uma mudança na forma como olhamos para as Dislipidemias e para a prevenção do risco cardiovascular. Numa altura em que a evolução na área é constante, em que ninguém duvida da importância do colesterol LDL (c-LDL) e do seu impacto na fisiopatologia da doença aterosclerótica, o paradigma da prevenção começa a deslocar-se do colesterol não-HDL para a Apolipoproteína B (ApoB). Passamos da Medicina abrangente e dos algoritmos baseados nos fatores de risco tradicionais, para a Medicina personalizada recorrendo a novos biomarcadores, genética e inteligência artificial.

Trazemo-vos os artigos mais recentes que prometem desafiar e questionar o que já tínhamos como certo, abordando temas diversificados na área: desde a prevenção e mudança do paradigma da avaliação do risco cardiovascular, a novidades na implicação dos vários biomarcadores na doença aterosclerótica e na sua gestão, até ao recurso agora à tão em voga inteligência artificial na dislipidemia.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR

Advancements in risk stratification and management strategies in primary cardiovascular prevention Barkas, F., Sener, Y. Z., Golforoush, P. A., Kheirkhah, A., Rodriguez-Sanchez, E, et al. *Atherosclerosis*. 2024 Aug;395:117579. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117579.

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, highlighting the urgent need for advancements in risk assessment and management strategies. Although significant progress has been made recently, identifying and managing apparently healthy individuals at a higher risk of developing atherosclerosis and those with subclinical atherosclerosis still poses significant challenges. Traditional risk assessment tools have limitations in accurately predicting future events and fail to encompass the complexity of the atherosclerosis trajectory. In this review, we describe novel approaches in biomarkers, genetics, advanced imaging techniques, and artificial intelligence that have emerged to address this gap. Moreover, polygenic risk scores and imaging modalities such as coronary artery calcium scoring, and coronary computed tomography angiography offer promising avenues for enhancing primary cardiovascular risk stratification and personalised intervention strategies. On the other hand, interventions aiming against atherosclerosis development or promoting plaque regression have gained attention in primary ASCVD prevention. Therefore, the potential role of drugs like statins, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, omega-3 fatty acids, antihypertensive agents, as well as glucose-lowering and anti-inflammatory drugs are also discussed. Since findings regarding the efficacy of these interventions vary, further research is still required to elucidate their mechanisms of action, optimize treatment regimens, and determine their long-term effects on ASCVD outcomes. In conclusion, advancements in strategies addressing atherosclerosis prevention and plaque regression present promising avenues for enhancing primary ASCVD prevention through personalised approaches tailored to individual risk profiles. Nevertheless, ongoing research efforts are imperative to refine these strategies further and maximise their effectiveness in safeguarding cardiovascular health.

Comentário:

Este artigo discute os avanços recentes na estratificação do risco e nas estratégias de prevenção primária, chamando a atenção para temas ainda controversos como a gestão da aterosclerose imanológica ou para o seguimento dos indivíduos aparentemente saudáveis, mas de alto risco. Trata-se uma breve revisão onde são discutidas novas ferramentas para estratificação do risco como a mudança do paradigma dos biomarcadores usados, a Medicina personalizada pela genética, técnicas de imagem ou mesmo o recurso à inteligência artificial. Aborda ainda de forma sumária as formas de gestão da dislipidemia na prevenção primária como as intervenções do estilo de vida, as terapêuticas farmacológicas e a abordagem personalizada, discutindo os desafios na sua implementação. Chama acima de tudo a atenção para os modelos de predição de risco personalizados, que vão além das ferramentas tradicionais, incorporando fatores adicionais, como biomarcadores genéticos, o recurso à ApoB e Lipoproteína (a) (Lp(a)), a importância de marcadores de inflamação, e variáveis de estilo de vida, para fornecer uma avaliação de risco mais precisa. Integra ainda a informação trazida por tecnologias avançadas de imagem, invasivas ou não, bem como o uso de inteligência artificial (IA) e análise de big data para melhorar a estratificação de risco. Essas tecnologias permitem a análise de grandes volumes de dados clínicos para identificar padrões e prever eventos cardiovasculares com maior precisão.

Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention

Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, et al. Eur Heart J. 2024 Jul 12;45(27):2410-2418. doi: 10.1093/eurheartj/ehae258.

Abstract

Background and aims:

Despite growing evidence that apolipoprotein B (apoB) is the most accurate marker of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk, its adoption in clinical practice has been low. This investigation sought to determine whether low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides are sufficient for routine cardiovascular care.

Methods:

A sample of 293 876 UK Biobank adults (age: 40-73 years, 42% men), free of cardiovascular disease, with a median follow-up for new-onset ASCVD of 11 years was included. Distribution of apoB at pre-specified levels of LDL-C, non-HDL-C, and triglycerides was examined graphically, and 10-year ASCVD event rates were compared for high vs. low apoB. Residuals of apoB were constructed after regressing apoB on LDL-C, non-HDL-C, and log-transformed triglycerides and used as predictors in a proportional hazards regression model for new-onset ASCVD adjusted for standard risk factors, including HDL-C.

Results:

ApoB was highly correlated with LDL-C and non-HDL-C (Pearson's $r = .96$, $P < .001$ for both) but less so with log triglycerides ($r = .42$, $P < .001$). However, apoB ranges necessary to capture 95% of all observations at pre-specified levels of LDL-C, non-HDL-C, or triglycerides were wide, spanning 85.8-108.8 mg/dL when LDL-C 130 mg/dL, 88.3-112.4 mg/dL when non-HDL-C 160 mg/dL, and 67.8-147.4 mg/dL when triglycerides 115 mg/dL. At these levels (± 10 mg/dL), 10-year ASCVD rates for apoB above mean + 1 SD vs. below mean - 1 SD were 7.3 vs. 4.0 for LDL-C, 6.4 vs. 4.6 for non-HDL-C, and 7.0 vs. 4.6 for triglycerides (all $P < .001$). With 19 982 new-onset ASCVD events on follow-up, in the adjusted model, residual apoB remained statistically significant after accounting for LDL-C and HDL-C (hazard ratio 1.06, 95% confidence interval 1.0-1.07), after accounting for non-HDL-C and HDL-C (hazard ratio 1.04, 95% confidence interval 1.03-1.06), and after accounting for triglycerides and HDL-C (hazard ratio 1.13, 95% confidence interval 1.12-1.15). None of the residuals of LDL-C, non-HDL-C, or of log triglycerides remained significant when apoB was included in the model.

Conclusions:

High variability of apoB at individual levels of LDL-C, non-HDL-C, and triglycerides coupled with meaningful differences in 10-year ASCVD rates and significant residual information contained in apoB for prediction of new-onset ASCVD events demonstrate that LDL-C, non-HDL-C, and triglycerides are not adequate proxies for apoB in clinical care.

Comentário:

Este estudo de uma coorte baseado numa grande base de dados do Reino Unido tenta perceber se o colesterol HDL (c-HDL), c-LDL e triglicerídeos (TG) serão bons substitutos para prever o risco cardiovascular em comparação com a medição de ApoB, ainda pouco usada. A título de exemplo o artigo discute algumas discordâncias encontradas, muitas vezes não valorizadas, mas que são clinicamente relevantes na predição do risco:

- Um doente pode ter níveis normais de colesterol não-HDL, mas níveis elevados de ApoB, indicando um número maior de partículas lipoproteicas pequenas e densas, que são mais aterogénicas.
- Quando os níveis de TG são elevados, podendo refletir um aumento das partículas ricas em TG (como VLDL), mesmo quando os níveis de ApoB e colesterol não-HDL estão dentro da faixa normal.

A discordância entre esses marcadores lipídicos pode resultar numa subestimação ou superestimação do risco cardiovascular se apenas um marcador for utilizado para a avaliação do risco.

Os autores sugerem então que, para uma avaliação mais precisa do risco cardiovascular, a medição de ApoB pode ser mais útil do que o colesterol não-HDL e TG isoladamente, especialmente em populações com níveis elevados de TG ou em doentes com síndrome metabólica ou diabetes. Assim, a identificação de discordâncias pode orientar melhor as estratégias de gestão destes doentes, como a escolha de terapêuticas mais adequadas, e o seu ajuste para atingir, não apenas a redução de c-LDL, mas também a redução de ApoB e TG.

LIPOPROTEÍNA (a)

LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, Leucker TM, Blaha MJ. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024 Jan 23;64:135-157. doi: 10.1146/annurev-pharm-tox-031023-100609. Epub 2023 Jul 28.

Abstract

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a molecule bound to apolipoprotein(a) with some similarity to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), which has been found to be a risk factor for cardiovascular disease (CVD). Lp(a) appears to induce inflammation, atherogenesis, and thrombosis. Approximately 20% of the world's population has increased Lp(a) levels, determined predominantly by genetics. Current clinical practices for the management of dyslipidemia are ineffective in lowering Lp(a) levels. Evolving RNA-based therapeutics, such as the antisense oligonucleotide pelacarsen and small interfering RNA olpasiran, have shown promising results in reducing Lp(a) levels. Phase III pivotal cardiovascular outcome trials [Lp(a)HORIZON and OCEAN(a)] are ongoing to evaluate their efficacy in secondary prevention of major cardiovascular events in patients with elevated Lp(a). The future of cardiovascular residual risk reduction may transition to a personalized approach where further lowering of either LDL-C, triglycerides, or Lp(a) is selected after high-intensity statin therapy based on the individual risk profile and preferences of each patient.

Comentário:

A Lp(a) é uma variante da partícula de c-LDL que também apresenta ligação à ApoB. Está codificada no gene LPA, pelo que é determinada geneticamente e a sua biossíntese hepática é independente do metabolismo de outras lipoproteínas. Apesar de controverso e ainda pouco definido, sabemos que os níveis de Lp(a) aumentam em resposta a situações de stress major como infecções graves, queimaduras, síndrome coronária aguda e doenças reumatológicas. Os autores defendem que a Lp(a) deve ser medida uma vez na vida, através do método ELISA, atualmente gold-standard, pois os seus efeitos aterogénicos, trombogénicos e inflamatórios podem alterar as estratégias de prevenção primária e secundária no que diz respeito a eventos cardiovasculares.

Atualmente não existem fármacos aprovados especificamente para a redução dos níveis de Lp(a). Enquanto as estatinas e o ezetimibe não apresentam qualquer efeito, os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina

tipo 9 (iPCSK9) reduzem esta partícula em até 20%. Vários são os ensaios clínicos que estudam fármacos com potencial para reduções significativas de Lp(a) que, se demonstrarem ter benefício cardiovascular vão, certamente e esperançosamente, alterar o paradigma do controlo do risco residual.

Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors

Nicholls SJ. Drugs. 2024 Jun;84(6):637-643. doi: 10.1007/s40265-024-02046-z.
Epub 2024 Jun 8.

Abstract

Increasing evidence has implicated lipoprotein(a) [Lp(a)] in the causality of atherosclerosis and calcific aortic stenosis. This has stimulated immense interest in developing novel approaches to integrating Lp(a) into the setting of cardiovascular prevention. Current guidelines advocate universal measurement of Lp(a) levels, with the potential to influence cardiovascular risk assessment and triage of higher-risk patients to use of more intensive preventive therapies. In parallel, considerable activity has been undertaken to develop novel therapeutics with the potential to achieve selective and substantial reductions in Lp(a) levels. Early studies of antisense oligonucleotides (e.g., mipomersen, pelacarsen), RNA interference (e.g., olpasiran, zertasiran, lepodisiran) and small molecule inhibitors (e.g., muvalaplin) have demonstrated effective Lp(a) lowering and good tolerability. These agents are moving forward in clinical development, in order to determine whether Lp(a) lowering reduces cardiovascular risk. The results of these studies have the potential to transform our approach to the prevention of cardiovascular disease.

Comentário:

Apesar da eficácia da redução dos níveis de c-LDL na prevenção de eventos cardiovasculares, a redução do risco residual é a temática do momento. Por ser um fator aterogénico conhecido, com potência seis vezes superior à do c-LDL, a Lp(a) está associada a aumento do risco de doenças cardio-reno-metabólicas. Indivíduos com doseamento de Lp(a) elevado podem beneficiar de uma modificação de fatores de risco mais agressiva.

O pelacarsen é um oligonucleótido injetável que interrompe a produção hepática de Lp(a) reduzindo o seu doseamento em até 80%, com descrição de apenas efeitos adversos locais. Já o olpasiran, também injetável, permite uma redução superior a 95%. Ambos os fármacos se encontram em ensaios de outcomes cardiovasculares. Novas moléculas como o lepodisiran que permite reduções superiores a 95%, mais duradouras com maior conforto posológico, apresentam-se promissoras. A muvalaplina, por ter formulação oral, pode aumentar a adesão. Tal como observado com os iPSCK9 também a edição genética a nível do gene LPA, ainda em fase pré-clínica, pode permitir a redução significativa dos níveis de Lp(a).

Para já utilizamos o doseamento de Lp(a) como agravante na reclassificação de risco cardiovascular dos nossos doentes mas, a prevenção da doença cardiovascular como a conhecemos atualmente pode mudar nos próximos meses!

COLESTEROL LDL

Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention Ray KK, Gunn LH, Conde LG, Raal FJ, Wright RS, et al. ORION investigators Atherosclerosis. 2024 Apr;391:117472. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117472

Abstract

Background and aims:

Inclisiran, an siRNA therapy, consistently reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with twice-yearly dosing. Potential cardiovascular benefits of implementing inclisiran at a population level, added to statins, were evaluated through simulation.

Methods:

For each participant in the ORION-10 and ORION-11 trials comparing inclisiran with placebo, baseline 10-year cardiovascular risk was estimated using the SMART equation. The time-adjusted LDL-C difference from baseline observed 90-540 days after baseline was assumed to persist and used to estimate potential reduction in 10-year cardiovascular risk. Impact on 500,000 ORION-like individuals was simulated with Monte-Carlo.

Results:

Mean baseline LDL-C and predicted 10-year major vascular risk among patients randomized to inclisiran ($n = 1288$) versus placebo ($n = 1264$) were 2.66 mmol/L versus 2.60 mmol/L and 24.9% versus 24.6%, respectively. Placebo-corrected time-adjusted absolute reduction in LDL-C with inclisiran was -1.32 mmol/L (95% CI -1.37 to -1.26; $p < 0.001$), which predicted a 10-year cardiovascular risk of 18.1% with inclisiran versus 24.7% with placebo (absolute difference [95% CI], -6.99% [-7.33 to -6.66]; $p < 0.001$) NNT 15. Extrapolating to 500,000 inclisiran-treated individuals, the model predicted large population shifts towards lower quintiles of risk with fewer remaining in high-risk categories; 3350 to 471 ($\geq 80\%$ risk), 11,793 to 3332 (60-<80% risk), 52,142 to 22,665 (40-<60% risk), 197,752 to 141,014 (20-<40% risk), and more moving into the lowest risk category (<20%) from 234,963 to 332,518.

Conclusions:

Meaningful gains in population health might be achieved over 10 years by implementing at-scale approaches capable of providing substantial and sustained reductions in LDL-C beyond those achievable with statins.

Comentário:

Analizando os resultados do ORIOM-10 e 11, este artigo explora os potenciais benefícios cardiovasculares de uma terapêutica para controlo do c-LDL a um nível populacional, utilizando a tecnologia de RNA de interferência pequena (siRNA). Esta molécula, conhecida com Inclisiran, e que inibe a produção de proteínas envolvidas na regulação do c-LDL silenciando a expressão de genes específicos, foi administrada semestralmente para controlar os níveis de c-LDL numa amostra de doentes.

O estudo utilizou um modelo de simulação baseado numa população com risco elevado de doenças cardiovasculares. Os dados utilizados no modelo incluíram informações sobre a distribuição de níveis de c-LDL na população, a prevalência de fatores de risco cardiovascular, e os efeitos conhecidos da redução de c-LDL sobre os eventos cardiovasculares.

Esta simulação mostrou uma redução significativa nos níveis de c-LDL alcançada com o uso semestral de siRNA, potencialmente levando a uma diminuição substancial nos eventos cardiovasculares, como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Mostrou ainda que, se a intervenção fosse aplicada em toda a população-alvo, haveria uma redução considerável na incidência de eventos cardiovasculares, o que poderia traduzir-se em melhoria significativa na saúde pública e redução nos custos de cuidados com a saúde. Realçou ainda que a administração semestral, poderia melhorar a adesão ao tratamento e reduzir os custos administrativos associados à gestão da saúde.

É, no entanto, importante destacar que há ainda necessidade de estudos clínicos adicionais para confirmar a segurança e eficácia do siRNA ao longo prazo. Questões como reações adversas e a durabilidade da resposta terapêutica precisam ser cuidadosamente avaliadas. Outro ponto crucial é o custo destas terapêuticas que, muito embora pela administração semestral possa reduzir custos de gestão, o desenvolvimento e produção desta tecnologia podem ser caros, potencialmente limitando a acessibilidade em ambientes de recursos limitados.

An “Inclisiran First” Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Koren MJ, Rodriguez F, East C, Toth PP, Watwe V, et al. J Am Coll Cardiol. 2024 May 21;83(20):1939-1952. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.382. Epub 2024 Apr 7. PMID: 38593947.

Abstract

Background:

Most patients with atherosclerotic cardiovascular disease fail to achieve guideline-directed low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals. Twice-yearly inclisiran lowers LDL-C by <50% when added to statins.

Objectives:

This study evaluated the effectiveness of an «inclisiran first» implementation strategy (adding inclisiran immediately upon failure to reach LDL-C <70 mg/dL despite receiving maximally tolerated statins) vs representative usual care in U.S. patients with atherosclerotic cardiovascular disease.

Methods:

VICTORION-INITIATE, a prospective, pragmatically designed trial, randomized patients 1:1 to inclisiran (284 mg at days 0, 90, and 270) plus usual care (lipid management at treating physician's discretion) vs usual care alone. Primary endpoints were percentage change in LDL-C from baseline and statin discontinuation rates.

Results:

We randomized 450 patients (30.9% women, 12.4% Black, 15.3% Hispanic); mean baseline LDL-C was 97.4 mg/dL. The «inclisiran first» strategy led to significantly greater reductions in LDL-C from baseline to day 330 vs usual care (60.0% vs 7.0%; $P < 0.001$). Statin discontinuation rates with “inclisiran first” (6.0%) were noninferior vs usual care (16.7%). More “inclisiran first” patients achieved LDL-C goals vs usual care (<70 mg/dL: 81.8% vs 22.2%; <55 mg/dL: 71.6% vs 8.9%; $P < 0.001$). Treatment-emergent adverse event (TEAE) and serious TEAE rates compared similarly between treatment strategies (62.8% vs 53.7% and 11.5% vs 13.4%, respectively). Injection-site TEAEs and TEAEs causing treatment withdrawal occurred more commonly with “inclisiran first” than usual care (10.3% vs 0.0% and 2.6% vs 0.0%, respectively).

Conclusions:

An «inclisiran first» implementation strategy led to greater LDL-C lowering compared with usual care without discouraging statin use or raising new safety

concerns. (A Randomized, Multicenter, Open-label Trial Comparing the Effectiveness of an “Inclisiran First” Implementation Strategy to Usual Care on LDL Cholesterol [LDL-C] in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated LDL-C [≥ 70 mg/dL] Despite Receiving Maximally Tolerated Statin Therapy [VICTORION-INITIATE]; NCT04929249).

Comentário:

Na América tal como nos países europeus, apesar de clareza e robustez dos dados que favorecem o controlo agressivo do c-LDL em doentes de alto e muito alto risco, a inércia terapêutica, entre outros fatores, mantém os doentes longe do alvo.

O estudo apresentado consiste no primeiro estudo prospectivo, randomizado que pretendeu avaliar a eficácia e segurança de uma estratégia que utiliza precocemente inclisiran quando se verifica impossibilidade de controlo metabólico com doses máximas de estatina de alta potência. A comparação foi realizada com uma população com características semelhantes a quem foram proporcionados os cuidados habituais que se verificam nos Estados Unidos da América. A randomização foi de 1:1.

Os autores concluíram que a estratégia que associa inclisiran precocemente a uma terapêutica optimizada resulta numa maior e mais rápida redução do doseamento do c-LDL. Verificou-se ainda que nos doentes com cuidados habituais a utilização de terapêutica combinada e/ou a titulação terapêutica não aconteceram na grande maioria dos doentes. Percebemos assim que a carga de lipoproteínas aterogénicas é inadequadamente tratada e que a associação de vários fármacos com mecanismos de ação e posologias complementares ab initio pode resultar num melhor outcome cardiovascular.

Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study

Alonso R, Arroyo-Olivares R, Díaz-Díaz JL, Fuentes-Jiménez F, Arrieta F, et al. Atherosclerosis. 2024 Jun;393:117516. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117516.

Abstract

Aim:

We aimed to describe clinical and genetic characteristics, lipid-lowering treatment and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) outcomes over a long-term follow-up in homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Methods:

SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study) is a long-term study in molecularly diagnosed FH. Data analyzed in HoFH were prospectively obtained from 2004 until 2022. ASCVD events, lipid profile and lipid-lowering treatment were determined.

Results:

Thirty-nine HoFH patients were analyzed. The mean age was 42 ± 20 years and nineteen (49%) were women. Median follow-up was 11 years (IQR 6,18). Median age at genetic diagnosis was 24 years (IQR 8,42). At enrolment, 33% had ASCVD and 18% had aortic valve disease. Patients with new ASCVD events and aortic valve disease at follow-up were six (15%), and one (3%), respectively. Median untreated LDL-C levels were 555 mg/dL (IQ 413,800), and median LDL-C levels at last follow-up was 122 mg/dL (IQR 91,172). Most patients (92%) were on high intensity statins and ezetimibe, 28% with PCSK9i, 26% with lomitapide, and 23% with lipoprotein-apheresis. Fourteen patients (36%) attained an LDL-C level below 100 mg/dL, and 10% attained an LDL-C below 70 mg/dL in secondary prevention. Patients with null/null variants were younger, had higher untreated LDL-C and had the first ASCVD event earlier. Free-event survival is longer in patients with defective variant compared with those patients with at least one null variant ($p=0.02$).

Conclusions:

HoFH is a severe life threatening disease with a high genetic and phenotypic variability. The improvement in lipid-lowering treatment and LDL-C levels have contributed to reduce ASCVD events.

Comentário:

A Hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica é uma doença genética rara e grave em que, maioritariamente por perda de função do receptor do c-LDL existe acumulação destas lipoproteínas na circulação o que favorece o desenvolvimento de aterosclerose precoce. Atualmente já existem várias dezenas de mutações descritas a nível deste receptor pelo que a gravidade do fenótipo depende da função residual.

A comparticipação de fármacos tais como os iPCSK9 ou o lomitapide bem como o evinacumab representam avanços marcantes na esperança média de vida livre de eventos destes doentes. A eficácia dos primeiros dependente da percentagem de receptores funcionantes existe enquanto os últimos fármacos reduzem os níveis de c-LDL independentemente da presença ou não do seu receptor a nível hepático.

Da análise da base de dados espanhola os autores destacam que existe uma elevada prevalência de doença cardiovascular nesta população; que os indivíduos que apresentam pelo menos um alelo com mutação null que condiciona fenótipo grave têm pior prognóstico durante o follow-up; e que uma melhoria no controlo metabólico com disponibilidade de novos fármacos, no que diz respeito ao atingimento do alvo de c-LDL, melhora prognóstico e reduz o número de eventos cardiovasculares.

TRIGLICÉRIDOS

Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality.

Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Eur Heart J. 2023 Apr 21;44(16):1432-1445. doi: 10.1093/eurheartj/ehac822.

Abstract

Aims:

Cholesterol carried in triglyceride-rich lipoproteins, also called remnant cholesterol, is being increasingly acknowledged as an important causal risk factor for atherosclerosis. Elevated remnant cholesterol, marked by elevated plasma triglycerides, is associated causally with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease. The association with cause-specific mortality is, however, unclear. The aim of this study was to test the hypothesis that elevated remnant cholesterol and plasma triglycerides are associated with increased mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes.

Methods and results:

Using a contemporary population-based cohort, 87 192 individuals from the Copenhagen General Population Study aged 20-69 years at baseline in 2003-2015 were included. During up to 13 years of follow-up, 687 individuals died from cardiovascular disease, 1594 from cancer, and 856 from other causes, according to the National Danish Causes of Death Registry. In individuals with remnant cholesterol ≥ 1.0 mmol/L (≥ 39 mg/dL; 22% of the population) compared with those with levels < 0.5 mmol/L (< 19 mg/dL), multivariable-adjusted mortality hazard ratios were 2.2 (95% confidence interval 1.3-3.5) for cardiovascular disease, 1.0 (0.7-1.3) for cancer, and 2.1 (1.4-3.3) for other causes. Exploratory analysis of the cause of death subcategories showed corresponding hazard ratios of 4.4 (1.6-11) for ischemic heart disease, 8.4 (2.0-34) for infectious diseases, and 9.1 (1.9-43) for endocrinological diseases. Results for plasma triglycerides > 2 vs. < 1 mmol/L (> 177 vs. < 89 mg/dL) were similar.

Conclusion:

Remnant cholesterol of ≥ 1 mmol/L (39 mg/dL), present in 22% of the population, and plasma triglycerides of ≥ 2 mmol/L (177 mg/dL), present in 28% of the population, were associated with two-fold mortality from cardiovascular and other causes, but not from cancer. This novel finding should be confirmed in other cohorts.

Comentário:

Apesar de já termos provas científicas prévias da existência de uma associação entre níveis elevados de TG e remanescentes de colesterol e a doença arterial periférica, doença isquémica cardíaca e cerebral, não tínhamos dados acerca do seu efeito na mortalidade.

A análise de coorte feita pelos autores do estudo permitiu concluir que níveis elevados de remanescentes de colesterol encontrados em 22 a 28% da população causa aumento até duas vezes na mortalidade por doenças cardiovasculares e outras causas. Tal facto é facilmente justificado pela aterogenicidade das partículas em questão, capazes de, tal como o c-LDL de chegar à camada íntima das artérias. A associação entre a inflamação e hipertrigliceridémia carece de mais investigação. Não se verificou, apesar de tudo efeito a nível da incidência de cancro ao contrário do que acontece com a relação em U do c-LDL e da ApoB.

Fármacos que atuem especificamente nestas partículas estão a ser avaliados em ensaios clínicos randomizados de grandes dimensões tais como o REDUCE-IT que avalia a redução dos eventos cardiovasculares com a utilização de eicosapente de etilo.

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Explainable artificial intelligence for LDL cholesterol prediction and classification

Sezer S, Oter A, Ersoz B, Topcuoglu C, İbrahim Bulbul H, et al. Clin Biochem. 2024 Aug;130:110791. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110791.

Abstract

Introduction:

Monitoring LDL-C levels is essential in clinical practice because there is a direct relation between low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and atherosclerotic heart disease risk. Therefore, measurement or estimate of LDL-C is critical. The present study aims to evaluate Artificial Intelligence (AI) and Explainable AI (XAI) methodologies in predicting LDL-C levels while emphasizing the interpretability of these predictions.

Materials and methods:

We retrospectively reviewed data from the Laboratory Information System (LIS) of Ankara Etilk City Hospital (AECH). We included 60.217 patients with standard lipid profiles (total cholesterol [TC], high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides) paired with same-day direct LDL-C results. AI methodologies, such as Gradient Boosting (GB), Random Forests (RF), Support Vector Machines (SVM), and Decision Trees (DT), were used to predict LDL-C and compared directly measured and calculated LDL-C with formulas. XAI techniques such as Shapley additive annotation (SHAP) and locally interpretable model-agnostic explanation (LIME) were used to interpret AI models and improve their explainability.

Results:

Predicted LDL-C values using AI, especially RF or GB, showed a stronger correlation with direct measurement LDL-C values than calculated LDL-C values with formulas. TC was shown to be the most influential factor in LDL-C prediction using SHAP and LIME. The agreement between the treatment groups based on NCEP ATP III guidelines according to measured LDL-C and the LDL-C groups obtained with AI was higher than that obtained with formulas.

Conclusions:

It can be concluded that AI is not only a reliable method but also an explainable method for LDL-C estimation and classification.

Comentário:

Com este artigo, os autores abordam o uso de IA explicável na previsão e classificação dos níveis de c-LDL. A IA explicável é uma abordagem que permite que os modelos de aprendizagem de máquina sejam interpretáveis e compreensíveis para os seres humanos, facilitando a transparência e a confiança nos resultados. O objetivo foi desenvolver modelos que não apenas fossem precisos, mas também compreendidos e interpretados pelos profissionais de saúde.

Os autores tentaram com a IA, prever os níveis de c-LDL com base em dados clínicos, como idade, índice de massa corporal, pressão arterial e outros marcadores bioquímicos.

Os modelos mostraram-se altamente precisos na previsão dos níveis de c-LDL e na classificação dos doentes em diferentes categorias de risco. Além disso, a capacidade de explicar as previsões aumentou a confiança dos profissionais de saúde nos modelos. No entanto a sua precisão dependeu da qualidade dos dados introduzidos. Outra grande limitação dos modelos de IA são que muito embora estes possam ser treinados para prever os níveis de c-LDL numa população específica, a generalização para diferentes populações ou ambientes clínicos pode ser um desafio.

Ficamos à espera da evolução da tecnologia em prol da melhor gestão do doente, poupando tempo e recursos financeiros. Talvez o futuro não esteja assim tão distante!

Improving the Detection of Potential Cases of Familial Hypercholesterolemia: Could Machine Learning Be Part of the Solution?

Stevens CAT, Vallejo-Vaz AJ, Chora JR, Barkas F, Brandts J, M, et al. J Am Heart Assoc. 2024 Jun 18;13(12):e034434. doi: 10.1161/JAHA.123.034434.

Abstract

Background:

Familial hypercholesterolemia (FH), while highly prevalent, is a significantly underdiagnosed monogenic disorder. Improved detection could reduce the large number of cardiovascular events attributable to poor case finding. We aimed to assess whether machine learning algorithms outperform clinical diagnostic criteria (signs, history, and biomarkers) and the recommended screening criteria in the United Kingdom in identifying individuals with FH-causing variants, presenting a scalable screening criteria for general populations.

Methods and results:

Analysis included UK Biobank participants with whole exome sequencing, classifying them as having FH when (likely) pathogenic variants were detected in their LDLR, APOB, or PCSK9 genes. Data were stratified into 3 data sets for (1) feature importance analysis; (2) deriving state-of-the-art statistical and machine learning models; (3) evaluating models' predictive performance against clinical diagnostic and screening criteria: Dutch Lipid Clinic Network, Simon Broome, Make Early Diagnosis to Prevent Early Death, and Familial Case Ascertainment Tool. One thousand and three of 454 710 participants were classified as having FH. A Stacking Ensemble model yielded the best predictive performance (sensitivity, 74.93%; precision, 0.61%; accuracy, 72.80%, area under the receiver operating characteristic curve, 79.12%) and outperformed clinical diagnostic criteria and the recommended screening criteria in identifying FH variant carriers within the validation data set (figures for Familial Case Ascertainment Tool, the best baseline model, were 69.55%, 0.44%, 65.43%, and 71.12%, respectively). Our model decreased the number needed to screen compared with the Familial Case Ascertainment Tool (164 versus 227).

Conclusions:

Our machine learning-derived model provides a higher pretest probability of identifying individuals with a molecular diagnosis of FH compared with current approaches. This provides a promising, cost-effective scalable tool

for implementation into electronic health records to prioritize potential FH cases for genetic confirmation.

Comentário:

Aqui mais um artigo inovador, este aplicando a IA no diagnóstico de HF, uma doença francamente subdiagnosticada. Atendendo aos custos inerentes ao estudo genético e a dificuldade ao seu acesso, o uso de uma ferramenta simples que permitisse uma triagem rápida e precisa, poderia ser de marcado valor na prática clínica.

A deteção de HF depende atualmente de critérios clínicos e familiares (como os critérios de Dutch Lipid Clinic Network), que têm limitações em termos de sensibilidade e especificidade. A triagem genética é considerada o gold standard, mas é cara e não amplamente acessível. Os autores abordaram diferentes algoritmos de “machine learning”, como árvores de decisão, redes neurais artificiais e máquinas de vetor de suporte, podendo ser aplicados a grandes conjuntos de dados para identificar padrões complexos que indicam a presença de HF.

Esses estudos mostraram que os modelos de machine learning foram capazes de identificar casos potenciais de HF com maior precisão do que os métodos tradicionais. No entanto, mais uma vez, para maximizar os benefícios desta tecnologia, é essencial garantir a qualidade dos dados, a validação rigorosa dos modelos e abordar preocupações éticas e de privacidade.

Diabetes

Ruben Reis, Anabela Raimundo

Introdução

Mais uma vez, este ano, trouxe-nos muita ciência e de qualidade na área da diabetes, tornando a escolha dos artigos mais relevantes do ano, muito difícil.

Tentámos que a seleção fosse diversificada, com impacto na prática clínica diária ou que trouxessem respostas a questões relevantes do nosso dia a dia.

Acrescentámos a este grupo, um documento científico da American Heart Association que faz um ponto da situação sobre as bases científicas e o manejo clínico da síndrome cardio-reno-metabólica. E que, ao elencar as lacunas no conhecimento nesta área, abre perspetivas para o futuro. Não nos podemos esquecer que com a epidemia de obesidade que afeta o planeta, prevê-se a curto prazo, que esta síndrome faça parte do nosso dia a dia, com muito maior frequência. Aprofundar conhecimentos nesta área é fundamental, assim como pensar o futuro do seu diagnóstico e tratamento.

A restante escolha recaiu sobre:

O sono e o impacto que este tem no desenvolvimento da diabetes. As perturbações do sono têm um efeito deletério significativo na saúde, mas são sub-diagnosticadas e muitas vezes, pouco valorizadas, não só pelos doentes, mas principalmente pelos médicos.

A cirurgia metabólica, que apesar da sua baixa implementação, continua a provar os benefícios metabólicos e cardiológicos, que se mantém no longo prazo. Este artigo, que é acompanhado de dois editoriais, vem-nos alertar que apesar do aparecimento de novos fármacos com efeito na obesidade, a cirurgia continua a ser uma opção válida e com provas dadas, que é subutilizada.

A sua eficácia e benefícios vão muito para além do tratamento da obesidade mórbida. Pois este mantém-se mesmo em classes de obesidade mais baixas, com a remissão da dismetabolia e melhoria prognóstica.

A terapêutica da diabetes no internamento, recomendada em todas as guidelines, baseia-se no medo de efeitos secundários ou complicações dos fármacos de ambulatório habitualmente utilizados. O artigo aqui apresentado, aponta para uma via completamente diferente, de manutenção da terapêutica domicili-

liária, neste caso dos iSGLT2, com resultados francamente favoráveis na mortalidade intra-hospitalar e duração dos internamentos.

O Score de cálcio coronário (CAC) e a pré-diabetes, dois hot topics da atualidade. Neste artigo, o CAC permite identificar doentes com dismetabolia, com risco cardiovascular mais elevado, e que provavelmente necessitam de um controlo de fatores de risco mais apertado e de uma intervenção mais agressiva em termos de estilo de vida.

E um dos artigos do ano, o estudo FLOW, que seguramente terá grande impacto na nossa prática, com o semaglutido a provar que para além de controlar a glicemia, o peso, e reduzir o risco cardiovascular de doença isquémica e de insuficiência cardíaca, melhorou o risco de doença renal crónica, com uma redução de 24% da diminuição sustentada de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular. E isto com um mecanismo provavelmente complementar dos iSGLT2 e da finerenona, que está ainda por esclarecer.

#O NAFLD é uma das doenças mais frequentes nos doentes com DM2 e obesidade, contudo, apenas a pioglitazona e os aGLP1 mostraram benefício na histologia hepática. A NAFLD também está associada a um aumento de risco CV independentemente da DM2. Não se observou diminuição da mortalidade neste subgrupo de doentes com a utilização de iSGLT-2 e aGLP1.

A utilização da tecnologia na diabetes não só para os nossos doentes em ambulatório mas também considerar a possibilidade de utilizar os CGM em internamento (segundo o estudo apresentado, também apresentam alta precisão) – melhorando o controlo glicémico (diminuindo a morbimortalidade) facilitando a monitorização glicémica.

#A terapêutica da diabetes tipo 2 pode conferir uma grande parte da carga de doente das pessoas com diabetes. Geralmente é composta por múltiplos fármacos e tomas, incluindo terapêutica injectável, muitas vezes de toma diária. A insulina icodex é uma insulina semanal, ainda não comercializada, que pela sua posologia poderá facilitar a terapêutica das pessoas com diabetes tipo 2 e aumentar a adesão terapêutica. Este artigo apresenta um estudo comparativo da insulina icodex com a insulina glargina U-100 na diabetes tipo 2 em doentes sem terapêutica prévia com insulina.

Actividade física é um termo lato que inclui todo o movimento que contribua para o gasto energético. A sua realização de forma consistente e regular é muito importante na promoção da saúde e fundamental no tratamento da diabetes. O artigo seleccionado descreve um estudo realizado para avaliar a intervenção da actividade física na relação entre declínio cognitivo em e diabetes, destacando o seu poder na modificação da história natural das doenças.

A utilização de grandes bancos de dado permite o isolamento de dados em coortes também de grande dimensão. O estudo apresentado isola o excesso de peso e obesidade e Diabetes com fatores de risco CV independentes e cumulativos, e que os marcadores como a espessura da íntima, FEj e rigidez arterial são biomarcadores que avaliam melhor a progressão para doença CV estabelecida do que nos doentes com Diabetes.

A difusão da tecnologia pelos doentes com DM1 e as mais valias que trouxe no controlo metabólico ao longo dos últimos anos. Este artigo faz-nos ter esperança nos benefícios que os sistemas híbridos poderão trazer nos próximos anos nas pessoas com DM1

1. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association

Chiadi E. Ndumele, MD, PhD, FAHA, Chair, Ian J. Neeland, MD, FAHA, Katherine R. Tuttle, MD, Sheryl L. Chow, PharmD, FAHA, Vice Chair, Roy O. Mathew, MD, Sadiya S. Khan, MD, MSc, FAHA, Josef Coresh, MD, PhD, Carissa M. Baker-Smith, MD, MPH, FAHA, Mercedes R. Carnethon, PhD, FAHA, Jean-Pierre Després, PhD, FAHA, Jennifer E. Ho, MD, FAHA, Joshua J. Joseph, MD, MPH, FAHA, Walter N. Kerner, MD, Amit Khera, MD, MSc, FAHA, Mikhail N. Kosiborod, MD, Carolyn L. Lekavich, PhD, Eldrin F. Lewis, MD, MPH, FAHA, Kevin B. Lo, MD, Bige Ozkan, MD, ScM, Latha P. Palaniappan, MD, MS, FAHA, Sonali S. Patel, MD, PhD, Michael J. Pencina, PhD, Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA, Laurence S. Sperling, MD, FAHA, Salim S. Virani, MD, PhD, FAHA, Jackson T. Wright, MD, PhD, Radhika Rajgopal Singh, PhD, FAHA, Mitchell S.V. Elkind, MD, MS, FAHA, and Janani Rangaswami, MD, FAHA, Vice Chair on behalf of the American Heart Association

Circulation

Volume 148, Number 20 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>

Abstract

A growing appreciation of the pathophysiological interrelatedness of metabolic risk factors such as obesity and diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease has led to the conceptualization of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. The confluence of metabolic risk factors and chronic kidney disease within cardiovascular-kidney-metabolic syndrome is strongly linked to risk for adverse cardiovascular and kidney outcomes. In addition, there are unique management considerations for individuals with established cardiovascular disease and coexisting metabolic risk factors, chronic kidney disease, or both. An extensive body of literature supports our scientific understanding of, and approach to, prevention and management for individuals with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. However, there are critical gaps in knowledge related to cardiovascular-kidney-metabolic syndrome in terms of mechanisms of disease development, heterogeneity within clinical phenotypes, interplay between social determinants of health and biological risk factors, and accurate assessments of disease incidence in the context of competing risks. There are also key limitations in the data supporting the clinical care for cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, particularly in terms of early-life prevention, screening for risk factors, interdisciplinary care models, optimal strategies for supporting lifestyle modification and weight loss, targeting of emerging cardio-protective and kidney-protective therapies, management of patients with both

cardiovascular disease and chronic kidney disease, and the impact of systematically assessing and addressing social determinants of health. This scientific statement uses a crosswalk of major guidelines, in addition to a review of the scientific literature, to summarize the evidence and fundamental gaps related to the science, screening, prevention, and management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome.

Poor cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) health is a major determinant of premature morbidity and mortality. Consequently, developing comprehensive strategies to augment CKM health across the life course is a key clinical and public health priority. There is a growing understanding of the science underlying the complex interplay among metabolic risk factors, chronic kidney disease (CKD), and the cardiovascular system. Accordingly, there has been an expansion of therapeutic approaches to prevent or mitigate metabolic risk factors, to delay kidney disease progression, and to reduce associated cardiovascular risk. The increasing number of agents with beneficial metabolic effects, kidney effects, or both that additionally improve cardiovascular disease (CVD) outcomes offers promise for the future of CKM care.

However, several fundamental gaps remain in our scientific insight into the mechanistic underpinnings of CKM health. There are also major gaps, as well as some conflicts, in current clinical guidelines with respect to the approach to screening, prevention, and management of the patient with CKM syndrome. Using a review of the literature and crosswalk of major guidelines, this scientific statement describes the current evidence and gaps in our knowledge in terms of the science, screening, and clinical care of CKM syndrome. The scientific statement concludes with charting a path forward for science and clinical care in relation to CKM health.

Comentário

A síndrome Cardio-Reno-Metabólica (CRM) tem vindo a ser conceptualizada ao longo dos últimos anos, e decorre do reconhecimento da interligação entre diferentes fatores de risco e patologias, que partilham mecanismos fisiopatológicos, que se potenciam e condicionam pior prognóstico. Neste documento da American Heart Association um conjunto de peritos sistematiza conceitos, nomeadamente definição, mecanismos fisiopatológicos, prevenção, diagnóstico, complicações, terapêutica e prognóstico e elenca lacunas no conhecimento e áreas de investigação futura. Aborda ainda e tenta harmonizar, as recomendações das diferentes áreas envolvidas.

A síndrome CRM é uma doença sistémica caracterizada por interações fisiopatológicas entre fatores de risco metabólicos, doença renal crónica (DRC) e o aparelho cardiovascular, levando a disfunção de múltiplos órgãos e a uma elevada incidência de eventos cardiovasculares. A síndrome CRM inclui tanto

indivíduos em risco de doença cardiovascular (DCV) devido à presença de fatores de risco metabólicos, DRC, ou ambos, como indivíduos com DCV existente que está potencialmente relacionada ou complica fatores de risco metabólicos ou DRC. O aumento da incidência da síndrome CRM e seus eventos adversos é ainda, influenciado por estilos de vida pouco saudáveis, políticas de saúde, meio ambiente, condições socio-económicas e a presença de doença mental.

O fator mais comum etiológico da síndrome CRM é o tecido adiposo em excesso e/ou disfuncionante, que segregá metabolitos pró-inflamatórios e pro-oxidantes que lesam as artérias, o rim e o coração. A inflamação reduz a sensibilidade à insulina, o que diminui a tolerância à glicose. E o desenvolvimento de disfunção metabólica associada à doença hepática esteatósica amplifica ainda mais a inflamação sistémica e a resistência à insulina. Todos estes mediadores pró-oxidantes e pró-inflamatórios exacerbam processos fisiopatológicos envolvidos na aterosclerose e lesão miocárdica, na glomerulosclerose, na inflamação tubular renal e fibrose renal, e no desenvolvimento de fatores de risco metabólicos. Além dos efeitos sistêmicos do tecido adiposo, a gordura ectópica pode ser uma fonte local de mediadores e pode produzir lesão por compressão, especialmente quando depositada no pericárdio, promovendo arritmogénesis, disfunção miocárdica e aterosclerose coronária, e intra e peri-renal, contribuindo para hipertensão e variabilidade anormal da pressão arterial. A hipertensão e a dislipidemia por sua vez também têm inúmeras consequências fisiopatológicas, incluindo disfunção endotelial, aterogénesis, trombose, lesão miocárdica, fibrose e remodeling cardíaco.

Em conclusão os mecanismos de lesão vascular, cardíaca e renal associados a esses processos podem ser classificados como hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e fibróticos, são bidireccionais entre os diferentes órgãos e vão muito para além da soma das partes, tendo consequências muito deletérias para a saúde.

Este é um documento extenso, que sumariza de forma sistemática esta área, que se encontra em franca expansão, e que mais do que isso, identifica lacunas no conhecimento e aponta caminhos para a investigação.

Tentei aqui de forma sumária (muito sumária), levantar o véu sobre este tema e aguçar a curiosidade de todos os que tratam estes doentes, pois seguramente que este será um artigo basilar, que convido todos a ler.

2. Habitual Short Sleep Duration, Diet, and Development of Type 2 Diabetes in Adults

Diana Aline Nôga, PhD¹; Elisa de Mello e Souza Meth, BSc¹; André Pekkola Pa-checo, MD¹; et alXiao Tan, PhD^{2,3}; Jonathan Cedernaes, MD, PhD^{4,5}; Lieve Thec-la van Egmond, PhD^{1,6}; Pei Xue, MD, PhD¹; Christian Benedict, PhD¹

JAMA Netw Open. 2024;7(3):e241147. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.1147

Abstract

Importance Understanding the interplay between sleep duration, dietary habits, and the risk of developing type 2 diabetes (T2D) is crucial for public health and diabetes prevention strategies.

Objective To investigate the associations of type of diet and duration of sleep with the development of T2D.

Design, Setting, and Participants Data derived from the UK Biobank baseline investigation (2006-2010) were analyzed for this cohort study between May 1 and September 30, 2023. The association between sleep duration and healthy dietary patterns with the risk of T2D was investigated during a median (IQR) follow-up of 12.5 (11.8-13.2) years (end of follow-up, September 30, 2021).

Exposure For the analysis, 247 867 participants were categorized into 4 sleep duration groups: normal (7-8 hours per day), mild short (6 hours per day), moderate short (5 hours per day), and extreme short (3-4 hours per day). Their dietary habits were evaluated based on population-specific consumption of red meat, processed meat, fruits, vegetables, and fish, resulting in a healthy diet score ranging from 0 (unhealthiest) to 5 (healthiest).

Main Outcomes and Measures Cox proportional hazards regression analysis was used to calculate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for the development of T2D across various sleep duration groups and healthy diet scores.

Results The cohort comprised 247 867 participants with a mean [SD] age of 55.9 [8.1] years, of whom 52.3% were female. During the follow-up, 3.2% of participants were diagnosed with T2D based on hospital registry data. Cox regression analysis, adjusted for confounding variables, indicated a significant increase in the risk of T2D among participants with 5 hours or less of daily sleep. Individuals sleeping 5 hours per day exhibited a 1.16 adjusted HR (95% CI, 1.05-1.28), and individuals sleeping 3 to 4 hours per day exhibited a 1.41 adjusted HR (95% CI, 1.19-1.68) compared with individuals with normal sleep

duration. Furthermore, individuals with the healthiest dietary patterns had a reduced risk of T2D (HR, 0.75 [95% CI, 0.63-0.88]). The association between short sleep duration and increased risk of T2D persisted even for individuals following a healthy diet, but there was no multiplicative interaction between sleep duration and healthy diet score.

Conclusions and Relevance In this cohort study involving UK residents, habitual short sleep duration was associated with increased risk of developing T2D. This association persisted even among participants who maintained a healthy diet. To validate these findings, further longitudinal studies are needed, incorporating repeated measures of sleep (including objective assessments) and dietary habits.

Comentário

Neste estudo de cohort, britânico que utilizou os dados do UK Biobank de quase 250 000 pessoas, com um seguimento superior a 10 anos, foram avaliados os hábitos de sono, a dieta e o risco de desenvolver diabetes.

Já foi demonstrado em vários estudos, que a duração de sono inferior a 7h incrementa significativamente o risco de desenvolver diabetes, e que em doentes que dormem menos de 4h, este risco pode chegar a 40%.

É razoavelmente intuitivo, que pessoas que dormem menos, têm em geral dietas menos saudáveis, sendo por isso incerto se uma dieta mais saudável poderia contrapor o risco que a carência de sono condiciona. Em laboratório, vários têm sido os mecanismos fisiopatológicos implicados nesta relação entre sono e diabetes, nomeadamente a diminuição da sensibilidade à insulina, a perturbação do metabolismo energético do músculo esquelético, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e a alteração da composição da microbiota intestinal.

Mas este estudo, ao contrário do que se acreditava, vem demonstrar que uma dieta saudável é insuficiente para contrapor o risco elevado, que o sono insuficiente condiciona.

De referir, que as causas de uma duração do sono reduzida, não são exploradas neste estudo, mas a duração e qualidade do sono estão frequentemente relacionadas com síndrome de apneia do sono, que se calcula que afete 1000 milhões de pessoas no planeta, sendo que 80% destas, desconhece que sofre desta patologia. Será que estes números estarão a contribuir de forma significativa para o incremento dos números da diabetes a que temos assistido nos últimos anos? E qual o papel da obesidade, como fator etiopatogénico destas duas patologias?

O que é cada vez mais claro, é que o sono tem de ser considerado uma das vertentes fundamentais da promoção de um estilo de vida saudável.

Perguntar sobre a duração e qualidade do sono deve fazer parte da rotina das nossas consultas, devendo ser promovida a sua duração e qualidade.

3. Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes

Anita P. Courcoulas, MD¹; Mary Elizabeth Patti, MD²; Bo Hu, PhD³; et al David E. Arterburn, MD⁴; Donald C. Simonson, MD, ScD⁵; William F. Gourash, PhD¹; John M. Jakicic, PhD⁶; Ashley H. Vernon, MD⁷; Gerald J. Beck, PhD³; Philip R. Schauer, MD⁸; Sangeeta R. Kashyap, MD⁹; Ali Aminian, MD¹⁰; David E. Cummings, MD¹¹; John P. Kirwan, PhD¹²

JAMA. 2024;331(8):654-664. doi:10.1001/jama.2024.0318

Abstract

Importance Randomized clinical trials of bariatric surgery have been limited in size, type of surgical procedure, and follow-up duration.

Objective To determine long-term glycemic control and safety of bariatric surgery compared with medical/lifestyle management of type 2 diabetes.

Design, Setting, and Participants ARMMS-T2D (Alliance of Randomized Trials of Medicine vs Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes) is a pooled analysis from 4 US single-center randomized trials conducted between May 2007 and August 2013, with observational follow-up through July 2022.

Intervention Participants were originally randomized to undergo either medical/lifestyle management or 1 of the following 3 bariatric surgical procedures: Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, or adjustable gastric banding.

Main Outcome and Measures The primary outcome was change in hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) from baseline to 7 years for all participants. Data are reported for up to 12 years.

Results

A total of 262 of 305 eligible participants (86%) enrolled in long-term follow-up for this pooled analysis. The mean (SD) age of participants was 49.9 (8.3) years, mean (SD) body mass index was 36.4 (3.5), 68.3% were women, 31% were Black, and 67.2% were White. During follow-up, 25% of participants randomized to undergo medical/lifestyle management underwent bariatric surgery. The median follow-up was 11 years. At 7 years, HbA_{1c} decreased by 0.2% (95% CI, -0.5% to 0.2%), from a baseline of 8.2%, in the medical/lifestyle group and by 1.6% (95% CI, -1.8% to -1.3%), from a baseline of 8.7%, in the bariatric surgery group. The between-group difference was -1.4% (95% CI, -1.8% to -1.0%; $P < .001$) at 7 years and -1.1% (95% CI, -1.7% to -0.5%; $P = .002$) at 12 years. Fewer antidiabetes medications were used in the bariatric surgery

group. Diabetes remission was greater after bariatric surgery (6.2% in the medical/lifestyle group vs 18.2% in the bariatric surgery group; $P = .02$) at 7 years and at 12 years (0.0% in the medical/lifestyle group vs 12.7% in the bariatric surgery group; $P < .001$). There were 4 deaths (2.2%), 2 in each group, and no differences in major cardiovascular adverse events. Anemia, fractures, and gastrointestinal adverse events were more common after bariatric surgery.

Conclusion and Relevance After 7 to 12 years of follow-up, individuals originally randomized to undergo bariatric surgery compared with medical/lifestyle intervention had superior glycemic control with less diabetes medication use and higher rates of diabetes remission.

Comentário

O debate sobre a eficácia da cirurgia metabólica vs terapêutica médica para a diabetes mellitus tipo 2, iniciou-se há mais de 3 décadas com o artigo de Pories et al, "Is Type II Diabetes Mellitus (NIDDM) A Surgical Disease?"

Neste artigo os dados eram claros, a cirurgia permitia um controlo excelente da diabetes. Desde então múltiplos estudos, muitos deles prospectivos, têm demonstrado a superioridade da cirurgia em relação à terapêutica médica, em doentes obesos com diabetes. Com redução da mortalidade por todas as causas, demonstrando ser custo eficaz em múltiplos estudos. Estes resultados, levaram à publicação, em 2017, de um documento de consenso, que envolveu peritos e múltiplas sociedades médicas, cirúrgicas e médicas. Neste documento é recomendada como opção terapêutica a cirurgia para doentes com diabetes e obesidade classe 3 ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) e também para doentes com obesidade classe 2 ($IMC 35.0\text{--}39.9\text{kg/m}^2$), com controlo inadequado da sua diabetes apesar da otimização da terapêutica médica. E que podia ser considerada, em doentes com mau controlo glicémico e obesidade classe 1 ($IMC 30.0\text{--}34.9\text{kg/m}^2$). Já em 2022 foi publicada uma atualização das recomendações com uma diminuição dos cutoffs para a cirurgia metabólica, especialmente em doentes de ascendência asiática, que passou a ser recomendada em doentes com obesidade classe 1.

Neste estudo, do JAMA, é feito a avaliação mais longa de doentes submetidos a cirurgia bariátrica, alguma vez publicado, num seguimento que chega aos 12 anos. E o que foi demonstrado foi que os benefícios no braço da cirurgia, apesar de se irem tornando menores, se mantinham, com 12,7% dos doentes no braço da cirurgia a manter a remissão da diabetes, contra 0% no braço da terapêutica médica.

Outro dos dados interessante deste estudo, foi mostrar a equivalência de resultados entre as duas técnicas cirúrgicas mais utilizadas, o sleeve gástrico e o bypass gástrico em Y de Roux. Ao longo dos anos, esta tem sido uma das

grandes dúvidas no campo da cirurgia metabólica, acreditando-se que o bypass era mais eficaz. No entanto, com este seguimento prolongado, os dados são tranquilizadores, e dado o sleeve ser tecnicamente mais fácil e com menos complicações, pode tornar-se ser a técnica cirúrgica mais utilizada, sem receio de ser menos eficaz.

Um dos pontos fracos deste estudo, é que há 12 anos os aGLP1 não estavam disponíveis de forma tão generalizada, não sendo possível comparar os resultados destes com a cirurgia, será necessário uma estudo específico head to head, para clarificar este tema. O que é óbvio, é que a longo prazo, mesmo com reganhos de peso, a cirurgia continua a demonstrar benefícios, algo que os aGLP1 ainda não demonstraram, dada o seu tempo de utilização mais reduzido.

Em conclusão, a cirurgia, uma arma terapêutica eficaz, continua a ser subutilizada a nível global, e a sua maior disseminação traria benefícios claros, especialmente em doentes de mais difícil controlo. Uma nota final, que é comum aos aGLP1, a sua utilização mais precoce, permite uma remissão mais eficaz e duradoura da diabetes.

4. Association of Continued Use of SGLT2 Inhibitors From the Ambulatory to Inpatient Setting With Hospital Outcomes in Patients With Diabetes: A Nationwide Cohort Study.

Diabetes Care 2024;47(6):933–940. <https://doi.org/10.2337/dc23-1129>. Lakshmi G Singh ^{1,2}, Spyridon Ntelis ^{1,3}, Tariq Siddiqui ^{1,4}, Stephen L Seliger ^{5,6}, John D Sorkin ^{7,8}, Elias K Spanakis ^{1,4}

Abstract

Objective: Limited data are available on the continuation of outpatient sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) during hospitalization. The objective was to evaluate associations of SGLT2i continuation in the inpatient setting with hospital outcomes.

Research design and methods:

This nationwide cohort study used Veterans Affairs health care system data of acute care hospitalizations between 1 April 2013 and 31 August 2021. A total of 36,505 admissions of patients with diabetes with an outpatient prescription for an SGLT2i prior to hospitalization were included. The exposure was defined as SGLT2i continuation during hospitalization. Admissions where SGLT2i was continued were compared with admissions where it was discontinued. The primary outcome was in-hospital mortality. Secondary outcomes were acute kidney injury (AKI) and length of stay (LOS). Negative binomial propensity score-weighted and zero-truncated analyses were used to compare outcomes and adjusted for multiple covariates, including demographics and comorbidities.

Results:

Mean (SE) age was 67.2 (0.1) and 67.5 (0.1) years ($P = 0.03$), 97.0% and 96.6% were male ($P = 0.1$), 71.3% and 72.1% were White, and 20.8% and 20.5% were Black ($P = 0.52$) for the SGLT2i continued and discontinued groups, respectively. After adjustment for covariates (age, sex, race, BMI, Elixhauser comorbidity index, procedures/surgeries, and insulin use), the SGLT2i continued group had a 45% lower mortality rate (incidence rate ratio [IRR] 0.55, 95% CI 0.42-0.73, $P < 0.01$), no difference in AKI (IRR 0.96, 95% CI 0.90-1.02, $P = 0.17$), and decreased LOS (4.7 vs. 4.9 days) (IRR 0.95, 95% CI 0.93-0.98, $P < 0.01$) versus the SGLT2i discontinued group. Similar associations were observed across multiple sensitivity analyses.

Conclusions:

Continued SGLT2i during hospitalization among patients with diabetes was associated with lower mortality, no increased AKI, and shorter LOS.

Comentário

Uma percentagem significativa dos doentes internados nas nossas enfermarias têm diabetes. Em geral, a terapêutica hipoglicemiante preconizada nesta situação é a insulina, independentemente da terapêutica habitual do ambulatório, quer em internamentos programados, quer de urgência. Estas recomendações baseiam-se no facto de: 1. Muitos dos anti-diabéticos não-insulínicos terem efeitos adversos, que podem surgir na doença aguda ou serem potenciados por esta, 2. Muitas das necessidades terapêuticas da diabetes são modificadas pela doença ou pela dieta hospitalar e jejuns que os doentes são submetidos e 3. Porque os dados até à data, mostraram globalmente eficácia e segurança na utilização da insulina nos doentes hospitalizados.

Esta abordagem não é a ideal, pois para além dos riscos de hipoglicemia que a insulina traz, a sua monitorização e administração é sempre motivo de desconforto para os doentes, que muitas vezes têm dificuldade em compreender e aceitar a sua utilização. Além do potencial erro, de a suspensão da terapêutica habitual se manter para além da alta hospitalar. Até à data, os inibidores da DPP4 mostraram um bom perfil de segurança na maioria dos doentes, e a metformina e os agonistas da GLP1 em casos selecionados de doentes cirúrgicos programados, foram também seguros.

Mas, apesar dos vários ensaios a demonstrarem benefícios na insuficiência cardíaca com os iSGLT2, quando iniciados precocemente no internamento ou à data da alta, que vão para além do controlo glicémico, existem várias recomendações para a sua suspensão. Estas estendem-se aos aGLP1, à metformina, etc. e são baseadas na possibilidade de efeitos secundários raros, como por exemplo a cetoacidose diabética euglicémica, a acidose lática ou aspiração na indução anestésica por parésia intestinal.

Dada a controvérsia que esta área tem suscitado este ensaio vem-nos tranquilizar.

Foi efetuado um estudo observacional nos hospitais americanos, em que foram avaliados 36 500 processos de doentes admitidos no hospital, medicados em ambulatório com iSGLT2. Sendo comparados aqueles em que estes foram continuados, com os que houve descontinuação da terapêutica, verificou-se uma mortalidade intra-hospitalar significativamente mais baixa de 45%, bem como uma pequena diminuição na duração dos internamentos. Não se verificou qualquer impacto na doença renal aguda. E em termos absolutos, a taxa de mortalidade ajustada foi de 10 mortes por 1.000 admissões com iSGLT2, em comparação com 18 mortes por 1.000 admissões onde estes foram descontinuados. Estes achados foram consistentes, independentemente do local de admissão ser os Cuidados Intensivos.

Apesar da utilização de métodos estatísticos complexos, com ajustamento para a gravidade dos doentes e para outros fatores confundentes, trata-se de um estudo observacional em que apenas 16% dos doentes mantiveram a terapêutica. O que é consistente com o facto de esta ser uma decisão clínica incomum, potencialmente motivada por circunstâncias incomuns, que não puderam ser contabilizadas estatisticamente. No entanto uma redução de 45% na mortalidade com a continuação do inibidor SGLT2 não deve ser ignorado.

A confirmarem-se estes dados, a continuação da terapêutica terá o potencial para melhorar de forma significativa o prognóstico dos doentes com diabetes internados. Mas estes estudos intra-hospitalares nunca são fáceis... de tal maneira que até à data, todos os estudos efetuados foram em populações cuidadosamente selecionadas, não generalizáveis para todos os pacientes hospitalizados com diabetes, nunca tendo sido avaliados endpoints de morbilidade ou mortalidade e sempre com a descontinuação da medicação e o inicio da medição do estudo contra insulina rápida.

Mas perante estes dados preliminares tão favoráveis, torna-se imperativa a realização de ensaios randomizados, que nos permitam aferir o benefício e em que doentes, da manutenção da terapêutica domiciliária anti-diabética.

O que já parece claro, é que a manutenção da terapêutica em muitos dos doentes diabéticos das nossas enfermarias, não está errado.

5. Epidemiology and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcium in Asymptomatic Individuals With Prediabetes: A Multicohort Study

Mahmoud Al Rifai¹, Mouaz H Al-Mallah¹, Michael J Blaha², Jaideep Patel^{2,3}, John W McEvoy^{2,4}, Khurram Nasir^{1,5,6,7}, Izza Shahid⁵, Kershaw V Patel^{1,5,6,7}, Garima Sharma^{2,8}, Jaume Marrugat^{9,10,11}, Helena Tizon-Marcos^{9,10,11}, Raimund Erbel¹², Andreas Stang¹², Karl-Heinz Jöckel¹², Nils Lehmann¹², Sara Schramm¹², Börge Schmidt¹², Roger S Blumenthal², Salim S Virani^{13,14,15}, Vijay Nambi^{16,17,18}, Miguel Cainzos-Achirica^{2,9,10}

Diabetes Care. 2024 Apr 1;47(4):698-706. doi: 10.2337/dc23-1864.

Abstract

Objective:

To describe the epidemiology and prognostic value of coronary artery calcium (CAC) in individuals with prediabetes.

Research design and methods:

We pooled participants free of clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) from four prospective cohorts: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Heinz Nixdorf Recall Study, Framingham Heart Study, and Jackson Heart Study. Two definitions were used for prediabetes: inclusive (fasting plasma glucose [FPG] ≥ 100 to < 126 mg/dL and hemoglobin A1c [HbA1c] $\geq 5.7\%$ to $< 6.5\%$, if available, and no glucose-lowering medications) and restrictive (FPG ≥ 110 to < 126 mg/dL and HbA1c $\geq 5.7\%$ to $< 6.5\%$, if available, among participants not taking glucose-lowering medications).

Results:

The study included 13,376 participants (mean age 58 years; 54% women; 57% White; 27% Black). The proportions with CAC ≥ 100 were 17%, 22%, and 37% in those with euglycemia, prediabetes, and diabetes, respectively. Over a median (25th-75th percentile) follow-up time of 14.6 (interquartile range 7.8-16.4) years, individuals with prediabetes and CAC ≥ 100 had a higher unadjusted 10-year incidence of ASCVD (13.4%) than the overall group of those with diabetes (10.6%). In adjusted analyses, using the inclusive definition of prediabetes, compared with euglycemia, the hazard ratios (HRs) for ASCVD were 0.79 (95% CI 0.62, 1.01) for prediabetes and CAC 0, 0.70 (0.54, 0.89) for prediabetes and CAC 1-99, 1.54 (1.27, 1.88) for prediabetes and CAC ≥ 100 , and 1.64 (1.39, 1.93) for diabetes. Using the restrictive definition, the HR for ASCVD was 1.63 (1.29, 2.06) for prediabetes and CAC ≥ 100 .

Conclusions:

CAC ≥ 100 is frequent among individuals with prediabetes and identifies a high ASCVD risk subgroup in which the adjusted ASCVD risk is similar to that in individuals with diabetes.

Comentário

Neste estudo, publicado em abril deste ano na Diabetes Care, foi avaliado o valor prognóstico do score de cálcio coronário (CAC) nos indivíduos com pré-diabetes.

Esta é uma população prevalente, que em Portugal, se estima ser de mais de 2 milhões de pessoas e cujo risco cardiovascular é mais elevado do que o da população em geral. O que não é claro, é como este risco mais elevado impacta nos valores alvo de colesterol LDL, sendo que a utilização do CAC nos poderia ajudar a decidir em que doentes temos de ser mais agressivos na terapêutica hipolipemiante. E é esta, a questão que este artigo responde.

Numa coorte de mais de 13000 indivíduos, com um seguimento médio de 14,6 anos, 22% dos indivíduos com pré-diabetes tinham pontuações de CAC superiores a 100, em comparação com 17% dos normoglicémicos e 37% dos com diabetes.

A incidência de doença cardiovascular nos doentes pré diabéticos com CAC >100 , foi superior à da população diabética, 13,4% vs 10,6%, o que ajustado ao risco mostra um elevado valor preditivo do CAC, nesta população. Ou seja, o CAC permite identificar dentro do grupo dos pré diabéticos aqueles que têm um risco semelhante aos diabéticos.

Perante estes resultados, a utilização do CAC pode ser útil no estabelecimento do nível de colesterol LDL alvo, nesta população. Dado que as recomendações internacionais apontam para valores inferiores a 70mg/dl para doentes diabéticos, não será excessivo se pensarmos que os doentes com prediabetes e CAC's elevados também poderão beneficiar em atingir c-LDL <70 mg/dl, o que muitas vezes só uma terapêutica mais agressiva é possível, nomeadamente com as associações de estatina e ezetimibe. Estas poderão ser a primeira opção dada a sua maior eficácia e segurança.

O CAC é um exame cada vez mais acessível e que em muitos doentes de risco moderado tem demonstrado ser útil, não só na estratificação do RCV, mas também na motivação dos doentes para a adesão à terapêutica e às medidas de estilo de vida. A sua utilização tem vindo a ser muito discutida ao longo das últimas duas décadas e ainda há muitos estudos a decorrer, mas o seu papel tem vindo a ganhar peso e provavelmente irá fazer cada vez mais, parte do nosso dia a dia na estratificação de RCV, com as próximas guidelines e reforçar o seu valor prognóstico.

Para concluir, obviamente, que as medidas de estilo de vida, com o objetivo de reverter a disglicemia têm de ser o primeiro passo na abordagem global destes doentes. É fundamental transmitir a mensagem que a perda de peso, uma dieta mais saudável e o exercício físico podem reverter ou pelo menos atrasar o processo de instalação de uma doença tão grave como a diabetes.

6. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Authors: Vlado Perkovic, M.B.,B.S.,Ph.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Peter Rossing, M.D.,D.M.Sc. , Kenneth W. Mahaffey, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., George Bakris, M.D., Florian M.M. Baeres, M.D., Thomas Idorn, M.D.,Ph.D., Heidrun Bosch-Traberg, M.D., Nanna Leonora Lausvig, M. Sc., and Richard Pratley, M.D., for the FLOW Trial Committees and Investigators
N Engl J Med 2024;391:109-121. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347

Abstract

Background

Patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease are at high risk for kidney failure, cardiovascular events, and death. Whether treatment with semaglutide would mitigate these risks is unknown.

Methods

We randomly assigned patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (defined by an estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 50 to 75 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and a urinary albumin-to-creatinine ratio [with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams] of >300 and <5000 or an eGFR of 25 to <50 ml per minute per 1.73 m² and a urinary albumin-to-creatinine ratio of >100 and <5000) to receive subcutaneous semaglutide at a dose of 1.0 mg weekly or placebo. The primary outcome was major kidney disease events, a composite of the onset of kidney failure (dialysis, transplantation, or an eGFR of <15 ml per minute per 1.73 m²), at least a 50% reduction in the eGFR from baseline, or death from kidney-related or cardiovascular causes. Prespecified confirmatory secondary outcomes were tested hierarchically.

Results

Among the 3533 participants who underwent randomization (1767 in the semaglutide group and 1766 in the placebo group), median follow-up was 3.4 years, after early trial cessation was recommended at a prespecified interim analysis. The risk of a primary-outcome event was 24% lower in the semaglutide group than in the placebo group (331 vs. 410 first events; hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.88; P=0.0003). Results were similar for a composite of the kidney-specific components of the primary outcome (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.66 to 0.94) and for death from cardiovascular causes (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.56 to 0.89). The results for all confirmatory secondary outcomes favored semaglutide: the mean annual eGFR slope was less steep (indicating a slower decrease) by 1.16 ml per minute per 1.73 m² in the semaglutide group

($P<0.001$), the risk of major cardiovascular events 18% lower (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.68 to 0.98; $P=0.029$), and the risk of death from any cause 20% lower (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.95, $P=0.01$). Serious adverse events were reported in a lower percentage of participants in the semaglutide group than in the placebo group (49.6% vs. 53.8%).

Conclusions

Semaglutide reduced the risk of clinically important kidney outcomes and death from cardiovascular causes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease.

Comentário

A doença renal crónica (DRC) é uma das principais causas de morbimortalidade da Diabetes e condiciona um incremento significativo do RCV.

Depois de anos sem novas terapêuticas, temos desde 2019 duas novas classes terapêuticas, os iSGLT2 e a finerenona, a mostrarem benefício na DRC. Apesar do progresso que estas representam, em muitos doentes esta continua a progredir, mantendo-se o RCV elevado que estes doentes apresentam.

Os agonistas do recetor da GLP-1, têm ao longo dos anos dado provas consistentes no tratamento da diabetes e na redução do RCV, no entanto na DRC os dados eram escassos, tendo o ensaio Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly (FLOW), com 3533 participantes, cujos resultados foram publicados em maio deste ano no NEJM, vindo colmatar esta lacuna no conhecimento, mostrando claros benefícios.

Os doentes incluídos, eram diabéticos, tinham em média um IMC de 32kg/m² e DRC com proteinúria. O estudo durou em média 3,4 anos, tendo sido terminado precocemente dados os resultados claramente positivos, com uma redução de 24% da diminuição sustentada de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular (TFGe), ou morte de causa renal ou cardiovascular. E ainda, o semaglutido reduziu o risco de eventos cardiovasculares maior em 18% (IC 95%, 2 a 32) e o risco de morte por causas cardiovasculares em 29% (IC 95%, 11 a 44; 123 vs. 169 mortes). O risco de morte por qualquer causa foi reduzido em 20% (IC 95%, 5 a 33).

O padrão de melhoria com semaglutide foi distinto dos iRAAS, iSGLT2 ou finerenona, pois não se verificou o agravamento inicial da TFGe comum a todos estes fármacos, mas sim uma curva sobreponível ao placebo até às 12 semanas, altura em que começaram a divergir, o que faz adivinhar um mecanismo de benefício distinto e que ainda está em investigação. A redução na relação albumina/creatinina urinária, sugere que o semaglutido tem como alvo a disfunção glomerular. Os seus efeitos sobre o peso (4,1 kg maior perda de peso no grupo semaglutido do que no grupo placebo) e os níveis de hemoglobina

glicada (0,81% menor no braço do semaglutido), não parecem justificar todo o seu benefício de renoprotecção, mas vamos ter de aguardar os resultados dos estudos em curso, para esclarecer este ponto.

O benefício foi aditivo ao dos iRAAS (95% dos participantes do FLOW estavam sob esta terapêutica), mas a percentagem de doentes a tomar iSGLT2 era apenas de 16%, sendo muito provável que nenhum participante tomasse finerenona. Dado ser provável que os mecanismos de ação sejam complementares, é expectável que se verifique um efeito aditivo da utilização concomitantemente destes fármacos, como fazê-lo é a grande questão.

Esperemos que num futuro próximo, seja possível confirmar o benefício cardio-renoprotetor, em outras populações de doentes, nomeadamente nos doentes não diabéticos e/ou com proteinuria ligeira, que o recente ensaio clínico Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity (SELECT), parece sugerir.

7. Outcomes of SGLT-2i and GLP-1RA Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and Varying NAFLD Status

Authors: Sungho Bea, Pharm D; Han Eol Jeong, MPH, PhD; Kristian B. Filion, PhD; Oriana HY Yu, MD, MSc; Young Min Cho, MD, PhD; Bon Hyang Lee, MBBS6; Yoosoo Chang, MD, PhD; Christopher D. Byrne, MB, BCh, PhD; Ju-Young Shin, PhD JAMA Netw Open. 2023;6(12):e2349856 doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.49856

Abstract

Importance Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a cardiovascular risk factor, but whether sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) are associated with reduced cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2D) and concomitant NAFLD remains uncertain.

Objective

To investigate the outcomes of SGLT-2i and GLP-1RA therapy among patients with T2D varied by the presence or absence of NAFLD.

Design, Setting, and Participants

This retrospective, population-based, nationwide cohort study used an active-comparator new-user design. Two distinct new-user active-comparator cohorts of patients aged 40 years and older who initiated SGLT-2i or GLP-1RA were propensity score matched to patients who initiated dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i). The study was conducted in South Korea from January 2013 to December 2020, and data analysis was conducted from October 2022 to March 2023.

Main Outcomes and Measures

The main outcomes were (1) major adverse cardiovascular events (MACE), a composite end point of hospitalization for myocardial infarction, hospitalization for stroke, and cardiovascular death, and (2) hospitalization for heart failure (HHF). Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs). The Wald test was applied to assess heterogeneity by NAFLD.

Results

After 1:1 propensity score matching, 140 438 patients were retrieved in the first cohort (SGLT-2i vs DPP-4i; mean [SD] age, 57.5 [10.3] years; 79 633 [56.7%] male) and 34 886 patients were identified in the second cohort (GLP-1RA vs DPP-4i; mean [SD] age, 59.5 [10.5] years; 17 894 [51.3%] male). Compared with DPP-4i, SGLT-2i therapy was associated with a lower risk of MACE (HR, 0.78 [95% CI, 0.71-0.85]) and HHF (HR, 0.62 [95% CI, 0.48-0.81]). GLP-1RA therapy

was associated with a decreased risk of MACE (HR, 0.49 [95% CI, 0.39-0.62]) but had statistically nonsignificant findings regarding HHF (HR, 0.64 [95% CI, 0.39-1.07]). Stratified analysis by NAFLD status yielded consistent results for SGLT-2i (MACE with NAFLD: HR, 0.73 [95% CI, 0.62-0.86]; without NAFLD: HR, 0.81 [95% CI, 0.72-0.91]; HHF with NAFLD: HR, 0.76 [95% CI, 0.49-1.17]; without NAFLD: HR, 0.56 [95% CI, 0.40-0.78]) and for GLP-1RA (MACE with NAFLD: HR, 0.49 [95% CI, 0.32-0.77]; without NAFLD: HR, 0.49 [95% CI, 0.37-0.65]; HHF with NAFLD: HR, 0.82 [95% CI, 0.38-1.76]; without NAFLD: HR, 0.54 [95% CI, 0.27-1.06]).

Conclusions and Relevance

In this population-based cohort study, SGLT-2i therapy was associated with a decreased risk of MACE and HHF, while GLP-1RA therapy was associated with a decreased risk of MACE among patients with T2D, irrespective of baseline NAFLD status.

Comentário:

A Doença Esteatótica Não Alcoólica do Fígado (non alcoholic fatty liver disease - NAFLD) é uma doença que frequentemente acompanha os nossos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e excesso de peso/obesidade. Sabemos que para além da possibilidade de progressão para doença hepática crónica, esta doença acarreta um maior risco de eventos cardiovasculares major, para além de dificultar o controlo metabólico adequado da diabetes mellitus. Felizmente estamos cada vez mais alerta para esta doença e, com ferramentas de screening de fácil aplicabilidade (exemplo Fibrosis-4 Index ou fib-4, que utiliza AST, ALT, Idade e contagem de plaquetas)), conseguimos suspeitar da existência de fibrose sem exames imagiológicos e enviar estes doentes para realizar exames mais específicos (elastografia/Ecografia/biópsia) ainda em estádios iniciais da doença.

Existem por enquanto duas terapêuticas (para a DM2 e NAFLD) que tem efeito direto na progressão da fibrose, inflamação e esteatose, são estas a pioglitazona e os agonistas de GLP1. A pioglitazona, apesar de eficaz, pode levar a aumento ponderal e os aGLP1 estão atualmente em ensaios clínicos com bons resultados. São para já estes os fármacos mais utilizados quando estas duas patologias estão presentes no mesmo doente. Apesar de se pensar que os iSLGT-2 podem ter algum papel direto na progressão da NAFLD, ainda não há evidência concreta que assim o seja.

Pelo papel cada vez mais preponderante dos iSGLT-2 e aGLP-1 na prevenção primária/secundária na DM2, os autores deste artigo decidiram avaliar se existiria alguma associação entre a utilização destes fármacos e a diminuição de eventos CV major em doentes com DM2 e NAFLD (em comparação com iDPP4).

Analizando a utilização de aGLP1 Vs iDPP4, observou-se uma diminuição de eventos MACE independentemente da presença de NAFLD, sem benefício em especial para esta subpopulação. O mesmo se observou na redução de eventos MACE e hospitalização para Insuficiência cardíaca. Estes resultados vêm supor tar a utilização destas duas classes (relativamente recentes) independentemente da presença de NAFLD, e que os aGLP-1 devem continuar a ser considerados como 1^a linha em doentes com NAFLD e DM2. Uma nota importante no final deste estudo é que com os resultados obtidos, existe a sugestão de que os iSL-GT2 devem ser considerados em prevenção primária em doentes com DM2, independentemente da presença de NAFL

8. Real-world Accuracy of CGM in Inpatient Critical and Noncritical Care Settings at a Safety-Net Hospital

Authors: Erin Finn; Lindsay Schlichting; Laura Grau; Ivor S. Douglas; Rocio I. Pereira

OBJECTIVE

We sought to determine real-world accuracy of inpatient continuous glucose monitoring (CGM) at multiple levels of acuity in a large safety-net hospital.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

We analyzed records from hospitalized patients on Dexcom G6 CGM, including clinical, point of care (POC), and laboratory (Lab) glucose, and CGM data. POC/Lab values were matched to the closest timed CGM value. Encounters were divided into not critically ill (NCI) versus critically ill (CI). CGM accuracy was evaluated.

RESULTS

Paired readings (2,744 POC-CGM; 3,705 Lab-CGM) were analyzed for 233 patients with 239 encounters (83 NCI, 156 CI). POC-CGM aggregated and average mean absolute relative differences (MARD) were 15.1% and 17.1%. Lab-CGM aggregated and average MARDs were 11.4% and 12.2%. Accuracy for POC-CGM and Lab-CGM was 96.5% and 99.1% in Clarke Error Grid zones A/B.

CONCLUSIONS

Real-world accuracy of inpatient CGM is acceptable for NCI and CI patients. Further exploration of conditions associated with lower CGM accuracy in real-world settings is warranted.

Comentário:

Desde o seu aparecimento, os CGM tem revolucionado a forma como abordamos a abordagem da glicémia. Estes dispositivos permitem não só medir a glucose intersticial mas também mostrar a sua tendência em mg/dl/minuto o que permite prever com alguma exatidão o valor futuro da glicose no sangue. Estes parâmetros, aliados com um sistema de alarme permitem não só uma abordagem mais imediata como uma abordagem preventiva.

Com o avanço tecnológico estes sistemas vão sendo cada vez mais precisos, obtendo uma **MARD** (Mean Absolute Relative Difference) – margem de erro entre valor de glicémia e, neste caso, glucose intersticial menores, permitindo substituir o glucómetro em maior parte dos casos.

Estes dispositivos estão validados e aprovados para doentes em ambulatório,

contudo é inegável que a sua aplicabilidade em doentes agudos – críticos e não críticos – é uma vantagem. Sabemos que a hiperglicémia é uma importante causa de morbimortalidade em doentes internados, e as hipoglicémias são também mais frequentes que o que desejávamos. Também sabemos que a monitorização glicémica e ajustes de insulinoterapia no internamento é algo trabalhoso que necessita de formação dos profissionais de saúde com tempos de administração e medição precisos.

Este artigo pretende verificar se a precisão nos doentes internados se assemelha à de ambulatório, com o objetivo de validar os resultados nestes doentes.

Utilizaram um dispositivo – DEXCOM G6 – com uma MARD de 9% e foi calculada a MARD entre CGM e Glucose capilar e Glucose no sangue. A salientar que existem glucómetros também são avaliados com MARD (normalmente variam entre 4.8% e 8%).

Observou-se que nos doentes não críticos a MARD Capilar foi 13.8% e MARD Sangue foi 9.8% e nos doentes críticos a MARD Capilar 15.1% e MARD Sangue foi 11.4%. Como esperável a MARD foi superior em doentes críticos, o que pode ser explicado pelas situações de choque – promovendo baixa glicose no tecido celular subcutâneo, doentes com alta variabilidade glicémica e situações de hipoglicémia grave – situações descritas que aumentam o erro destes dispositivos.

Portanto, estes CGM, cada vez mais difundidos, são uma arma importante para ter nas enfermarias de doentes críticos e não críticos, uma vez que mantém a precisão das leituras, permitindo uma maior vigilância glicémica de doentes, diminuindo a carga de trabalho para os profissionais de saúde dando informação mais detalhada e precisa sobre a glicemia do doente.

9. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin.

Authors: Julio Rosenstock, M.D., Stephen C. Bain, F.R.C.P., Amoolya Gowda, M.D., Esteban Jódar, M.D., Ph.D., Bo Liang, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Tomoyuki Nishida, M.Sc, Roberto Trevisan, M.D., Ph.D., and Ofri Mosenzon, M.D., for the ONWARDS 1 Trial Investigators

Abstract

BACKGROUND

Insulin icodec is an investigational once-weekly basal insulin analogue for diabetes management.

METHODS

We conducted a 78-week randomized, open-label, treat-to-target phase 3a trial (including a 52-week main phase and a 26-week extension phase, plus a 5-week follow-up period) involving adults with type 2 diabetes (glycated hemoglobin level, 7 to 11%) who had not previously received insulin. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive once-weekly insulin icodec or once-daily insulin glargine U100. The primary end point was the change in the glycated hemoglobin level from baseline to week 52; the confirmatory secondary end point was the percentage of time spent in the glycemic range of 70 to 180 mg per deciliter (3.9 to 10.0 mmol per liter) in weeks 48 to 52. Hypoglycemic episodes (from baseline to weeks 52 and 83) were recorded.

RESULTS

Each group included 492 participants. Baseline characteristics were similar in the two groups. The mean reduction in the glycated hemoglobin level at 52 weeks was greater with icodec than with glargine U100 (from 8.50% to 6.93% with icodec [mean change, -1.55 percentage points] and from 8.44% to 7.12% with glargine U100 [mean change, -1.35 percentage points]); the estimated between-group difference (-0.19 percentage points; 95% confidence interval [CI], -0.36 to -0.03) confirmed the noninferiority ($P < 0.001$) and superiority ($P = 0.02$) of icodec. The percentage of time spent in the glycemic range of 70 to 180 mg per deciliter was significantly higher with icodec than with glargine U100 (71.9% vs. 66.9%; estimated between-group difference, 4.27 percentage points [95% CI, 1.92 to 6.62]; $P < 0.001$), which confirmed superiority. Rates of combined clinically significant or severe hypoglycemia were 0.30 events per person-year of exposure with icodec and 0.16 events per person-year of exposure with glargine U100 at week 52 (estimated rate ratio, 1.64; 95% CI, 0.98 to 2.75) and 0.30 and 0.16 events per person-year of exposure, respectively, at week 83 (estimated rate ratio, 1.63; 95% CI, 1.02 to 2.61). No new safety

signals were identified, and incidences of adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

Glycemic control was significantly better with once-weekly insulin icodex than with once-daily insulin glargine U100. (Funded by Novo Nordisk; ONWARDS 1 ClinicalTrials.gov number, NCT04460885.)

Comentário:

A terapêutica actualmente preconizada para a diabetes tipo 2 privilegia o inicio preferencial de fármacos que reduzam eventos cardiovasculares (inibidores SGLT2, agonistas receptor GLP1), no entanto a insulina continua a ser fundamental quer por necessidade de intensificar terapêutica, quer em fases da doença associadas a insulinopénia. Contudo, o facto de se tratar de terapêutica injectável diária, desmotiva os doentes e não facilita a adesão terapêutica. Após a introdução dos agonistas do receptor de GLP-1 semanais, percebemos com a experiência clínica que esta modalidade era bastante mais apreciada pelos doentes comparativamente à terapêutica injectável diária, traduzindo-se em mais cumprimento terapêutico e bons resultados clínicos. Assim, a possibilidade da existência de uma insulina administrada apenas uma vez por semana traz grande expectativa para o futuro do tratamento da diabetes tipo 2.

Este artigo descreve o ensaio ONWARDS 1, em que foi investigada a eficácia e segurança da insulina icodex (insulina de administração semanal) comparativamente com a insulina de administração diária glargina U-100, ambas utilizadas em doentes com diabetes tipo 2 sem administração prévia de insulina e em combinação com terapêutica anti-hiperglicemiantre não insulínica (foram descontinuadas as sulfonilureias e as glinidas). Estes doentes apresentavam à data de randomização valores de hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7 e 11% e as doses iniciais de insulina foram de 70U por semana no grupo que recebeu terapêutica com icodex e de 10U por dia no grupo sob glargina U-100, sendo posteriormente ajustadas para uma glicémia em jejum alvo de 80-130mg/dL.

O end point primário era a alteração da HbA1c do nível basal até às 52 semanas, com um end point confirmatório que consistia na percentagem de tempo passada no intervalo glicémico entre 70 e 180mg/dL entre as semanas 48 e 52.

Os resultados deste ensaio foram muito promissores, tendo-se verificado a não-inferioridade e a superioridade estatística da insulina icodex no que respeita à redução dos valores de HbA1c às 52 semanas, comparativamente à insulina glargina U-100 (end point primário). Adicionalmente, os doentes sob terapêutica com icodex passaram mais tempo no alvo terapêutico do que os que estavam sob insulina glargina U-100, entre as semanas 48 e 52, tendo atingido os valores actualmente recomendados de mais de 70% de valores no intervalo-alvo.

Relativamente à segurança, apesar de terem sido descritos mais eventos de hipoglicémia no grupo da insulina icodec, os autores não consideraram esta diferença substancial, sendo que as taxas registadas foram semelhantes às de outros ensaios prévios com análogos de insulina em pessoas com diabetes tipo 2 previamente sem terapêutica insulínica. Os restantes efeitos adversos foram semelhantes nos 2 grupos.

Assim, estes resultados criam grande expectativa na utilização desta nova insulina no tratamento das pessoas com diabetes tipo 2, sendo que aspectos como a melhoria da adesão terapêutica e do burden of disease só se conseguirão avaliar completamente com a experiência clínica, assim como se estes aspectos positivos se sobrepõem ao eventual risco de hipoglicémia. Outro aspecto a considerar no futuro é por exemplo a facilidade de ajuste de dose autonomamente pelos doentes, uma vez que até então estes apenas têm experiência com o ajuste de doses diárias e não semanais de insulina.

10. Leisure-Time Physical Activity May Attenuate the Impact of Diabetes on Cognitive Decline in Middle-Aged and Older Adults: Findings From the ELSA-Brasil Study

Authors: Natan Feter; Danilo de Paula; Rodrigo Citton P. dos Reis; David Rachlen; Ana Luísa Patrão; Sandhi Maria Barreto; Claudia Kimie Suemoto; Bruce B. Duncan; Maria Inês Schmidt

Comentário:

É conhecida a relação entre a presença de diabetes e declínio cognitivo, sendo menos conhecida a intervenção da actividade física na evolução deste composto de doenças.

A expressão leisure-time physical activity refere-se à actividade física realizada no tempo livre de cada um, distinguindo-se por isso daquela realizada em contexto laboral ou das actividades de vida diária.

Estes autores foram avaliar qual o impacto deste tipo de actividade como factor modificador do declínio cognitivo em pessoas com diabetes. Foi avaliada a função cognitiva através de 6 testes standardizados e foram consideradas pessoas fisicamente activas aquelas que realizavam mais de 150 minutos de actividade física moderada a vigorosa. Foi avaliada a associação entre a actividade física em tempos livres com o declínio cognitivo em doentes com diabetes, concluindo-se que a diabetes aumentou o risco de declínio cognitivo em pessoas inactivas, mas não nas fisicamente activas. Foi também interessante constatar que no grupo de participantes com diabetes, os que eram fisicamente activos mostraram um atraso na presença de declínio cognitivo em 2,73 anos.

Este estudo é provavelmente mais uma contribuição para considerarmos cada vez mais a actividade física como uma prescrição equiparada a terapêuticas farmacológicas e promovermos esta ideia perante os doentes.

11. Relationship Among Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease Phenotypes: A UK Biobank Cohort Study

Oliver I. Brown, Michael Drozd, Hugo McGowan, Marilena Giannoudi, Marcella Conning-Rowland, John Gierula, Sam Straw, Stephen B. Wheatcroft, Katherine Bridge, Lee D. Roberts, Eylem Levelt, Ramzi Ajjan, Kathryn J. Griffin, Marc A. Bailey, Mark T. Kearney, and Richard M. Cubbon *Diabetes Care* 2023;46(8):1531–1540 | <https://doi.org/10.2337/dc23-0294>

OBJECTIVE

Obesity and diabetes frequently coexist, yet their individual contributions to cardiovascular risk remain debated. We explored cardiovascular disease biomarkers, events, and mortality in the UK Biobank stratified by BMI and diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

A total of 451,355 participants were stratified by ethnicity-specific BMI categories (normal, overweight, obese) and diabetes status. We examined cardiovascular biomarkers including carotid intima-media thickness (CIMT), arterial stiffness, left ventricular ejection fraction (LVEF), and cardiac contractility index (CCI). Poisson regression models estimated adjusted incidence rate ratios (IRRs) for myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death, with normal-weight nondiabetes as comparator.

RESULTS

Five percent of participants had diabetes (10% normal weight, 34% overweight, and 55% obese vs. 34%, 43%, and 23%, respectively, without diabetes). In the nondiabetes group, overweight/obesity was associated with higher CIMT, arterial stiffness, and CCI and lower LVEF ($P < 0.005$); these relationships were diminished in the diabetes group. Within BMI classes, diabetes was associated with adverse cardiovascular biomarker phenotype ($P < 0.005$), particularly in the normal-weight group. After 5,323,190 person-years follow-up, incident myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular mortality rose across increasing BMI categories without diabetes ($P < 0.005$); this was comparable in the diabetes groups (P -interaction > 0.05). Normal-weight diabetes had comparable adjusted cardiovascular mortality to obese nondiabetes (IRR 1.22 [95% CI 0.96–1.56]; $P = 0.1$).

CONCLUSIONS

Obesity and diabetes are additively associated with adverse cardiovascular biomarkers and mortality risk. While adiposity metrics are more strongly correlated with cardiovascular biomarkers than diabetes-oriented metrics, both correlate weakly, suggesting that other factors underpin the high cardiovascular risk of normal-weight diabetes.

Comentário:

Cada vez mais se está a utilizar grandes bases de dados de múltiplos países com o objetivo de encontrar grupos de pessoas com certas doenças que se comportam de maneira similar, de forma a prever evolução de doenças nesse grupo e consequentemente prever a ação de certos fármacos nessa mesma população.

Este estudo tenta relacionar Diabetes, Obesidade e Risco cardiovascular, agregando em coortes de risco cardiovascular doentes com diabetes normo ponderais, excesso de peso e obesidade e doentes sem diabetes nesses mesmos subgrupos e avaliar a mortalidade cardiovascular.

A análise dos participantes nesta coorte permitiu concluir que a mortalidade cardiovascular aumenta com o aumento do IMC tanto no grupo com e sem diabetes Mellitus. De notar que o risco num adulto com diabetes IMC normal é semelhante a um adulto com Obesidade.

Estas duas patologias parecem ter o risco aditivo e independente.

Os marcadores associados a mortalidade CV, como a Espessura da intima-média carotídea, rigidez arterial, fração de ejeção e índice de contractilidade cardíaca estão mais associados ao excesso de peso e obesidade não tanto à diabetes mellitus, o que leva a crer que existe outro(s) fator(es) desconhecidos que fazem aumentar o risco cardiovascular na diabetes mellitus

12. Association Between Diabetes Technology Use and Glycemic Outcomes in Adults With Type 1 Diabetes Over a Decade.

Kagan E. Karakus, Halis K. Akturk, G. Todd Alonso, Janet K. Snell-Bergeon, Viral N. Shah Diabetes Care 1 September 2023; 46 (9): 1646–1651. <https://doi.org/10.2337/dc23-0495>

OBJECTIVE

To evaluate change in mean clinic HbA_{1c} from 2014 to 2021 with diabetes technology use in adults with type 1 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

In this single-center study, we analyzed diabetes technology use and mean clinic HbA_{1c} among unique adults (age ≥ 18 years) with type 1 diabetes (last visit of the year per patient) between 1 January 2014 and 31 December 2021 from the electronic medical record. Diabetes technology use was defined as the use of continuous glucose monitors (CGMs) without an automated insulin delivery (AID) system or an AID system. Diabetes technology use and HbA_{1c} over time were analyzed using mixed models adjusted for age, sex, and visit year.

RESULTS

A total of 15,903 clinic visits over 8 years (mean 1,988 patients per year, 4,174 unique patients, 52.7% female, 80.0% Non-Hispanic White) showed significant increases in CGM and AID use ($P < 0.001$ for both), resulting in an increase of diabetes technology use from 26.9% in 2014 to 82.7% in 2021. These increases were associated with a lower mean clinic HbA_{1c} (7.7–7.5%, $P < 0.001$) and a higher percentage of adults achieving an HbA_{1c} $< 7.0\%$ (32.3–41.7%, $P < 0.001$) from 2014 to 2021. The HbA_{1c} difference between technology users and nonusers increased over time from 0.36% (95% CI 0.26–0.47%, $P < 0.001$) in 2014 to 0.93% (95% CI 0.80–1.06%, $P < 0.001$) in 2021.

CONCLUSIONS

Adopting diabetes technology in adults with type 1 diabetes decreased HbA_{1c} and increased the number of people achieving an HbA_{1c} $< 7.0\%$, supporting the current international recommendation to offer AID systems to most individuals with type 1 diabetes.

Desde a descoberta da insulina que a abordagem à diabetes Mellitus sempre se acompanhou de tecnologia que ajudasse a determinar a quantidade de insulina necessária no dia-a-dia. À medida que foram aparecendo os diferentes tipos de insulina, também foram evoluindo tanto as formas de administração como a medição de glicose para fazer uma decisão correcta sobre a quantida-

de de insulina. Estas inovações têm todas um objetivo – a melhoria do controlo glicémico para a diminuição de complicações.

Não nos podemos esquecer que mais informação implica mais decisões, e mais tempo a “viver para a doença”. O aparecimento e a segurança na utilização dos CGM levaram a um melhor controlo glicémico da população com DM1 – Neste estudo, cerca de 0,5% de HbA1c.

Os AID (automated insulin delivery) são o gold standard do tratamento da DM1, que utilizam um sistema infusor de insulina (“bomba” de insulina) ligado a um CGM, que ao utilizar um algoritmo calcula a necessidade de insulina ao longo do dia, permitindo fazer ajustes. Apesar de não substituir a contagem de hidratos de carbono, estes dispositivos revolucionam o controlo da doença, não só pela melhoria da HbA1c (neste estudo cerca de 0,74%) mas também diminuindo o burden of desiese. Para além destes parâmetros, a percentagem de doentes que atingem a HbA1c <7% também aumentou.

Seria interessante estudar outros parâmetros importantes como o time in range, variabilidade glicémica e número de hipoglicemias graves, que cada vez mais se percebe que têm pelo menos tanto impacto como uma HbA1c controlada.

Hipertensão Arterial

Vitória Cunha, Ana Tornada

No último ano, a área da Hipertensão viu-se enriquecida com a publicação das novas Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão (2023) e as da Sociedade Europeia de Cardiologia (2024) em separado. As primeiras, endossadas pela Sociedade Internacional de Hipertensão e pela Associação Renal Europeia, apresentaram um substancial destaque para a avaliação da pressão arterial em ambiente fora do consultório e a necessidade de instituir medidas que ressalvem a persistência e adesão à terapêutica a longo prazo, actualizaram os valores alvo de PA para os indivíduos sob tratamento anti-hipertensor. Enfatizaram a utilização de 2 fármacos anti-hipertensores, de preferência em associação num único comprimido, e recomendaram a desnervação renal como uma opção aditiva ou alternativa à terapêutica medicamentosa. Também os inibidores do cotransportador-2 sódio-glicose (iSGLT2) e a finerenona foram recomendados para os doentes com doença renal crónica ligeira-a-moderada. No entanto, a recomendação mais controversa foi a utilização dos beta-bloquantes como uma opção recomendada para terapêutica de 1^a linha, mesmo para hipertensos sem enfarte do miocárdio ou Insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida, argumentando que não existe evidência suficiente para limitar o uso de BB como 1^a linha terapêutica atendendo à sua eficácia geral na redução dos valores da pressão arterial e na prevenção de eventos cardiovasculares.

As mais recentes recomendações da ESC, publicadas no fim de Agosto de 2024, destacaram-se pela recomendação da utilização de terapêutica anti-hipertensora a partir de valores de PA mais baixos ($\geq 130/80$ mmHg) nos doentes com elevado ou muito elevado risco de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos, estimado pelo SCORE2, com objectivos mais ambiciosos de redução da PA para 120-129 mmHg na grande maioria dos hipertensos. Em oposição às recomendações da ESH 2023, nestas recomendações da ESC 2024, os beta-bloqueadores foram relegados para o lugar que ocupavam anteriormente (3^a linha), excepto nas situações muito específicas já mencionadas, citando evidência de que os BB são menos eficazes na prevenção do Acidente Vascular Cerebral e que são muito mais frequentemente descontinuados devido aos seus efeitos secundários. Nestas recomendações destaca-se a importância de fazer a pesquisa de aldosteronismo primário (AP) em todos os adultos hipertensos, considerando não só a sua elevada prevalência como também a significativa proporção de doentes com HTA resistente que têm esta condição.

Nos artigos que a seguir comentamos, propomos uma revisão actualizada da abordagem clínica do AP, assim como publicações de recomendações em formato de “position paper” e “statements” sobre temas como a variabilidade da

PA e a sua importância na predição do risco CV, a utilização de dispositivos sem cuff para medição da PA que se torna cada vez mais premente ao nível global, a necessidade de criar equipas multidisciplinares para abordar a HTA e as iniciativas da Medicina Geral e Familiar ao nível europeu, que criam pontes e estratégias comuns que visam a melhoria da detecção e controlo da HTA.

Para além da inquestionável importância da abordagem dos estilos de vida na HTA, trazemos também artigos sobre novas abordagens farmacológicas anti-hipertensoras em desenvolvimento, incluindo um estudo de fase III, com um RNA de interferência de administração subcutânea com intervalos prolongados (1-6 meses) que parece promissor na hipertensão ligeira a moderada, podendo contribuir para reduzir o problema da fraca adesão à terapêutica anti-hipertensora oral.

Também são discutidos artigos sobre a abordagem da pressão arterial elevada em contexto de urgência, no internamento e na transição para o ambulatório, para a população em geral e para a população de idade mais avançada. Com a publicação de novos estudos, realizados com a população idosa, a evidência parece apontar para os benefícios da intensificação da terapêutica e alvos de PA mais ambiciosos nesta população para a redução de eventos cardiovasculares. O “idadismo” parece estar fora de moda, não excluindo os idosos dos benefícios do controlo da PA ao longo de toda a vida, e a *fragilidade* (independentemente da idade) parece ser o termo que define o grupo de doentes que beneficiam de uma abordagem mais personalizada, colocando nos pratos da balança o risco da vulnerabilidade e o *primo non nocere*, a par da importante decisão da desprescrição quando assim é necessário.

Desejamos boas leituras e que estes artigos sejam a inspiração para continuarmos, mais juntos do que separados, neste desafio do controlo do risco cardiovascular global.

Bakris GL, Saxena M, Gupta A, Chalhoub F, Lee J, Stiglitz D, Makarova N, Goyal N, Guo W, Zappe D, Desai AS; KARDIA-1 Study Group. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Mar 5;331(9):740-749.

doi: 10.1001/jama.2024.0728. PMID: 38363577; PMCID: PMC10873804.

Resumo

IMPORTANCE

Angiotensinogen is the most upstream precursor of the renin–angiotensin–aldosterone system, a key pathway in blood pressure (BP) regulation. Zilebesiran, an investigational RNA interference therapeutic, targets hepatic angiotensinogen synthesis.

OBJECTIVE

To evaluate antihypertensive efficacy and safety of different zilebesiran dosing regimens.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS

This phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study of zilebesiran vs placebo was performed at 78 sites across 4 countries. Screening initiation occurred in July 2021 and the last patient visit of the 6-month study occurred in June 2023. Adults with mild to moderate hypertension, defined as daytime mean ambulatory systolic BP (SBP) of 135 to 160 mm Hg following antihypertensive washout, were randomized.

INTERVENTIONS

Randomization to 1 of 4 subcutaneous zilebesiran regimens (150, 300, or 600 mg once every 6 months or 300 mg once every 3 months) or placebo (once every 3 months) for 6 months.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES

The primary end point was between-group difference in least-squares mean (LSM) change from baseline to month 3 in 24-hour mean ambulatory SBP.

RESULTS

Of 394 randomized patients, 377 (302 receiving zilebesiran and 75 receiving placebo) comprised the full analysis set (93 Black patients [24.7%]; 167 [44.3%] women; mean [SD] age, 57 [11] years). At 3 months, 24-hour mean ambulatory SBP changes from baseline were -7.3 mm Hg (95% CI, -10.3 to -4.4) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -10.0 mm Hg (95% CI, -12.0 to -7.9) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; -8.9 mm Hg (95% CI, -11.9 to -6.0) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months; and 6.8 mm Hg (95% CI, 3.6 – 9.9) with placebo. LSM differences vs placebo in change from baseline to month 3 were -14.1 mm Hg (95% CI, -19.2 to -9.0 ; $P < .001$) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -16.7 mm Hg (95% CI, -21.2 to -12.3 ;

$P < .001$) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; and -15.7 mm Hg (95% CI, -20.8 to -10.6 ; $P < .001$) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months. Over 6 months, 60.9% of patients receiving zilebesiran had adverse events vs 50.7% patients receiving placebo and 3.6% had serious adverse events vs 6.7% receiving placebo. Nonserious drug-related adverse events occurred in 16.9% of zilebesiran-treated patients (principally injection site reactions and mild hyperkalemia) and 8.0% of placebo-treated patients.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

In adults with mild to moderate hypertension, treatment with zilebesiran across a range of doses at 3-month or 6-month intervals significantly reduced 24-hour mean ambulatory SBP at month 3.

Comentário

Neste estudo é demonstrada a eficácia e segurança do zilebesiran, um pequeno RNA de interferência que diminui o RNA mensageiro do angiotensinogénio hepático que, por sua vez, reduz a síntese do angiotensinogénio que é um precursor da angiotensina implicada na elevação da pressão arterial. Ao reduzir a produção do angiotensinogénio produzido no fígado, uma administração única, subcutânea, de zilebesiran 200mg leva à redução sustentada da hipertensão arterial (HTA), por um período de pelo menos 24 semanas.

Neste estudo duplamente cego, denominado KARDIA-1, que decorreu entre 2021-2023, em 78 centros no Canadá, Estados Unidos da América, Ucrânia e Reino Unido, foi comparada a administração, por via subcutânea, de diferentes dosagens de zilebesiran versus placebo, a diversos intervalos de tempo (3 ou 6 meses). Os participantes incluídos, com HTA ligeira ou moderada, com PAS entre 135 e 160 mmHg na integração, passaram por um período de wash-out de outros fármacos anti-hipertensores (2-4 semanas), dado não ser permitida a co-administração de outros anti-hipertensores até ao 3º mês do estudo e após o 5º mês, para avaliar o efeito isolado do zilebesiran vs placebo.

Os resultados foram favoráveis à utilização do zilebesiran, com redução documentada em MAPA de 24 horas de -7.3 mmHg na dose de zilebesiran 150mg a cada 6 meses; -10.0 mmHg de zilebesiran 300mg a cada 3-6 meses; -8.9 mmHg com zilebesiran 600 mg a cada 6 meses; em comparação com o placebo que resultou numa redução de 6.8 mmHg .

No entanto, a diferença entre os grupos parece ter ocorrido sobretudo porque no grupo placebo os valores médios da PA subiram ao longo do estudo, face à interrupção de anti-hipertensores antes da aleatorização.

Os eventos adversos foram idênticos nos 2 grupos (0.9% com zilebesiran vs 0.7% com placebo), na sua maioria ligeiros e relacionaram-se sobretudo com reações no local da administração e hipercalemia.

Apesar da baixa taxa de eventos adversos, a principal preocupação ocorre em situações de desidratação, sepsis ou hemorragia, já que a reversão da acção do

zilebesiran na supressão prolongada do angiotensinogénio pode ser um desafio. Também nos doentes que desenvolvem doença renal, pode ser difícil controlar a hipercaliémia.

O estudo KARDIA-1 destaca a importância da acção prolongada e sustentada dos fármacos anti-hipertensores, de grande utilidade no controlo da HTA, sobretudo nos casos de “pseudoresistência” onde se confirma que o principal problema está na falta de adesão à terapêutica anti-hipertensora oral.

Manolis AJ, Kallistratos MS, Koutsaki M, Doumas M, Poulimenos LE, Parissis J, Polyzogopoulou E, Pittaras A, Muijesan ML, Mancia G. The diagnostic approach and management of hypertension in the emergency department. Eur J Intern Med. 2024 Mar;121:17-24.

doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.028. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38087668.

Resumo

Hypertension urgency and emergency represents a challenging condition in which clinicians should determine the assessment and/or treatment of these patients. Whether the elevation of blood pressure (BP) levels is temporary, in need of treatment, or reflects a chronic hypertensive state is not always easy to unravel. Unfortunately, current guidelines provide few recommendations concerning the diagnostic approach and treatment of emergency department patients presenting with severe hypertension. Target organ damage determines: the timeframe in which BP should be lowered, target BP levels as well as the drug of choice to use. It's important to distinguish hypertensive emergency from hypertensive urgency, usually a benign condition that requires more likely an outpatient visit and treatment.

Comentário

A Hipertensão Arterial (HTA) tem uma prevalência de 45% no Serviço de Urgência (SU) e cerca de 4.5% das admissões no SU recebem tratamento endovenoso por pressão arterial (PA) elevada, de acordo com dados recolhidos em 2016 e publicados na Circulation (2016). Nesta revisão, são abordadas questões importantes com que os clínicos se deparam quando confrontados com doentes no SU que têm elevação da PA, no que se refere às causas e abordagem diagnóstica, em situações particulares como na dissecção aórtica, na insuficiência cardíaca aguda, no enfarte agudo do miocárdio, nos sintomas coronários agudos por abuso de substâncias, no envolvimento do sistema nervoso central como a hemorragia intracerebral ou o acidente vascular isquémico, nos síndromas hipertensivos associados à gravidez, no feocromocitoma, na hipertensão resultante de fármacos, e ainda nas situações em que a hipertensão severa ocorre em doentes assintomáticos que recorrem ao SU, sem evidência clínica de condições agudas clínicas ou sub-clínicas, designada por urgência hipertensiva.

Nesta revisão são também discutidas indicações para hospitalização, e os erros mais frequentes no diagnóstico e terapêuticas utilizadas na prática clínica, colmatando algumas lacunas das recomendações internacionais, oferecendo resposta a questões como quanto stress e dor contribuem para a elevação da PA no SU? Quando começar terapêutica farmacológica? Quão agressivo deve ser o tratamento? Para os doentes não hospitalizados, precisam ou não de seguimento em consulta de HTA?

Vários outros artigos sobre a gestão do doente hipertenso no Serviço de Urgência, foram publicados recentemente, em particular o “Slow on the Draw—ED

Management of Elevated BP in Older Adults “ (Current Hypertension Reports (2024) 26:107–117), que merece uma leitura atenta já que aborda esta questão nos doentes idosos com elevação da PA no SU, onde as reduções abruptas da PA podem ter consequências devastadoras, destacando a importância de considerar os efeitos secundários dos fármacos utilizados, assim como a lista dos “critérios Beers” dos medicamentos a evitar.

Redon, J., & Carmena, R. (2024). Present and future of drug therapy in hypertension: an overview. *Blood Pressure*, 33(1).

<https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2320401>

Resumo

Purpose:

High blood pressure (HBP) is the leading cause of mortality and years of disability, and its prevalence is increasing. therefore, diagnosis and effective treatment of HBP is one of the main goals to prevent and reduce its complications, and pharmacological treatment is the cornerstone of hypertension management.

Materials and Methods:

the gradual introduction of different drug families has led to the development of new molecules that have improved efficacy and reduced adverse effects. Results: current drugs include a large number that target key mechanisms of blood pressure regulation as well as those that contribute to hypertension-induced organ damage. Recently, new antihypertensive drugs have been introduced that not only aim to lower blood pressure but also provide additional protection against organ damage and metabolic disorders. Some of them were introduced for specific indications other than hypertension and other are based in a pharmacogenomic approach. Other routes of administration, such subcutaneous injection, are also being explored to improve protection and compliance.

Conclusions:

the main characteristics of each class of antihypertensive drug are summarised.

Comentário

O tratamento farmacológico é o pilar basilar da abordagem da hipertensão arterial (HTA) e tem-se vindo a desenvolver desde há 70 anos. O desenvolvimento progressivo de anti-hipertensores de diversas famílias com moléculas inovadoras, tem proporcionado uma melhor eficiência e a redução dos efeitos indesejáveis, relegando os fármacos mais antigos para o lado, não só em termos de eficácia, mas também de tolerância e segurança.

Neste artigo são resumidas as principais características do anti-hipertensores “clássicos” onde se incluem as “tradicionais” classes dos bloqueadores adrenérgicos, os vasodilatadores e fármacos de acção central, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, os antagonistas dos canais de cálcio e os

diuréticos, incluindo os poupadores de potássio. Outras classes que foram desenvolvidas para outras indicações, como a insuficiência cardíaca e a diabetes, também são aqui discutidas pelo seu efeito anti-hipertensor, incluindo o valsartan/sacubitril e os inibidores da SGLT2, agonistas-GLP1 e agonistas GLP1-GI. As novas classes de drogas em desenvolvimento contam com os “duplos bloqueadores da endotelina,” inibidores da amino-peptidase cerebral, os inibidores da sintase da aldosterona, os bloqueadores dos MReceptores, e a farmacogenómica. Alguns destes fármacos encontram-se já em ensaios clínicos de fase III, como o Aprocicentan (dual-endothelin blocker) no estudo PRECISION em doentes com HTA resistente e o Firibastat (inibidor da amino-peptidase cerebral) no estudo FRESH em hipertensos de difícil controlo. No primeiro, a retenção de líquidos/edema foi reportada como principal efeito adverso, e no segundo não foram reportados, até à data, efeitos adversos significativos.

Na era da farmacogenómica, os pequenos RNA de transferência (siRNA) que bloqueiam a síntese de mRNA do angiotensinogénio (ex: zilebesiran) começam agora a dar os primeiros passos, encontrando-se em ensaios clínicos de fase II, e trazendo a expectativa de melhorar o controlo tensional dos doentes que habitualmente não aderem à terapêutica, através da utilização destes fármacos por via subcutânea a cada 1 ou até 6 meses.

Rossi GP, Rossi FB, Guarnieri C, Rossitto G, Seccia TM. Clinical Management of Primary Aldosteronism: An Update. Hypertension. 2024 Sep;81(9):1845-1856.
doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22642. Epub 2024 Jul 24. PMID: 39045687.

Resumo

Despite carrying an excess risk of cardiovascular events, primary aldosteronism (PA) is a commonly overlooked secondary form of arterial hypertension. An increased awareness of its high prevalence and broader screening strategies are urgently needed to improve its detection rate and allow early diagnosis and targeted treatment. For patients with unilateral PA, these measures can correct hyperaldosteronism and ensure cure of hypertension, even when resistant to drug treatment, thus preventing adverse cardiovascular events. Among these, atrial fibrillation is the most common, but left ventricular hypertrophy, stroke, chronic kidney disease, and myocardial infarction also occur more often than in patients with hypertension and no PA. Young patients, who have higher chances of being cured long term, and high-risk patients, such as those with stage III or resistant hypertension, are those who will benefit most from an early diagnosis of PA. Therefore, the implementation of strategies to detect PA by a simplified diagnostic algorithm is necessary. In the patients who seek for surgical cure, adrenal vein sampling is key for the identification of unilateral PA and the achievement of optimal outcomes. Unfortunately, being technically demanding and poorly available, adrenal vein sampling represents the bottleneck in the workup of PA. Considering the novel knowledge generated in the past 5 years in many studies, particularly in the AVIS- 2 study (Adrenal Vein Sampling International Study-2), based on 4 decades of experience at our center and on the last guidelines, we herein provide an update on the management of PA with recommendations for drug treatment and strategies to avoid adrenal vein sampling wherever it is poorly, or not, available.

Comentário

O Aldosteronismo Primário (AP) está associado a um elevado risco de eventos cardiovasculares (fibrilação auricular, hiperfiltração glomerular, microalbuminuria, perda progressiva de nefrónios e progressão para a doença renal crónica), apesar de ser uma causa comum (cerca de 11% dos casos de hipertensão) e curável de hipertensão (HT). Tem sido demonstrado que a aldosterona, em excesso, causa stress oxidativo do DNA, inflamação, fibrose e deterioração vascular.

Um grande número de doentes com hipertensão, particularmente mulhere com diagnóstico precoce ou curta duração de HT e doentes com HT resistente ou severa, devem ser testados para o AP. Esta avaliação deve ser realizada em todas as mulheres hipertensas em idade fértil ou que planeiam engravidar, nos doentes com apneia obstrutiva do sono e fibrilação auricular de causa inexplicada. Mais recentemente, as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia

de 2024, alargaram a recomendação do rastreio para todos os adultos entre os 18-65 anos

A detecção dos casos de AP deve ser realizada com recurso à determinação da razão aldosterona-renina (RAA), embora seja importante considerar simultaneamente os valores da renina e da actividade da renina plasmática, além das condições em que a quantificação foi realizada, desencorajando-se a suspensão da terapêutica anti-hipertensora, já que os antagonistas dos canais de cálcio de ação longa, como o verapmilo de libertação prolongada, pode ser prescrito com ou sem doxazocina para controlar a HT, sem interferência valorizável na RAA. Quando o AP está inequivocamente presente, está recomendada a realização de tomografia computorizada e reconstrução da drenagem supra-renal. Se o doente é jovem, apresenta-se com hipocaliemia e tem um nódulo numa das glândulas supra-renais, sem alterações na glândula contra-lateral, deverá ser disponibilizado o tratamento cirúrgico. Quando não é identificado qualquer nódulo nas glândulas supra-renais, mas o doente pretender a possibilidade de cura da HTA a longo prazo, e não tiver contra-indicações para a anestesia e cirurgia, deverá ser realizada uma quantificação da aldosterona nas veias renais, para verificar se existe lateralização e benefício na realização de adrenalectomia. A adrenalectomia vídeo-laparoscópica é o melhor tratamento, proporcionando a resolução ou melhoria da HTA em mais de 80% dos doentes. Nos doentes com risco cirúrgico elevado devido às comorbilidades, poderá considerar-se a ablação pela radiologia de intervenção.

O follow-up é recomendado tanto para o AP tratado cirurgicamente como medicamente.

Menichelli D, Poli D, Antonucci E, Palareti G, Pignatelli P, Pastori D; START2 Register Investigators. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality risk in elderly patients with atrial fibrillation. Insights from the nationwide START registry. Eur J Intern Med. 2024 Jan;119:84-92.

doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.019. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37648584.

Resumo

Background:

Arterial hypertension is the most common cardiovascular comorbidity in atrial fibrillation (AF). Few studies investigated management strategies of hypertension in AF. Materials and methods: We included 5769 AF patients on oral anticoagulants from the nationwide ongoing Italian START registry. We investigated the prescription of antihypertensive drugs and mortality risk. Subgroup analyses according to sex and major cardiovascular comorbidities were performed.

Results:

Mean age was 80.8 years, 46.1% were women; 80.3% of patients were hypertensive. Furosemide (30.1%) was the most frequent diuretic followed by hydrochlorothiazide (15.4%) and potassium canrenoate (7.9%). 61.1% received β -blockers: 34.2% bisoprolol, 6.2% atenolol. Additionally, 36.9% were on angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I): ramipril (20.9%), enalapril (5.3%) and perindopril (2.8%); 31.7% were on angiotensin receptors blockers (ARBs): valsartan (7.6%) and irbesartan (6.4%). Amlodipine and lercanidipine were prescribed in 14.0% and 2.3%, respectively. ACE-I ($p < 0.001$), α -blockers ($p = 0.020$) and Dihydropyridines calcium channel blockers ($p = 0.004$) were more common in men, while ARBs ($p = 0.008$), thiazide diuretics ($p < 0.001$) and β -blockers ($p < 0.001$) in women.

During 22.61 ± 17.1 months, 512 patients died. Multivariable Cox regression analysis showed that ACE-I (Hazard ratio [HR] 0.758, 95% Confidence Interval [95%CI] 0.612–0.940, $p = 0.012$) and ARBs (HR 0.623, 95%CI 0.487–0.796, $p < 0.001$) inversely associated with mortality. ACE-I/ARBs inversely associated with mortality in both sexes and in patients with diabetes. This association was evident for ACE-I in patients with previous cardiovascular disease, and for ARBs in HF.

Conclusion:

A lower mortality risk was found in AF patients on ACE-I/ARBs. Different prescription patterns of antihypertensive drugs between men and women do exist.

Comentário

Estima-se que a prevalência de Fibrilação Auricular (FA) seja de 1-4% na po-

pulação geral e que destes, 79.7% tenham também Hipertensão Arterial (HTA). Neste estudo foi 1) descrita a utilização dos fármacos anti-hipertensores numa coorte de doentes com FA de acordo com as comorbilidades cardiovasculares e 2) investigada a associação de classes de anti-hipertensores específicas e a mortalidade.

Foi analisado o registo START que incluiu de mais de 5 mil doentes com FA não valvular que iniciaram anticoagulação oral [69% antagonistas da vitamina K (AVK), 31% com anticoagulantes orais directos (DOAC)]. Esta população é envelhecida (idade média de 80.8 anos) e confirma-se que a HTA é a comorbilidade mais frequente (80.3%). Os ARA e IECA foram os anti-hipertensores mais prescritos, em cerca de 30% dos doentes. A presença de outras comorbilidades, como a insuficiência cardíaca (IC), presente em 16%, condiciona a escolha dos anti-hipertensores, tendo maior prescrição de diuréticos e beta-bloqueantes (BB) do que nos doentes sem IC. A diferença na prescrição entre sexos também foi notória, com menos utilização de BB e diuréticos nos homens, e maior prescrição de IECA em comparação com as mulheres nas quais foram mais utilizados os ARA.

A novidade neste estudo foi a demonstração da relação inversa entre a utilização dos moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e o risco de morte na população com FA. Este benefício na redução do risco foi idêntico entre os ARA e os IECA, ocorreu em ambos os sexos e nos doentes com diabetes (20% da população), possivelmente pelo papel que desempenham na remodelagem da aurícula esquerda, na redução das espécies reactivas de oxigénio e na disfunção plaquetária e trombose.

Este estudo não permitiu estabelecer uma relação de causa-efeito entre a utilização de IECA/ARA e a redução da mortalidade na FA, mas mostrou uma significativa associação entre ambas, ficando por esclarecer a variação dos valores de PA e de outros factores de risco cardiovasculares, assim como a adesão e interrupção do tratamento ao longo do seguimento que perfez uma média de 22 meses.

McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdts E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension.

Eur Heart J. 2024 Aug 30:ehae178. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Epub ahead of print. PMID: 39210715.

Comentário

As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicadas este ano, começam por destacar algumas diferenças relativamente às anteriores logo no título. Outrora denominadas “Recomendações para a abordagem da Hipertensão”, agora contemplam não só a Hipertensão (HT) por definição ($PA \geq 140/90$ mmHg), mas também a Pressão Sanguínea Elevada justificando que ser, ou não ser, hipertenso é uma definição binária, que não traduz o risco cardiovascular contínuo. Desta forma, é introduzida a nova categoria de HT Elevada que se define como sistólica 130-139 mmHg e diastólica 80-89 mmHg quando medida no consultório, outrora denominada como “normal alta”. No entanto, as verdadeiras novidades prendem-se com:

- O fortalecimento e ampliação das recomendações para a medição da pressão arterial fora do consultório;
- Considerar o screening para aldosteronismo primário em todos os adultos com HT confirmada (devido à elevada prevalência e sub-diagnóstico);
- Quando há aparente HT resistente, é recomendado como um objectivo verificar a adesão, através da toma vigiada dos fármacos ou doseamentos em amostra de urina quando exequível;
- Nas recomendações de alterações no estilo de vida recomendam a suplementação com potássio, a restrição do consumo de açúcar, particularmente de bebidas açucaradas e a abstinência do álcool;
- Atualização dos limiares de diagnóstico e objectivos de tratamento, incluindo:
- Pessoas com risco de evento CV nos próximos 10 anos $\geq 10\%$, ou com comorbilidades que os coloquem na categoria de elevado risco (ex: diabetes) devem começar terapêutica anti-HT mesmo com $PA \geq 130/80$ mmHg;
- PAS alvo 120-129 mmHg para a grande maioria dos doentes sob terapêutica anti-HT;
- Utilização dos beta-bloqueadores explicitamente como 3^a linha de terapêutica

ca, depois da espironolactona, excepto se existir indicação contundente, como no enfarte do miocárdio ou na insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida, ou se existir contra-indicação para o uso das classes precedentes;

- Utilização de 2 agentes anti-hipertensores no início da terapêutica farmacológica, sempre que possível em comprimido único;

- Considerar a desnervação renal nos indivíduos com HT não controlada como uma alternativa à escalada de terapêutica anti-hipertensora;

- Recomendam toma da medicação no horário mais conveniente para cada pessoa com HT, ao invés de recomendarem uma altura específica do dia;

- Nos doentes frágeis é sugerida a desprescrição de terapêutica anti-HT se a PA diminuir à medida que a fragilidade aumenta ou que são necessárias outras medicações que reduzem a PA;

- Recomendações centradas no doente incluindo o encorajamento à entrevista motivacional, comunicação médico-doente através de interfaces digitais, abordagem em equipa multidisciplinar para melhorar o controlo tensional;

Estas recomendações da ESC, representam um esforço no sentido de tornar a abordagem à população hipertensa, mais pragmática, mais centrado no doente e de implementação mais viável.

Acidente Vascular Cerebral

Luísa Fonseca,

Paulo Castro Chaves,

Tiago Gregório,

Introdução

No período considerado e no que diz respeito à área da doença vascular cerebral houve pouco estudos positivos com impacto significativo na atividade clínica, no entanto alguns estudos, apesar de negativos ajudam a esclarecer algumas dúvidas que tínhamos, como por exemplo, no que respeita à hipocoagulação nos doentes com ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) e ao tratamento de fase aguda nos AVC minor. Houve também alguma investigação na hemorragia intracerebral, área que se mantém sem terapêutica com eficácia comprovada.

Destacamos também a publicação de algumas Guidelines e Consensos quer da American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), quer da European Stroke Organization (ESO). Destacamos os seguintes documentos:

- Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association
- Treatment and Outcomes of Cervical Artery Dissection in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association
- Impact of Sleep Disorders and Disturbed Sleep on Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association
- 2024 AHA/ASA Performance and Quality Measures for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Report From the American Heart Association/American Stroke Association
- European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke
- European Stroke Organisation (ESO) and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guideline on Acute Management of Basilar Artery Occlusion

- European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the diagnosis and management of patent foramen ovale (PFO) after stroke
- European Stroke Organisation (ESO) Guideline on Primary Angitis of the Central Nervous System (PACNS)
- European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Moyamoya angiopathy Endorsed by Vascular European Reference Network (VASCERN)

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

S.J. Connolly, M. Sharma, A.T. Cohen, A.M. Demchuk, A. Czlonkowska, A.G. Lindgren, C.A. Molina, D. Bereczki, D. Toni, D.J. Seiffge, D. Tanne, E.C. Sandset, G. Tsivgoulis, H. Christensen, J. BeyerWestendorf, J.M. Coutinho, M. Crowther, P. Verhamme, P. Amarenco, R.O. Roine, R. Mikulik, R. Lemmens, R. Veltkamp, S. Middeldorp, T.G. Robinson, T.J. Milling, Jr., V. TedimCruz, W. Lang, A. Him-melmann, P. Ladenvall, M. Knutsson, E. Ekholm, A. Law, A. Taylor, T. Karyakina, L. Xu, K. Tsiplova, S. Poli, B. Kallmünzer, C. Gumbinger, and A. Shoamanesh, for the ANNEXA-I Investigators N Engl J Med 2024;390:1745-55. DOI: 10.1056/ NEJMoa2313040

BACKGROUND

Patients with acute intracerebral hemorrhage who are receiving factor Xa inhibitors have a risk of hematoma expansion. The effect of andexanet alfa, an agent that reverses the effects of factor Xa inhibitors, on hematoma volume expansion has not been well studied.

METHODS

We randomly assigned, in a 1:1 ratio, patients who had taken factor Xa inhibitors within 15 hours before having an acute intracerebral hemorrhage to receive andexanet or usual care. The primary end point was hemostatic efficacy, defined by expansion of the hematoma volume by 35% or less at 12 hours after baseline, an increase in the score on the National Institutes of Health Stroke Scale of less than 7 points (scores range from 0 to 42, with higher scores indicating worse neurologic deficit) at 12 hours, and no receipt of rescue therapy between 3 hours and 12 hours. Safety end points were thrombotic events and death.

RESULTS

A total of 263 patients were assigned to receive andexanet, and 267 to receive usual care. Efficacy was assessed in an interim analysis that included 452 patients, and safety was analyzed in all 530 enrolled patients. Atrial fibrillation was the most common indication for factor Xa inhibitors. Of the patients receiving usual care, 85.5% received prothrombin complex concentrate. Hemostatic efficacy was achieved in 150 of 224 patients (67.0%) receiving andexanet and in 121 of 228 (53.1%) receiving usual care (adjusted difference, 13.4 percentage points; 95% confidence interval [CI], 4.6 to 22.2; $P = 0.003$). The median reduction from baseline to the 1-to-2-hour nadir in anti-factor Xa activity was 94.5% with andexanet and 26.9% with usual care ($P < 0.001$). Thrombotic events occurred in 27 of 263 patients (10.3%) receiving andexanet and in 15 of 267 (5.6%) receiving usual care (difference, 4.6 percentage points; 95% CI, 0.1 to 9.2; $P = 0.048$); is-

chemic stroke occurred in 17 patients (6.5%) and 4 patients (1.5%), respectively. There were no appreciable differences between the groups in the score on the modified Rankin scale or in death within 30 days.

CONCLUSIONS

Among patients with intracerebral hemorrhage who were receiving factor Xa inhibitors, andexanet resulted in better control of hematoma expansion than usual care but was associated with thrombotic events, including ischemic stroke. (Funded by Alexion AstraZeneca Rare Disease and others; ANNEXA-I ClinicalTrials.gov number, NCT03661528.)

Comentário (L. Fonseca):

A utilização de inibidores do fator Xa é cada mais frequente, existindo risco hemorrágico inerente à sua utilização, incluindo hemorragia intracraniana(HIC). A rápida reversão da hipocoagulação, no caso da HIC, pode reduzir a expansão do hematoma e melhorar o outcome dos doentes. Até à data, na ausência de antídoto específico, é utilizado o concentrado de o complexo protrombínico (CCP) para reverter o efeito anticoagulante destes fármacos. O ANNEXA 4 comprovou que em doentes com hemorragia major aguda associada à utilização de inibidores do fator Xa a utilização de andexanet alfa (AA) reduz significativamente a atividade anti-Xa, sendo que 82% dos doentes obtiveram excelente ou boa eficácia hemostática.

Neste estudo (ANNEXA-I) internacional multicêntrico randomizado, não cego mas oculto para adjudicação de endpoints, os autores compararam a utilização de AA com o tratamento habitual (determinado pelo clínico, podendo incluir CCP) em doentes admitidos por hemorragia intracraniana (intracerebral, subaracnóidea e subdural) que receberam inibidores do Fator Xa (apixabano ou rivaroxabano) nas 15h anteriores ao diagnóstico (feito por imagem de TAC ou RMN) com 12h desde início de sintomas, este protocolo foi posteriormente alterado passando a ser randomizados só doentes com hemorragia intracerebral com volume de 0,5 a 60ml e NIHSS ≤35, e com menos de 6 horas sintomas até realização de imagem cerebral. A dose de AA administrada dependeu do inibidor de Fator Xa utilizado, da dose e tempo decorrido desde a última toma.

O endpoint primário foi a eficácia hemostática às 12h após randomização, de acordo com aumento de volume de hematoma ≤20% (excelente eficácia hemostática) ou aumento volume hematoma ≤35%(boa eficácia hemostática), aumento de NIHSS<7 e ausência de terapêutica de resgate (CCP ou cirurgia).

O estudo foi suspenso após a primeira análise interina que verificou terem sido alcançados os critérios de eficácia. Foram incluídos 530 dos 550 randomizados

263 receberam AA e 267 receberam tratamento habitual, nestes 85,5% foram tratados com CCP. As características dos grupos eram semelhantes à exceção de pequenas diferenças no tipo de hemorragia.

O endpoint primário foi atingido por 67% dos doentes do braço AA versus 53,1% do tratamento habitual (adjusted difference, 13.4 %; 95% [CI], 4.6 to 22.2; P = 0.003)

Um segundo endpoint de eficácia avaliado foi a redução de atividade do fator Xa desde admissão até ao nadir, 1-2 horas após randomização, 94,5% dos doentes do braço terapêutico versus 26.9% no braço controle atingiram este endpoint ($P < 0.001$). Contudo mais doentes no braço terapêutico tiveram eventos trombótico (10,3% versus 5.6%; adjusted difference 4.6%; 95% CI, 0.1 to 9.2; P = 0.048) devido essencialmente a AVC isquémico (6,5% vs 1,5%), não havendo informação da gravidade e altura em que ocorreram os eventos.

Numa análise post hoc não houve diferença na mortalidade e estado funcional aos 30 dias, entre os dois grupos.

Os resultados deste estudo demonstram que o AA reduz rapidamente a atividade do fator Xa, diminuindo a expansão precoce do hematoma mais do que o tratamento habitual, apesar do maior número de eventos trombóticos este não teve efeito a nível de outcomes aos 30 dias. O desenho do estudo não permite avaliar outcomes a longo prazo, o que seria um parâmetro importante. Outras críticas ao estudo: as alterações ao protocolo feitas durante o período de randomização que incluíram alterações aos critérios de inclusão e aos endpoints; o facto de o volume mediano de hemorragia ser de cerca de 10ml em ambos os braços, um volume pequeno que levanta questões quanto à utilização do fármaco em doentes com hemorragias maiores.

Assim este estudo confirma a eficácia na reversão de hipocoagulação e consequente diminuição da expansão do hematoma nos doentes com HIC do AA em doentes hipocoagulados com inibidores do Fator Xa (rivaroxabano e apixabano), permitindo a sua utilização na prática clínica em situações específicas.

Trial of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage

G. Pradilla, J.J. Ratcliff, A.J. Hall, B.R. Saville, J.W. Allen, G. Paulon, A. McGlothlin, R.J. Lewis, M. Fitzgerald, A.F. Caveney, X.T. Li, M. Bain, J. Gomes, B. Jankowitz, G. Zenonos, B.J. Molyneaux, J. Davies, A. Siddiqui, M.R. Chicoine, S.G. Keyrouz, J.A. Grossberg, M.V. Shah, R. Singh, B.N. Bohnstedt, M. Frankel, D.W. Wright, and D.L. Barrow, for the ENRICH trial investigators N Engl J Med 2024;390:1277-89.
DOI: 10.1056/NEJMoa2308440

BACKGROUND

Trials of surgical evacuation of supratentorial intracerebral hemorrhages have generally shown no functional benefit. Whether early minimally invasive surgical removal would result in better outcomes than medical management is not known.

METHODS

In this multicenter, randomized trial involving patients with an acute intracerebral hemorrhage, we assessed surgical removal of the hematoma as compared with medical management. Patients who had a lobar or anterior basal ganglia hemorrhage with a hematoma volume of 30 to 80 ml were assigned, in a 1:1 ratio, within 24 hours after the time that they were last known to be well, to minimally invasive surgical removal of the hematoma plus guideline-based medical management (surgery group) or to guideline-based medical management alone (control group). The primary efficacy end point was the mean score on the utility-weighted modified Rankin scale (range, 0 to 1, with higher scores indicating better outcomes, according to patients' assessment) at 180 days, with a prespecified threshold for posterior probability of superiority of 0.975 or higher. The trial included rules for adaptation of enrollment criteria on the basis of hemorrhage location. A primary safety end point was death within 30 days after enrollment.

RESULTS

A total of 300 patients were enrolled, of whom 30.7% had anterior basal ganglia hemorrhages and 69.3% had lobar hemorrhages. After 175 patients had been enrolled, an adaptation rule was triggered, and only persons with lobar hemorrhages were enrolled. The mean score on the utility-weighted modified Rankin scale at 180 days was 0.458 in the surgery group and 0.374 in the control group (difference, 0.084; 95% Bayesian credible interval, 0.005 to 0.163; posterior probability of superiority of surgery, 0.981). The mean between-group difference was 0.127 (95% Bayesian credible interval, 0.035 to 0.219) among patients with lobar hemorrhages and -0.013 (95% Bayesian credible interval, -0.147 to 0.116) among those with anterior basal ganglia hemorrhages. The percentage of patients who had died by 30 days was 9.3% in the surgery group and 18.0% in the control group. Five patients (3.3%) in

the surgery group had postoperative rebleeding and neurologic deterioration.

CONCLUSIONS

Among patients in whom surgery could be performed within 24 hours after an acute intracerebral hemorrhage, minimally invasive hematoma evacuation resulted in better functional outcomes at 180 days than those with guideline-based medical management. The effect of surgery appeared to be attributable to intervention for lobar hemorrhages. (Funded by Nico; ENRICH Clinical-Trials.gov number, NCT02880878.)

Comentário (L. Fonseca):

A hemorragia intracraniana espontânea apresenta elevada mortalidade, sendo que os sobreviventes ficam muitas vezes com sequelas graves. O tratamento médico atual, na fase aguda, baseia-se na reversão de hipocoagulação, controle de pressão arterial e terapêutica de suporte. Estudos prévios (STITCH, STITCH II, MISTIE III) demonstraram vantagem da intervenção cirúrgica na mortalidade, mas sem evidência de benefício nos outcomes funcionais a longo prazo.

O estudo ENRICH é um estudo prospectivo, multicêntrico, adaptativo e randomizado que decorreu em 37 centros dos Estados Unidos da América com o objetivo de avaliar o benefício da cirurgia minimamente invasiva trans-sulcal parafascicular (MIPS) precoce nos doentes com hemorragia intracerebral espontânea supratentorial.

Trezentos doentes com hemorragia lobar ou dos gânglios da base anterior com volume entre 30 e 80 ml, escala de coma de Glasgow entre 5-14, NIHSS >5 e escala modificada de Rankin (mRS) prévia a HIC de 0-1 foram randomizados em dois grupos: para realização de tratamento médico de acordo com guidelines em vigor ou para realização tratamento médico e MIPS, devendo a cirurgia ser realizada até 24h após início de sintomas. O endpoint primário de eficácia foi mRS com ponderação a 180 dias. Os endpoints primários de segurança foram: morte 30 dias após randomização e alteração no volume do hematoma na imagem de reavaliação. O desenho adaptativo do ensaio permitiu que após a introdução de 175 doentes fosse suspensa a inclusão de doentes com hemorragia dos gânglios da base por evidência de futilidade da cirurgia nestes doentes.

O estudo demonstrou melhor outcome funcional aos 180 dias no grupo submetido a cirurgia(mRS com ponderação 0.458 vs 0.374) sendo a mortalidade aos 30 dias menor neste grupo (9,3% vs 18,1%). Os resultados positivos parecem estar relacionados com o efeito da cirurgia nas hemorragias lobares.

Este estudo apesar das limitações inerentes aos critérios de inclusão e exclusão abre novas possibilidades de intervenção e tratamento aos doentes com hemorragia intracerebral espontânea lobar. Estão em curso vários estudos que podem vir a confirmar os benefícios da drenagem de hematoma nos doentes com HIC.

Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial

Jürgen Beck, Christian Fung, Daniel Strbian, Lukas Bütkofer, Werner J Z'Graggen, Matthias F Lang, Seraina Beyeler, Jan Gralla, Florian Ringel, Karl Schaller, Nikolaus Plesnila, Marcel Arnold, Werner Hacke, Peter Jüni, Alexander David Mendelow, Christian Stapf, Rustam Al-Shahi Salman, Jenny Bressan, Stefanie Lerch, Arsany Hakim, Nicolas Martinez-Majander, Anna Piippo-Karjalainen, Peter Vajkoczy, Stefan Wolf, Gerrit A Schubert, Anke Höllig, Michael Veldeman, Roland Roelz, Andreas Gruber, Philip Rauch, Dorothee Mielke, Veit Rohde, Thomas Kerz, Eberhard Uhl, Enea Thanasi, Hagen B Huttner, Bernd Kallmünzer, L Jaap Kappelle, Wolfgang Deinsberger, Christian Roth, Robin Lemmens, Jan Leppert, Jose L Sanmillan, Jonathan M Coutinho, Katharina A M Hackenberg, Gernot Reimann, Mikael Mazighi, Claudio L A Bassetti, Heinrich P Mattle, Andreas Raabe, Urs Fischer, on behalf of the SWITCH study investigators

Lancet 2024; 403: 2395–404; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00702-5)

Background

It is unknown whether decompressive craniectomy improves clinical outcome for people with spontaneous severe deep intracerebral haemorrhage. The SWITCH trial aimed to assess whether decompressive craniectomy plus best medical treatment in these patients improves outcome at 6 months compared to best medical treatment alone.

Methods

In this multicentre, randomised, open-label, assessor-blinded trial conducted in 42 stroke centres in Austria, Belgium, Finland, France, Germany, the Netherlands, Spain, Sweden, and Switzerland, adults (18–75 years) with a severe intracerebral haemorrhage involving the basal ganglia or thalamus were randomly assigned to receive either decompressive craniectomy plus best medical treatment or best medical treatment alone. The primary outcome was a score of 5–6 on the modified Rankin Scale (mRS) at 180 days, analysed in the intention-to-treat population. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02258919, and is completed.

Findings

SWITCH had to be stopped early due to lack of funding. Between Oct 6, 2014, and April 4, 2023, 201 individuals were randomly assigned and 197 gave delayed informed consent (96 decompressive craniectomy plus best medical treatment, 101 best medical treatment). 63 (32%) were women and 134 (68%) men, the

median age was 61 years (IQR 51–68), and the median haematoma volume 57 ml (IQR 44–74). 42 (44%) of 95 participants assigned to decompressive craniectomy plus best medical treatment and 55 (58%) assigned to best medical treatment alone had an mRS of 5–6 at 180 days (adjusted risk ratio [aRR] 0·77, 95% CI 0·59 to 1·01, adjusted risk difference [aRD] −13%, 95% CI −26 to 0, $p=0\cdot057$). In the per-protocol analysis, 36 (47%) of 77 participants in the decompressive craniectomy plus best medical treatment group and 44 (60%) of 73 in the best medical treatment alone group had an mRS of 5–6 (aRR 0·76, 95% CI 0·58 to 1·00, aRD −15%, 95% CI −28 to 0). Severe adverse events occurred in 42 (41%) of 103 participants receiving decompressive craniectomy plus best medical treatment and 41 (44%) of 94 receiving best medical treatment.

Interpretation

SWITCH provides weak evidence that decompressive craniectomy plus best medical treatment might be superior to best medical treatment alone in people with severe deep intracerebral haemorrhage. The results do not apply to intracerebral haemorrhage in other locations, and survival is associated with severe disability in both groups.

Funding Swiss National Science Foundation, Swiss Heart Foundation, Inselspital Stiftung, and Boehringer Ingelheim

Comentário (L. Fonseca):

As opções terapêuticas nos doentes com Hemorragia intracraniana (HIC) profunda de grandes dimensões são, praticamente, nulas e com reduzida eficácia. Além do tratamento médico de suporte, nenhuma terapêutica quer cirúrgica quer farmacológica demonstrou benefícios a nível de mortalidade ou morbidade nestes doentes. A craniectomia descompressiva demonstrou diminuição de mortalidade com melhoria de outcome a longo prazo nos doentes com enfarte maligno da artéria cerebral média.

O SWITCH teve como objetivo avaliar se craniectomia descompressiva em conjunto com tratamento médico, em adultos com HIC profunda, grave, supratentorial, melhora o outcome funcional aos 6 meses, comparativamente com tratamento médico isolado.

É um estudo multicêntrico, controlado, randomizado de grupos paralelos que ocorreu em 42 centros europeus. O primeiro doente foi randomizado em 2014 e foi suspensa randomização em 2023 por falta de fundos, antes de atingir os 300 participantes previstos.

Foram randomizados 201 doentes com HIC profunda grave com atingimento

dos gânglios da base ou tálamo. O endpoint primário mRS 5-6 aos 180 dias aconteceu em 44% dos doentes do grupo da cirurgia e 58% do grupo do tratamento médico (adjusted risk difference [aRD] -13%, 95% CI -26 to 0, $p=0.057$). Complicações ocorreram em 41% dos doentes do grupo da cirurgia e 44% do grupo do tratamento médico.

Apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos os investigadores consideraram que a estimativa pontual do efeito do tratamento é clinicamente significativa e mais elevada que qualquer outra intervenção terapêutica nos doentes com HIC. O benefício da craniectomia descompressiva não foi à custa de aumento de doentes com mRS 5, mas de doentes com mRS 4, o número de sobreviventes com mRS 0-3 aos 180 dias foi semelhante em ambos os grupos.

Os resultados deste estudo apesar de negativos alertam para a necessidade de discussão individualizada com os doentes sobre os tratamentos possíveis e efeitos dos mesmos. Levantam também a hipótese da craniectomia descomprimativa como uma potencial terapêutica numa área (HIC) em que não existem opções. Novos estudos são necessários nesta área para ajudar a consolidar esta opção terapêutica.

Intensive Ambulance-Delivered Blood-Pressure Reduction in Hyperacute Stroke.

Li G, Lin Y, Yang J, Anderson CS, Chen C, Liu F, Billot L, Li Q, Chen X, Liu X, Ren X, Zhang C, Xu P, Wu L, Wang F, Qiu D, Jiang M, Peng Y, Li C, Huang Y, Zhao X, Liang J, Wang Y, Wu X, Xu X, Chen G, Huang D, Zhang Y, Zuo L, Ma G, Yang Y, Hao J, Xu X, Xiong X, Tang Y, Guo Y, Yu J, Li S, He S, Mao F, Tan Q, Tan S, Yu N, Xu R, Sun M, Li B, Guo J, Liu L, Liu H, Ouyang M, Si L, Arima H, Bath PM, Ford GA, Robinson T, Sandset EC, Saver JL, Sprigg N, van der Worp HB, Song L; INTERACT4 investigators; INTERACT4 Investigators. *N Engl J Med.* 2024 May 30;390(20):1862-1872. doi: 10.1056/NEJMoa2314741. Epub 2024 May 16.

Background:

Treatment of acute stroke, before a distinction can be made between ischemic and hemorrhagic types, is challenging. Whether very early blood-pressure control in the ambulance improves outcomes among patients with undifferentiated acute stroke is uncertain.

Methods:

We randomly assigned patients with suspected acute stroke that caused a motor deficit and with elevated systolic blood pressure (≥ 150 mm Hg), who were assessed in the ambulance within 2 hours after the onset of symptoms, to receive immediate treatment to lower the systolic blood pressure (target range, 130 to 140 mm Hg) (intervention group) or usual blood-pressure management (usual-care group). The primary efficacy outcome was functional status as assessed by the score on the modified Rankin scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) at 90 days after randomization. The primary safety outcome was any serious adverse event.

Results:

A total of 2404 patients (mean age, 70 years) in China underwent randomization and provided consent for the trial: 1205 in the intervention group and 1199 in the usual-care group. The median time between symptom onset and randomization was 61 minutes (interquartile range, 41 to 93), and the mean blood pressure at randomization was 178/98 mm Hg. Stroke was subsequently confirmed by imaging in 2240 patients, of whom 1041 (46.5%) had a hemorrhagic stroke. At the time of patients' arrival at the hospital, the mean systolic blood pressure in the intervention group was 159 mm Hg, as compared with 170 mm Hg in the usual-care group. Overall, there was no difference in functional outcome between the two groups (common odds ratio, 1.00; 95% confidence interval [CI], 0.87 to 1.15), and the incidence of serious adverse events was similar in the two groups. Prehospital reduction of blood pressure was associated with a decrease

in the odds of a poor functional outcome among patients with hemorrhagic stroke (common odds ratio, 0.75; 95% CI, 0.60 to 0.92) but an increase among patients with cerebral ischemia (common odds ratio, 1.30; 95% CI, 1.06 to 1.60).

Conclusions:

In this trial, prehospital blood-pressure reduction did not improve functional outcomes in a cohort of patients with undifferentiated acute stroke, of whom 46.5% subsequently received a diagnosis of hemorrhagic stroke. (Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia and others; INTER-ACT4 ClinicalTrials.gov number, NCT03790800; Chinese Trial Registry number, ChiCTR1900020534.).

Comentário (P. Castro Chaves):

O ensaio clínico INTERACT3 mostrou que a implementação de um “pacote” de cuidados direcionados a objetivos específicos, incluindo a redução intensiva e precoce da pressão arterial, além de outras estratégias de terapêutica em protocolos hospitalares, melhorou os resultados do tratamento da hemorragia intracerebral. O recentemente publicado ensaio INTERACT4 tentou ir mais além e investigou se a redução intensiva da pressão arterial (PA) em ambulâncias no pré-hospitalar melhora o desfecho funcional em pacientes com AVC agudo, antes mesmo de ser possível diferenciar entre os tipos isquémico ou hemorrágico.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado realizado em 51 hospitais na China, envolvendo 2404 pacientes com suspeita de AVC agudo (definida por uma pontuação no score FAST ≥ 2), com PA sistólica ≥ 150 mmHg e até 2h de evolução de sintomas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo de intervenção, que recebeu tratamento imediato para reduzir a PA na ambulância, e o grupo de cuidados habituais, onde a gestão da PA foi iniciada no hospital. O principal desfecho foi o estado funcional aos 90 dias, medido pela escala de Rankin modificada. Entre 2240 pacientes que receberam diagnóstico de AVC confirmado por exames de imagem, 1041 (46,5%) tiveram AVC hemorrágico. O urapidilo endovenoso, um antagonista dos receptores α_1 adrenérgicos e agonista dos receptores tipo A1 da 5-hidroxitriptamina (5-HT1A) foi utilizado em 98.2%. A mediana de administração de medicação anti-hipertensora desde o início dos sintomas até a randomização foi de 61 minutos (intervalo interquartil, 41 a 93), e a pressão arterial sistólica média na randomização foi de 178 ± 21 mm Hg. No momento da chegada ao hospital, a pressão arterial sistólica média era de 159 ± 26 mmHg no grupo de intervenção, em comparação com 170 ± 27 mmHg no grupo de cuidados habituais.

Os resultados mostraram que, em geral, não houve diferença significativa nos desfechos funcionais entre os dois grupos. Contudo, a análise de subgrupos revelou que a redução da PA foi claramente benéfica para pacientes com AVC hemorrágico, mas prejudicial os que tinham AVC isquémico. Esta observação mostra que o tratamento intensivo da PA em fase hiperaguda do AVC pode ter efeitos opostos dependendo do tipo, com a redução da PA sendo potencialmente benéfica na redução da expansão do hematoma no AVC hemorrágico, mas possivelmente agravando a isquemia no AVC isquémico.

Como poderão estes resultados ser aplicados na prática clínica? Primeiro, chamam a atenção para a importância fulcral da redução da pressão arterial precoce nos doentes com hemorragia intracerebral. De facto, sabe-se de versões prévias do INTERACT que a redução intensiva da pressão arterial diminui a expansão do hematoma e melhora o prognóstico funcional. Sabe-se igualmente que a expansão do hematoma é um fenómeno relativamente precoce, que ocorre nomeadamente nas primeiras horas, e, portanto, uma intervenção nesse timing é crucial, algo que é demonstrado neste ensaio. Podemos dizer, sem exagero, que o tratamento da pressão arterial é de alguma forma o tratamento da fase hiperaguda correspondente à fibrinólise no AVC isquémico. A utilização de Unidades de AVC móveis poderá, assim, servir não só para instituir trombólise precocemente, mas também para tratar de forma intensiva e precoce a pressão arterial nos doentes com AVC hemorrágico.

Uma palavra final para aspectos éticos relacionados com este estudo. A realização de ensaios clínicos em cuidados pré-hospitalares é muito difícil e a estratégia utilizada é inovadora neste respeito. Por outro lado, o tipo de desenho, nomeadamente sem saber a priori qual o tipo de AVC em questão, merece reflexão.

Em resumo, o estudo INTERACT4 contribui significativamente para o conhecimento sobre o tratamento pré-hospitalar do AVC, destacando a complexidade do tratamento da PA em AVCS agudos e a necessidade de abordagens diferenciadas. Ressalta a importância de intervenções personalizadas e da rápida identificação do tipo de AVC para otimizar os cuidados e melhorar os resultados dos pacientes.

Trial of Thrombectomy for Stroke with a Large Infarct of Unrestricted Size.

Costalat V, Jovin TG, Albucher JF, Cognard C, Henon H, Nouri N, Gory B, Richard S, Marnat G, Sibon I, Di Maria F, Annan M, Boulouis G, Cardona P, Obadia M, Piotin M, Bourcier R, Guillon B, Godard S, Pasco-Papon A, Eker OF, Cho TH, Turc G, Naggara O, Velasco S, Lamy M, Clarençon F, Alamowitch S, Renu A, Suissa L, Brunel H, Gentric JC, Timsit S, Lamy C, Chivot C, Macian-Montoro F, Mounayer C, Ozkul-Wermester O, Papagiannaki C, Wolff V, Pop R, Ferrier A, Chabert E, Ricolfi F, Béjot Y, Lopez-Cancio E, Vega P, Spelle L, Denier C, Millán M, Arenillas JF, Mazzighi M, Houdart E, Del Mar Freijo M, Duhamel A, Sanossian N, Liebeskind DS, Labreuche J, Lapergue B, Arquizan C; LASTE Trial Investigators.

N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1677-1689. doi: 10.1056/NEJMoa2314063.

Background:

The use of thrombectomy in patients with acute stroke and a large infarct of unrestricted size has not been well studied.

Methods:

We assigned, in a 1:1 ratio, patients with proximal cerebral vessel occlusion in the anterior circulation and a large infarct (as defined by an Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score of ≤5; values range from 0 to 10) detected on magnetic resonance imaging or computed tomography within 6.5 hours after symptom onset to undergo endovascular thrombectomy and receive medical care (thrombectomy group) or to receive medical care alone (control group). The primary outcome was the score on the modified Rankin scale at 90 days (scores range from 0 to 6, with higher scores indicating greater disability). The primary safety outcome was death from any cause at 90 days, and an ancillary safety outcome was symptomatic intracerebral hemorrhage.

Results:

A total of 333 patients were assigned to either the thrombectomy group (166 patients) or the control group (167 patients); 9 were excluded from the analysis because of consent withdrawal or legal reasons. The trial was stopped early because results of similar trials favored thrombectomy. Approximately 35% of the patients received thrombolysis therapy. The median modified Rankin scale score at 90 days was 4 in the thrombectomy group and 6 in the control group (generalized odds ratio, 1.63; 95% confidence interval [CI], 1.29 to 2.06; $P<0.001$). Death from any cause at 90 days occurred in 36.1% of the patients in the thrombectomy group and in 55.5% of those in the control group (adjusted relative risk, 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.84), and the percentage of patients with symptomatic intracerebral hemorrhage was 9.6% and 5.7%, respectively (ad-

justed relative risk, 1.73; 95% CI, 0.78 to 4.68). Eleven procedure-related complications occurred in the thrombectomy group.

Conclusions:

In patients with acute stroke and a large infarct of unrestricted size, thrombectomy plus medical care resulted in better functional outcomes and lower mortality than medical care alone but led to a higher incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage. (Funded by Montpellier University Hospital; LASTE ClinicalTrials.gov number, NCT03811769.).

Comentário (P. Castro Chaves):

À medida que a aplicação da trombectomia mecânica se afigura como o standard of care no tratamento dos doentes com AVC isquémico com oclusão de grande vaso, novas questões e desafios se vão colocando e progressivamente permitindo o alargamento das indicações deste tratamento revolucionário. Uma questão premente é definir qual a melhor abordagem dos casos de AVC isquémico com enfarte de grandes dimensões definido por ASPECTS baixos (ASPECTS: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; valores entre 0 a 10, com pontuações mais baixas indicando enfartes maiores), uma população excluída de ensaios clínicos prévios com base em preocupações sobre o risco de reperfusão em áreas de enfarte extenso, que poderia levar a hemorragias e outros eventos adversos.

Este ensaio recentemente publicado tenta precisamente avaliar a eficácia e segurança da trombectomia mecânica em pacientes com AVC isquémico agudo e enfarte cerebral extenso, definido por uma pontuação ASPECTS ≤5.

O ensaio LASTE (Large Stroke Therapy Evaluation) incluiu 333 pacientes, que foram randomizados para receber trombectomia associada aos cuidados habituais ou apenas cuidados habituais. Todos os pacientes tinham oclusão de grande vaso da circulação anterior e enfarte cerebral extenso (ASPECTS ≤5) nas 6,5 horas após o início dos sintomas. De referir que não existia um valor mínimo para o ASPECTS (56% dos pacientes tinham ASPECTS≤2), exceto para doentes com mais de 80 anos em que apenas foram incluídos ASPECTS de 4 ou 5. A principal medida de outcome foi a escala de Rankin modificada (mRS) aos 90 dias, que avalia a incapacidade funcional, enquanto os desfechos de segurança incluíram a mortalidade e a ocorrência de hemorragias intracerebrais sintomáticas.

O desenho do estudo é notável por sua robustez metodológica, incluindo uma avaliação cega dos desfechos e uma análise de intention-to-treat, o que fortalece a validade dos resultados. Além disso, a inclusão de pacientes com ASPECTS

variando entre 0 e 5, sem restrições no tamanho do infarto (exceto acima dos 80 anos), permite uma avaliação mais abrangente dos potenciais benefícios e riscos da trombectomia numa população de pacientes com AVC que historicamente seria considerada de alto risco para intervenções invasivas.

Os resultados do estudo são bastante reveladores. A trombectomia mecânica, associada ao tratamento médico standard, resultou em melhores outcomes funcionais aos 90 dias em comparação ao tratamento médico isolado, com uma mediana de 4 na escala de Rankin modificada no grupo de trombectomia, contra 6 no grupo controlo. Isso sugere uma redução significativa da incapacidade funcional entre os pacientes tratados com trombectomia. Além disso, no grupo trombectomia foi maior a percentagem de melhoria neurológica precoce (30,7 versus 11,4%), a percentagem de doentes com Rankin 0-2 aos 90 dias (13,3 versus 4,9%) e Rankin 0-3 aos 90 dias (33,5 versus 12,2%). Isto reflete-se na mortalidade aos 90 dias que foi significativamente menor no grupo de trombectomia (36,1%) em comparação com o grupo controle (55,5%). Este achado é particularmente importante, pois desafia a noção anterior de que pacientes com enfartes grandes seriam menos propensos a beneficiar de intervenções invasivas devido ao risco elevado de complicações. No entanto, é importante notar que a taxa de hemorragia intracerebral sintomática foi maior no grupo de trombectomia (9,6% contra 5,7% no grupo controle). Embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística, ela aponta para um risco aumentado de complicações graves, o que deve ser cuidadosamente considerado na tomada de decisões clínicas.

Em análise de subgrupos, a trombectomia mostrou vantagem mesmo nos pacientes com mais de 70 anos, nos casos de NIHSS ≥ 20 e mesmo com ASPECTS ≤ 2 e volumes de enfarte $> 150 \text{ mL}$. O NNT (number needed to treat) de 4 para que 1 paciente tenha uma diminuição da pontuação da escala de Rankin modificada em 90 dias com trombectomia mais cuidados médicos em comparação com apenas cuidados médicos é revelador. Estes resultados levaram à interrupção precoce do estudo por clara vantagem da trombectomia mecânica nesta população.

Os achados deste estudo têm implicações significativas para a prática clínica e para a gestão de pacientes com AVC isquémico com enfarte extenso. A melhoria nos desfechos funcionais e a redução da mortalidade associadas à trombectomia sugerem que, mesmo em pacientes com enfartes extensos, o benefício da reperfusão pode superar os riscos potenciais. No entanto, tendo em conta que os pacientes com mais de 80 anos de idade com ASPECTS ≤ 3 foram excluídos o benefício da trombectomia não foi verificado nesta população. Finalmente, é importante chamar a atenção que o ambiente da prática clínica é muitas vezes diferente do observado nos estudos. Se no ensaio clínico a pontuação ASPECTS é calculada por vários observadores experientes e de forma parametriza-

da, para quem tem de lidar frequentemente com estas questões no dia a dia a heterogeneidade obtida entre observadores perante a mesma imagem levanta dificuldades adicionais de decisão.

Em conclusão, este estudo pode servir como um catalisador para mais pesquisas, que se poderão focar na identificação de subgrupos de pacientes mais propensos a beneficiar da trombectomia, na melhoria das técnicas de trombectomia para minimizar complicações e na exploração de estratégias adjuvantes que possam proteger o cérebro de danos secundários durante e após a reperfusão.

Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial.

Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, Arenillas JF, Assis Z, Bailey P, Barber PA, Bazzan R, Buck BH, Butcher KS, Camden MC, Campbell BCV, Casaubon LK, Catanese L, Chatterjee K, Choi PMC, Clarke B, Dowlatshahi D, Ferrari J, Field TS, Ganesh A, Ghia D, Goyal M, Greisenegger S, Halse O, Horn M, Hunter G, Imoukhuede O, Kelly PJ, Kennedy J, Kenney C, Kleinig TJ, Krishnan K, Lima F, Mandzia JL, Marko M, Martins SO, Medvedev G, Menon BK, Mishra SM, Molina C, Moussaddy A, Muir KW, Parsons MW, Penn AMW, Pille A, Pontes-Neto OM, Roffe C, Serena J, Simister R, Singh N, Spratt N, Strbian D, Tham CH, Wiggam MI, Williams DJ, Willmot MR, Wu T, Yu AYX, Zachariah G, Zafar A, Zerna C, Hill MD; TEMPO-2 Investigators. Lancet. 2024 Jun 15;403(10444):2597-2605. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8. Epub 2024 May 17.

Background:

Individuals with minor ischaemic stroke and intracranial occlusion are at increased risk of poor outcomes. Intravenous thrombolysis with tenecteplase might improve outcomes in this population. We aimed to test the superiority of intravenous tenecteplase over non-thrombolytic standard of care in patients with minor ischaemic stroke and intracranial occlusion or focal perfusion abnormality.

Methods:

In this multicentre, prospective, parallel group, open label with blinded outcome assessment, randomised controlled trial, adult patients (aged ≥ 18 years) were included at 48 hospitals in Australia, Austria, Brazil, Canada, Finland, Ireland, New Zealand, Singapore, Spain, and the UK. Eligible patients with minor acute ischaemic stroke (National Institutes of Health Stroke Scale score 0-5) and intracranial occlusion or focal perfusion abnormality were enrolled within 12 h from stroke onset. Participants were randomly assigned (1:1), using a minimal sufficient balance algorithm to intravenous tenecteplase (0.25 mg/kg) or non-thrombolytic standard of care (control). Primary outcome was a return to baseline functioning on pre-morbid modified Rankin Scale score in the intention-to-treat (ITT) population (all patients randomly assigned to a treatment group and who did not withdraw consent to participate) assessed at 90 days. Safety outcomes were reported in the ITT population and included symptomatic intracranial haemorrhage and death. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02398656, and is closed to accrual.

Findings:

The trial was stopped early for futility. Between April 27, 2015, and Jan 19, 2024, 886 patients were enrolled; 369 (42%) were female and 517 (58%) were male. 454 (51%) were assigned to control and 432 (49%) to intravenous tenecteplase. The primary outcome occurred in 338 (75%) of 452 patients in the control group and 309 (72%) of 432 in the tenecteplase group (risk ratio [RR] 0·96, 95% CI 0·88-1·04, $p=0·29$). More patients died in the tenecteplase group (20 deaths [5%]) than in the control group (five deaths [1%]; adjusted hazard ratio 3·8; 95% CI 1·4-10·2, $p=0·0085$). There were eight (2%) symptomatic intracranial haemorrhages in the tenecteplase group versus two (<1%) in the control group (RR 4·2; 95% CI 0·9-19·7, $p=0·059$).

Interpretation:

There was no benefit and possible harm from treatment with intravenous tenecteplase. Patients with minor stroke and intracranial occlusion should not be routinely treated with intravenous thrombolysis.

Comentário (P. Castro Chaves):

Os resultados da trombólise endovenosa na redução da incapacidade decorrente do AVC isquémico agudo foram demonstrados em múltiplos ensaios clínicos e motivam a indicação desta terapêutica neste contexto. Para além da evidência obtida com a alteplase, um novo agente trombolítico (a tenecteplase) tem ganho atenção mais recentemente. Contudo, para pacientes com défices minor, a trombólise com qualquer um dos destes fármacos não demonstrou ser superior a agentes antiplaquetários. O subgrupo de pacientes com oclusão intracraniana e AVC isquémico minor tem um risco elevado de deterioração e incapacidade e está mal avaliado em ensaios clínicos sendo, contudo, uma população relevante na prática clínica.

O estudo TEMPO-2, publicado na revista Lancet, explora a eficácia e segurança da tenecteplase em comparação com o tratamento padrão em pacientes com AVC isquémico minor (NIHSS ≤5) e oclusão intracraniana ou defeito de perfusão comprovado.

A tenecteplase, uma variante da alteplase, é um agente trombolítico com uma semi-vida mais longa e uma administração mais conveniente (em bó-lus único), comparado à alteplase, que requer infusão contínua. Esses atributos fazem da tenecteplase uma candidata atraente para o tratamento de AVCs isquémicos, especialmente em cenários onde o tempo é um fator crítico. Entretanto, a maioria dos estudos anteriores focou-se em AVCs

moderados a graves, deixando uma lacuna de conhecimento sobre a eficácia e segurança da tenecteplase em casos de AVC minor.

O estudo TEMPO-2 foi desenhado como um estudo aberto, o que implica que tanto os pacientes quanto os pesquisadores estavam cientes dos tratamentos administrados. Isso pode introduzir vieses, mas, neste caso, o impacto foi provavelmente mitigado pelo uso de endpoints objetivos, como a recanalização arterial e a recuperação clínica. A randomização dos pacientes é um ponto forte, pois reduz a possibilidade de vieses de seleção.

A escolha dos participantes — pacientes com AVC isquémico minor e oclusão comprovada — é crítica. Esses pacientes têm um risco significativo de deteioração neurológica e a decisão sobre o tratamento trombolítico pode ser desafiadora devido ao equilíbrio entre o risco de hemorragia e o benefício da recanalização.

Neste estudo, foram randomizados 886 pacientes com AVC isquémico minor (NIHSS ≤5) e oclusão intracraniana ou defeito de perfusão comprovado nas primeiras 12h de sintomas entre tratamento com tenecteplase (025mg/Kg, ev) e tratamento anti-trombótico (aspirina, aspirina+clopidogrel, clopidogrel, heparina, DOAC). O endpoint primário era o retorno à funcionalidade basal objetivada pelo mRankin pré-mórbido.

O estudo foi interrompido precocemente por futilidade, já que não foram encontradas diferenças significativas no endpoint primário. No entanto, a taxa de recanalização arterial, um desfecho importante, pois a recanalização precoce está associada a melhores resultados funcionais, foi maior no grupo tenecteplase (48 versus 22%). As altas taxas de recanalização estão em concordância com uma meta-análise publicada recentemente que mostra taxas de recanalização mais altas com tenecteplase em comparação com alteplase. Todos os outros desfechos secundários não mostraram nenhum benefício para a tenecteplase.

Por outro lado, do ponto de vista de perfil de segurança, a tenecteplase apresentou um aumento nas taxas de hemorragia intracraniana sintomática (8 casos versus 2 casos), que é uma das complicações mais temidas do tratamento trombolítico, e na mortalidade (20 mortes versus 5 mortes), embora os números sejam pequenos e, por isso, difíceis de analisar e interpretar.

Por outro lado, os pacientes do grupo controlo não trombolítico tiveram um desempenho melhor do que o esperado. Isso pode ser resultado de acaso, seleção de pacientes, maior presença de terapia antiplaquetária dupla no grupo de tratamento padrão ou melhores cuidados pós-AVC em termos globais.

Em conclusão, nesta população específica de pacientes com AVC isquémico minor e oclusão intracraniana, embora a tenecteplase esteja associada a mais pacientes com recanalização precoce e uma pontuação NIHSS de 0 no dia 5 ou na alta, isso não se traduziu em melhores desfechos funcionais aos 90 dias. Isto sugere que estes pacientes não devem ser tratados com trombólise intravenosa com tenecteplase, sendo que a terapia antiplaquetária é suficiente.

Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial

Hooman Kamel, MD; W. T. Longstreth Jr, MD; David L. Tirschwell, MD; Richard A. Kronmal, PhD; Randolph S. Marshall, MD; Joseph P. Broderick, MD; Rebeca Aragon Garcia, BS; Pamela Plummer, MSN; Noor Sabagha, RPH; Qi Pauls, MS; Christy Cassarly, PhD; Catherine R. Dillon, MS; Marco R. Di Tullio, MD; Eldad A. Hod, MD; Elsayed Z. Soliman, MD; David J. Gladstone, MD; Jeff S. Healey, MD; Mukul Sharma, MD; Seemant Chaturvedi, MD; L. Scott Janis, PhD; Balaji Krishnamoorthy, MD; Fadi Nahab, MD; Scott E. Kasner, MD; Robert J. Stanton, MD; Dawn O. Kleindorfer, MD; Matthew Starr, MD; Toni R. Winder, MD; Wayne M. Clark, MD; Benjamin R. Miller, MD; Mitchell S. V. Elkind, MD; for the ARCADIA Investigators JAMA. 2024;331(7):573-581. doi:10.1001/jama.2023.27188

Importance:

Atrial cardiopathy is associated with stroke in the absence of clinically apparent atrial fibrillation. It is unknown whether anticoagulation, which has proven benefit in atrial fibrillation, prevents stroke in patients with atrial cardiopathy and no atrial fibrillation.

Objective:

To compare anticoagulation vs antiplatelet therapy for secondary stroke prevention in patients with cryptogenic stroke and evidence of atrial cardiopathy.

Design, setting, and participants:

Multicenter, double-blind, phase 3 randomized clinical trial of 1015 participants with cryptogenic stroke and evidence of atrial cardiopathy, defined as P-wave terminal force greater than $5000 \mu\text{V} \times \text{ms}$ in electrocardiogram lead V1, serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level greater than 250 pg/mL, or left atrial diameter index of 3 cm/m² or greater on echocardiogram. Participants had no evidence of atrial fibrillation at the time of randomization. Enrollment and follow-up occurred from February 1, 2018, through February 28, 2023, at 185 sites in the National Institutes of Health StrokeNet and the Canadian Stroke Consortium.

Interventions:

Apixaban, 5 mg or 2.5 mg, twice daily (n = 507) vs aspirin, 81 mg, once daily (n = 508).

Main outcomes and measures:

The primary efficacy outcome in a time-to-event analysis was recurrent stroke. All participants, including those diagnosed with atrial fibrillation after randomization, were analyzed according to the groups to which they were randomized.

The primary safety outcomes were symptomatic intracranial hemorrhage and other major hemorrhage.

Results:

With 1015 of the target 1100 participants enrolled and mean follow-up of 1.8 years, the trial was stopped for futility after a planned interim analysis. The mean (SD) age of participants was 68.0 (11.0) years, 54.3% were female, and 87.5% completed the full duration of follow-up. Recurrent stroke occurred in 40 patients in the apixaban group (annualized rate, 4.4%) and 40 patients in the aspirin group (annualized rate, 4.4%) (hazard ratio, 1.00 [95% CI, 0.64-1.55]). Symptomatic intracranial hemorrhage occurred in 0 patients taking apixaban and 7 patients taking aspirin (annualized rate, 1.1%). Other major hemorrhages occurred in 5 patients taking apixaban (annualized rate, 0.7%) and 5 patients taking aspirin (annualized rate, 0.8%) (hazard ratio, 1.02 [95% CI, 0.29-3.52]).

Conclusions and relevance:

In patients with cryptogenic stroke and evidence of atrial cardiopathy without atrial fibrillation, apixaban did not significantly reduce recurrent stroke risk compared with aspirin.

Comentário (T. Gregório):

A cardiopatia atrial pode ser identificada a partir de um conjunto de biomarcadores e associa-se a um maior risco de fibrilação auricular assim como de AVC. Dada a sua associação com a primeira, torna-se conceptualmente atrativa a hipótese de que a hipocoagulação pode ser mais eficaz na prevenção secundária de AVC em doentes com AVC criptogénico e cardiopatia atrial. Para testar esta hipótese, os autores conduziram um ensaio clínico aleatorizado duplamente cego. Foram incluídos doentes com AVC criptogénico há menos de 180 dias, os quais foram randomizados para anti-agregação com aspirina (standard of care) ou apixabano na dose habitualmente utilizada na fibrilação auricular. Tal como nos estudos prévios em doentes com AVC embólico de origem indeterminada (RESPECT-ESUS e NAVIGATE-ESUS), estes doentes tinham que cumprir um conjunto de exames para excluir doença aterosclerótica significativa e focos cardioembólicos major (imagem vascular, monitorização electrocardiográfica \geq 24 horas e ecocardiograma). Ao contrário desses estudos, todavia, era exigido aos participantes no estudo ARCADIA que tivessem pelo menos um dos seguintes marcadores de cardiopatia atrial: força terminal da onda P em V1 >5000 uV x mS, NT-pro-BNP > 250 pg/mL e/ou índice de diâmetro da aurícula esquerda \geq 3 cm/m². Os resultados não levantaram problemas de segurança em termos de hemorragia cerebral, o que atesta a segurança do apixabano. Contudo, o estudo foi terminado precocemente por futilidade: apesar de uma elevada incidência

de fibrilação auricular (15%), mediante a qual os doentes terminavam a medição do estudo e iniciavam hipocoagulação, não se constatou benefício do apixabano na prevenção de AVC (Hazard Ratio = 1.00, IC 95% (0.64-1.55). Existem várias explicações possíveis para os resultados negativos deste estudo. Por um lado, a cardiopatia atrial partilha fatores de risco para doença aterosclerótica. Efetivamente, nos doentes com evento recorrente após AVC criptogénico a recorrência é mais frequentemente ipsilateral, o que sugere causa aterosclerótica. Por outro lado, a anticoagulação com apixabano também não mostrou benefício no estudo ATTICUS, o qual também se focou em doentes com um conjunto de fatores de risco para cardioembolismo. A natureza do AVC nestes doentes parece por isso ser mais complexa, pelo que a atitude mais correta à luz da evidência atual parece ser a anti-agregação e monitorização prolongada, para despiste de fibrilação auricular. Uma possível exceção para esta regra são os doentes com dilatação marcada da aurícula esquerda, os quais não foram suficientemente representados neste estudo, mas também não existe evidência sólida que permita recomendar a hipocoagulação nestes doentes.

Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation

J.S. Healey, R.D. Lopes, C.B. Granger, M. Alings, L. Rivard, W.F. McIntyre, D. Atar, D.H. Birnie, G. Borani, A.J. Camm, D. Conen, J.W. Erath, M.R. Gold, S.H. Hohnloser, J. Ip, J. Kautzner, V. Kutyifa, C. Linde, P. Mabo, G. Mairesse, J. Benet, Mazuecos, J. Cosedis Nielsen, F. Philippon, M. Proietti, C. Sticherling, J.A. Wong, D.J. Wright, I.G. Zarraga, S.B. Coutts, A. Kaplan, M. Pombo, F. AyalaParedes, L. Xu, K. Simek, S. Nevills, R. Mian, and S.J. Connolly, for the ARTESIA Investigators
N Engl J Med 2024;390:107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

Background:

Subclinical atrial fibrillation is short-lasting and asymptomatic and can usually be detected only by long-term continuous monitoring with pacemakers or defibrillators. Subclinical atrial fibrillation is associated with an increased risk of stroke by a factor of 2.5; however, treatment with oral anticoagulation is of uncertain benefit.

Methods:

We conducted a trial involving patients with subclinical atrial fibrillation lasting 6 minutes to 24 hours. Patients were randomly assigned in a double-blind, double-dummy design to receive apixaban at a dose of 5 mg twice daily (2.5 mg twice daily when indicated) or aspirin at a dose of 81 mg daily. The trial medication was discontinued and anticoagulation started if subclinical atrial fibrillation lasting more than 24 hours or clinical atrial fibrillation developed. The primary efficacy outcome, stroke or systemic embolism, was assessed in the intention-to-treat population (all the patients who had undergone randomization); the primary safety outcome, major bleeding, was assessed in the on-treatment population (all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned trial drug, with follow-up censored 5 days after permanent discontinuation of trial medication for any reason).

Results:

We included 4012 patients with a mean (\pm SD) age of 76.8 ± 7.6 years and a mean CHA₂DS₂-VASc score of 3.9 ± 1.1 (scores range from 0 to 9, with higher scores indicating a higher risk of stroke); 36.1% of the patients were women. After a mean follow-up of 3.5 ± 1.8 years, stroke or systemic embolism occurred in 55 patients in the apixaban group (0.78% per patient-year) and in 86 patients in the aspirin group (1.24% per patient-year) (hazard ratio, 0.63; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.88; $P = 0.007$). In the on-treatment population, the rate of major bleeding was 1.71% per patient-year in the apixaban group and 0.94% per patient-year in the aspirin group (hazard ratio, 1.80; 95%

CI, 1.26 to 2.57; P = 0.001). Fatal bleeding occurred in 5 patients in the apixaban group and 8 patients in the aspirin group.

Conclusions:

Among patients with subclinical atrial fibrillation, apixaban resulted in a lower risk of stroke or systemic embolism than aspirin but a higher risk of major bleeding. (Funded by the Canadian Institutes of Health Research and others; ARTESIA ClinicalTrials.gov number, NCT01938248.).

Comentário (T. Gregório):

A fibrilação auricular subclínica pode ser definida como uma fibrilação auricular que é assintomática ou produz sintomas não específicos de curta duração, não é habitualmente diagnosticada pelos métodos habituais, mas pode ser captada por meios de monitorização prolongada, pacemakers e desfibriladores internos. Tal arritmia é frequente em populações e associa-se a um aumento do risco de AVC ou embolia sistémica, sendo expectável que a sua incidência aumente num futuro próximo com o aumento da utilização destes dispositivos. Apesar disso, o papel da anticoagulação nestes doentes não está ainda esclarecido. O estudo ARTESIA foi um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, que randomizou 4012 doentes com fibrilação auricular subclínica detetada em pace maker, desfibrilador ou dispositivo de monitorização cardíaca (> 6 minutos e < 24 horas) e $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ para fazerem apixabano na dose standard para fibrilação auricular ou aspirina. Os outcomes de interesse foram o AVC ou embolia sistémica para a eficácia e a hemorragia maior de acordo com os critérios da International Society of Thrombosis and Haemostasis para segurança. Os resultados deste estudo mostraram o seguinte: 1) o risco basal de AVC ou embolia sistémica foi inferior aos estudos com fibrilação auricular “clínica”; 2) em comparação com a aspirina, o apixabano reduziu em 37% o risco de AVC ou embolia sistémica; 3) em comparação com a aspirina, o apixabano aumentou em 80% o risco de hemorragia maior. Tendo em conta o menor risco basal, o efeito protetor do apixabano traduziu-se num number needed to treat ao ano de 217, ou seja, evitou-se um AVC ou embolia sistémica por cada 217 doentes hipocoagulados. Em contrapartida, a utilização de apixabano mostrou um Number Needed to Harm de 130, ou seja, provocou-se uma hemorragia por cada 130 doentes hipocoagulados. Numa primeira análise a frio, somos levados a considerar que a hipocoagulação nestes doentes não compensa as hemorragias provocadas com os AVCs poupadados. Todavia esta análise simples não tem em conta o facto de que 45% dos AVCs condicionaram deficits clinicamente significativos permanentes ou morte do doente, enquanto 90% das hemorragias foram tratadas somente com medidas de suporte e apenas 18% apresentaram-se com instabilidade he-

modinâmica. Tal significa que, a longo prazo, é bastante mais provável que o doente recupere completamente de uma hemorragia do que de um AVC e este facto deve ser tomado em conta na decisão terapêutica. Mais ainda, recentemente foi publicada uma subanálise do estudo que sugere que o benefício da intervenção (apixabano) em termos de prevenção de embolia sistémica é maior para os doentes com CHA₂DS₂-VASc mais elevado, o que pode fazer pender o prato da balança para o lado da anticoagulação

Clopidogrel Plus Aspirin vs Aspirin Alone in Patients With Acute Mild to Moderate Stroke: The ATAMIS Randomized Clinical Trial

Hui-Sheng Chen, MD; Yu Cui, PhD; Xin-Hong Wang, MD; Yu-Tong Ma, MM; Jing Han, MM; Ying-Jie Duan, MM; Jiang Lu, BSM; Li-Ying Shen, BSM; Yong Liang, BSM; Wei-Zhong Wang, BSM; Hui Wang, MM; Yong Zhao, BSM; Jin-Tao Zhang, MD; Yu-Lin Song, MM; Xiao-Mei He, BSM; Run-Hui Li, MM; Ding-Bo Tao, MM; Jing Li, BSM; Shu-Man Huang, BSM; Ni Wang, MM; Mei Hong, BSM; Chong Meng, MM; Wei Zhang, MM; Duo-Lao Wang, PhD; Thanh N. Nguyen, MD; for the ATAMIS investigators JAMA Neurol. 2024;81(5):450-460. doi:10.1001/jama-neurol.2024.0146

Importance:

Dual antiplatelet therapy has been demonstrated to be superior to single antiplatelet in reducing recurrent stroke among patients with transient ischemic attack or minor stroke, but robust evidence for its effect in patients with mild to moderate ischemic stroke is lacking.

Objective:

To evaluate whether dual antiplatelet therapy is superior to single antiplatelet among patients with mild to moderate ischemic stroke.

Design, setting, and participants: This was a multicenter, open-label, blinded end point, randomized clinical trial conducted at 66 hospitals in China from December 20, 2016, through August 9, 2022. The date of final follow-up was October 30, 2022. The analysis was reported on March 12, 2023. Of 3065 patients with ischemic stroke, 3000 patients with acute mild to moderate stroke within 48 hours of symptom onset were enrolled, after excluding 65 patients who did not meet eligibility criteria or had no randomization outcome.

Interventions: Within 48 hours after symptom onset, patients were randomly assigned to receive clopidogrel plus aspirin ($n = 1541$) or aspirin alone ($n = 1459$) in a 1:1 ratio.+

Main outcomes and measures:

The primary end point was early neurologic deterioration at 7 days, defined as an increase of 2 or more points in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, but not as a result of cerebral hemorrhage, compared with baseline. The superiority of clopidogrel plus aspirin to aspirin alone was assessed based on a modified intention-to-treat population, which included all randomized participants with at least 1 efficacy evaluation regardless of treatment allocation. Bleeding events were safety end points.

Results:

Of the 3000 randomized patients, 1942 (64.6%) were men, the mean (SD) age was 65.9 (10.6) years, median (IQR) NIHSS score at admission was 5 (4-6), and 1830 (61.0%) had a stroke of undetermined cause. A total of 2915 patients were included in the modified intention-to-treat analysis. Early neurologic deterioration occurred in 72 of 1502 (4.8%) in the dual antiplatelet therapy group vs 95 of 1413 (6.7%) in the aspirin alone group (risk difference -1.9%; 95% CI, -3.6 to -0.2; P = .03). Similar bleeding events were found between 2 groups.

Conclusions and relevance:

Among Chinese patients with acute mild to moderate ischemic stroke, clopidogrel plus aspirin was superior to aspirin alone with regard to reducing early neurologic deterioration at 7 days with similar safety profile. These findings indicate that dual antiplatelet therapy may be a superior choice to aspirin alone in treating patients with acute mild to moderate stroke.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02869009.

Comentário (T. Gregório):

Estudos prévios (CHANCE, POINT) mostraram o benefício da antiagregação dupla com aspirina e clopidogrel em doentes com AVC isquémico minor (NIHSS ≤ 3) não cardioembólico ou acidente isquémico transitório de alto risco, quando iniciada nas primeiras 24 horas após o início de sintomas. Contudo, doentes com formas mais graves de AVC isquémico correm também o risco de agravamento nas primeiras horas/dias após evento, não havendo, no entanto, evidência sólida que suporte a anti-agregação dupla nestes doentes. Um dos receios desta terapêutica na população em questão é o risco hemorrágico, particularmente o de hemorragia intracraniana. Para responder a esta questão, os autores realizaram o estudo ATAMIS. Este estudo consistiu num ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado na China, com ocultação simples, no qual doentes com AVC isquémico minor ou moderado (NIHSS 4-10) com menos de 48 horas de evolução foram randomizados para anti-agregação dupla (aspirina + clopidogrel durante 2 semanas) seguida de anti-agregação simples ou anti-agregação simples desde o início. A análise de segurança do estudo não mostrou diferenças no que diz respeito às hemorragias globais ou intracranianas, o que sugere que esta terapêutica é segura na população em questão. No que diz respeito à eficácia, a intervenção em estudo (anti-agregação dupla) reduziu o risco de agravamento neurológico precoce (aumento de 2 ou mais pontos na escala NIHSS nos primeiros 7 dias), o qual foi definido como o outcome primário de eficácia (Number Needed to Treat = 53). Não se verificou, contudo, diferenças nos restantes outcomes de eficácia porventura clinicamente mais relevantes, nomeadamente variação do NIHSS aos 14 dias, outcome excelente aos 90 dias,

escala de Rankin modificada aos 90 dias ou evento vascular recorrente. Comparado com os estudos POINT e CHANCE, o estudo ATAMIS mostrou duas diferenças relevantes, uma menor taxa de hemorragias e ausência de efeito protetor para eventos recorrentes. Tais diferenças devem-se provavelmente a uma menor duração da anti-agregação dupla (duas semanas no estudo ARTAMIS). Importa ainda acrescentar dois aspectos: i) apesar do estudo ARTAMIS ter incluído doentes até às 48 horas, a análise de subgrupos mostrou uma interação entre o tempo de início do tratamento e a redução de agravamento neurológico precoce, com esta a ser significativa apenas nos doentes que iniciaram tratamento nas primeiras 24 horas. ii) os doentes submetidos a tratamento de reperfusão foram mais uma vez excluídos, pelo que a extrapolação dos resultados para os mesmos fica limitada.

Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial

Peter Kelly, Robin Lemmens, Christian Weimar, Cathal Walsh, Francisco Purroy, Mark Barber, Ronan Collins, Simon Cronin, Anna Czlonkowska, Philippe Desfontaines, Adinda De Pauw, Nicholas Richard Evans, Urs Fischer, Catarina Fonseca, John Forbes, Michael D Hill, Dalius Jatuzis, Janika Körv, Peter Kraft, Christina Kruuse, Catherine Lynch, Dominick McCabe, Robert Mikulik, Sean Murphy, Paul Nederkoorn, Martin O'Donnell, Peter Sandercock, Bernadette Schroeder, Gek Shim, Katrina Tobin, David J Williams, Christopher Price Published Online June 7, 2024 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00968-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00968-1)

Background:

Anti-inflammatory therapy with long-term colchicine prevented vascular recurrence in coronary disease. Unlike coronary disease, which is typically caused by atherosclerosis, ischaemic stroke is caused by diverse mechanisms including atherosclerosis and small vessel disease or is frequently due to an unknown cause. We aimed to investigate the hypothesis that long-term colchicine would reduce recurrent events after ischaemic stroke.

Methods:

We did a randomised, parallel-group, open-label, blinded endpoint assessed trial comparing long-term colchicine (0·5 mg orally per day) plus guideline-based usual care with usual care only. Hospital-based patients with non-severe, non-cardioembolic ischaemic stroke or high-risk transient ischaemic attack were eligible. The primary endpoint was a composite of first fatal or non-fatal recurrent ischaemic stroke, myocardial infarction, cardiac arrest, or hospitalisation (defined as an admission to an inpatient unit or a visit to an emergency department that resulted in at least a 24 h stay [or a change in calendar date if the hospital admission or discharge times were not available]) for unstable angina. The p value for significance was 0·048 to adjust for two prespecified interim analyses conducted by the data monitoring committee, for which the steering committee and trial investigators remained blinded. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02898610) and is completed.

Findings:

3154 patients were randomly assigned between Dec 19, 2016, and Nov 21, 2022, with the last follow-up on Jan 31, 2024. The trial finished before the anticipated number of outcomes was accrued (367 outcomes planned) due to budget constraints attributable to the COVID-19 pandemic. Ten patients withdrew consent for analysis of their data, leaving 3144 patients in the intention-to-treat analysis: 1569 (colchicine and usual care) and 1575 (usual care alone). A primary

endpoint occurred in 338 patients, 153 (9·8%) of 1569 patients allocated to colchicine and usual care and 185 (11·7%) of 1575 patients allocated to usual care alone (incidence rates 3·32 vs 3·92 per 100 person-years, hazard ratio 0·84; 95% CI 0·68-1·05, $p=0·12$). Although no between-group difference in C-reactive protein (CRP) was observed at baseline, patients treated with colchicine had lower CRP at 28 days and at 1, 2, and 3 years ($p<0·05$ for all timepoints). The rates of serious adverse events were similar in both groups.

Interpretation:

Although no statistically significant benefit was observed on the primary intention-to-treat analysis, the findings provide new evidence supporting the rationale for anti-inflammatory therapy in further randomised trials.

Funding:

Health Research Board Ireland, Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation), and Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (Research Foundation Flanders), Belgium.

Comentário (T. Gregório):

Os estudos LoDoCo2 e COLCOT mostraram um benefício da colquicina na prevenção de eventos cardiovasculares recorrentes, mas não existe evidência de nível semelhante na população com acidente vascular cerebral isquémico. Trata-se de duas populações que, apesar de partilharem fatores de risco, apresentam mecanismos biológicos distintos, com o AVC a atingir indivíduos mais velhos e poder ter diferentes causas (cardioembolismo, doença de pequenos vasos, doença ateromatosa, etc.). O estudo CONVINCE randomizou 3154 doentes com AVC isquémico não severo ou AIT de alto risco presumivelmente de causa aterosclerótica, lacunar ou criptogénica, com 72 horas a 28 dias de evolução. Para fazerem colquicina 0.5 mg/d + tratamento preventivo de acordo com as guidelines ou tratamento preventivo de acordo com as guidelines. O outcome principal de segurança foi um outcome composto de primeiro AVC isquémico não fatal recorrente, enfarte agudo do miocárdio, paragem cardíaca, hospitalização por angina estável ou morte de causa vascular e os doentes foram seguidos durante um período mediano de 33.6 meses. Este estudo foi vítima do COVID-19 e terminou prematuramente, com um total de 338 eventos ocorridos quando o cálculo do tamanho amostral estimou serem necessários 367 para a demonstração de benefício. Tendo em conta esta limitação, o estudo demonstrou uma redução não significativa de 16% no endpoint primário (HR 0.84, IC95% [0.68-1.05], $p=0.12$) sem sinais de aumento de eventos adversos sérios (HR 0.99, IC95% [0.94-1.03]). Aos participantes do estudo foram também colhidas amostras de sangue longitudinalmente para quantificação da Proteína

C Reactiva, um marcador inflamatório com papel demonstrado na aterogénese. A análise longitudinal deste biomarcador mostrou uma redução com o tratamento com colquicina. Estes dados sugerem que a colquicina pode ser útil na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com AVC isquémico não cardioembólico, embora tal não tenha sido definitivamente aprovado. Trata-se de uma hipótese muito interessante particularmente para países subdesenvolvidos, tendo em conta o pior acesso a cuidados médicos diferenciados nessas regiões assim como o baixo custo e segurança do tratamento com colquicina. Os resultados do estudo CONVINCE são encorajadores para a realização de estudos melhor financiados, com maior poder estatístico (maior tamanho amostral e maior follow-up).

Cardiopatia Isquémica 2024

Rodrigo Leão

Rui Osório Valente

Este ano, na área da doença coronária, verificou-se um foco no estudo da doença coronária sub-clínica ou nas síndromes coronárias crónicas. Estes estudos incluíram, por exemplo, a avaliação das características de vulnerabilidade das placas ateroscleróticas, e o seu impacto no risco de desenvolvimento de eventos coronários agudos. No contexto da doença coronária crónica os estudos PREVENT e ORBITA II vieram mostrar benefício na abordagem invasiva de lesões estáveis versus terapêutica médica otimizada, o que veio contrariar o que é atualmente recomendado nestes doentes, com a hipótese dos doentes selecionados em estudos anteriores para intervenção não serem os que mais beneficiariam da mesma. Ainda na avaliação de doentes com suspeita de doença coronária, um estudo realça a importância da avaliação adicional de doentes com provas de isquemia positivas e sem lesões coronárias obstrutivas (os doentes com ANOCA ou MINOCA) dada a etiologia da isquemia poder não estar relacionada com doença obstrutiva de grandes vasos.

Na área da prevenção primária e secundária da doença coronária, estudos vieram reforçar a importância da terapêutica hipolipemiante de alta intensidade desde uma fase precoce, na redução de eventos cardiovasculares. O papel da Lp(a) como marcador de risco de doença coronária sai reforçado com um estudo observacional de grande dimensão, o que realça a importância da otimização dos outros fatores de risco vascular nestes doentes, enquanto aguardamos a disponibilização de terapêuticas específicas para a redução de Lp(a). O estudo INTERASPIRE veio complementar os resultados do EUROASPIRE ao mostrar que uma grande percentagem de doentes em prevenção secundária um ano após evento coronário não estão a ser tratados / medicados da forma mais eficaz para reduzir o risco de recorrência.

Foram ainda publicadas as Guidelines de doença coronária crónica, com uma revisão importante da forma como deve ser abordada a sua investigação, a estratificação dos doentes e do seu respetivo risco e da investigação diagnóstica mais adequada. Estas recomendações dão especial importância aos doentes com doença isquémica sem lesões coronárias obstrutivas e à necessidade de estudo complementar adicional nestes doentes.

Lee SJ, Joo JH, Park S, Kim C, Choi DW, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Nam CM, Hong MK. Combination Lipid-Lowering Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol.

2023 Aug 1;82(5):401-410. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.042. PMID: 37495276.

Background

The RACING (randomized comparison of efficacy and safety of lipid-lowering with statin monotherapy versus statin/ezetimibe combination for high-risk cardiovascular diseases) trial examined the effects of combination therapy with moderate-intensity statin and ezetimibe in patients with atherosclerotic cardiovascular disease compared with high-intensity statin monotherapy.

Objectives

This observational study was conducted to evaluate the impact of 2 treatment strategies used in the RACING trial in clinical practice.

Methods

After stabilized inverse probability of treatment weighting, a total of 72,050 patients who were prescribed rosuvastatin after drug-eluting stent implantation were identified from a nationwide cohort database: 10,794 patients with rosuvastatin 10 mg plus ezetimibe 10 mg (combination lipid-lowering therapy) and 61,256 patients with rosuvastatin 20 mg monotherapy. The primary endpoint was the 3-year composite event of cardiovascular death, myocardial infarction, coronary artery revascularization, hospitalization for heart failure treatment, or nonfatal stroke in accordance with the RACING trial.

Results

Combination lipid-lowering therapy was associated with a lower occurrence of the primary endpoint (11.6% vs 15.2% for those with high-intensity statin monotherapy; HR: 0.75; 95% CI: 0.70-0.79; $P < 0.001$). Compared with high-intensity statin monotherapy, combination lipid-lowering therapy was associated with fewer discontinuations of statin (6.5% vs 7.6%; HR: 0.85; 95% CI: 0.78-0.94; $P < 0.001$) and a lower occurrence of new-onset diabetes requiring medication (7.7% vs 9.6%; HR: 0.80; 95% CI: 0.72-0.88; $P < 0.001$).

Conclusions

In clinical practice, combination lipid-lowering therapy with ezetimibe and moderate-intensity statin was associated with favorable clinical outcomes

and drug compliance in patients treated with drug-eluting stent implantation. (CONNECT DES Registry; NCT04715594)

COMENTÁRIO:

Como sabemos, as Estatinas são uma terapêutica essencial na prevenção cardiovascular nomeadamente na prevenção de doença coronária aterosclerótica.

Neste estudo os investigadores foram tentar perceber se seria melhor opção iniciar terapêutica com estatina de alta intensidade vs associação de estatina de moderada intensidade associada a ezetimiba. Com este objetivo em mente, realizaram um estudo observacional com doentes pós intervenção coronária percutânea que colocaram stent farmacológico. Como a escolha da estratégia terapêutica depende muito do doente, aplicaram uma ponderação de probabilidade inversa de forma a reduzir o viés de seleção. Foram incluídos 72050 doentes dos quais 10794 receberam terapêutica combinada para redução de lípidos com rosuvastatina 10 mg mais ezetimiba 10 mg e 61256 receberam monoterapia com rosuvastatina 20 mg. Estes doentes foram seguidos durante três anos e foram registados os eventos de morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, necessidade de revascularização coronária, hospitalização por insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral não fatal.

O tratamento combinado foi associado a uma ocorrência significativamente menor do destes eventos do que a monoterapia (11,6% vs. 15,2%; HR 0,75). Em comparação com a monoterapia, a terapêutica combinada foi associada a menos descontinuações de estatinas (6,5% vs 7,6%; HR 0,85) e a uma menor ocorrência de diabetes de início recente que necessita de medicação (7, 7% vs 9,6%; HR 0,80).

Os médicos que prescrevem terapêutica hipolipemiante têm frequentemente de decidir se devem utilizar doses máximas de estatinas ou doses moderadas de estatinas mais ezetimiba. Temos agora dados observacionais que sugerem que uma dose moderada de estatina mais ezetimiba pós-ICP está associada a melhores resultados cardiovasculares, melhor adesão e menor taxa de diabetes recente. Embora os benefícios da terapêutica com estatinas de alta intensidade permaneçam claros, estes dados indicam potenciais benefícios de uma dose moderada de estatina mais ezetimiba. Com os dados de ensaios randomizados e controlados como padrão-ouro, os dados observacionais atuais não podem ser utilizados para alterar as orientações. Ainda assim, nos meus doentes com intolerância às estatinas, irei utilizar esta abordagem

Recentemente foi publicado o estudo randomizado RACING que mostrou não inferioridade da combinação de terapêutica com estatina de intensidade moderada mais ezetimiba em comparação com monoterapia com estatina de alta

intensidade entre doentes com doença cardiovascular aterosclerótica. Por sua vez este estudo observacional avaliou o impacto clínico das duas estratégias entre os doentes submetidos a intervenção coronária percutânea tendo demonstrado uma dose moderada de estatina mais ezetimiba após intervenção coronária percutânea está associada a melhores resultados. A adesão às estatinas continua a ser uma preocupação real na prática clínica e estes resultados, embora limitados pelo desenho do estudo observacional, apoiam a utilização da terapêutica combinada de estatina com ezetimiba para aumentar a adesão, reduzir os eventos clínicos e possivelmente reduzir o risco de diabetes mellitus. Apesar destes resultados, pelo facto de ser um estudo observacional, será necessário um ensaio clínico randomizado numa população mais vasta para os confirmar e poder generalizar na prática clínica.

Gallone, Guglielmo et al. "Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Patients and Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis."

JACC. Cardiovascular imaging vol. 16,12 (2023): 1584-1604. doi:10.1016/j.jcmg.2023.08.006

Background

The clinical value of high-risk coronary plaque characteristics (CPCs) to inform intensified medical therapy or revascularization of non-flow-limiting lesions remains uncertain.

Objectives

The authors performed a systematic review and meta-analysis to study the prognostic impact of CPCs on patient-level and lesion-level major cardiovascular adverse events (MACE).

Methods

Thirty studies (21 retrospective, 9 prospective) with 30,369 patients evaluating the association of CPCs with MACE were included. CPCs included high plaque burden, low minimal lumen area, thin cap fibroatheroma, high lipid core burden index, low-attenuation plaque, spotty calcification, napkin ring sign, and positive remodeling.

Results

CPCs were evaluated with the use of intracoronary modalities in 9 studies (optical coherence tomography in 4 studies, intravascular ultrasound imaging in 3 studies, and near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging in 2 studies) and by means of coronary computed tomographic angiography in 21 studies. CPCs significantly predicted patient-level and lesion-level MACE in both unadjusted and adjusted analyses. For most CPCs, accuracy for MACE was modest to good at the patient level and moderate to good at the lesion level. Plaques with more than 1 CPC had the highest accuracy for lesion-level MACE (AUC: 0.87). Because the MACE rate was low, estimated positive predictive values for lesion-level MACE were modest. Results were mostly consistent across imaging modalities and clinical presentations, and in studies with prevailing hard outcomes.

Conclusions

Characterization of CPCs identifies high-risk atherosclerotic plaques that place lesions and patients at risk for future MACE, albeit with modest sensitivity and positive predictive value (Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events Among Atherosclerotic Patients and Lesions; CRD42021251810)

COMENTÁRIO:

As técnicas de imagem para avaliação das placas ateroscleróticas coronárias têm vindo a melhorar e a tornar-se cada vez mais fiáveis e uma possível alternativa a técnicas invasivas ou testes funcionais para avaliar o risco de eventos cardiovasculares. No entanto, não estão bem definidas as características imanológicas que definem placas vulneráveis ou de alto risco. Com o intuito de esclarecer esta questão os investigadores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 31 estudos (21 retrospectivos, 9 prospectivos) tendo incluído 30369 doentes que examinaram a associação das características da placa aterosclerótica coronária (CPC) com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares major. As características avaliadas foram: carga de placa elevada, área luminal mínima reduzida, fibroateroma de capa fina, índice de carga lipídica elevado, placa com baixa atenuação, calcificação irregular, sinal do anel de guardanapo e remodelagem positiva.

A idade média dos participantes foi de 64 anos e 32% eram mulheres. Os autores chegaram à conclusão que a prevalência das características em análise foi globalmente reduzida e que a presença de pelo menos uma das características previu significativamente eventos a ocorrência de eventos cardiovasculares major.

Apesar da ocorrência de características imanológicas sugestiva de placas vulneráveis se associar a uma sensibilidade moderada e elevada especificidade para prever eventos cardiovasculares major, devido à sua baixa prevalência, os valores preditivos positivos foram baixos (entre 5 a 14%). Por outro lado, os valores preditivos negativos foram elevados (entre 92 a 97%). Na análise individual das características em estudo concluíram que a presença de fibroateroma de placa fina se associava a maior risco de eventos cardiovasculares (HR 3,2) e a calcificação irregular ao risco mais baixo (HR 1,8).

A caracterização das características da placa pode identificar lesões ateroscleróticas de alto risco e, consequentemente, pode permitir-me identificar os doentes com maior risco de desenvolver um evento cardiovascular major. Apesar disso, é importante salientar que aproximadamente metade dos eventos ocorreram em lesões em que não se identificaram nenhuma das características em estudo. Assim, embora estas medidas de imagem possam ser importantes e a sua presença deva ser valorizada, na sua ausência não podemos assumir baixo risco de eventos cardiovasculares.

Carson, Jeffrey L et al. "Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia."

The New England journal of medicine vol. 389,26 (2023): 2446-2456.
doi:10.1056/NEJMoa2307983

Background

A strategy of administering a transfusion only when the hemoglobin level falls below 7 or 8 g per deciliter has been widely adopted. However, patients with acute myocardial infarction may benefit from a higher hemoglobin level.

Methods

In this phase 3, interventional trial, we randomly assigned patients with myocardial infarction and a hemoglobin level of less than 10 g per deciliter to a restrictive transfusion strategy (hemoglobin cutoff for transfusion, 7 or 8 g per deciliter) or a liberal transfusion strategy (hemoglobin cutoff, <10 g per deciliter). The primary outcome was a composite of myocardial infarction or death at 30 days.

Results

A total of 3504 patients were included in the primary analysis. The mean (\pm SD) number of red-cell units that were transfused was 0.7 ± 1.6 in the restrictive-strategy group and 2.5 ± 2.3 in the liberal-strategy group. The mean hemoglobin level was 1.3 to 1.6 g per deciliter lower in the restrictive-strategy group than in the liberal-strategy group on days 1 to 3 after randomization. A primary-outcome event occurred in 295 of 1749 patients (16.9%) in the restrictive-strategy group and in 255 of 1755 patients (14.5%) in the liberal-strategy group (risk ratio modeled with multiple imputation for incomplete follow-up, 1.15; 95% confidence interval [CI], 0.99 to 1.34; $P=0.07$). Death occurred in 9.9% of the patients with the restrictive strategy and in 8.3% of the patients with the liberal strategy (risk ratio, 1.19; 95% CI, 0.96 to 1.47); myocardial infarction occurred in 8.5% and 7.2% of the patients, respectively (risk ratio, 1.19; 95% CI, 0.94 to 1.49).

Conclusions

In patients with acute myocardial infarction and anemia, a liberal transfusion strategy did not significantly reduce the risk of recurrent myocardial infarction or death at 30 days. However, potential harms of a restrictive transfusion strategy cannot be excluded. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and others; MINT ClinicalTrials.gov number, NCT02981407.)

COMENTÁRIO:

Muitos doentes apresentam anemia e enfarte do miocárdio. Uma estratégia de transfusão restritiva (ponto de corte da hemoglobina [Hb] <7 g/dL) é amplamente aceite como gold standard na maioria dos doentes mas, para estes com enfarte agudo do miocárdio, ainda não existe uma boa resposta no que concerne o cutoff ideal para realizar suporte transfusional. Por um lado, as transfusões podem diminuir o risco de lesão isquémica, aumentando o fornecimento de oxigénio aos tecidos do miocárdio, bem como limitar o risco de novo enfarte ou morte. Por outro lado, existem desvantagens como o risco aumentado de insuficiência cardíaca devido à sobrecarga de fluidos, risco de infecção por imunossupressão, risco de trombose por maior viscosidade e inflamação.

Neste estudo, os investigadores aleatorizaram 3500 doentes adultos com enfarte do miocárdio e anemia (nível de Hb ≤10 g/dL) para uma estratégia de transfusão restritiva (ponto de corte de Hb <7 ou <8 g/dL) ou uma estratégia liberal. Trinta dias após a randomização verificou-se aumento não significativo dos outcomes primários no grupo de transfusão restritiva: enfarte agudo do miocárdio recorrente ou morte aos 30 dias (16,9% vs. 14,5%), óbitos (9,9% vs. 8,3%) e enfarte agudo do miocárdio recorrente (8,5% vs. 7,2%). Foram transfundidas mais unidades de concentrado eritrocitário no grupo de transfusão liberal (4300 vs. 1200 unidades) e estes doentes tinham 3 vezes maior probabilidade de necessitar de transfusão. Apesar disso, a incidência de insuficiência cardíaca foi apenas ligeiramente superior e sem significado estatístico (6,4% vs. 5,8%).

Para cada um dos desfechos acima referidos, a diferença numérica que sugeria melhores resultados com a transfusão liberal apenas perdeu significância estatística. Como esperado, o número total de unidades transfundidas foi muito maior no grupo de estratégia liberal (4.300 vs 1.200 unidades), e os doentes do grupo de estratégia liberal tinham quase três vezes mais probabilidade de receber pelo menos 1 unidade transfundida (95% vs. . 34%). No entanto, a incidência de insuficiência cardíaca nova ou agravada foi apenas ligeiramente (e não significativamente) superior com a estratégia liberal (6,3% vs. 5,8%).

Este é o maior estudo até à data sobre os limites de transfusão entre doentes com enfarte agudo do miocárdio e anemia. Embora não tenha produzido uma diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias de transfusão, os resultados sugerem a possibilidade de benefícios de uma estratégia liberal sem aumento dos riscos. Novos estudos poderão esclarecer em definitivo esta questão em torno dos limiares de transfusão.

Sinha A, Dutta U, Demir OM, De Silva K, Ellis H, Belford S, Ogden M, Li Kam Wa M, Morgan HP, Shah AM, Chiribiri A, Webb AJ, Marber M, Rahman H, Perera D. Rethinking False Positive Exercise Electrocardiographic Stress Tests by Assessing Coronary Microvascular Function.

J Am Coll Cardiol. 2024 Jan 16;83(2):291-299. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.034. PMID: 38199706; PMCID: PMC10790243.

Background

Exercise electrocardiographic stress testing (EST) has historically been validated against the demonstration of obstructive coronary artery disease. However, myocardial ischemia can occur because of coronary microvascular dysfunction (CMD) in the absence of obstructive coronary artery disease.

Objectives

The aim of this study was to assess the specificity of EST to detect an ischemic substrate against the reference standard of coronary endothelium-independent and endothelium-dependent microvascular function in patients with angina with nonobstructive coronary arteries (ANOCA).

Methods

Patients with ANOCA underwent invasive coronary physiological assessment using adenosine and acetylcholine. CMD was defined as impaired endothelium-independent and/or endothelium-dependent function. EST was performed using a standard Bruce treadmill protocol, with ischemia defined as the appearance of $\geq 0.1\text{-mV}$ ST-segment depression 80 ms from the J-point on electrocardiography. The study was powered to detect specificity of $\geq 91\%$.

Results

A total of 102 patients were enrolled (65% women, mean age 60 ± 8 years). Thirty-two patients developed ischemia (ischemic group) during EST, whereas 70 patients did not (nonischemic group); both groups were phenotypically similar. Ischemia during EST was 100% specific for CMD. Acetylcholine flow reserve was the strongest predictor of ischemia during exercise. Using endothelium-independent and endothelium-dependent microvascular dysfunction as the reference standard, the false positive rate of EST dropped to 0%.

Conclusions

In patients with ANOCA, ischemia on EST was highly specific of an underlying ischemic substrate. These findings challenge the traditional belief that EST has a high false positive rate.

COMENTÁRIO:

Recentemente, tem-se assistido a uma mudança significativa na forma como a cardiopatia isquémica é diagnosticada e avaliada. O foco da investigação passou da simples deteção de lesões coronárias obstrutivas para a confirmação da base fisiológica da isquémia miocárdica.

Com o objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade do teste eletrocardiográfico de esforço (TEE), estes investigadores avaliaram 102 doentes que apresentavam angina sem doença arterial coronária obstrutiva. Os doentes foram submetidos a TEE e a avaliação invasiva com infusão de acetilcolina e adenosina para avaliar a presença de disfunção microvascular coronária (DMC).

Trinta e dois doentes desenvolveram isquémia no TEE, todos com teste positivo para DMC. Setenta doente apresentaram TEE negativo, dos quais 46 (66%) receberam um diagnóstico de DMC.

Os resultados deste estudo evidenciam que quando temos testes de esforço positivos, sem doença coronária obstrutiva detetada por angiografia, podemos não estar perante “falsos positivos”, mas sim, perante doentes com doença microvascular. A sensibilidade para DMC foi limitada, mas a especificidade – no contexto de angina sem doença obstrutiva por angiografia – foi muito elevada nestes casos. É importante realizar estudos multicéntricos e de maior dimensão para investigar os resultados a longo prazo e as implicações terapêuticas com base nos resultados das provas de esforço para aquilatar a sua importância na abordagem de doentes com angina sem doença coronária obstrutiva.

Yan Y, Guo J, Wang X, Wang G, Fan Z, Yin D, Wang Z, Zhang F, Tian C, Gong W, Liu J, Lu J, Li Y, Ma C, Vicaut E, Montalescot G, Nie S; RIGHT Investigators. Postprocedural Anticoagulation After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial. Circulation.

2024 Apr 16;149(16):1258-1267. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067079. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38406848.

Background

Postprocedural anticoagulation (PPA) is frequently administered after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment–elevation myocardial infarction, although no conclusive data support this practice.

Methods

The RIGHT trial (Comparison of Anticoagulation Prolongation vs no Anticoagulation in STEMI Patients After Primary PCI) was an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, superiority trial conducted at 53 centers in China. Patients with ST-segment–elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention were randomly assigned by center to receive low-dose PPA or matching placebo for at least 48 hours. Before trial initiation, each center selected 1 of 3 PPA regimens (40 mg of enoxaparin once daily subcutaneously; 10 U·kg·h of unfractionated heparin intravenously, adjusted to maintain activated clotting time between 150 and 220 seconds; or 0.2 mg·kg·h of bivalirudin intravenously). The primary efficacy objective was to demonstrate superiority of PPA to reduce the primary efficacy end point of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, stent thrombosis (definite), or urgent revascularization (any vessel) within 30 days. The key secondary objective was to evaluate the effect of each specific anticoagulation regimen (exenatide, unfractionated heparin, or bivalirudin) on the primary efficacy end point. The primary safety end point was Bleeding Academic Research Consortium 3 to 5 bleeding at 30 days.

Results

Between January 10, 2019, and September 18, 2021, a total of 2989 patients were randomized. The primary efficacy end point occurred in 37 patients (2.5%) in both the PPA and placebo groups (hazard ratio, 1.00 [95% CI, 0.63 to 1.57]). The incidence of Bleeding Academic Research Consortium 3 to 5 bleeding did

not differ between the PPA and placebo groups (8 [0.5%] vs 11 [0.7%] patients; hazard ratio, 0.74 [95% CI, 0.30 to 1.83]).

Conclusions

Routine PPA after primary percutaneous coronary intervention was safe but did not reduce 30-day ischemic events.

COMENTÁRIO:

Nos dias de hoje permanece a dúvida: devemos prolongar a anticoagulação após intervenção coronária percutânea nos doentes que sofreram enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMST)?

Para responder a esta questão os autores realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. Foram incluídos 2989 doentes com EAMST que foram submetidos a ICP. Uns foram aleatorizados para realizar anticoagulação prolongada (pelo menos 48 horas com enoxaparina, heparina não fracionada ou bivalirudina) com um controlo correspondente que realizou placebo. O outcome primário analisado foi um composto de morte por todas as causas, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose de stent e revascularização urgente em 30 dias.

Nos doentes randomizados para anticoagulação pós-procedimento prolongada versus placebo, não houve diferença significativa no outcome primário ou aumento de eventos hemorrágicos major. O subgrupo que recebeu enoxaparina (mas não aqueles que receberam bivalirudina ou heparina não fracionada) teve numericamente menos eventos de outcome primário em comparação com os que receberam placebo.

Os resultados deste grande estudo não sugerem qualquer benefício da anticoagulação parentérica em baixas doses com uma duração de pelo menos 48 horas nos doentes com EAMST após ICP. Por outro lado, os resultados do ensaio BRIGHT-4 demonstraram benefício da utilização de anticoagulação pós-procedimento com doses elevadas de curta duração (até 4 horas) de bivalirudina. Apesar deste estudo não mostrar benefício na utilização de anticoagulação parentérica prolongada após PCI em doentes com EAMST, levanta a questão se a utilização prolongada de doses elevadas de anticoagulação parentérica não poderão ser benéficas neste contexto. Novos estudos são necessários para comprovar esta hipótese.

Fayol, Antoine et al. "Association of Use and Dose of Lipid-Lowering Therapy Post Acute Myocardial Infarction With 5-Year Survival in Older Adults." Circulation.

Cardiovascular quality and outcomes vol. 17,5 (2024): e010685. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010685

Background

Older people are underrepresented in randomized trials. The association between lipid-lowering therapy (LLT) and its intensity after acute myocardial infarction and long-term mortality in this population deserves to be assessed.

Methods

The FAST-MI (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) program consists of nationwide French surveys including all patients admitted for acute myocardial infarction ≤ 48 hours from onset over a 1- to 2-month period in 2005, 2010, and 2015, with long-term follow-up. Numerous data were collected and a centralized 10-year follow-up was organized. The present analysis focused on the association between prescription of LLT (atorvastatin ≥ 40 mg or equivalent, or any combination of statin and ezetimibe) and 5-year mortality in patients aged ≥ 80 years discharged alive. Cox multivariable analysis and propensity score matching were used to adjust for baseline differences.

Results

Among the 2258 patients aged ≥ 80 years (mean age, 85 ± 4 years; 51% women; 39% ST-segment elevation myocardial infarction; 58% with percutaneous coronary intervention), 415 were discharged without LLT (18%), 866 with conventional doses (38%), and 977 with high-dose LLT (43%). Five-year survival was 36%, 47.5%, and 58%, respectively. Compared with patients without LLT, high-dose LLT was significantly associated with lower 5-year mortality (adjusted hazard ratio, 0.78 [95% CI, 0.66–0.92]), whereas conventional-intensity LLT was not (adjusted hazard ratio, 0.93 [95% CI, 0.80–1.09]). In propensity score-matched cohorts ($n=278$ receiving high-intensity LLT and $n=278$ receiving no statins), 5-year survival was 52% with high-intensity LLT at discharge and 42% without statins (hazard ratio, 0.78 [95% CI, 0.62–0.98]).

Conclusions

In these observational cohorts, high-intensity LLT at discharge after acute myocardial infarction was associated with reduced all-cause mortality at 5 years in an older adult population. These results suggest that high-intensity LLT should not be denied to patients on the basis of old age.

Registration

URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifiers: NCT00673036, NCT01237418, and NCT02566200.

COMENTÁRIO:

Um grande estudo observacional sugere que a resposta é sim, fornecendo os dados necessários para doentes com 80 anos ou mais.

A idade avançada confere um risco adicional de mortalidade após enfarte agudo do miocárdio (EAM), no entanto, os ensaios randomizados e controlados de terapêutica hipolipemiante após EAM na sua generalidade excluíram os doentes com 80 ou mais anos pelo que são precisos mais dados para recomendar a sua utilização nesta faixa etária.

Para dar resposta a esta questão os investigadores foram analisar a associação entre a prescrição de terapêutica hipolipemiante de alta intensidade (atorvastatina ≥ 40 mg ou equivalente, ou qualquer combinação de estatina mais ezetimibe) e a mortalidade a 5 anos em doentes com idade ≥ 80 anos que tiveram alta após EAM.

Utilizando um registo nacional de França foram incluídos 2258 doentes incluídos no estudo (idade média, 85 ± 4 anos; 51% mulheres) tendo verificado que a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi superior naqueles que saíram a fazer estatina de alta intensidade ou associação com ezetimibe (58% vs. 48% naqueles sob estatina de baixa intensidade vs. 36% naqueles que tiveram alta sem terapêutica hipolipemiante. Em comparação com os doentes que tiveram alta sem terapêutica hipolipemiante, a terapêutica de alta intensidade foi associada a uma taxa de mortalidade aos 5 anos 22% mais baixa (taxa de risco ajustada, 0,78).

Apesar dos vieses inerentes a este tipo de estudo observacional e deste estudo não ter sido desenhado para avaliar eventuais efeitos secundário indesejáveis, estes resultados dão-nos segurança para abordarmos os nossos idosos com terapêutica hipolipemiante de alta intensidade após EAM.

Thrane, Pernille Gro et al. “10-Year Mortality After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Compared to the General Population.”

Jourznal of the American College of Cardiology vol. 83,25 (2024): 2615-2625.
doi:10.1016/j.jacc.2024.04.025

Background

ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is associated with high early mortality. However, it remains unclear if patients surviving the early phase have long-term excess mortality.

Objectives

This study aims to assess excess mortality in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) compared with an age- and sex-matched general population at landmark periods 0 to 30 days, 31 to 90 days, and 91 days to 10 years.

Methods

Using the Western Denmark Heart Registry, we identified first-time PCI-treated patients who had primary PCI for STEMI from January 2003 to October 2018. Each patient was matched by age and sex to 5 individuals from the general population.

Results

We included 18,818 patients with first-time STEMI and 94,090 individuals from the general population. Baseline comorbidity burden was similar in STEMI patients and matched individuals. Compared with the matched individuals, STEMI was associated with a 5.9% excess mortality from 0 to 30 days (6.0% vs 0.2%; HR: 36.44; 95% CI: 30.86-43.04). An excess mortality remained present from 31 to 90 days (0.9% vs 0.4%; HR: 2.43; 95% CI: 2.02-2.93). However, in 90-day STEMI survivors, the absolute excess mortality was only 2.1 percentage points at 10-year follow-up (26.5% vs 24.5%; HR: 1.04; 95% CI: 1.01-1.08). Use of secondary preventive medications such as statins, antiplatelet therapy, and beta-blockers was very high in STEMI patients throughout 10-year follow-up.

Conclusions

In primary PCI-treated STEMI patients with high use of guideline-recommended therapy, patients surviving the first 90 days had 10-year mortality that was only 2% higher than that of a matched general population.

COMENTÁRIO:

Atualmente sabemos que o risco de mortalidade após enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMST) é elevado. No entanto, permanecem dúvidas em relação ao risco de mortalidade a longo prazo.

Para esclarecer estas dúvidas os investigadores identificaram cerca de 19 mil doentes com EAMST que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) na Dinamarca entre os anos de 2003 e 2018 e realizaram um estudo caso-controlo utilizando como controlo 5 indivíduos sem doença coronária conhecida do mesmo sexo e idade e sem diferença no que toca a comorbilidades basais.

Em comparação com os controlos, a mortalidade aumentou significativamente na coorte com EAMST dos 0 aos 90 dias (principalmente nos primeiros 30 dias), mas nos sobreviventes, após os 90 dias, a mortalidade cumulativa foi de 27% vs. 25% nos controlos concluindo-se que a mortalidade foi apenas ligeiramente superior aos 10 anos em comparação com a população em geral. Salientar que ao fim de 1 ano a maioria dos doentes mantinha adesão à terapêutica e que a grande maioria assim permaneceu até aos 10 anos. A mortalidade a partir dos 90 dias foi superior nos doentes com idade inferior a 65 anos, nas mulheres, nos fumadores ativos e naqueles com hipertensão, diabetes, doença multiarterial ou insuficiência cardíaca.

Quando compararam as coortes do início do período de estudo (i.e., 2003-2010) com as posteriores (i.e., 2011-2018), não houve diferença nos resultados, não se verificando evolução na gestão do risco cardiovascular destes doentes ao longo dos 15 anos de análise. Para além disso, constatou-se que apenas 13,6% dos doentes estavam a tomar estatinas no momento do EAMST, e que quase 40% destes doentes eram fumadores. Conclui-se, assim, que os resultados deste estudo são muito positivos para os doentes que sobrevivem 3 meses após um primeiro EAMST, mas, por outro lado, realçam que temos um longo caminho a percorrer no que concerne a prevenção primária.

Shiyovich, Arthur et al. "Association of Lipoprotein (a) and Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors With Incident Myocardial Infarction: The Mass General Brigham Lp(a) Registry."

Journal of the American Heart Association vol. 13,10 (2024): e034493.
doi:10.1161/JAHA.123.034493

Background

Lipoprotein (a) [Lp(a)] is a robust predictor of coronary heart disease outcomes, with targeted therapies currently under investigation. We aimed to evaluate the association of high Lp(a) with standard modifiable risk factors (SMuRFs) for incident first acute myocardial infarction (AMI).

Methods and Results

This retrospective study used the Mass General Brigham Lp(a) Registry, which included patients aged ≥ 18 years with an Lp(a) measurement between 2000 and 2019. Exclusion criteria were severe kidney dysfunction, malignant neoplasm, and prior known atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes, dyslipidemia, hypertension, and smoking were considered SMuRFs. High Lp(a) was defined as >90 th percentile, and low Lp(a) was defined as <50 th percentile. The primary outcome was fatal or nonfatal AMI. A combination of natural language processing algorithms, International Classification of Diseases (ICD) codes, and laboratory data was used to identify the outcome and covariates. A total of 6238 patients met the eligibility criteria. The median age was 54 (interquartile range, 43–65) years, and 45% were women. Overall, 23.7% had no SMuRFs, and 17.8% had ≥ 3 SMuRFs. Over a median follow-up of 8.8 (interquartile range, 4.2–12.8) years, the incidence of AMI increased gradually, with higher number of SMuRFs among patients with high (log-rank $P=0.031$) and low Lp(a) (log-rank $P<0.001$). Across all SMuRF subgroups, the incidence of AMI was significantly higher for patients with high Lp(a) versus low Lp(a). The risk of high Lp(a) was similar to having 2 SMuRFs. Following adjustment for confounders and number of SMuRFs, high Lp(a) remained significantly associated with the primary outcome (hazard ratio, 2.9 [95% CI, 2.0–4.3]; $P<0.001$).

Conclusions

Among patients with no prior atherosclerotic cardiovascular disease, high Lp(a) is associated with significantly higher risk for first AMI regardless of the number of SMuRFs

COMENTÁRIO:

Os estudos genéticos e epidemiológicos demonstraram associação da lipoproteína(a) a doença arterial coronária e a enfarte do miocárdio, mas nunca foi estudada a sua importância como fator de risco cardiovascular modificável.

Para tal, estes investigadores realizaram um estudo retrospectivo com o intuito de avaliar o risco de primeiro enfarte agudo do miocárdio em doentes sem doença coronária aterosclerótica conhecida e que tinham avaliação da Lp(a). Foram incluídos 6.238 adultos que foram seguidos em média durante 9 anos. Destes, 4% sofreram um enfarte agudo do miocárdio e a incidência do primeiro IM foi significativamente maior naqueles com Lp(a) elevada, independentemente do número de outros fatores de risco. Após ajuste para idade, sexo e número de fatores de risco, a Lp(a) elevada foi significativamente associada a um risco quase três vezes superior de primeiro enfarte agudo do miocárdio. Apesar das limitações deste estudo observacional, os resultados demonstram uma forte associação entre Lp(a) e risco de enfarte do miocárdio e colocam-na entre os principais fatores de risco hereditário para a doença cardiovascular aterosclerótica, mesmo entre aqueles sem outros sinais de alerta e apoiando a sua utilização para melhor estratificação de risco cardiovascular dos nossos doentes.

Na ausência de uma terapêutica eficaz disponível para redução da Lp(a), cresce a consciência que a presença de um valor elevado deve, no mínimo, motivar abordagens mais agressivas em relação a outros fatores de risco modificáveis.

Park, Seung-Jung, et al. “Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT):

a multicentre, open-label, randomised controlled trial.” *The Lancet* 403.10438 (2024): 1753-1765. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6

Background

Acute coronary syndrome and sudden cardiac death are often caused by rupture and thrombosis of lipid-rich atherosclerotic coronary plaques (known as vulnerable plaques), many of which are non-flow-limiting. The safety and effectiveness of focal preventive therapy with percutaneous coronary intervention of vulnerable plaques in reducing adverse cardiac events are unknown. We aimed to assess whether preventive percutaneous coronary intervention of non-flow-limiting vulnerable plaques improves clinical outcomes compared with optimal medical therapy alone.

Methods

PREVENT was a multicentre, open-label, randomised controlled trial done at 15 research hospitals in four countries (South Korea, Japan, Taiwan, and New Zealand). Patients aged 18 years or older with non-flow-limiting (fractional flow reserve >0.80) vulnerable coronary plaques identified by intracoronary imaging were randomly assigned (1:1) to either percutaneous coronary intervention plus optimal medical therapy or optimal medical therapy alone, in block sizes of 4 or 6, stratified by diabetes status and the performance of percutaneous coronary intervention in a non-study target vessel. Follow-up continued annually in all enrolled patients until the last enrolled patient reached 2 years after randomisation. The primary outcome was a composite of death from cardiac causes, target-vessel myocardial infarction, ischaemia-driven target-vessel revascularisation, or hospitalisation for unstable or progressive angina, assessed in the intention-to-treat population at 2 years. Time-to-first-event estimates were calculated with the Kaplan–Meier method and were compared with the log-rank test. This report is the principal analysis from the trial and includes all long-term analysed data. The trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT02316886, and is complete.

Findings

Between Sept 23, 2015, and Sept 29, 2021, 5627 patients were screened for eligibility, 1606 of whom were enrolled and randomly assigned to percutaneous coronary intervention (n=803) or optimal medical therapy alone (n=803). 1177 (73%) patients were men and 429 (27%) were women. 2-year follow-up for the primary outcome assessment was completed in 1556 (97%) patients (percutaneous coronary intervention group n=780; optimal medical therapy group n=776). At 2 years, the primary outcome occurred in three (0·4%) patients in the percutaneous coronary intervention group and in 27 (3·4%) patients in the medical therapy group (absolute difference -3·0 percentage points [95% CI -4·4 to -1·8]; p=0·0003). The effect of preventive percutaneous coronary intervention was directionally consistent for each component of the primary composite outcome. Serious clinical or adverse events did not differ between the percutaneous coronary intervention group and the medical therapy group: at 2 years, four (0·5%) versus ten (1·3%) patients died (absolute difference -0·8 percentage points [95% CI -1·7 to 0·2]) and nine (1·1%) versus 13 (1·7%) patients had myocardial infarction (absolute difference -0·5 percentage points [-1·7 to 0·6]).

Interpretation

In patients with non-flow-limiting vulnerable coronary plaques, preventive percutaneous coronary intervention reduced major adverse cardiac events arising from high-risk vulnerable plaques, compared with optimal medical therapy alone. Given that PREVENT is the first large trial to show the potential effect of the focal treatment for vulnerable plaques, these findings support consideration to expand indications for percutaneous coronary intervention to include non-flow-limiting, high-risk vulnerable plaques.

COMENTÁRIO:

De acordo com as guidelines atuais as lesões coronárias devem ser tratadas com terapêutica médica otimizada, não estando recomendada a intervenção coronária percutânea nestes casos. Em teoria, a intervenção coronária deveria prevenir o desenvolvimento e rotura destas placas, reduzindo o risco de um evento cardiovascular maior no entanto, não existiam, à data, estudos em que esse benefício tenha sido comprovado. A avaliação imagológica das placas ateroscleróticas coronárias tem sido cada vez mais introduzido na prática clínica. Neste estudo, os autores baseiam-se na avaliação intra-coronária destas placas (por ecografia intravascular (IVUS) ou por tomografia de coerência ótica (OCT) para estratificação da vulnerabilidade das mesmas. Com base nesta avaliação são selecionadas as placas mais vulneráveis que, potencialmente, beneficiariam de intervenção coronária. Os doentes foram divididos num grupo de intervenção e terapêutica médica otimizada e num grupo de terapêutica médica otimizada apenas. Os resultados a 2 anos, mostram uma

redução significativa do endpoint primário (morte cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, revascularização coronária ou internamento por angina instável ou progressiva). Este benefício parece prolongar-se ao longo dos sete anos de follow-up.

Estes resultados vêm levantar duas questões que poderão mudar a prática clínica de forma significativa: a primeira é a necessidade de tornar a avaliação intracoronária das lesões não críticas uma avaliação padrão na estratificação da doença coronária e a segunda é a indicação para tratar os doentes com placas vulneráveis com intervenção coronária percutâneo, com evidente benefício a nível da redução do risco de eventos isquémicos major.

Rajkumar, Christopher A., et al. "A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina."

New England Journal of Medicine 389.25 (2023): 2319-2330.

Background

Percutaneous coronary intervention (PCI) is frequently performed to reduce the symptoms of stable angina. Whether PCI relieves angina more than a placebo procedure in patients who are not receiving antianginal medication remains unknown.

Methods

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of PCI in patients with stable angina. Patients stopped all antianginal medications and underwent a 2-week symptom assessment phase before randomization. Patients were then randomly assigned in a 1:1 ratio to undergo PCI or a placebo procedure and were followed for 12 weeks. The primary end point was the angina symptom score, which was calculated daily on the basis of the number of angina episodes that occurred on a given day, the number of antianginal medications prescribed on that day, and clinical events, including the occurrence of unblinding owing to unacceptable angina or acute coronary syndrome or death. Scores range from 0 to 79, with higher scores indicating worse health status with respect to angina.

Results

A total of 301 patients underwent randomization: 151 to the PCI group and 150 to the placebo group. The mean age was 64.9 years, and 79% were men. Ischemia was present in one cardiac territory in 242 patients (80%), in two territories in 52 patients (17%), and in three territories in 7 patients (2%). In the target vessels, the median fractional flow reserve was 0.63 (interquartile range, 0.49 to 0.75), and the median instantaneous wave-free ratio was 0.78 (interquartile range, 0.55 to 0.87). At the 12-week follow-up, the mean angina symptom score was 2.9 in the PCI group and 5.6 in the placebo group (odds ratio, 2.21; 95% confidence interval, 1.41 to 3.47; $P<0.001$). One patient in the placebo group had unacceptable angina leading to unblinding. Acute coronary syndromes occurred in 4 patients in the PCI group and in 6 patients in the placebo group.

Conclusions

Among patients with stable angina who were receiving little or no antianginal medication and had objective evidence of ischemia, PCI resulted in a lower angina symptom score than a placebo procedure, indicating a better health status with respect to angina.

COMENTÁRIO:

A utilização da intervenção coronária percutânea nos doentes com sintomas anginosos está, atualmente, recomendada apenas nos doentes em que estes sintomas são refratários a terapêutica médica otimizada. A evidência científica relativamente à utilização da intervenção coronária percutânea neste contexto deriva de estudos observacionais e não cegos, o que cria um viés de efeito placebo nos doentes submetidos a intervenção.

No estudo ORBITA I os doentes selecionados para intervenção coronária teriam obrigatoriamente que estar medicados com medicação anti-anginosa otimizada de acordo com o recomendado nas guidelines. O estudo não mostrou melhoria dos sintomas no grupo de doentes submetido a intervenção. A hipótese colocada pelos autores é de que o efeito da intervenção coronária não mostrou um efeito benéfico adicional uma vez que os doentes tinham obrigatoriamente que estar a cumprir a medicação antianginosa, sendo que tal não se verifica na prática clínica. O estudo ORBITA II foi desenhado para responder à questão do benefício da intervenção coronária em doentes que não estejam sob terapêutica antianginosa otimizada. O que se verificou foi que, em doentes com terapêutica antianginosa não otimizada (que poderão ser aqueles que melhor representam a prática clínica) existe benefício na intervenção coronária quando comparada com o placebo. Se esta informação será suficiente para mudar as guidelines, com o argumento de que os doentes atualmente selecionados para intervenção são os que menos beneficiarão da mesma, ainda está por definir.

Butler, Javed, et al. "Empagliflozin after acute myocardial infarction."

N Engl J Med 390.16 (2024): 1455-1466.

Background

Empagliflozin improves cardiovascular outcomes in patients with heart failure, patients with type 2 diabetes who are at high cardiovascular risk, and patients with chronic kidney disease. The safety and efficacy of empagliflozin in patients who have had acute myocardial infarction are unknown.

Methods

In this event-driven, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we assigned, in a 1:1 ratio, patients who had been hospitalized for acute myocardial infarction and were at risk for heart failure to receive empagliflozin at a dose of 10 mg daily or placebo in addition to standard care within 14 days after admission. The primary end point was a composite of hospitalization for heart failure or death from any cause as assessed in a time-to-first-event analysis.

Results

A total of 3260 patients were assigned to receive empagliflozin and 3262 to receive placebo. During a median follow-up of 17.9 months, a first hospitalization for heart failure or death from any cause occurred in 267 patients (8.2%) in the empagliflozin group and in 298 patients (9.1%) in the placebo group, with incidence rates of 5.9 and 6.6 events, respectively, per 100 patient-years (hazard ratio, 0.90; 95% confidence interval [CI], 0.76 to 1.06; $P = 0.21$). With respect to the individual components of the primary end point, a first hospitalization for heart failure occurred in 118 patients (3.6%) in the empagliflozin group and in 153 patients (4.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.60 to 0.98), and death from any cause occurred in 169 (5.2%) and 178 (5.5%), respectively (hazard ratio, 0.96; 95% CI, 0.78 to 1.19). Adverse events were consistent with the known safety profile of empagliflozin and were similar in the two trial groups.

Conclusions

Among patients at increased risk for heart failure after acute myocardial infarction, treatment with empagliflozin did not lead to a significantly lower risk of a first hospitalization for heart failure or death from any cause than placebo. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly; EMPACT-MI ClinicalTrials.gov number, NCT04509674.)

COMENTÁRIO:

O estudo EMPACT-MI surge após os resultados do DAPA-MI, tendo ambos sido desenhados para mostrar o efeito da utilização de iSGLT2 na fase aguda após

enfarte agudo do miocárdio na redução de internamentos por insuficiência cardíaca. Apesar do número de eventos no EMPACT-MI ter sido superior, aumentando a robustez da evidência, o estudo não mostrou benefício no endpoint primário, um composto de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte por todas as causas. As razões avançadas pelos autores prendem-se com o peso da mortalidade por todas as causas no endpoint primário, que inclui mortes por mecanismos que não são afetados pela utilização dos iSGLT2. Ainda assim, ambos os estudos falharam em demonstrar benefício da utilização desta classe terapêutica nos doentes com enfarte agudo do miocárdio, mesmo com um terço dos doentes a terem diagnóstico prévio de diabetes. Os autores referem também que não foram incluídas outras agudizações de insuficiência cardíaca que não motivaram internamento, como a necessidade de utilização de diuréticos endovenosos em regime de urgência ou hospital de dia.

McEvoy, John William, et al. "Variation in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: The INTERASPIRE Study."

European Heart Journal (2024): ehae558.

Background and aims

INTERASPIRE is an international study of coronary heart disease (CHD) patients, designed to measure if guideline standards for secondary prevention and cardiac rehabilitation are being achieved in a timely manner.

Methods

Between 2020-2023, adults hospitalized in the preceding 6-24 months with incident or recurrent CHD were sampled in 14 countries from all 6 World Health Organization regions and invited for a standardized interview and examination. Direct age and sex standardization was used for country-level prevalence estimation.

Results

Overall, 4548 (21.1% female) CHD patients were interviewed a median of 1.05 (interquartile range 0.76–1.45) years after index hospitalization. Among all participants, 24% were obese (40% centrally). Only 38.5% achieved a blood pressure (BP) <130/80 mmHg and 19.2% a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of <1.4 mmol/l. Of those smoking at hospitalization, 48% persisted at interview. Of those with known diabetes, 56% achieved glycated hemoglobin (HbA1c) of <7.0%. A further 9.8% had undetected diabetes and 26.9% impaired glucose tolerance. Females were less likely to achieve targets: BP (females 37.4% males 38.6%), LDL-C (females 13.7% males 18.6%) and HbA1c in diabetes (females 47.7% males 57.5%). Overall, just 9.0% (inter-country range 3.8–20.0%) reported attending cardiac rehabilitation and 1.0% (inter-country range 0.0%–2.4%) achieved the study definition of optimal guideline adherence.

Conclusions

INTERASPIRE demonstrates inadequate and heterogeneous international implementation of guideline standards for secondary prevention in the first year after CHD hospitalization, with geographic and sex disparity. Investment aimed at reducing between-country and between-individual variability in secondary prevention will promote equity in global efforts to reduce the burden of CHD.

COMENTÁRIO:

O estudo INTERASPIRE vem complementar os dados recolhidos no EUROASPIRE no que toca à eficácia do controlo dos fatores de risco após um evento coronário agudo. O estudo envolveu 14 países e 4548 doentes com doença coronária e pretendeu avaliar a qualidade da prevenção secundária com base em 10 pontos que incluem alterações do estilo de vida (tabagismo, obesidade, exercício físico), controlo dos fatores de risco (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes) e terapêutica prescrita (medicamentosa e reabilitação cardíaca). Na sua globalidade, e apesar da existência de guidelines com alvos terapêuticos específicos, os doentes encontravam-se mal controlados / medicados um ano após o evento, com 25% destes com pontuações abaixo dos 5. A diferença entre regiões e entre sexos é evidente, com as mulheres a estarem pior controladas do que os homens no que toca ao perfil tensional e metabólico, colocando-se a questão se serão tratadas de forma menos intensiva. Estas conclusões vão ao encontro das descritas no EUROASPIRE, e devem alterar-nos que, apesar das guidelines europeias e internacionais terem como objetivo padronizar o tratamento dos doentes coronários, na prática existem diferenças importantes entre regiões e no global os doentes estão mal controlados.

Schubert, Jessica et al. "Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry" European Heart Journal (2024)

Background and aims

Non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) provides an estimate of lipid-associated risk and is a secondary treatment target after myocardial infarction (MI). The aim was to study the relationship between non-HDL-C levels after MI and risk of adverse outcomes.

Methods

From the SWEDEHEART registry, 56,262 patients with MI were included. Outcomes were major adverse cardiovascular event (MACE: death, MI, ischaemic stroke), death, and non-fatal MI. Non-HDL-C was assessed at admission, 2 months, and 1 year. Target achievement (<2.2 mmol/L) of non-HDL-C, timing thereof, and outcomes were assessed.

Results

During median follow-up of 5.4 years, 9549 had MACE, 5427 died, and 3946 had MI. Long-term hazard ratio (HR) for MACE in the lowest versus the highest quartile of achieved non-HDL-C at 1 year was 0.76 (95% confidence interval 0.71–0.81). Short-term results were consistent also when assessing non-HDL-C levels at 2 months, including early events up to 1 year (HR 0.80, 95% CI 0.68–0.92). Similar results were observed for all outcomes. Patients achieving both early and sustained targets had lowest risk of outcomes (HR 0.80 95% CI 0.74–0.86) versus patients achieving target early or late (HR for both 0.86, 95% CI 0.79–0.93).

Conclusions

The lowest achieved levels both at 2 months and at 1 year of non-HDL-C were associated with better outcome. The lowest risk was observed when target was achieved within 2 months of MI and sustained thereafter. These findings challenge the current stepwise approach for cholesterol lowering after MI which inevitably results in delaying goal attainment and possible harm.

COMENTÁRIO:

O colesterol não-HDL é o marcador de risco lipídico para desenvolvimento de aterosclerose atualmente utilizado. Sabe-se que a redução deste colesterol reduz o risco de eventos cardiovasculares. Este estudo propôs-se a comparar a redução precoce e sustentada do colesterol não-HDL e a redução tardia ou não sustentada em doente após enfarte agudo do miocárdio. Apesar das guidelines sugerirem uma titulação da intensidade da terapêutica hipolipemiante de

acordo com os valores alvo, os resultados do estudo mostram um benefício significativo da redução mais precoce e sustentada dos valores de colesterol não HDL, reduzindo assim o tempo de exposição a concentrações mais elevadas. O endpoint primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardiovasculares major (MACE) e a redução do mesmo foi de 24% quando comparados os grupos com valores mais baixos de colesterol não HDL e valores mais elevados a um ano. Este estudo vem corroborar que quanto maior e mais prolongada for a redução nas partículas de colesterol aterogénicas, menor será o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares major. As duas mensagens chave para a prática clínica são a utilização de terapêutica hipolipemiante de elevada potência (preferencialmente combinada) é preferível em doentes em prevenção secundária e a mesma não deve ser reduzida mesmo após o atingimento dos alvos pretendidos, pois a sustentação de valores baixo reduz o risco a longo prazo.

Christiaan Vrints et al, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, 2024; ehae177

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>

COMENTÁRIO:

No último Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia foram apresentadas novas guidelines para abordagem dos doentes com síndrome coronário crónico (SCC). As novas orientações destacam uma nova definição de síndromes coronários crónicos com uma abordagem diagnóstica e terapêutica por passos, com foco na história e na estratificação de risco assente numa avaliação diagnóstica adequada da doença coronária e considerando os fatores de risco e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Para além disso, enfatizam a importância da Heart Team, bem como da abordagem centrada no doente.

Desta forma, apresentamos os pontos-chave a reter destas novas orientações:

- 1.** O termo síndrome coronário crónico (SCC) descreve as apresentações clínicas da doença arterial coronária (DAC) durante períodos estáveis, particularmente aqueles que precedem ou se seguem a um síndrome coronário agudo (SCA). Os autores salientam que os sintomas de isquémia do miocárdio devido a DAC aterosclerótica obstrutiva se sobrepõem aos da doença microvascular coronária ou a vasoespasmo. A caracterização dos endotipos é, assim, importante para orientar a terapêutica médica adequada para doentes com angina com artérias coronárias não obstrutivas (ANOCA)/isquémia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA).
- 2.** A gestão de indivíduos com suspeita de SCC envolve quatro passos:
 - a.** Passo 1: consiste numa avaliação clínica geral que se centra na avaliação dos sintomas e sinais de SCC, diferenciando causas não cardíacas de dor torácica. Esta avaliação clínica inicial requer a realização de um eletrocardiograma em repouso de 12 derivações, análises sanguíneas básicas e, em indivíduos selecionados, radiografia torácica e provas de função pulmonar.
 - b.** Passo 2: recomenda-se a realização de exames cardíacos adicionais, incluindo ecocardiografia em repouso para excluir disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e doença cardíaca valvular. Depois disso, recomenda-se a estimativa da probabilidade clí-

- nica de DAC obstrutiva para orientar a realização de exames adicionais não invasivos e invasivos.
- c. Passo 3: Esta fase compreende a realização de exames de diagnóstico para estabelecer o diagnóstico de SCC e determinar o risco de eventos futuros do doente.
 - d. Passo 4: Inclui a modificação do estilo de vida e dos fatores de risco combinada com medicamentos modificadores da doença. É frequentemente necessária uma combinação de medicamentos anti-anginosos e a revascularização coronária é considerada se os sintomas forem refratários ao tratamento médico ou se houver DAC de alto risco. Se os sintomas persistirem após a exclusão de DAC obstrutiva, deve ser considerada a doença microvascular coronária e o vasoespasmo.
3. A inclusão de fatores de risco nos modelos clássicos de probabilidade pré-teste de DAC aterosclerótica obstrutiva melhora a identificação de doentes com probabilidade pré-teste muito baixa ($\leq 5\%$) de DAC obstrutiva, nos quais se deve considerar protelar a realização de exames de diagnóstico.
4. Na suspeita de SCC deve-se inicialmente considerar exames de diagnóstico não invasivos. A angiografia coronária por tomografia computorizada (CCTA) é a preferida para excluir DAC obstrutiva e detetar DAC não obstrutiva. Em indivíduos com suspeita de SCC e probabilidade pré-teste baixa ou moderada ($> 5\% - 50\%$) de DAC obstrutiva, recomenda-se a angioTC para diagnosticar DAC obstrutiva e para estimar o risco de MACE (classe IA). A ecocardiografia de esforço também é recomendada para diagnosticar isquemia miocárdica e estimar o risco de MACE (Classe IB) em doentes com probabilidade pré-teste moderada ou elevada ($> 15\% - 85\%$) de DAC obstrutiva. Quando dois ou mais segmentos miocárdicos contíguos não são visualizados, recomenda-se a utilização de agentes de contraste ecográfico intravenosos para melhorar a precisão diagnóstica – este último é recomendado para melhorar a precisão diagnóstica e refinar a estratificação de risco (classe IB). A tomografia por emissão de positrões (PET) é a preferida para as medições absolutas do fluxo sanguíneo miocárdico, mas os estudos de perfusão por ressonância magnética cardíaca podem oferecer uma alternativa (Classe IB).
5. A angiografia coronária invasiva é recomendada para diagnosticar a DAC obstrutiva em doentes com uma probabilidade muito elevada de doença pré ou pós-teste, sintomas graves refratários à terapêutica médica, angina com baixo nível de exercício e/ou alto risco de eventos. Quando está indicada, recomenda-se a avaliação da gravidade funcional das es-

tenoses “intermédias” através de testes funcionais invasivos antes da revascularização. Também se encontra recomendada para confirmar ou excluir o diagnóstico de DAC obstrutiva ou ANOCA/INOCA em indivíduos com diagnóstico incerto em testes não invasivos (Classe B).

6. Um único fármaco antiplaquetário, a aspirina (Classe IA) ou o clopidogrel (Classe IA), é geralmente recomendado a longo prazo em doentes com SCC com DAC aterosclerótica obstrutiva. Para os doentes com SCC de alto risco trombótico, a terapêutica a longo prazo com dois fármacos antitrombóticos é razoável, desde que o risco hemorrágico não seja elevado. O tratamento hipolipemiante com um objetivo de LDL-C de 1,4 mmol/L (55 mg/dL) e uma redução > 50% do LDL-C em relação ao valor basal (Classe IA), enquanto o ácido bempedoico é recomendado em doentes intolerantes às estatinas (Classe IB). Uma alteração importante nas novas guidelines é a implementação dos inibidores da SGLT2 sendo recomendados em doentes com DM2 e SCC para reduzir os eventos cardiovasculares, independentemente da HbA1c basal ou alvo e independentemente da medicação hipoglicemiante concomitante (Classe IA).
7. Entre os doentes com SCC com função normal do VE e sem lesões significativas da coronária esquerda ou da descendente anterior esquerda proximal, as evidências atuais indicam que a revascularização miocárdica versus terapêutica médica otimizada não prolonga a sobrevida global. Nos doentes com SCC com FEVE ≤ 35%, recomenda-se a escolha entre revascularização ou terapêutica medicamentosa isolada, após avaliação criteriosa, preferencialmente pela Heart Team, da anatomia coronária, correlação entre doença arterial coronária e disfunção VE, comorbilidades, esperança de vida, relação risco-benefício e as perspectivas do doente (Classe IC). Os autores recomendam que os doentes com SCC e insuficiência cardíaca sejam inscritos num programa multidisciplinar de gestão da insuficiência cardíaca para reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e melhorar a sobrevida (Classe IA), enquanto o sacubitril/valsartan é recomendado como substituto de um IECA ou ARA (Classe IB).
8. Nos doentes com baixo risco cirúrgico e com estenose significativa do tronco da coronária esquerda, a revascularização cirúrgica é recomendada em vez da terapêutica médica isolada para melhorar a sobrevida (Classe IA) e é recomendada como o modo de revascularização geralmente preferido em relação à intervenção coronária percutânea, dado o menor risco de enfarte do miocárdio espontâneo e de revascularização repetida (Classe IA). De facto, entre os doentes com DAC complexa sem DAC esquerda, particularmente na presença de diabetes, que

são clínica e anatomicamente adequados para ambas as modalidades de revascularização, a evidência atual indica uma maior sobrevida global após cirurgia de revascularização do miocárdio do que com intervenção coronária percutânea.

9. Uma parte muito importante das novas guidelines é dedicada ao diagnóstico e tratamento de doentes com angina/isquémia com artérias coronárias não obstrutivas. Os autores realçam que devemos sempre ter em conta os ANOCA/INOCA e recomendam o tratamento da angina vasoespástica isolada com bloqueadores dos canais de cálcio para controlar os sintomas e prevenir a isquemia e complicações potencialmente fatais (Classe IA).
10. A modificação do estilo de vida e dos fatores de risco combinada com terapêutica modificadora da doença e antianginosos são pilares no tratamento da SCC. Além disso, a tomada de decisão partilhada entre doentes e profissionais de saúde, com base em cuidados centrados no doente, é fundamental na definição do percurso terapêutico adequado para os doentes com SCC. A educação do doente é essencial para melhorar o controlo dos fatores de risco a longo prazo.

Insuficiência Cardíaca

Inês Araújo

Joana Pimenta

O ano de 2023 foi especialmente produtivo em artigos científicos publicados na área da insuficiência cardíaca (IC), quer no que respeita a estudos clínicos na IC com fração de ejeção reduzida, preservada e IC aguda, quer a outros documentos, nomeadamente artigos de consenso e recomendações.

1. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

McDonagh T, et al. Eur Heart J 2023; 44, 3627–3639.doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

Comentário:

Este documento, publicado em agosto de 2023, veio atualizar a estratégia terapêutica da IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ligeiramente reduzida e da IC com FEVE preservada. Os inibidores da SGLT2 (iSGLT2) passam a ser recomendação classe I, nível de evidência A. Esta recomendação baseou-se em dois grandes ensaios clínicos, o EMPEROR-Preserved e o DELIVER. O primeiro avaliou a eficácia da empagliflozina 10mg em doentes com IC com FEVE >40% e classe NYHA II-IV, com NTproBNP > 300pg/mL (ou > 900pg/mL se doente com fibrilação auricular). 5988 doentes foram recrutados e a um follow-up de 26,2 meses houve redução do endpoint primário composto de mortalidade cardiovascular (CV) ou internamento por IC, independentemente da presença de diabetes tipo 2. O efeito foi essencialmente devido à redução dos internamentos por IC, não tendo havido redução da mortalidade CV. O DELIVER, publicado cerca de um ano mais tarde, avaliou a eficácia da dapagliflozina 10mg para o mesmo endpoint e com critérios de inclusão semelhantes. Contudo este ensaio clínico inclui adicionalmente doentes com FEVE previamente reduzida recuperados para >40%. Os resultados foram sobreponíveis aos encontrados no EMPEROR-Preserved, incluindo no grupo dos recuperados. A metanálise dos dados agregados dos dois estudos, publicada posteriormente, mostrou consistência destes resultados.

Na IC aguda, o estudo STRONG-HF veio dar origem a uma nova recomendação. Este estudo abordou a escassez de evidência acerca do ritmo de ajuste da terapêutica modificadora de prognóstico, após a admissão hospitalar por IC aguda. Foi realizado em 87 hospitais de 14 países, este ensaio aleatorizado distribuiu os participantes em dois grupos: estratégia habitual ou de alta intensidade, esta última envolvendo a titulação rápida para 100% das doses recomendadas nas duas primeiras semanas pós-alta. O estudo foi interrompido precocemente devido a diferenças entre os grupos maiores do que o esperado. O grupo de alta intensidade apresentou maior proporção de doentes com doses completas de medicamentos prescritos, melhoria de vários parâmetros clínicos e redução de reinternamento por IC ou mortalidade por todas as causas aos 180 dias. Embora tenha havido mais eventos adversos neste grupo de alta intensidade, as incidências de eventos adversos graves e fatais foram semelhantes nos dois grupos. Perante estes resultados a European Society of Cardiology decidiu recomendar uma estratégia intensiva de início e rápida titulação da terapêutica modificada-

ra de prognóstico antes da alta hospitalar e durante o follow-up apertado do doente, nas primeiras seis semanas após a alta para reduzir o risco de morte ou reinternamento por IC. Importa referir que a estratégia habitual registada neste ensaio fica muito aquém do que já é possível fazer em Portugal, em especial, nos centros de referência.

Outra novidade neste Update foi na área da prevenção da IC em doentes diabéticos e com doença renal crónica (DRC). Estão atualmente recomendadas a introdução de dois fármacos neste grupo de doentes, um da classe dos iSGLT2 e a finerenona, um antagonista dos receptores dos mineralocorticoides não-esteroide, recentemente desenvolvido. Os estudos que estiveram na base da inclusão dos iSGLT2 nesta indicação foram o DAPA-CKD e o EMPA-KIDNEY e uma meta-análise que incluiu estes dois estudos e ainda o CREDENCE e o SCORED, com a dapagliflozina, a empagliflozina, a canagliflozina e a sotagliflozina. Apesar destes ensaios incluírem doentes diabéticos e não diabéticos, o endpoint de redução de internamento por IC e mortalidade CV apenas foi conseguido nos doentes com DRC (com TFG $>20\text{--}25 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) e diabetes tipo 2. No que respeita à finerenona, esta conseguiu um nível de recomendação I, nível de evidência A, devido a dois ensaios clínicos: o FIGARO-DKD e o FIDELIO-DKD e à sua análise agregada (que incluiu 13026 doentes com nefropatia diabética) que mostraram uma redução do endpoint composto de mortalidade CV e internamento por IC, à custa da redução do internamento por IC. Desta forma, é importante rastrear a presença de DRC nos nossos doentes diabéticos, uma vez que para além dos iSGLT2, a finerenona já se encontra comercializada e com-participada em Portugal.

Por fim, a administração de ferro endovenoso, incluindo atualmente a deriso-maltose férrica para além da carboximaltose férrica, obteve uma classe de recomendação mais forte neste Update – classe I, nível de evidência A, na sequência dos múltiplos ensaios e meta-análises com ferro endovenoso. A suplementação está assim recomendada em doentes com IC com FEVE reduzida e ligeiramente reduzida e ferropenia para melhorar os sintomas e a qualidade de vida, devendo ser também considerada para reduzir o risco de internamento por IC.

A publicação das novas recomendações europeias de IC irá ocorrer em 2026 pelo que este documento é fulcral para a atualização intermédia das recomendações anteriores de 2021.

2. contemporary reflectiOns regarding heart failure manaGemenT - How to ovERcome the PorTuguese barriers (TOGETHER-PT).

Silva-Cardoso J, Santos J, Araújo I, Andrade A, Morais Sarmento P, Santos P, Moura B, Marques I, Peres M, Ferreira JP, Agostinho J, Pimenta J. Rev Port Cardiol. 2023 Sep 7:S0870-2551(23)00400-6.

Abstract

Introduction and objectives

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that is a significant burden in hospitalisations, morbidity, and mortality. Although a significant effort has been made to better understand its consequences and current barriers in its management, there are still several gaps to address. The present work aimed to identify the views of a multidisciplinary group of health care professionals on HF awareness and literacy, diagnosis, treatment and organization of care, identifying current challenges and providing insights into the future.

Methods

A steering committee was established, including members of the Heart Failure Study Group of the Portuguese Society of Cardiology (GEIC-SPC), the Heart Failure Study Group of the Portuguese Society of Internal Medicine (NEIC-SPMI) and the Cardiovascular Study Group (GEsDCard) of the Portuguese Association of General and Family Medicine (APMGF). This steering committee produced a 16-statement questionnaire regarding different HF domains that was answered to by a diversified group of 152 cardiologists, internists, general practitioners, and nurses with an interest or dedicated to HF using a five-level Likert scale. Full agreement was defined as ≥80% of level 5 (fully agree) responses.

Results

Globally, consensus was achieved in all but one of the 16 statements. Full agreement was registered in seven statements, namely 3 of 4 statements for patient education and HF awareness and 2 in 4 statements of both HF diagnosis and healthcare organization, with proportions of fully agree responses ranging from 82.9% to 96.7%. None of the HF treatment statements registered full agreement but 3 of 4 achieved ≥80% of level 4 (agree) responses.

Conclusion

This document aims to be a call-to-action to improve HF patients' quality of life and prognosis, by promoting a change in HF care in Portugal.

Comentário:

Na IC, como em muitas áreas da Medicina, a cooperação multidisciplinar é fundamental. Isto é tanto verdade na prática clínica quotidiana e na investigação

(clínica, básica e de translação), como na concepção, estruturação e implementação de políticas de saúde e de modelos de organização de cuidados.

Foi este espírito colaborativo que presidiu ao projecto TOGETHER-PT, desenvolvido pelo Núcleo de Estudos de IC da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, o Grupo de Estudos de IC da Sociedade Portuguesa de Cardiologia e o Grupo de Estudos de Doenças Cardiovasculares da Aassociação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Reconhecendo o muito que há ainda a fazer no que respeita aos cuidados aos doentes com IC portugueses, o grupo pretendeu identificar os principais desafios nessa área e desenvolver perspectivas futuras de melhoria, à luz da opinião de um número considerável e representativo de peritos nacionais na área da IC. Um grupo de médicos das três especialidades envolvidas e de enfermeiros dedicados a esta patologia foi questionado acerca do seu grau de concordância com 16 afirmações (previamente consensualizadas pela comissão coordenadora do estudo) em quatro diferentes domínios: educação do doente e awareness, diagnóstico, opções terapêuticas e organização de cuidados na IC. Das 16 afirmações do questionário, foi obtida concordância em todas exceto uma; houve concordância total em 7 afirmações. Estes resultados demonstram que há um grande consenso acerca das principais questões a serem melhoradas no que respeita aos cuidados aos doentes com IC e de como essa melhoria poderia ser alcançada. A expectativa deste grupo de reflexão, exemplo de um esforço multidisciplinar e colaborativo, é que estes resultados reforcem a necessidade de mudança e tenham implicações práticas num futuro próximo.

3. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC.

Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Eur J Heart Fail. 2023;25(11):1891-1898. doi:10.1002/ejhf.3036

Abstract

Diagnosing heart failure is often difficult due to the non-specific nature of symptoms, which can be caused by a range of medical conditions. Natriuretic peptides (NPs) have been recognized as important biomarkers for diagnosing heart failure. This document from the Heart Failure Association examines the practical uses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in various clinical scenarios. The concentrations of NT-proBNP vary according to the patient profile and the clinical scenario, therefore values should be interpreted with caution to ensure appropriate diagnosis. Validated cut-points are provided to rule in or rule out acute heart failure in the emergency department and to diagnose de novo heart failure in the outpatient setting. We also coin the concept of 'heart stress' when NT-proBNP levels are elevated in an asymptomatic patient with risk factors for heart failure (i.e. diabetes, hypertension, coronary artery disease), underlying the development of cardiac dysfunction and further increased risk. We propose a simple acronym for healthcare professionals and patients, FIND-HF, which serves as a prompt to consider heart failure: Fatigue, Increased water accumulation, Natriuretic peptide testing, and Dyspnoea. Use of this acronym would enable the early diagnosis of heart failure. Overall, understanding and utilizing NT-proBNP levels will lead to earlier and more accurate diagnoses of heart failure ultimately improving patient outcomes and reducing healthcare costs.

Comentário:

Ainda em 2023 saiu outro documento institucional muito relevante: um documento de consenso acerca dos péptideos natriuréticos, que define o papel destes biomarcadores, não apenas para rule-out, mas também para rule-in da insuficiência cardíaca, tanto em contexto hospitalar como em ambulatório, com valores ajustados à idade.

O NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) é um biomarcador amplamente reconhecido e utilizado na prática clínica para o diagnóstico e manejo da insuficiência cardíaca. Este consenso reafirma o valor do NT-proBNP como uma ferramenta diagnóstica essencial, destacando sua utilidade tanto no ambulatório como no hospital.

Um dos aspectos mais notáveis deste documento é a apresentação de algoritmos práticos que auxiliam os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. Esses algoritmos são projetados para ajudar na identificação precoce da insuficiência cardíaca, diferenciando-a de outras condições que podem apresentar sintomas semelhantes. O uso de limiares específicos de NT-proBNP para diferentes populações (como idosos, doentes com doença renal crónica e obesos) é especialmente útil para evitar diagnósticos incorretos ou tardios.

Embora o consenso ofereça uma orientação valiosa, existem algumas limitações do NT-proBNP, como a variabilidade em diferentes populações e a influência de comorbilidades que podem elevar os níveis deste biomarcador. Portanto, os algoritmos recomendados são projetados para serem usados em conjunto com a avaliação clínica e outras investigações diagnósticas, garantindo uma abordagem holística ao manejo do doente.

Ao padronizar o uso do NT-proBNP e oferecer algoritmos claros, o documento facilita a tomada de decisões clínicas, ajudando a melhorar a precisão diagnóstica e a qualidade do cuidado aos doentes com risco de insuficiência cardíaca. Com a crescente prevalência da insuficiência cardíaca, especialmente em populações idosas, esse tipo de orientação é crucial para aprimorar o manejo da doença e melhorar o prognóstico dos doentes.

4. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A, et al. *N Engl J Med* 2023;388:22–32 .

Abstract:

BACKGROUND

Patients with acute heart failure are frequently or systematically hospitalized, often because the risk of adverse events is uncertain and the options for rapid follow-up are inadequate. Whether the use of a strategy to support clinicians in making decisions about discharging or admitting patients, coupled with rapid follow-up in an outpatient clinic, would affect outcomes remains uncertain.

METHODS

In a stepped-wedge, cluster-randomized trial conducted in Ontario, Canada, we randomly assigned 10 hospitals to staggered start dates for one-way cross-over from the control phase (usual care) to the intervention phase, which involved the use of a point-of-care algorithm to stratify patients with acute heart failure according to the risk of death. During the intervention phase, low-risk patients were discharged early (in ≤ 3 days) and received standardized outpatient care, and high-risk patients were admitted to the hospital. The coprimary outcomes were a composite of death from any cause or hospitalization for cardiovascular causes within 30 days after presentation and the composite outcome within 20 months.

RESULTS

A total of 5452 patients were enrolled in the trial (2972 during the control phase and 2480 during the intervention phase). Within 30 days, death from any cause or hospitalization for cardiovascular causes occurred in 301 patients (12.1%) who were enrolled during the intervention phase and in 430 patients (14.5%) who were enrolled during the control phase (adjusted hazard ratio, 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.99; $P=0.04$). Within 20 months, the cumulative incidence of primary-outcome events was 54.4% (95% CI, 48.6 to 59.9) among patients who were enrolled during the intervention phase and 56.2% (95% CI, 54.2 to 58.1) among patients who were enrolled during the control phase (adjusted hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.92 to 0.99). Fewer than

six deaths or hospitalizations for any cause occurred in low- or intermediate-risk patients before the first outpatient visit within 30 days after discharge.

CONCLUSIONS

Among patients with acute heart failure who were seeking emergency care, the use of a hospital-based strategy to support clinical decision making and rapid follow-up led to a lower risk of the composite of death from any cause or hospitalization for cardiovascular causes within 30 days than usual care. (Funded by the Ontario SPOR Support Unit and others; COACH ClinicalTrials.gov number, NCT02674438.

Comentário:

A IC tem sido uma das áreas clínicas em que o desenvolvimento de modelos de gestão de doença tem sido notório, alguns com resultados promissores e já incorporados nas guias de orientação clínica (pe, estratégia STRONG-HF, referida nesta secção).

A trajectória clínica dos doentes com IC é muitas vezes sinuosa e imprevisível, com períodos de agudização que justificam intervenções clínicas não programadas e acarretam risco acrescido de novos eventos. A estratificação de risco dos doentes nestas situações é complexa, e a vasta maioria acaba por ser internada no hospital para gestão das agudizações. Isto relaciona-se com a dificuldade em identificar os doentes que poderiam ter alta com segurança após uma estabilização clínica urgente, e com a inexistência de estruturas que permitam a sua reavaliação clínica precoce e atempada.

Neste contexto, o ensaio aleatorizado COACH, realizado no Canada, avaliou uma estratégia que utilizou uma ferramenta de estratificação de risco point-of-care validada, digital, para apoio aos médicos na decisão de internamento vs alta (do serviço de urgência ou até ao 3º dia de hospitalização) para estrutura especializada de cuidados de transição, a doentes com IC aguda, de acordo com o grau de risco obtido. A intervenção reduziu o risco do evento composto de morte de qualquer causa e hospitalização por causa cardiovascular aos 30 dias, com um efeito atenuado, borderline, aos 20 meses. Estudos como o COACH (STRONG-HF e outros) comprovam o impacto positivo da organização de cuidados aos doentes com IC, uma área em que as oportunidades de melhoria abundam, em Portugal e no resto do mundo.

5. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial.

ter Maaten, J.M., Beldhuis, I.E., van der Meer, P. et al. Nat Med 29, 2625–2632 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02532-z>

Abstract:

Measurement of natriuresis has been suggested as a reliable, easily obtainable biomarker for assessment of the response to diuretic treatment in patients with acute heart failure (AHF). Here, to assess whether natriuresis-guided diuretic therapy in patients with AHF improves natriuresis and clinical outcomes, we conducted the pragmatic, open-label Pragmatic Urinary Sodium-based algorithm in Acute Heart Failure trial, in which 310 patients (45% female) with AHF requiring treatment with intravenous loop diuretics were randomly assigned to natriuresis-guided therapy or standard of care (SOC). In the natriuresis-guided arm, natriuresis was determined at set timepoints, prompting treatment intensification if spot urinary sodium levels were $<70 \text{ mmol l}^{-1}$. The dual primary endpoints were 24 h urinary sodium excretion and a combined endpoint of time to all-cause mortality or adjudicated heart failure rehospitalization at 180 days. The first primary endpoint was met, as natriuresis in the natriuresis-guided and SOC arms was $409 \pm 178 \text{ mmol}$ arm versus $345 \pm 202 \text{ mmol}$, respectively ($P=0.0061$). However, there were no significant differences between the two arms for the combined endpoint of time to all-cause mortality or first heart failure rehospitalization, which occurred in 46 (31%) and 50 (31%) of patients in the natriuresis-guided and SOC arms, respectively (hazard ratio 0.92 [95% confidence interval 0.62–1.38], $P=0.6980$). These findings suggest that natriuresis-guided therapy could be a first step towards personalized treatment of AHF.

Comentário:

A gestão da congestão é dos desafios mais comuns, mas, também, mais complexos na abordagem dos doentes com IC. Por um lado, é difícil a avaliação da sobrecarga de volume extra e intravascular que caracteriza estes doentes e que assenta na integração de múltiplos parâmetros (clínicos, analíticos, ecográficos, hemodinâmicos...). Por outro, o seu tratamento, que assenta maioritariamente na terapêutica diurética, não é padronizado e exige uma individualização de fármacos e doses. A modulação da terapêutica diurética é feita, muitas vezes, com recurso a parâmetros como a variação de sintomas e sinais de congestão, do peso e da diurese – alguns destes parâmetros de menor sensibilidade ou e/ou de resposta tardia a variações mais agudas do volume. Nos últimos anos, tem sido proposta a avaliação precoce da natriurese como um parâmetro objectivo

da monitorização da resposta aos diuréticos na IC aguda, baseada no modo de acção destes fármacos e na associação deste parâmetro com eventos como mortalidade e rehospitalizações. No entanto, não existia evidência de ensaios clínicos randomizados que suportasse a utilização deste parâmetro, embora simples de obter, objectivo e acessível.

Este foi o raciocínio que presidiu ao ensaio PUSH-HF, o primeiro ensaio clínico aleatorizado que avaliou, com um desenho pragmático, a eficácia da terapêutica diurética guiada pela natriurese durante as primeiras 36h de uma admissão por IC aguda (independentemente de fracção de ejecção ou de ser IC decom pensada vs de novo). Os dois objectivos primários do estudo foram natriurese às 24h e morte de qualquer causa ou rehospitalização por IC aos 180 dias.

Apesar de ter ocorrido um aumento significativo da natriurese às 24h (que se associou a uma dose maior de diuréticos e mais diurese) no braço da terapêutica guiada por esse parâmetro, não houve diferença na ocorrência de eventos clínicos aos 6 meses entre os dois grupos.

O PUSH-HF demonstrou que é possível e segura a individualização da terapêutica diurética intensiva na IC aguda com base na natriurese, embora sem impacto clínico a longo prazo, um achado consistente com outros estudos de intervenções de curta duração na IC aguda. Esta estratégia requer validação adicional para melhor suportar a actual recomendação da sua utilização pelas guias de orientação da Sociedade Europeia de Cardiologia, pelo que se aguardam vários estudos em curso.

6. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial.

Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Eur Heart J. 2023;44(5):411-421.
doi:10.1093/eurheartj/ehac689

Abstract

Aims:

To evaluate whether the addition of hydrochlorothiazide (HCTZ) to intravenous furosemide is a safe and effective strategy for improving diuretic response in acute heart failure (AHF).

Methods and results:

A prospective, double-blind, placebo-controlled trial, including patients with AHF randomized to receive HCTZ or placebo in addition to an intravenous furosemide regimen. The coprimary endpoints were changes in body weight and patient-reported dyspnoea 72 h after randomization. Secondary outcomes included metrics of diuretic response and mortality/rehospitalizations at 30 and 90 days. Safety outcomes (changes in renal function and/or electrolytes) were also assessed. Two hundred and thirty patients (48 women, 83 years) were randomized. Patients assigned to HCTZ were more likely to lose weight at 72 h than those assigned to placebo [2.3 vs. 1.5 kg; adjusted estimated difference (nominally 95 confidence interval) 1.14 (1.84 to 0.42); P 0.002], but there were no significant differences in patient-reported dyspnoea (area under the curve for visual analogue scale: 960 vs. 720; P 0.497). These results were similar 96 h after randomization. Patients allocated to HCTZ showed greater 24 h diuresis (1775 vs. 1400 mL; P 0.05) and weight loss for each 40 mg of furosemide (at 72 and at 96 h) (P 0.001). Patients assigned to HCTZ more frequently presented impaired renal function (increase in creatinine 26.5 mol/L or decrease in eGFR 50; 46.5 vs. 17.2; P 0.001), but hyponatremia and hypokalaemia were similar between groups. There were no differences in mortality or rehospitalizations.

Conclusion:

The addition of HCTZ to loop diuretic therapy improved diuretic response in patients with AHF.

Comentário:

Este estudo, na área da insuficiência cardíaca (IC) aguda, da iniciativa do investigador, aborda uma questão relevante no manejo da síndrome: a combinação de diuréticos de ansa com diuréticos tiazídicos e tiazídicos-like, na tentativa de clarificar o efeito destes, há muito utilizados no tratamento da congestão, nomeadamente a metolazona, mas com dados limitados até então.

Trata-se de um estudo espanhol, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, pretendeu estudar a eficácia na hidroclorotiazida em adição ao diurético de ansa endovenoso na descongestão do doente com IC aguda. A referir que a dose de hidroclorotiazida utilizada era dependente da taxa de filtração glomerular e os doentes incluídos tinham de ter já uma dose elevada de diurético de ansa em ambulatório. Houve efetivamente uma diurese mais eficaz com uma maior redução do peso no grupo da hidroclorotiazida. Porém foram muito significativos o agravamento da função renal e a hipocaliemia, embora ligeira, deste grupo. Os autores sugerem que são necessários mais estudos para confirmar estes resultados em diferentes populações de doentes e para entender melhor os mecanismos subjacentes ao efeito sinérgico entre os diuréticos de ansa e os tiazídicos.

A sua publicação contribui de forma significativa para a literatura existente, fornecendo evidência robusta que permite ajudar os clínicos na escolha de estratégias diuréticas em doentes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Deste modo, esta é uma estratégia válida para ultrapassar a resistência aos diuréticos desde que com vigilância apertada do ionograma e função renal. Outras possíveis, recentemente identificadas, são a associação de acetazolamida endovenosa e a associação de inibidores das SGLT2. Fica por esclarecer qual a melhor destas três estratégias, para que doentes e se podem ser associadas entre elas.

7. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC

Metra, M., Adamo, M., Tomasoni, D., Mebazaa, A., Bayes-Genis, A., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Bauersachs, J., Belenkoy, Y., Böhm, M., Gal, T.B., Butler, J., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., Gustafsson, F., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lopatin, Y., Lund, L.H., McDonagh, T., Milicic, D., Moura, B., Mullens, W., Piepoli, M., Polovina, M., Ponikowski, P., Rakisheva, A., Ristic, A., Savarese, G., Seferovic, P., Sharma, R., Thum, T., Tocchetti, C.G., Van Linthout, S., Vitale, C., Von Haehling, S., Volterrani, M., Coats, A.J.S., Chioncel, O. and Rosano, G. (2023). Eur J Heart Fail, 25: 1115-1131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2888>

Abstract:

Acute heart failure is a major cause of urgent hospitalizations. These are followed by marked increases in death and rehospitalization rates, which then decline exponentially though they remain higher than in patients without a recent hospitalization. Therefore, optimal management of patients with acute heart failure before discharge and in the early post-discharge phase is critical. First, it may prevent rehospitalizations through the early detection and effective treatment of residual or recurrent congestion, the main manifestation of decompensation. Second, initiation at pre-discharge and titration to target doses in the early post-discharge period, of guideline-directed medical therapy may improve both short- and long-term outcomes. Third, in chronic heart failure, medical treatment is often left unchanged, so the acute heart failure hospitalization presents an opportunity for implementation of therapy. The aim of this scientific statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology is to summarize recent findings that have implications for clinical management both in the pre-discharge and the early post-discharge phase after a hospitalization for acute heart failure.

Comentário:

Este documento da Associação de IC da Sociedade europeia de Cardiologia versa uma das situações clínicas mais frequentes nas enfermarias de Medicina Interna. Um internamento por IC associa-se a elevado risco de mortalidade e rehospitalização a curto prazo, nas primeiras semanas após a alta. Este período chamado “vulnerável”, sendo crítico em termos de risco, carece muitas vezes de um acompanhamento clínico estruturado, deixando os doentes mais expostos à ocorrência de eventos. Para além disso, muitos doentes têm alta sem estarem adequadamente optimizados, em termos de volémia e de instituição de terapêutica modificadora de prognóstico.

É, por isso, crucial a correcta avaliação do risco e estabilidade clínica na pré-alta, a optimização da terapêutica e a organização de cuidados de transição efectivos para estes doentes. Nesse sentido, este documento é um guia útil para a gestão dos doentes com IC aguda, documentando o estado-da-arte no que respeita à avaliação pré alta (diagnóstico e tratamento da congestão residual, optimização terapêutica) e à planificação do acompanhamento no período pós-alta mais imediato, que assegure a continuação da monitorização clínica e titulação terapêutica. Cabe-nos a todos assegurar a sua implementação concreta na prática clínica, de forma a garantirmos um prognóstico mais favorável aos nossos doentes.

8. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.

Kittleson, M, Panjrath, G, Amancherla, K. et al. JACC. 2023 May; 81 (18) 1835–1878.

Comentário:

A IC com fracção de ejecção preservada é uma entidade com cada vez maior preponderância no universo dos doentes com IC. Existem múltiplas explicações para esse facto, entre as quais o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de factores de risco e co-morbilidades (como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença renal crónica), e a melhoria do prognóstico dos doentes com fracção de ejecção reduzida. Em Portugal, o recente estudo PORTHOS veio demonstrar que a IC com Fracção de ejecção preservada é responsável por mais de 90% dos casos de IC diagnosticados numa amostra representativa da população portuguesa com > 50 anos. Essa é também uma realidade perceptível nas enfermarias e consultórios dos hospitais portugueses.

Apesar dos doentes com IC com FE preservada serem presença habitual em muitos contextos clínicos, esta é uma entidade com complexidades na abordagem diagnóstica e terapêutica. A clínica numa fase inicial pode ser mais frustrante e atribuída erroneamente outras patologias, os critérios de diagnósticos são múltiplos, frequentemente não disponíveis nos exames ecocardiográficos de rotina e as respostas terapêuticas são ainda relativamente escassas e com menor impacto no prognóstico do que na IC com fracção de ejecção preservada. Felizmente, tem havido recentemente uma maior atenção à IC com fracção de ejecção preservada, com novos desenvolvimentos animadores no que respeita ao seu diagnóstico e tratamento.

Este documento do American College of Cardiology sistematiza de uma forma exaustiva, mas clara e pragmática, a abordagem actual da IC com fracção de ejecção preservada. O texto versa a apresentação clínica, incluindo diagnósticos diferenciais de potenciais mimetizadores cardíacos e não-cardíacos da doença, descreve o algoritmo diagnóstico, aborda o tratamento farmacológico e não-farmacológico e a gestão das co-morbilidades e discute modelos de gestão multidisciplinares e a organização de cuidados. É um excelente instrumento de estudo para qualquer clínico que pretenda uma visão (ou revisão) global desta patologia, central na prática clínica da Medicina Interna.

9. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.

Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. N Engl J Med. 2023;389(12):1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963

Abstract

Background:

Heart failure with preserved ejection fraction is increasing in prevalence and is associated with a high symptom burden and functional impairment, especially in persons with obesity. No therapies have been approved to target obesity-related heart failure with preserved ejection fraction.

Methods:

We randomly assigned 529 patients who had heart failure with preserved ejection fraction and a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 30 or higher to receive once-weekly semaglutide (2.4 mg) or placebo for 52 weeks. The dual primary end points were the change from baseline in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS; scores range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations) and the change in body weight. Confirmatory secondary end points included the change in the 6-minute walk distance; a hierarchical composite end point that included death, heart failure events, and differences in the change in the KCCQ-CSS and 6-minute walk distance; and the change in the C-reactive protein (CRP) level.

Results:

The mean change in the KCCQ-CSS was 16.6 points with semaglutide and 8.7 points with placebo (estimated difference, 7.8 points; 95% confidence interval [CI], 4.8 to 10.9; $P<0.001$), and the mean percentage change in body weight was -13.3% with semaglutide and -2.6% with placebo (estimated difference, -10.7 percentage points; 95% CI, -11.9 to -9.4; $P<0.001$). The mean change in the 6-minute walk distance was 21.5 m with semaglutide and 1.2 m with placebo (estimated difference, 20.3 m; 95% CI, 8.6 to 32.1; $P<0.001$). In the analysis of the hierarchical composite end point, semaglutide produced more wins than placebo (win ratio, 1.72; 95% CI, 1.37 to 2.15; $P<0.001$). The mean percentage change in the CRP level was -43.5% with semaglutide and -7.3% with placebo (estimated treatment ratio, 0.61; 95% CI, 0.51 to 0.72; $P<0.001$). Serious adverse events were reported in 35 participants (13.3%) in the semaglutide group and 71 (26.7%) in the placebo group.

Conclusions:

In patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity, treatment with semaglutide (2.4 mg) led to larger reductions in symptoms and physical limitations, greater improvements in exercise function, and greater weight loss than placebo. (Funded by Novo Nordisk; STEP-HFpEF ClinicalTrials.gov number, NCT04788511.).

Comentário:

Na área da IC com fração de ejeção preservada tivemos uma novidade. O estudo STEP-HFpEF, realizado em 529 doentes com IC com fração de ejeção preservada e obesidade, comorbilidade muito frequente neste grupo de doentes e que poderá estar na génese deste tipo de IC, mostrou que o semaglutido na dose de 2,4mg semanal levou a uma melhoria dos sintomas e da capacidade funcional, melhoria na capacidade de exercício e como já esperado a uma maior perda ponderal do que o placebo. Este efeito parece ir além dos ganhos conseguidos com a perda ponderal uma vez que há também redução dos peptídeos natriuréticos, sugerindo um papel da obesidade no desenvolvimento e progressão da IC.

Este é o maior benefício alguma vez registado no score clínico resumido do KCCQ por um fármaco na IC com FEVE preservada e sendo a obesidade um fenótipo frequente deste tipo de IC, passamos a ter à nossa disposição uma arma terapêutica para o tratamento.

Ficam ainda por determinar os efeitos do fármaco nos hard endpoints da IC, nomeadamente na mortalidade cardiovascular e internamentos por IC.

10. Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis.

Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Eur Heart J. 2023;44(48):5077-5091doi:10.1093/eurheartj/ehad586

Abstract

Background and aims:

Whereas a beneficial effect of intravenous ferric carboxymaltose (FCM) on symptoms and exercise capacity among patients with iron deficiency and heart failure (HF) has been consistently demonstrated, the effects of treatment on clinical events remain the subject of research. This meta-analysis aimed to characterize the effects of FCM therapy on hospitalizations and mortality.

Methods:

Patient-level data from randomized, placebo-controlled FCM trials including adults with HF and iron deficiency with ≥52 weeks follow-up were analysed. The co-primary efficacy endpoints were (i) composite of total/recurrent cardiovascular hospitalizations and cardiovascular death and (ii) composite of total HF hospitalizations and cardiovascular death, through 52 weeks. Key secondary endpoints included individual composite endpoint components. Event rates were analysed using a negative binomial model. Treatment-emergent adverse events were also examined.

Results:

Three FCM trials with a total of 4501 patients were included. Ferric carboxymaltose was associated with a significantly reduced risk of co-primary endpoint 1 (rate ratio 0.86; 95% confidence interval 0.75-0.98; $P = .029$; Cochran Q: 0.008), with a trend towards a reduction of co-primary endpoint 2 (rate ratio 0.87; 95% confidence interval 0.75-1.01; $P = .076$; Cochran Q: 0.024). Treatment effects appeared to result from reduced hospitalization rates, not improved survival. Treatment appeared to have a good safety profile and was well tolerated.

Conclusions:

In iron-deficient patients with HF with reduced left ventricular ejection fraction, intravenous FCM was associated with significantly reduced risk of hospital admissions for HF and cardiovascular causes, with no apparent effect on mortality.

Comentário:

Um outro estudo relevante, que integrou o último ensaio realizado na área da ferropenia, o HEART-FID, foi a meta-análise efetuada para avaliar os efeitos da carboximaltose férrica (CMF) endovenosa em doentes com ferropenia e IC.

Embora a eficácia da CMF nos doentes com IC e ferropenia na melhoria dos sintomas e capacidade de exercício tenha sido consistentemente demonstrada, os efeitos desta terapêutica no que respeita a eventos clínicos permaneceu em investigação.

Utilizando dados de três ensaios clínicos (AFFIRM-HF, CONFIRM-HF e o HEART-FID), já nossos conhecidos, com um total de 4501 doentes com seguimento de pelo menos 52 semanas, esta meta-análise mostrou que a CMF está associada a um risco significativamente reduzido de internamentos por IC e causas cardiovasculares, sem evidência aparente de efeito na mortalidade, sendo segura e bem tolerada em doentes com IC e ferropenia.

Estes resultados são particularmente relevantes porque a deficiência de ferro é comum nos doentes com IC, independentemente da fração de ejeção, e está associada a pior prognóstico e maior risco de hospitalizações. Um dos pontos fortes do estudo é o uso de dados individuais dos doentes, o que permite uma análise mais cuidada dos subgrupos e a avaliação de variáveis que poderiam influenciar a resposta ao tratamento.

Contudo, embora os resultados sejam promissores, a utilização da CMF ainda enfrenta desafios, como a identificação e a monitorização adequadas dos doentes com ferropenia, além do custo do tratamento. Além disso, futuros estudos poderão explorar a duração ideal da terapêutica e a frequência das administrações para maximizar os benefícios.

Fibrilação Auricular e outras arritmias

Francisco Araújo

Rogério Ferreira

Introdução:

Este foi um ano particularmente estimulante na literatura, no que concerne à aritmologia, com novas guidelines sobre fibrilhação auricular (FA) da Sociedade Europeia de Cardiologia e um novo consenso sobre ablação (por cateter ou cirúrgica) da fibrilhação auricular.

Surgiram também interessantes trabalhos a lançar luz em áreas de alguma incerteza ou escassez de informação (por exemplo, anticoagulação no doente cirrótico com FA, prevenção de morte súbita cardíaca).

Apesar de muito ter sido publicado sobre novos fatores de risco, sobre avanços no rastreio e acerca de optimizações terapêuticas, deparam-nos no mundo real com um ainda muito elevado número de eventos cardiovasculares decorrentes de arritmias. Percebemos assim como ainda será longo o caminho a percorrer para preencher as lacunas científicas em algumas áreas, que permitam optimizar estratégias. Esperamos que este capítulo desperte a vossa curiosidade.

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al.

European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>

Comentário:

As novas recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia enfatizam muito a importância de identificar e tratar as comorbilidades e fatores de risco para Fibrilhação auricular (FA).

Sendo reconhecido que as comorbilidades podem ser quer o elemento despolletante da FA, quer o motivo da sua recorrência, foram emitidas recomendações de classe I quanto à gestão das comorbilidades.

Com visto a melhor controlo de ritmo e a redução dos sintomas da FA, são apresentados fluxogramas orientadores para vários cenários, desde FA diagnosticada de novo, FA paroxística e a FA persistente.

Em relação à decisão de iniciar anticoagulação em doentes com FA, há a salientar a nova recomendação de, em detrimento de usar o score CHA2DS2-VASc previamente recomendado, passar a utilizar o score CHA2DS2-VA (excluindo o género) para auxiliar na decisão (caso não existam melhores alternativas validadas localmente). Estas guidelines recomendam uso de anticoagulação oral se o score CHA2DS2-VA for igual ou superior a 2 e sugerem que deve também ser considerada se score CHA2DS2-VA igual a 1 (envolvendo o doente numa decisão partilhada).

Este documento estabelece também recomendação de prescrição de inibidores da SGLT-2 em todos os doentes com FA e insuficiência cardíaca.

É de salientar igualmente uma recomendação classe IIb quanto ao controlo da apneia do sono.

O documento indica que os anticoagulantes orais diretos (DOAC) devem ser prescritos aos doentes com FA, excepto nos doentes com prótese valvular mecânica ou com estenose mitral. Existe uma nova recomendação classe III (nível evidência B) contra o uso de dose reduzida de DOAC, a menos que o paciente tenha critérios específicos para tal, com vista a evitar uso de doses infra-terapêuticas e excessivo risco tromboembólico.

Quanto ao encerramento do apêndice auricular esquerdo como alternativa à anticoagulação crónica, ainda não existe suficiente informação a comparar as duas estratégias, pelo que se mantém a sugestão de optar pelo encerramento apenas em pacientes com uma contra-indicação absoluta para a anticoagulação.

2024 European Heart Rhythm Association/ Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation

Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepehri Shamloo A, Andrade JG, et al. Europace. 2024 Mar 30;26(4):euae043. DOI: 10.1093/europace/euae043

Abstract

In the last three decades, ablation of atrial fibrillation (AF) has become an evidence-based safe and efficacious treatment for managing the most common cardiac arrhythmia. In 2007, the first joint expert consensus document was issued, guiding healthcare professionals involved in catheter or surgical AF ablation. Mounting research evidence and technological advances have resulted in a rapidly changing landscape in the field of catheter and surgical AF ablation, thus stressing the need for regularly updated versions of this partnership which were issued in 2012 and 2017. Seven years after the last consensus, an updated document was considered necessary to define a contemporary framework for selection and management of patients considered for or undergoing catheter or surgical AF ablation. This consensus is a joint effort from collaborating cardiac electrophysiology societies, namely the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Latin American Heart Rhythm Society .

Comentário:

Este documento fornece uma visão geral acerca do que é conhecido sobre FA e como a tratar com ablação por cateter ou cirúrgica. Inicia por uma discussão sobre a classificação, história natural e patofisiologia da FA, fornecendo depois considerações anatómicas e indicações para a ablação por cateter, bem como recomendações sobre os cuidados pré e pós-procedimento.

A ablação pode ser indicada como tratamento de 1^a linha em doentes sintomáticos com FA paroxística recorrente, segundo estas guidelines, podendo ainda ser benéfica para melhorar a função do ventrículo esquerdo (VE) em doentes com FA e disfunção sistólica do VE decorrente de cardiomiopatia mediada por arritmia.

Em relação a estratégias de ablação, a base da técnica continua a ser o isolamento da veia pulmonar, não sendo claro qual o real benefício de medidas adicionais.

Quanto à tecnologia utilizada para a ablação, não existe uma clara maioria de nenhuma tecnologia em relação às restantes, quando analisada a evidência científica disponível.

São também fornecidas orientações sobre a anticoagulação pós-procedimento (recomendando uso durante pelo menos 2 meses pós-ablação de anticoagulação sistémica, com preferência pelos anticoagulantes orais directos em relação aos antagonistas da vitamina K, em doentes não previamente anticoagulados) e tratamento antiarrítmico.

Temporal trends in lifetime risks of atrial fibrillation and its complications between 2000 and 2022: Danish, nationwide, population based cohort study

Vinter N, Cordsen, P, Johnsen SP, Staerk L, et al. BMJ. 2024 Apr 17:385:e077209. DOI: 10.1136/bmj-2023-077209

ABSTRACT

Objectives:

To examine how the lifetime risks of atrial fibrillation and of complications after atrial fibrillation changed over time.

Design:

Danish, nationwide, population based cohort study.

Setting:

Population of Denmark from 1 January 2000 to 31 December 2022.

Participants:

3.5 million individuals (51.7% women and 48.3% men) who did not have atrial fibrillation at 45 years of age or older were followed up until incident atrial fibrillation, migration, death, or end of follow-up, whichever came first. All 362 721 individuals with incident atrial fibrillation (46.4% women and 53.6% men), but with no prevalent complication, were further followed up until incident heart failure, stroke, or myocardial infarction.

Main outcome measures: Lifetime risk of atrial fibrillation and lifetime risks of complications after atrial fibrillation over two prespecified periods (2000-10 v 2011-22).

Results:

The lifetime risk of atrial fibrillation increased from 24.2% in 2000-10 to 30.9% in 2011-22 (difference 6.7% (95% confidence interval 6.5% to 6.8%)). After atrial fibrillation, the most frequent complication was heart failure with a lifetime risk of 42.9% in 2000-10 and 42.1% in 2011-22 (-0.8% (-3.8% to 2.2%)). Individuals with atrial fibrillation lost 14.4 years with no heart failure. The lifetime risks of stroke and of myocardial infarction after atrial fibrillation decreased slightly between the two periods, from 22.4% to 19.9% for stroke (-2.5% (-4.2% to -0.7%)) and from 13.7% to 9.8% for myocardial infarction (-3.9% (-5.3% to -2.4%). No evidence was reported of a differential decrease between men and women.

Conclusion:

Lifetime risk of atrial fibrillation increased over two decades of follow-up. In individuals with atrial fibrillation, about two in five developed heart failure and one in five had a stroke over their remaining lifetime after atrial fibrillation diagnosis, with no or only small improvement over time. Stroke risks and heart failure prevention strategies are needed for people with atrial fibrillation.

Comentário:

Este estudo de coorte dinamarquês incluiu 362,721 indivíduos (46,4% do sexo feminino) recém-diagnosticados com FA, comparando os períodos de 2000-2010 e de 2011-2022, para analisar as mudanças no risco de FA ao longo da vida e as complicações que surgiram.

Foi identificada uma preocupante tendência: nas duas últimas décadas, o risco de desenvolver FA ao longo da vida aumentou de 1 em 4 para 1 em 3.

A insuficiência cardíaca foi a complicação mais frequentemente identificada. De forma preocupante, nestas duas décadas, apesar de haver uma ligeira melhoria quanto ao risco de ter um AVC, AVC isquémico e enfarte do miocárdio, após diagnóstico de FA, este risco permaneceu alto. Isto constitui um alerta para a importância de desenvolver melhores estratégias para prevenir o risco de AVC e insuficiência cardíaca nos doentes com FA.

Comparative Effectiveness and Safety of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study

Simon TG, Singer DE, Zhang Y, Mastrolilli JM, et al. Annals of Internal Medicine - Volume 177, Number 8 <https://doi.org/10.7326/M23-3067>

Abstract

Background:

Apixaban, rivaroxaban, and warfarin have shown benefit for preventing major ischemic events, albeit with increased bleeding risk, among patients in the general population with atrial fibrillation (AF). However, data are scarce in patients with cirrhosis and AF.

Objective:

To compare the effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban and versus warfarin in patients with cirrhosis and AF.

Design:

Population-based cohort study.

Setting:

Two U.S. claims data sets (Medicare and Optum's de-identified Clininformatics Data Mart Database [2013 to 2022]).

Participants:

1:1 propensity score (PS)-matched patients with cirrhosis and nonvalvular AF initiating use of apixaban, rivaroxaban, or warfarin.

Measurements:

Primary outcomes included ischemic stroke or systemic embolism and major hemorrhage (intracranial hemorrhage or major gastrointestinal bleeding). Database-specific and pooled PS-matched rate differences (RDs) per 1000 person-years (PY) and Cox proportional hazard ratios (HRs) with 95% CIs were estimated, controlling for 104 preexposure covariates.

Results:

Rivaroxaban initiators had significantly higher rates of major hemorrhagic events than apixaban initiators (RD, 33.1 per 1000 PY [95% CI, 12.9 to 53.2 per 1000 PY]; HR, 1.47 [CI, 1.11 to 1.94]) but no significant differences in rates of ischemic events or death. Consistently higher rates of major hemorrhage were found with rivaroxaban across subgroup and sensitivity analyses. Warfarin initiators also had significantly higher rates of major hemorrhage than apixaban

initiators (RD, 26.1 per 1000 PY [CI, 6.8 to 45.3 per 1000 PY]; HR, 1.38 [CI, 1.03 to 1.84]), particularly hemorrhagic stroke (RD, 9.7 per 1000 PY [CI, 2.2 to 17.2 per 1000 PY]; HR, 2.85 [CI, 1.24 to 6.59]).

Limitation:

Nonrandomized treatment selection.

Conclusion:

Among patients with cirrhosis and nonvalvular AF, initiators of rivaroxaban versus apixaban had significantly higher rates of major hemorrhage and similar rates of ischemic events and death. Initiation of warfarin versus apixaban also contributed to significantly higher rates of major hemorrhagic events, including hemorrhagic stroke.

Comentário:

Os ensaios randomizados que estabeleceram a eficácia dos DOAC na prevenção do AVC em doentes com FA (incluindo o RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE e ENGAGE-AF TIMI 48) excluíram os doentes com cirrose hepática. Assim, os DOAC estão contra-indicados em doentes com doença hepática avançada, embora possam ser considerados naqueles com disfunção mais ligeira.

A FA é mais frequente nos doentes cirróticos do que na população geral. Historicamente, a varfarina era utilizada, por ser durante anos a única alternativa disponível, embora o seu uso fosse problemático, dada a existência frequente de coagulopatia nos doentes cirróticos.

Os investigadores deste trabalho analisaram duas bases de dados americanas para avaliar a segurança e eficácia de apixabano versus rivaroxabano e de apixabano versus varfarina em adultos com FA e cirrose.

Na primeira comparação (apixabano versus rivaroxabano), os doentes que iniciaram rivaroxabano tiveram uma incidência ligeiramente superior de eventos hemorrágicos major (86.9 vs 51.0 por 1,000 pessoas-ano).

A hemorragia gastrointestinal major também foi significativamente mais frequente com o rivaroxabano versus apixabano.

Não houve diferença entre estes DOAC na incidência de eventos isquémicos major ou morte.

Na segunda análise (apixabano versus varfarina) a incidência de eventos hemorrágicos major foi significativamente mais elevada com a varfarina do que com o apixabano (78.9 vs 50.6 por 1,000 pessoas-ano), o que foi motivado pela maior frequência de AVC hemorrágico com a varfarina.

Periodontal Treatment During the Blanking Period Improves the Outcome of Atrial Fibrillation Ablation

Miyauchi S; Ouhara K; Shintani T; Tokuyama T; et al. J Am Heart Assoc. 2024;13:e033740. DOI: 10.1161/JAHA.123.033740

BACKGROUND:

Periodontitis has not been recognized as a modifiable risk factor for atrial fibrillation (AF). This prospective nonrandomized study investigated whether periodontal treatment improves the AF ablation outcome.

METHODS AND RESULTS:

We prospectively enrolled 288 AF patients scheduled to undergo initial radiofrequency catheter ablation. Each patient underwent periodontal inflamed surface area (PISA; a quantitative index of periodontal inflammation) measurement. All eligible patients were recommended to receive periodontal treatment within the blanking period, and 97 consented. During the mean follow-up period of 507 ± 256 days, 70 (24%) AF recurrences were documented. Patients who exhibited AF recurrences had a higher PISA than those who did not (456.8 ± 403.5 versus 277.7 ± 259.0 mm², $P=0.001$). These patients were categorized into high-PISA (>615 mm²) and low-PISA (<615 mm²) groups according to the receiver operating characteristic analysis for AF recurrence (area under the curve, 0.611; sensitivity, 39%; specificity, 89%). A high PISA, as well as female sex, AF duration, and left atrial volume, were the statistically significant predictor for AF recurrence (hazard ratio [HR], 2.308 [95% CI, 1.234–4.315]; $P=0.009$). In patients with a high PISA, those who underwent periodontal treatment showed significantly fewer AF recurrences ($P=0.01$, log-rank test). The adjusted HR of periodontal treatment for AF recurrence was 0.393 (95% CI, 0.215–0.719; $P=0.002$).

CONCLUSIONS:

Periodontitis may serve as a modifiable risk factor for AF. PISA is a hallmark of AF recurrence, and periodontal treatment improves the AF ablation outcome, especially for those with poor periodontal condition.

Comentário:

Este foi um estudo prospectivo, não randomizado, que incluiu 288 doentes com fibrilação auricular, que iam ser submetidos a ablação por radiofrequência e nos quais foi avaliada a área de superfície periodontal inflamada (PISA). Adicionalmente, 97 destes pacientes aceitaram fazer tratamento periodontal.

Durante o período de follow-up (média de 507 dias após ablação), a FA recorreu em 24% dos 288 doentes. Verificou-se que os doentes com recorrência de FA

tinham PISA significativamente mais elevado e aqueles que tinham aceite fazer tratamento periodontal tiveram significativamente menos recorrência de FA , comparativamente com os que não aceitaram fazer este tratamento.

Este estudo sugere que a periodontite poderá ser um factor de risco modificável para a fibrilhação auricular e que o tratamento da doença periodontal pode reduzir a recorrência de fibrilhação auricular , em doentes que vão ser submetidos a ablação

Prevention of Sudden Cardiac Death: Beyond Automated External Defibrillators and Implantable Cardioverter Defibrillators

Chugh SS Circulation. 2024;149:1059–1061

Introdução:

This year, ≈400000 Americans will have a sudden cardiac arrest (SCA). Despite a sophisticated chain of survival that involves cardiopulmonary resuscitation, use of automated external defibrillators, and transport for advanced hospital care, ≈10% will survive. The vast majority will experience a sudden cardiac death (SCD). The primary prevention implantable cardioverter defibrillator (ICD, largely for those with left ventricular ejection fraction n <35%) can prevent SCD with a therapeutic shock that occurs within seconds. However, the ≈150000 that will be implanted this year will deliver appropriate shocks in 3% to 5% saving an estimated average number of 6000 lives per year.

Comentário:

a maioria das paragens cardio-respiratórias (PCR) sucedem em casa e se não forem reconhecidas ou antecipadas a probabilidade de sobrevivência é mínima. Quando analisadas as chamadas para os serviços de emergência nos Estados Unidos (911), os 19% de pessoas que ligaram antes da ocorrência de PCR tiveram 5-6 vezes maior probabilidade de sobrevivência após PCR. A dispneia, diaforese, dor torácica foram os sinais os sintomas de alarme mais específicos de risco de posterior PCR. A educação de doentes e familiares no reconhecimento de sintomas de alarme poderá melhorar o panorama da morte súbita em doentes com risco conhecido.

Secondary stroke prevention in people with atrial fibrillation: treatments and trials.

Seiffge DJ, Cancelloni V, Räber L, et al. Lancet Neurol. 2024 Apr;23(4):404-417.

Abstract :

Atrial fibrillation is one of the most common cardiac arrhythmias and is a major cause of ischaemic stroke. Recent findings indicate the importance of atrial fibrillation burden (device-detected, subclinical, or paroxysmal and persistent or permanent) and whether atrial fibrillation was known before stroke onset or diagnosed after stroke for the risk of recurrence. Secondary prevention in patients with atrial fibrillation and stroke aims to reduce the risk of recurrent ischaemic stroke. Findings from randomised controlled trials assessing the optimal timing to introduce direct oral anticoagulant therapy after a stroke show that early start (ie, within 48 h for minor to moderate strokes and within 4-5 days for large strokes) seems safe and could reduce the risk of early recurrence. Other promising developments regarding early rhythm control, left atrial appendage occlusion, and novel factor XI inhibitor oral anticoagulants suggest that these therapies have the potential to further reduce the risk of stroke. Secondary prevention strategies in patients with atrial fibrillation who have a stroke despite oral anticoagulation therapy is an unmet medical need. Research advances suggest a heterogeneous spectrum of causes, and ongoing trials are investigating new approaches for secondary prevention in this vulnerable patient group. In patients with atrial fibrillation and a history of intracerebral haemorrhage, the latest data from randomised controlled trials on stroke prevention shows that oral anticoagulation reduces the risk of ischaemic stroke but more data are needed to define the safety profile.

Comentário:

a deteção de FA não conhecida nos 3-5 dias após AVC pode ocorrer em até 25% dos doentes. Parte das razões poderão corresponder ao chamado Stroke Heart Syndrome. Neste a disfunção autonómica associada ao AVC com hiperestimulação simpática e libertação de catecolaminas pela suprarrenal e mediadores inflamatórios a nível sistémico, contribuem para maior risco de FA. A localização da lesão cerebral isquémica também é importante. Uma lesão do córtex insular aumenta o risco de FA em até 7 vezes.

Outro tema debatido no artigo é o que fazer no AVC isquémico em pessoas sob DOAC adequadamente tratada. A troca entre DOACs feita frequentemente na clínica, não tem evidência. A adição de antiagregação ao DOAC também não tem dados significativos. Parece até aumentar o risco de novo AVC isquémico por maior risco de interrupção de terapêutica, na presença de evento hemorrágico.

gico. O encerramento do apêndice auricular esquerdo é uma opção, mantendo o doente sob DOAC. Esta estratégia e a colocação de filtros nas carótidas têm estudos em curso.

Becher N, Metzner A, Toennis T, et al Atrial fibrillation burden: a new outcome predictor and therapeutic target.

Eur Heart J. 2024 Aug 16;45(31):2824-2838.

Abstract:

Atrial fibrillation (AF), the most common sustained cardiac arrhythmia, is not a dichotomous disease trait. Technological innovations enable long-term rhythm monitoring in many patients and can estimate AF burden. These technologies are already used to detect and monitor AF. This review describes the relation between AF burden and outcomes and potential effects of AF burden reduction. A lower AF burden is associated with a lower risk of stroke and heart failure in patients with AF: stroke risk without anticoagulation is lower in patients with device-detected AF and a low AF burden (stroke rate 1%/year) than in patients with persistent and permanent AF (stroke rate 3%/year). Paroxysmal AF shows intermediate stroke rates (2%/year). Atrial fibrillation burden-reducing interventions can reduce cardiovascular outcomes in patients with AF: early rhythm control reduces cardiovascular events including stroke and heart failure in patients with recently diagnosed AF and cardiovascular conditions. In patients with heart failure and AF, early rhythm control and AF ablation, interventions that reduce AF burden, reduce mortality and heart failure events. Recent technological innovations allow to estimate AF burden in clinical care, creating opportunities and challenges. While evidence remains limited, the existing data already suggest that AF burden reduction could be a therapeutic goal. In addition to anticoagulation and treatment of cardiovascular conditions, AF burden reduction emerges as a therapeutic goal. Future research will define the AF burden that constitutes a relevant risk of stroke and heart failure. Technologies quantifying AF burden need careful validation to advance the field.

Comentário:

o risco de ocorrência de AVC depende da sua persistência e do tempo e duração de FA. O risco de AVC em doentes assintomáticos com períodos de FA detectados através de dispositivos, é baixo. Cerca de 1% ano. A duração, frequência de episódios de FA e a sua distribuição no tempo, podem ajudar a prever as complicações associadas à FA: AVC ou outra forma de embolização sistémica, insuficiência cardíaca, hospitalizações, risco de demência ou qualidade de vida. A redução da carga acumulada de FA através de meios como a ablação ou a terapêutica medicamentosa, volta por o controlo de ritmo na ordem do dia.

Abstract:

Atrial fibrillation (AF) is a prevalent cardiac arrhythmia that still remains a significant health concern, especially due to its consequences, including stroke and heart failure. This review explores the intricate interplay between AF, lifestyle choices, and dietary habits. It is particularly focused on findings from diverse studies about non-pharmacological methods of managing AF. Moreover, its purpose is to elucidate the implementation of lifestyle changes such as physical activity or proper diet choices in the integrated treatment strategy of patients with AF.

Comentários:

alguns dados em relação aos estilos de vida que nos pareceram interessantes:

- 1- Exercício físico – a prática de exercício físico moderado (500 METS semana) reduz a incidência de FA
- 2- O tabagismo é um importante fator de risco para a FA, existindo uma relação dose-relacionada entre os anos-maço e o risco aumentado de FA
- 3- O Sleep Heart Health Study revelou que o risco de FA entre os doentes com síndroma da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é quatro vezes maior do que sem AOS.
- 4- Poluição; mesmo concentrações relativamente baixas de poluentes atmosféricos elevam significativamente o risco de ocorrência de FA.
- 5- Omega 3: existe uma associação em forma de U entre o consumo de peixe marinho e um menor risco de FA, proporcionando maiores benefícios com uma ingestão moderada de 0,63 g/dia
- 6- O azeite virgem extra reduz a incidência de FA como demonstrado no estudo PREDIMED.

Abstract:

Chronic kidney disease (CKD) and atrial fibrillation (AF) are associated with significant cardiovascular morbidity and mortality. Recent studies have highlighted an increased prevalence and incidence of AF in patients with CKD. This article aims to provide a comprehensive review of current management strategies and considerations of treating atrial fibrillation with concomitant CKD. Potential electrophysiological mechanisms between AF and CKD are explored. Current evidence and literature focusing on pharmacological rate and rhythm control along with procedural intervention is reviewed and presented. The management of AF and CKD together is complex, but particularly pertinent when considering the close cyclical relationship in the progression of both diseases.

Comentário:

Na ocasião em que a FA é diagnosticada, quase 30% dos doentes têm doença renal crónica estádios 3 e 4. A doença renal está associada a hipervolémia, hipertensão, inflamação sistémica, ativação do sistema renina – angiotensina - aldosterona. O remodelling eletrofisiológico da aurícula esquerda que ocorre nestas circunstâncias, leva a um maior risco de FA. A prevalência desta é de 16% em doentes com VFG > 45 mL/min e de 20% com VFG < 45 mL/min. Se o risco trombótico está aumentado na DRC, também o risco hemorrágico o está. Creatininas superiores a 1,5 mg/dL são um fator de risco independente para hemorragia. A escolha do anticoagulante a utilizar no contexto da DRC deve ter este facto em linha de conta.

Tromboembolismo venoso

Melanie Ferreira,

Carolina Guedes

Este ano decidimos percorrer o espectro do tromboembolismo venoso, começando com artigos relacionados com novos conceitos de epidemiologia e prevenção do tromboembolismo venoso na população em geral, passando pelo tratamento do evento agudo, a particularidades em populações especiais como mulheres em idade fértil, doença renal crónica e extremos de peso. Abordamos também a gestão após evento agudo, nomeadamente o exercício após um evento agudo, e seguimento de doentes após embolia pulmonar aguda. Terminamos olhando para o futuro, nomeadamente para os anticoagulantes emergentes em estudo.

1. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism

Lutsey PL, Zakai NA. Nat Rev Cardiol. 2023 Apr;20(4):248-262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6. Epub 2022 Oct 18. PMID:36258120; PMCID: PMC9579604.

Abstract

Venous thromboembolism, that consists of the interrelated conditions deep-vein thrombosis and pulmonary embolism, is an under-appreciated vascular disease. In Western regions, approximately 1 in 12 individuals will be diagnosed with venous thromboembolism in their lifetime. Rates of venous thromboembolism are lower in Asia, but data from other regions are sparse. Numerous risk factors for venous thromboembolism have been identified, which can be classified as acute or subacute triggers (provoking factors that increase the risk of venous thromboembolism) and basal or acquired risk factors (which can be modifiable or static). Approximately 20% of individuals who have a venous thromboembolism event die within 1 year (although often from the provoking condition), and complications are common among survivors. Fortunately, opportunities exist for primordial prevention (prevention of the development of underlying risk factors), primary prevention (management of risk factors among individuals at high risk of the condition) and secondary prevention (prevention of recurrent events) of venous thromboembolism. In this Review, we describe the epidemiology of venous thromboembolism, including the incidence, risk factors, outcomes and opportunities for prevention. Meaningful health disparities exist in both the incidence and outcomes of venous thromboembolism. We also discuss these disparities as well as opportunities to reduce them.

Comentário:

Embora provavelmente subestimada a incidência de tromboembolismo venoso a nível mundial é de 1-2 indivíduos por 1000 habitantes. Na população americana, é estimado que cerca de 8% da população irá sofrer um evento tromboembólico venoso ao longo da sua vida adulta. Destes, cerca de 20% irão falecer dentro do primeiro ano após o diagnóstico do evento, por causas diretamente relacionadas com o evento trombótico, suas complicações ou fatores que causaram o evento. Reconhecer os principais fatores de risco e protetores do tromboembolismo venoso, e como podem interagir para aumentar ou diminuir o risco do evento trombótico é chave para a implementação de medidas de prevenção primária e secundária. Os autores exploraram fatores de risco emergentes para o tromboembolismo venoso, como a obesidade, cancro e inflamação, tal como o conceito do risco genético e prevenção primária através de estratégias de modificação de estilos de vida promovendo hábitos saudáveis. O melhor conhecimento dos fatores de risco é chave para a implementação de programas de prevenção do tromboembolismo venoso, só assim será possível reduzir o impacto social desta patologia.

2. The Current Evidence of Pulmonary Embolism Response Teams and Their Role in Future

Lukas Hobohm, Ioannis T. Farmakis , Daniel Duerschmied , Karsten Keller
Hamostaseologie. 2024 Jun;44(3):172-181. doi: 10.1055/a-2232-5395

Abstract:

Acute pulmonary embolism (PE) remains a critical medical condition requiring prompt and accurate management. The introduction and growing significance of pulmonary embolism response teams (PERT), also termed EXPERT-PE teams, signify a paradigm shift toward a collaborative, multidisciplinary approach in managing this complex entity. As the understanding of acute PE continues to evolve, PERTs stand as a linkage of optimized care, offering personalized and evidence-based management strategies for patients afflicted by this life-threatening condition. The evolving role of PERTs globally is evident in their increasing integration into the standard care pathways for acute PE. These teams have demonstrated benefits such as reducing time to diagnosis and treatment initiation, optimizing resource utilization, and improving patient outcomes.

Comentário:

As equipas PERT/EXPERT PE representam um formato de organização de cuidados dos doentes com embolia pulmonar aguda que exigem uma abordagem multidisciplinar para instituir o tratamento mais adequado. De acordo com estes autores e após revisão dos estudos publicados a composição das equipas deve variar de acordo com a severidade da EP e complexidade do doente:

- PERT básico (cardiologia/medicina interna e imagiologia) para os casos em que não são expectáveis complicações.
- PERT plus (cardiologia/medicina interna, cardiologia de intervenção, imagiologia, anestesia/cirurgia cardio-torácica) para doentes com elevado risco hemorrágico e/ou indicação para técnicas de reperfusão por cateter ou embolectomia cirúrgica. Incluem-se neste grupo todos os doentes com risco intermedio alto com risco hemorrágico e/ou previsível evolução desfavorável e alto risco de mortalidade.
- PERT avançado (cardiologia/medicina interna, cardiologia de intervenção, imagiologia, anestesia/cirurgia cardio-torácica, medicina intensiva) para os casos em que os doentes têm indicação para VA ECMO ou ventilação mecânica. Este modelo tem vindo a ser implementado em vários centros com noção de diagnóstico mais célere e de uso mais adequado das terapêuticas disponíveis desde a hipocoagulação à trombólise sistémica ou terapêuticas de reperfusão mais avançadas por cateter ou cirúrgicas.

3. Management Strategies for Acute Pulmonary Embolism in the Intensive Care Unit

W. Cameron McGuire, MD, MPH, Lauren Sullivan, MD, Mazen F. Odish, MD, Brinda Desai, MD, Timothy A. Morris, MD, Timothy M. Fernandes, MD, MPH
Chest. 2024 Jun 1:S0012-3692(24)00675-5. doi: 10.1016/j.chest.2024.04.032.

Abstract:

Topic importance: Acute pulmonary embolism (PE) is a common disease encountered by pulmonologists, cardiologists, and critical care physicians throughout the world. For patients with high-risk acute PE (defined by systemic hypotension) and intermediate high-risk acute PE (defined by the absence of systemic hypotension, but the presence of numerous other concerning clinical and imaging features), intensive care often is necessary. Initial management strategies should focus on optimization of right ventricle (RV) function while decisions about advanced interventions are being considered.

Review findings: We reviewed the existing literature of various vasoactive agents, IV fluids and diuretics, and pulmonary vasodilators in both animal models and human trials of acute PE. We also reviewed the potential complications of endotracheal intubation and positive pressure ventilation in acute PE. Finally, we reviewed the data of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation use in acute PE. The above interventions are discussed in the context of the underlying pathophysiologic features of acute RV failure in acute PE with corresponding illustrations.

Summary: Norepinephrine is a reasonable first choice for hemodynamic support with vasopressin as an adjunct. IV loop diuretics may be useful if evidence of RV dysfunction or volume overload is present. Fluids should be given only if concern exists for hypovolemia and absence of RV dilatation. Supplemental oxygen administration should be considered even without hypoxemia. Positive pressure ventilation should be avoided if possible. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation cannulation should be implemented early if ongoing deterioration occurs despite these interventions.

Keywords:

acute pulmonary embolism; obstructive shock; pulmonary embolism; pulmonary vascular disease; right ventricular failure; thromboembolic disease.

Comentário:

Neste artigo os autores fazem uma revisão sistemática do tratamento de suporte nos doentes com embolia pulmonar aguda e orientações:

- Suporte hemodinâmico: noradrenalina (0,1 -0,5 mcg/kg/min). Na presença de

taquicardia e arritmia a fenilefedrina poderá ser uma opção.

- Fluidoterapia e diuréticos: avaliação volémica deve preceder a instituição de fluidoterapia ou diurético de ansa. A administração de fluidoterapia deve ser sempre parcimoniosa.

- Vasodilatadores Pulmonares: oxigenoterapia suplementar. O uso de óxido nítrico pode ser ponderado como terapêutica de resgate.

4. A multicentre observational study of the prevalence, management, and outcomes of subsegmental pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis.

Armitage MN, Mughal AZ, Huntley CC, Lasserson D, Newnham M. A multicentre observational study of the prevalence, management, and outcomes of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Jan;55(1):126-133. doi: 10.1007/s11239-022-02714-5. Epub 2022 Nov 7. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Apr;55(3):584. doi: 10.1007/s11239-023-02771-4. PMID: 36342637; PMCID: PMC9925472.

Background:

The incidence of subsegmental pulmonary embolism (SSPE) has increased with improvements in imaging technology. There is clinical equipoise for SSPE treatment, with conflicting evidence of improved mortality or reduced venous thromboembolism recurrence with anticoagulation. SSPE studies have significant heterogeneity and often lack adequately matched disease comparator groups.

Objectives:

To determine the prevalence, management, and outcomes of SSPE and compare them to patients with main, lobar, segmental, and no pulmonary embolism (PE).

Patients/methods:

All adult patients undergoing CT pulmonary angiography (CTPA) between 2013 and 2019, at 3 UK hospitals were included in the study. CTPA reports were text mined for language relating to PE, and then further manually screened for the presence and anatomical location of PE. Patient groups were propensity matched by age, sex, and year of CTPA prior to analysis. 3-month outcomes of major bleeding, VTE recurrence, and death were recorded.

Results: 79 (3.8%) SSPEs were identified from 2,055 diagnoses of PE, and 14,300 CTPA reports. 44 (56%) of SSPEs were single artery emboli, 25 (32%) were multiple unilateral emboli, and 10 (13%) were multiple bilateral emboli. Mortality, VTE recurrence and major bleeding were similar at 3 months across all groups. 87.3% of SSPE imaging reports had an additional radiological diagnosis, with pleural effusion (30%), consolidation (19%), and cardiomegaly (19%) being the most common.

Conclusion:

The prevalence of SSPE was 3.8% of all PEs and there were a substantial number of additional radiological findings in the SSPE group that may have accounted for their symptoms

Comentário:

O diagnóstico e abordagem da embolia pulmonar subsegmentar mantem-se um desafio na prática clínica. Começando pela variabilidade interobservador dos exames complementares de diagnóstico cada vez mais sofisticados, à valorização clínica destes achados, pouco consenso existe sobre este assunto. Os autores deste artigo realizaram um estudo em 3 centros hospitalares no Reino Unido, onde foram revistas todas as tomografias computorizadas com diagnóstico de embolia pulmonar. Da avaliação inicial foram detetados 3.8% de casos de embolia pulmonar subsegmentar. Destes, 96.2% foram tratados com anticoagulação, não sendo possível realizar uma comparação estatisticamente significativa entre o grupo tratado e o não tratado, contudo a taxa de hemorragia major foi de 3,8%, de recorrência 0% e 1% de mortalidade. Este estudo salienta que 87.3% dos doentes com diagnóstico de embolia pulmonar subsegmentar tinha outros achados que pudesse justificar os sintomas iniciais do doente, pelo que perante o achado de embolia pulmonar subsegmentar deverá ser bem equacionado o risco benefício do início de anticoagulação.

5. Direct-Acting Oral Anticoagulants in patients at extremes of body weight: a review of pharmacological considerations and clinical implication

Rosa Talerico , Roberto Pola , Frederikus Albertus Klok , Menno Volkert Huisman
TH Open. 2024 Jan 8;8(1):e31-e41. doi: 10.1055/s-0043-1776989. eCollection
2024 Jan.

Abstract:

Patients at extremes of body weight are underrepresented in randomized controlled trials of direct-acting oral anticoagulants (DOACs). Therefore, their optimal anticoagulant treatment remains a topic of debate. The aim of this narrative review is to summarize the evidence on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of DOACs for treating patients at extremes of body weight in venous thromboembolism (VTE) and in the prevention of cardioembolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). A literature search was conducted in the main bibliographic databases, and the most relevant reviews and original articles on the topic were selected. Although data in these patient groups are limited, apixaban and rivaroxaban show a favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile in obese VTE treatment and NVAF patients and, in the case of apixaban, also in underweight patients. In particular, these drugs demonstrated comparable efficacy and safety to standard therapy. Very few data were available for dabigatran and edoxaban; the latter drug was safer at a lower dose, mainly in underweight patients. Our findings are in line with the last International Society of Haemostasis and Thrombosis position paper and European Heart Rhythm Association 2021 practical guide, suggesting the use of apixaban and rivaroxaban in morbidly obese patients (>120 kg or body mass index ≥ 40 kg/m²) and the reduced dosage of edoxaban in low-weight patients. Future studies should focus on large populations of patients at extremes of body weights to acquire more clinical and pharmacokinetic evidence on all available DOACs, especially those currently less investigated.

Keywords:

direct-acting oral anticoagulants; extremes of body weight; obese; pharmacokinetics; underweight.

Comentário:

A hipocoagulação nos doentes com obesidade (peso > 120 kg e/ou índice de massa corporal ≥ 40 kg/m²) ou abaixo do peso (peso < 60 kg e/ou índice de massa corporal $< 18,5$ kg/m²) ainda representa um desafio clínico. A evidência da utilização de anticoagulantes orais directos (DOAC') nestes doentes é escassa, permitindo apenas as seguintes recomendações:

- Obesidade
- Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e na FA: rivaroxabano 20 mg id e apixabano 5 mg bid.
- Prevenção secundária no TEV: sem dados para recomendar.
- Abaixo do peso
- Tratamento do TEV e na FA: apixabano 5 mg bid e edoxabano 30 mg id.
- Prevenção secundária no TEV: apixabano 2,5 mg bid, edoxabano 30 mg id e rivaroxabano 20 mg id e 10 mg id.

6. Anticoagulation in chronic kidney disease: current status and future perspectives

Alfred Jones, Dawn Swan, Ton Lisman, Geoffrey D Barnes, Jecko Thachil
J Thromb Haemost. 2024 Feb;22(2):323-336. doi: 10.1016/j.jtha.2023.09.020.
Epub 2023 Sep 29.

Abstract:

Chronic kidney disease (CKD) is being diagnosed increasingly worldwide. It is often identified in individuals with comorbidities, which may increase the already heightened risk of thrombosis and hemorrhage associated with CKD. Oral anticoagulation is an effective means of reducing rates of ischemic stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation and minimizes the morbidity and mortality caused by venous thromboembolic disease. Despite the proven benefits in the majority of patients, these have not been so clearly realized in patients with CKD due to the precarious balance between bleeding and thromboembolic complications. In this review, the current status of anticoagulant utilization in CKD is examined, and some practical recommendations are put forward to assist in the decision-making process of safely anticoagulating patients with CKD diagnosed with atrial fibrillation and venous thromboembolism.

Keywords:

AF; VTE; anticoagulation; dialysis; renal impairment.

Comentário:

Os doentes com doença renal crónica (DRC) têm um risco acrescido de TEV e de FA assim como de hemorragia tornando a seleção do hipocoagulante mais adequado difícil. Os autores deste artigo, com base na evidência disponível propõem a seguinte abordagem:

- DRC moderada (Cl Cr 30 - 50ml/min)
 - No tratamento da FA: apixabano 5mg bid, rivaroxabano 15mg id, edoxabano 30 mg id, dabigatrano 110mg bid, antagonista da vitamina K.
 - No tratamento do TEV: apixabano 5 mg bid (dose de carga), rivaroxabano 20 mg id (dose de carga), edoxabano 30 mg id, dabigatrano 150 mg bid ou 110 mg bid, antagonista da vitamina K.
- DRC severa (Cl Cr 15- 29ml/min)
 - No tratamento da FA: apixabano 2,5mg bid, rivaroxabano 15 mg id, edoxabano 30 mg id, dabigatrano 75mg bid, antagonista da vitamina K.
 - No tratamento do TEV: apixabano 5 mg bid (dose de carga), rivaroxabano 20 mg id (dose de carga), edoxabano 30 mg id, antagonista da vitamina K. Contraindicado o uso de dabigatrano.

- DRC terminal (Cl Cr < 15ml/min ou doentes em HD)
- No tratamento da FA: considerar apixabano 2,5 mg bid ou antagonista da vitamina K. Considerar encerramento do apêndice auricular esquerdo.
- No tratamento do TEV: considerar apixabano e antagonista da vitamina K.

7. Hormonal contraceptive use after a first venous thrombotic event and the risk of recurrence in premenopausal women

Verlaan JPL, Stegeman BH, Timp JF, Scheres LJJ, Flinterman LE, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, van Hylckama Vlieg A. *J Thromb Haemost*. 2024 Aug;22(8):2195-2202. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.014. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38554933.

Background:

Extensive evidence is available on hormonal contraceptive (HC) use and the risk of a first venous thromboembolism (VTE) event. Despite recommendations to discontinue combined HC (CHC) use, some women continue or start its use after a first VTE.

Objectives:

We aimed to evaluate the VTE recurrence risk associated with HC use in premenopausal women.

Methods:

Premenopausal women with a first VTE included in the Multiple Environmental and Genetic Assessment of Venous Thrombosis study between 1999 and 2004 were followed for a recurrence until 2010. Data on HC use were available through linkage to the Dutch Foundation for Pharmaceutical Statistics. The risk of recurrence was assessed 1) during anticoagulant therapy and 2) after cessation of anticoagulant therapy. Time-dependent Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs) with 95% CIs adjusted for age and body mass index at baseline and thromboprophylaxis use during follow-up.

Results:

Six hundred fifty women were uniquely linked and followed for a total of 3538 person-years (median, 6.1 years), during which 57 VTE recurrences occurred. Five occurred (8.8%) during anticoagulation treatment, with no clear risk difference for CHC use vs nonuse (HR, 0.8; 95% CI, 0.1-8.2). After anticoagulation cessation, CHC use was associated with a 2.4-fold higher risk of recurrence (HR, 2.4; 95% CI, 1.2-5.0) compared with nonuse. Recurrence risk for levonorgestrel-releasing intrauterine device use was similar to that for nonuse (HR, 0.9; 95% CI, 0.3-3.1).

Conclusion:

CHC use after a first VTE is safe during anticoagulant use but substantially increases the risk of a recurrent VTE event in absence of anticoagulant use.

This study adds to the evidence regarding the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device as a safe alternative.

Keywords:

contraceptive; hormones; recurrence; thrombosis; women.

Comentário:

A associação com o risco de tromboembolismo venoso e terapêutica hormonal é conhecida, nomeadamente terapêutica hormonal com formulações combinadas. Contudo o risco está sobretudo relacionado com o risco de primeiro evento tromboembólico. Vários autores já recomendam manter terapêutica hormonal enquanto uma mulher em idade fértil encontra-se sob anticoagulação, sobretudo para prevenir efeitos adversos da terapêutica anticoagulante como a hemorragia intra-uterina, estando descrito um risco de recidiva negligenciável. O risco parece aumentar quando se suspende anticoagulação. Os autores descrevem resultados do seguimento de 655 mulheres em idade fértil, por um tempo médio de 6.1 anos após um primeiro evento de tromboembolismo venoso. Os autores demonstraram que após a suspensão de anticoagulação o risco de recidiva era 2.4x superior nas mulheres que mantiveram terapêutica hormonal combinada com formulações contendo estrogénio. Por sua vez, o uso do dispositivo intra-uterino com levonorgestrel tal como terapêutica hormonal com progestativos, não estavam associados a um aumento do risco trombótico. Assim sendo, os autores reforçam as recomendações de alterar a estratégia anticonceptivo, com suspensão de formulações contendo estrogénios, privilegiando formulações com progestativos.

8. The Effects of Exercise Training in Patients With Persistent Dyspnea Following Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial

Jervan Ø, Haukeland-Parker S, Gleditsch J, Tavoly M, Klok FA, Steine K, Johannessen HH, Spruit MA, Atar D, Holst R, Astrup Dahm AE, Sirnes PA, Stavem K, Ghaniama W.. Chest. 2023 Oct;164(4):981-991. doi: 10.1016/j.chest.2023.04.042. Epub 2023 May 5. PMID: 37149257.

Background:

Persistent dyspnea, functional limitations, and reduced quality of life (QoL) are common following pulmonary embolism (PE). Rehabilitation is a potential treatment option, but the scientific evidence is limited.

Research question:

Does an exercise-based rehabilitation program improve exercise capacity in PE survivors with persistent dyspnea?

Study design and methods:

This randomized controlled trial was conducted at two hospitals. Patients with persistent dyspnea following PE diagnosed 6 to 72 months earlier, without cardiopulmonary comorbidities, were randomized 1:1 to either the rehabilitation or the control group. The rehabilitation program consisted of two weekly sessions of physical exercise for 8 weeks and one educational session. The control group received usual care. The primary end point was the difference in Incremental Shuttle Walk Test between groups at follow-up. Secondary end points included differences in the Endurance Shuttle Walk Test (ESWT), QoL (EQ-5D and Pulmonary Embolism-QoL questionnaires) and dyspnea (Shortness of Breath questionnaire).

Results:

A total of 211 subjects were included: 108 (51%) were randomized to the rehabilitation group and 103 (49%) to the control group. At follow-up, participants allocated to the rehabilitation group performed better on the ISWT compared with the control group (mean difference, 53.0 m; 95% CI, 17.7-88.3; P = .0035). The rehabilitation group reported better scores on the Pulmonary Embolism-QoL questionnaire (mean difference, -4%; 95% CI, -0.09 to 0.00; P = .041) at follow-up, but there were no differences in generic QoL, dyspnea scores, or the ESWT. No adverse events occurred during the intervention.

Interpretation:

In patients with persistent dyspnea following PE, those who underwent rehabil-

itation had better exercise capacity at follow-up than those who received usual care. Rehabilitation should be considered in patients with persistent dyspnea following PE. Further research is needed, however, to assess the optimal patient selection, timing, mode, and duration of rehabilitation.

Comentário:

A dispneia persistente, limitações funcionais e diminuição da qualidade de vida, são, infelizmente frequentes após a embolia pulmonar, descritos em 30-50% dos casos. Estas limitações são multifatoriais, podendo contribuir para além de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica e doença tromboembólica crónica, o descondicionamento físico, sedentarismo e obesidade. Programas de reabilitação pós-TEP **não estão implementados na nossa prática clínica**, sobretudo pela falta de evidência. Este estudo pretendeu determinar o efeito na capacidade funcional, tolerância ao exercício, dispneia, e qualidade de vida de um programa de reabilitação com duração de 8 semanas em doente que mantém dispneia persistente após embolia pulmonar. 211 doentes foram randomizados, 51% foram incluídos no grupo que cumpriu o programa de reabilitação e 49% no grupo que não cumpriu o programa. O grupo que cumpriu o programa de reabilitação demonstrou maior capacidade de tolerância ao exercício. Os autores concluem que programas de reabilitação em doentes com dispneia persistente após uma embolia pulmonar devem ser implementados. Estando, contudo, ainda por definir o momento ideal para a sua iniciação e duração.

9. The Attend-PE model: A feasibility study of a structured follow-up care model for patients with pulmonary embolism.

Hansen AL, Højen AA, Lindegaard SF, Grove EL, Jakobsen C, Rolving N. Thromb Res. 2024 Oct;242:109133. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109133. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39216272.

Background:

Pulmonary embolism may have both physical and psychological consequences for the affected person. Guidelines recommend structured follow-up care, yet this is still not widely practised. Therefore, a national research project was initiated in Denmark in 2021, with the aim of developing, testing, implementing, and evaluating a structured post-pulmonary embolism follow-up care model, 'Attend-PE'. The objective of this feasibility study was to examine the fidelity, acceptability, and appropriateness of the Attend-PE model in a Danish hospital setting.

Methods:

This feasibility study was conducted in two Danish hospitals, using a prospective study design with six months' follow-up. The fidelity, acceptability, and appropriateness of the Attend-PE model's components were evaluated using surveys, registrations sheets, and interviews with two physicians, three nurses, and 29 patients. Qualitative data were analysed using a deductive content analysis, while quantitative data were analysed using descriptive statistics.

Results: Fidelity with the Attend-PE model was good, with a high participation rate of patients in all components of the model. Acceptability was likewise good, as both patients and health care professionals expressed a high level of satisfaction with the model. The health care professionals considered the model to be relevant and suitable in a Danish hospital setting, confirming appropriateness of the model.

Conclusion:

This study showed that the Attend-PE model for patients with pulmonary embolism is feasible and acceptable in a Danish hospital setting.

Comentário:

O tromboembolismo venoso é cada vez mais reconhecido como uma doença crónica. Após uma embolia pulmonar, cerca de 30-50% dos doentes manterão dispneia, intolerância ao esforço físico, cansaço, dor torácica persistente, entre outros sintomas limitantes para o doente. Estas limitações levam inevitavelmente à redução da qualidade de vida, com implicações socioeconómicas

importantes. A implementação de programas de seguimento e cuidados para doentes com embolia pulmonar aguda e o seguimento destes doentes ainda não está implementado como standard of care e de forma generalizada. Os autores deste artigo apresentam um plano estruturado de seguimento de doentes após o diagnóstico de embolia pulmonar aguda, e avaliam a sua viabilidade na população dinamarquesa. Concluíram que um projeto estruturado de seguimento mostrou elevada satisfação por parte dos doentes e profissionais de saúde, com potencial para aumentar a educação para a saúde na área com envolvimento dos doentes e familiares.

10. News at XI : moving beyond factorXa inhibitors

J Thromb Haemost. 2023 Jul;21(7):1692-1702. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.021.
Epub 2023 Apr 26.James C Fredenburgh, Jeffrey I Weitz

Abstract:

Oral anticoagulants are a mainstay for the prevention and treatment of arterial and venous thrombosis. Direct oral anticoagulants (DOACs) have replaced vitamin K antagonists for many indications. Currently available DOACs include dabigatran, which inhibits thrombin, and apixaban, edoxaban, and rivaroxaban, which inhibit factor (F) Xa. A new class of DOACs is under development. These new DOACs, which include asundexian and milvexian, inhibit FXIa, which is positioned in the intrinsic pathway of coagulation. Anticoagulants that target FXIa have the potential to be safer than the current DOACs because there is emerging evidence that FXI is essential for thrombosis but mostly dispensable for hemostasis. In addition to the oral inhibitors of FXIa, parenteral inhibitors are also under development. These include fesomersen, an antisense oligonucleotide that reduces the hepatic synthesis of FXI; abelacimab, an antibody that binds to FXI and blocks its activation; and osocimab, an FXIa inhibitory antibody. Focusing on these new agents, this article describes the unmet needs in oral anticoagulation therapy, explains why FXI is a promising target for new oral anticoagulants, reviews phase 2 clinical data on new agents, describes ongoing phase 3 trials, and provides a perspective on the opportunities and challenges for FXI inhibitors.

Keywords:

anticoagulant; coagulation; factor XI; thromboembolism; thrombosis.

Comentário:

Este artigo revê a evidência disponível sobre os novos anticoagulantes orais diretos, os inibidores dos fatores XII e XI (FXI). Destacando os inibidores FXI como promissores, não só pelo perfil de segurança (baixo risco hemorrágico) como pela existência de 3 classes de fármacos com características diferentes que permite ajustar a sua prescrição ao tipo de doente (tabela 1).

Tabela 1. Inibidores FXI

		Oligonucleotídeos antisense	Anticorpos	Pequenas moléculas
Fármacos	Fesomersen	Abelacimab	Asundexian/Milvexian	
Mecanismo de Ação	Redução hepática da síntese do FXI	Bloqueio da ativação do FXI ou da atividade do FXIa	Bloqueio do local de ativação do FXI ou modulação alostérica	
Administração	Parenteral (subcutânea)	Parenteral (subcutânea ou endovenosa)	Oral	
Ínicio de ação	Lento (necessidade de "bridging")	Lento (sem necessidade de "bridging" se a primeira dose for endovenosa)	Imediato	
Clearance renal	Não	Não	Sim	
Metabolismo hepático	Não	Não	Sim	
Antídotos	Plasma ou Concentrado FXI	FXIIa ou concentrado de complexo protrombínico ativado	Concentrado de complexo protrombínico ativado	
Ensaios clínicos	Estudos de Fase II consideram as 3 classes seguras e eficazes.			
	Fase III (ongoing)	LILAC (NCT05712200), ASTER (NCT0517104), MAGNOLIA (NCT05171075)	TIMI (ASTER), (NCT05643573), OCEANIC STROKE (NCT05643573), LIBREXIA Stroke (NCT05702034), ACS (NCT 05754957)e AF (NCT 05757869)	OCEANIC AF (NCT05643573), OCEANIC STROKE (NCT05643573), LIBREXIA Stroke (NCT05702034), ACS (NCT 05754957)e AF (NCT 05757869)

ECMO), mesmo em doentes em ventilação espontânea.

Legenda:

LILAC – TIMI: estudo que avalia a eficácia e segurança do abelacimab em doentes com fibrilação auricular (FA) com contraindicação para hipocoagulação oral, ASTER: Abelacimab versus apixaban no tratamento da trombose associada a cancro, MAGNOLIA: Abelacimab versus dalteparin no tratamento da trombose associada a cancro gastrointestinal ou genitourinário, OCEANIC AF: asundexian versus apixaban em doentes com FA, OCEANIC STROKE: Asundexian na prevenção secundária de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, LIBREXIA program: LIBREXIA STROKE: avaliação da eficácia e segurança do milvexian para a prevenção secundária de AVC isquémico ou acidente vascular transitório sob mono ou dupla anti agregação plaquetária, LIBREXIA ACS:, avaliação da eficácia

e segurança do milvexian após um enfarte agudo do miocárdio. LIBREXIA AF: milvexian versus apixaban na prevenção primária de AVC isquémico em doentes com FA.

- Ventilação Mecânica:

Oxigenoterapia de alto fluxo e ventilação não invasiva devem ser as modalidades escolhidas. Em caso de estar indicado ventilação mecânica deve ser evitada hipoxemia, hipercapnia e a acidose durante e após a entubação. Uso conservador da pressão positiva no final da expiração (PEEP).

- Terapêuticas avançadas: ponderar veno arterial extracoporeal membrane oxygenation (V-A ECMO), mesmo em doentes em ventilação espontânea.

TRABALHOS VENCEDORES DO HOT TOPICS 2023

1º LUGAR

RISCO CARDIOVASCULAR: DIABETES E DISLIPIDEMIA EM UTENTES DE DUAS USFS

Filipe Guerra Fernandes¹; Daniela Novais Azevedo¹; Ana Marques¹; Teresa Pipa¹; Fernando Albuquerque¹; Carolina Varela Rodrigues¹; Teresa Melanda¹; Diogo Phalempin Cardoso²; Catarina Maduro²; João Henrique²; Pedro Moura Junqueira²; André Rosas Pereira³

1USF Lusitana; 2USF Tondela; 3USF Cidade Jardim

RISCOCARDIOVASCULAR:DIABETESEDISLIPIDEMIAEMUTENTESDEDUASUSFS

Introdução

As doenças cérebro-cardiovasculares assumem-se, na atualidade como a principal causa de morte em Portugal tendo sido definidas metas no que toca à redução da mortalidade cardiovascular (CV) com elas relacionados. De acordo com as normas em vigor, a avaliação do risco CV deve ser realizada utilizando uma estimativa de risco absoluto fatal a 10 anos. A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças que condiciona, à partida, um risco CV mais elevado, necessitando de um controlo mais estrito da dislipidemia.

Objetivos

Objetivo geral: Avaliar e garantir a qualidade da prescrição de tratamento anti-dislipidémico, segundo o RCV, em utentes com DM tipo 2, de acordo com as guidelines da European Society of Cardiology (ESC) 2019. Objetivo específico: Aumentar em pelo menos 50% o número de utentes com DM tipo 2 com alvo terapêutico c-LDL atingido, em 2023.

Material e Métodos

Trabalho de melhoria continua de qualidade. A variável de estudo foi definida utilizando o valor absoluto de colesterol c-LDL, categorizado numa variável dicotómica nominal: bom ou mau controlo lipídico. Os valores alvo de c-LDL são os recomendados pelas 2019 ESC/EASGuidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Selecionada uma

amostra representativa da totalidade dos utentes com a codificação ICPC2 T90, Diabetes não insulino-dependente, na lista de problemas ativos, inscritos nas USFs do estudo, dos utentes com consulta presencial nos meses de novembro e dezembro de 2021. Na reavaliação incluíram-se os doentes com consulta presencial em maio e junho de 2023. Critérios de exclusão: utentes com <50 anos; utentes a quem não seja possível um cálculo de LDL recente; diagnosticados com doenças de dislipidemia familiar; grávidas ou mulheres a amamentar; com registo no processo clínico de recusa, alergia ou intolerância a qualquer classe de antidislipidémico; com doença terminal que não fazem fármacos por prescrição. Os dados foram recolhidos por consulta do Sclinico® e analisados no Microsoft Excel®.

Resultados e Conclusões

Após aplicação dos critérios de exclusão foram avaliados, na primeira recolha, 322 diabéticos e na reavaliação, 424. A maioria das exclusões deveu-se a: impossibilidade do cálculo de c-LDL basal ou ausência de registo de c-LDL no ano prévio à avaliação. Em 2021, apenas 59 doentes (18%) apresentavam bom controlo dislipidémico, em 2023, 136 doentes (32%), apresentavam um bom controlo. Houve uma melhoria de 78% entre ambas as avaliações, sendo atingido o objetivo a que os investigadores se propuseram.

Apesar dos resultados obtidos, a dislipidemia aparenta continuar a ser o parente pobre do risco cardiovascular, apesar da crescente evidência científica que aponta valores cada vez mais baixos de c-LDL, como mais seguros. Mais trabalhos como o presente parecem ser importantes no sentido de melhorar a saúde e da prevenção de eventos cardiovasculares dos doentes.

2º LUGAR

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DA OBESIDADE NUMA CONSULTA DE ATROSCLEROSE

Ana Rita Ramalho; Ana Mota Magalhães; Maria João Rocha; Catarina Reigota; Inês Gonçalves; Margarida Coutinho; Adriana Henriques; Maja Petrova; Patrícia Mendes; José Pereira de Moura; Lélita Santos

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.

Introdução:

O IMC é incapaz de discriminar a proporção e localização do tecido adiposo (TA). Esta diferenciação é de extrema importância uma vez que o TA é um órgão endócrino cuja disfunção promove um estado inflamatório e o desenvolvimento de doença cardiovascular

Gerado automaticamente por www.eventbase.pt

(CV), e que esta associação depende do tipo de TA. Para compreender o “paradoxo da obesidade”, foram recentemente propostos fenótipos de obesidade: o metabolically healthy obese (MHO) associado a um baixo risco CV (RCV), o metabolically obese normal weight (MONW) com elevado RCV, o normal weight obese (NWO) associado a um estado pró-inflamatório precoce, e o sarcopenic obese (SO) associado a um maior RCV e de mortalidade global.

Objetivos:

Avaliar o perfil de risco cardiometabólico de acordo com o grupo fenotípico.

Material e Métodos:

Estudo observacional, de coorte, que incluiu doentes de uma consulta diferenciada de um hospital terciário. Realizou-se uma análise univariada descritiva, bivariada (two sample z-test e test of proportion) e multivariada (ANOVA, MANOVA), usando SPSS e com nível significância para rejeição da hipótese nula $p<0.05$.

Resultados:

Foram incluídos 123 doentes (15% dos doentes seguidos na nossa consulta): 14 (11%) MHO, 16 (13%) MONW, 27 (22%) NWO e 38 (31%) SO.

Comparando os 5 grupos, o índice albumina/PCR (IAP) foi diferente ($p<0.05$) e

superior no MONW, e a proporção de diabetes foi diferente ($p<0.05$) e superior no NWO, não se verificando diferenças na ApoB ou Lp(a).

No entanto, quando comparados os MONW com os NWO, 66% vs 4% ($p<0.05$) eram do género masculino; 63% vs 7% ($p<0.05$) eram diabéticos; a Lp(a) era 22 vs 51mg/dL ($p<0.05$) e a ApoB era 73 vs 132mg/dL ($p<0.05$). Não se verificaram diferenças na proporção de doentes em prevenção secundária nem na estratificação ESC/EAS.

Também comparando MHO e NWO se encontraram diferenças entre géneros, sendo a maioria dos doentes MHO homens (57% vs.e 4% ($p<0.05$). Comparando MHO e MONW: 14% vs 63% ($p<0.05$) eram diabéticos; o IAP era 24 vs 51 ($p<0.05$); os valores de ApoB eram 127 vs. 73mg/dL ($p<0.05$); não se verificando diferenças no género, na proporção de doentes em prevenção secundária, nem na estratificação ESC/EAS.

Conclusões:

A pertinência desta distinção numa consulta diferenciada prende-se com a adequação das recomendações de mudança de estilo de vida e de intervenção farmacológica ao fenótipo do nosso doente. Por exemplo, face aos resultados, para os grupos MONW e NWO, pode ser pertinente uma intervenção precoce, antes da indicação formal de acordo com a ESC/EAS.

O nosso trabalho confirma as diferenças metabólicas entre os grupos fenotípicos propostos e, apesar de se tratarem de resultados preliminares, sensibiliza para a relevância de uma avaliação do nosso doente para além da avaliação antropométrica e analítica convencional.

3º LUGAR

ADEQUAÇÃO DE CONTRACEUTIVOS ORAIS COMBINADOS, PARA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM IDADE FÉRTIL

Mariana Miranda Silva; Carlos Eduardo Baptista; Mónica Justino; Joana Martinho; Vera Afonso; João Rossa

USF Cynthia, Sintra

Introdução:

Os cuidados de saúde primários são um importante meio de aconselhamento e fornecimento de métodos contraceptivos. Segundo dados das Nações Unidas relativas a 2022, 150 milhões de mulheres a nível mundial usam pílulas como método contraceptivo. Destacam-se neste trabalho os contraceptivos orais combinados (COC), pelo risco 3-3.5 vezes superior de trombo-embolismo venoso (TEV).

Os fumadores têm maior incidência de eventos coronários agudos e acidentes vasculares cerebrais (AVC). O uso de COC associado ao tabaco aumenta o risco de enfarte do miocárdio (EAM). A hipertensão (HTA) é isoladamente um fator de risco para eventos cardiovasculares (CV). As mulheres hipertensas com COC têm maior risco de AVC, EAM e doença arterial periférica.

Assim, a adequação dos COC em mulheres hipertensas, fumadoras e obesas, permite a redução do risco CV, não só por constituírem fatores de risco cardiovasculares (FRCV) isolados, como por potenciarem-se mutuamente.

Objectivo:

Adequação da prescrição de COC aos FRCV das mulheres em idade fértil de uma Unidade de Saúde Familiar (USF).

Material e Métodos:

O estudo decorreu entre Janeiro 2020 e Maio de 2023. Procedeu-se a uma primeira avaliação das mulheres em idade fértil da amostra de conveniência constituída por duas listas de utentes. Foram selecionadas as que estavam codificadas na plataforma MIMUF® com FRCV – obesidade (T82), tabagismo (P17), hipertensão arterial (K86 ou K87). Dessa amostra foram consultados os processos do SClinico® para detetar as que estavam “mal medicadas” - categorias 3 e 4 para COC segundo os Consensos de Contraceção da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, de 2021.

Foi realizada uma intervenção em duas fases: uma sessão clínica dirigida a médicos e enfermeiros para divulgação dos dados pré-intervenção e apresentação da utilização adequada de COC e uma segunda fase com o fornecimento de um folheto de apoio à consulta. Posteriormente foi feita uma avaliação em 12 e 18 meses.

Resultados e Conclusão: De uma amostra de 1128 mulheres em idade fértil, 318 (28,2%) apresentavam FRCV. Verificou-se que 5,2% das 1128 mulheres em idade fértil estavam “mal medicadas” face aos FRCV selecionados. Um ano após a intervenção, 3,3% mantinham COC desadequada, o que representa uma melhoria 36,5%. Após 18 meses, o número de mulheres “mal medicadas” correspondia a 2,7%, constituindo uma melhoria de 53,8% face aos valores pré-intervenção.

Assim, um ano depois da intervenção, foi conseguida uma taxa de melhoria da prescrição de COC acima do esperado e um aumento da taxa de melhoria inicial, 18 meses após a intervenção inicial. As medidas de intervenção, com envolvimento das equipas que realizam aconselhamento e planeamento familiar podem ter estado na base desta mudança. Estratégias simples parecem aumentar a adequação de COC, o que permitirá uma redução do risco de eventos cardiovasculares nesta população.

POSTERS – MENÇÕES HONROSAS

LIPOPROTEINA (A) UM BIOMARCADOR RELEVANTE NA AVALIAÇÃO DE RISCO-CARDIOVASCULAR

Catarina Távora; Manuel Costa; Joana Rodrigues Dos Santos; Francisca Sá Couto;

Francisco Próspero Luís; Diogo Cruz

Hospital Cascais - Dr. José de Almeida

Introdução

Vários estudos têm demonstrado a associação da lipoproteína (a) [Lp(a)] com doenças cardiovasculares, destacando valores elevados de Lp(a) como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.

Objetivos

Avaliar a distribuição dos valores de Lp(a) na avaliação analítica solicitada no laboratório de um hospital distrital; a prevalência de outros fatores de risco cardiovascular nos doentes a quem foi solicitado o doseamento de Lp(a) e a prevalência de eventos cardiovasculares nos grupos de doentes com diferentes valores de Lp(a).

Material e métodos

Análise descritiva retrospectiva tendo por base uma amostra constituída por todas as avaliações laboratoriais com doseamento de Lp(a) realizadas entre Junho e Novembro de 2023. Foram excluídos os doentes com idade inferior a 18 anos. Os doseamentos de Lp(a) foram realizados em nmol/L e os outros dados obtidos por consulta dos processos clínicos. A análise estatística foi feita com Microsoft Excel.

Resultados e Conclusões

No período referido foram realizados 61 doseamentos. Existiu uma equitativa distribuição pelos sexos. O valor médio de Lp(a) foi de 143,45 nmol/L com um desvio-padrão de 136,17 nmol/L. Da amostra, 42,6% dos doentes apresentou valores de Lp(a) acima de 125 nmol/L, sendo que 11,5% apresentou valores acima de 400 nmol/L, valor associado a maior risco de eventos cardiovasculares. 57 doentes apresentaram um ou mais fatores de risco cardiovascular adicionais, como dislipidemia (77,0%), diabetes (42,6%) e hipertensão arterial (75,4%). Trata-se de uma amostra muito dispersa e com uma prevalência significativa de

Lp (a) elevada (42,6%). O valor médio foi superior a 125 nmol/L, valor considerado de risco elevado pela Sociedade Europeia de Aterosclerose. Ainda que a população não seja representativa da população geral, os resultados salientam a importância de se considerar este biomarcador na avaliação de risco cardiovascular, destacando a necessidade de implementar estratégias de prevenção e tratamento direcionadas a pacientes com Lp (a) elevada.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: WATCH FOR IT!

Teresa Costa e Silva; João Horta Antunes; Sara Frazão de Brito; Bárbara Picado; Célia Machado; José Lomelino Araújo

Hospital Beatriz Ângelo

Introdução:

A Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerada uma das epidemias do século XXI passível de prevenção. A abordagem da DM2 tem sofrido uma grande evolução nos últimos anos, privilegiando uma atitude preventiva de eventos cardiovasculares. Foram publicadas guidelines pela European Society of Cardiology sobre a abordagem de doença cardiovascular em doentes diabéticos, com a inclusão do score WATCH-DM, que prediz o risco de doentes com DM2 desenvolverem Insuficiência cardíaca (IC) no espaço de 5 anos.

Objetivos:

Caracterização de uma amostra populacional de doentes com DM2 em seguimento em consulta de Diabetes - Medicina Interna e aplicação do score WATCH-DM para determinação do risco de desenvolvimento de IC em 5 anos.

Materiais e Métodos:

Estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico de doentes em seguimento por um assistente hospitalar na consulta de Diabetes de Medicina Interna de um hospital português. Os dados obtidos tiveram por base a consulta do processo clínico, com ênfase para a última avaliação em consulta decorrida entre 2022-2023. Foram obtidos os seguintes parâmetros: ano da consulta, sexo, história de fatores de risco e doenças cardiovasculares, bem como os elementos constituintes do score WATCH-DM (idade, história de enfarte agudo do miocárdio, realização de cirurgia de revascularização do miocárdio, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, duração do QRS, glicemia em jejum, creatinina e colesterol HDL). Foram critérios de exclusão: não ter DM2; ter diagnóstico de IC; ausência de eletrocardiograma posterior a 2020; ausência de parâmetros analíticos posteriores a janeiro de 2022.

Resultados e conclusões:

Obteve-se uma amostra de 119 doentes. Após aplicação dos critérios de exclusão, resultaram 52 doentes com idade média de 71 anos e predomínio do sexo masculino ($n=34$, 65,4%), com comorbilidades cardiovasculares mais prevalentes: hipertensão arterial ($n=47$, 90,4%) e dislipidemia ($n=43$, 82,7%). Da amostra obtida, 24 doentes apresentavam excesso de peso (46,2%), 17 doentes tenham

obesidade (32,7%) e 16 doentes (30,8%) tinham história de tabagismo.

Aplicando oWATCH-DM, concluiu-se que 18 doentes (34,6%) tenham muito alto risco, 17 doentes (32,7%) alto risco, 4 doentes (7,7%) risco intermédio, 6 doentes (11,5%) baixo risco e 7 doentes (13,5%) muito baixo risco.

Assim, 67,3% (n=35) da amostra apresentava um risco alto a muito alto de desenvolver IC.

Em conclusão, oscore WATCH-DM apresenta-se como uma ferramenta recente, simples e útil para aplicação na consulta de Diabetes, permitindo predizer o risco de IC em 5 anos. Estescore destaca a interligação de patologias de risco cardiovascular, o que impõe uma intervenção activa na sua prevenção. A amostra pequena espelha a dificuldade de reavaliação dos doentes em consulta em tempo útil e do pedido de meios complementares, prejudicando a prevenção e controlo de doenças crónicas.