

Edição:

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

Coordenação:

Vitória Cunha e Diogo Cruz

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



YearBook de Risco Vascular 2024-2025

# YearBook de Risco Vascular 2024-2025

síntese de publicações

Apoio:  
Laboratórios

**SERVIER**  
*moved by you*



**Bial**

Execução Gráfica:  
LouresGráfica, Lda

Tiragem:  
350 exemplares

# **YearBook de Risco Vascular 2024-2025**

## **Edição:**

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

## **Coordenação:**

Vitória Cunha e Diogo Cruz





# Índice

Introdução .....	5
Hipertensão arterial .....	6
Dislipidemias .....	30
Doenças do Fígado .....	50
Diabetes Mellitus.....	66
Doença Vascular Cerebral.....	81
Doença Vascular Pulmonar .....	108
Doença VIH.....	128
Hospitalização Domiciliária .....	133
Insuficiência Cardíaca .....	140
Cardiopatía isquémica.....	161
Arritmias cardíacas .....	183
Medicina Obstétrica .....	202
Nutrição Clínica .....	215
Urgência .....	234
Ética .....	242
Ecografia .....	248
Melhores trabalhos Hot Topics 2024.....	251

# Introdução

Vitória Cunha e Diogo Cruz

É com grande satisfação que apresentamos a edição de 2025 do Yearbook (YB) do Núcleo de Estudos de Prevenção e Risco Vascular da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI). Este volume surge como testemunho do compromisso contínuo dos internistas portugueses com a promoção da saúde cardiovascular, gestão do risco vascular e melhoria dos cuidados a pessoas com doença vascular e suas múltiplas manifestações. O impacto desta patologia continua a ocupar lugar de destaque entre as principais causas de morbi-mortalidade em Portugal, exigindo uma resposta coordenada, atempada e eficaz. Este livro pretende resumir o que de melhor foi publicado no último ano nesta área, e nesta edição revisitam-se não só as áreas habitualmente cobertas no YB, mas também outras abrangidas por outros núcleos da SPMi que até agora não tinham sido desafiados, mas este ano aceitaram o convite e deram o seu valioso contributo. Para cada domínio, foram selecionados artigos que mais impactaram, comentados por internistas com experiência reconhecida no nosso país. Além da componente de atualização científica, o YB reafirma o papel do internista como agente central na jornada da prevenção cardiovascular, capaz de conjugar conhecimento fisiopatológico, terapêutico e de seguimento na sua perspetiva holística. A realidade portuguesa e internacional impõe-nos novos desafios, plenos de transição demográfica, multimorbilidade, inovação terapêutica, e necessidade de reforçar a literacia em saúde e adesão dos doentes às intervenções, numa era de rápida informação e crescimento tecnológico. Agradecemos a todos os membros do NEPRV, autores e aos núcleos da SPMi que apoiaram esta edição. A vocação pela excelência e pela colaboração científica guia-nos e permitirá, estamos convictos, continuar a elevar o padrão da Medicina Interna no domínio da prevenção, para contribuir para um envelhecimento ativo, saudável e livre de doença. Que esta publicação sirva não só como instrumento de consulta rápida e atualizada, mas também como estímulo para a prática clínica, para a investigação ativa e para a partilha de saberes entre colegas. Boa leitura e bom trabalho a todos!

# Hipertensão arterial

Francisca Abecasis, ULS Almada-Seixal

Ana Tornada, ULS de Santa Maria

O ano de 2025 foi um ano profícuo em evidência científica e publicações, com um previsível impacto favorável na prática clínica na área da Hipertensão Arterial.

Depois das guidelines da ESH 2023 que recomendam alvos de TA mais dilatados, das guidelines da ESC 2024 que recomendam alvos < 130/80 mmHg para todos os adultos, surgiram as guidelines da AHA em 2025, que mantêm as categorias e alvos de TA já recomendadas anteriormente, reforçam a importância da auto-medição da TA em casa e da MAPA, defendem a utilização do método oscilométrico automático para medição da TA no consultório, e de alvos de TAS < 130 mmHg para todos os adultos, e se possível < 120 mmHg nos indivíduos com um elevado risco CV. Propõem a utilização de uma escala de avaliação do risco CV – PREVENT (Predicting Risk of Cardiovascular disease EVENTS), para identificar os hipertensos grau 1, que podem beneficiar do início de terapêutica antihipertensora. Nos hipertensos com excesso de peso, é sugerida, pela primeira vez, a utilização de análogos de GLP-1. Já a desnervação renal tem uma recomendação com fraca evidência de benefício, em adição à terapêutica farmacológica e à abordagem não farmacológica da HTA. A hipertensão na gravidez, é abordada com recomendações específicas sobre a utilização e exclusão de alguns medicamentos específicos. As estratégias de implementação das recomendações e as lacunas de evidência científica em algumas áreas, como na medição da TA com wearables e dispositivos sem cuff, são também discutidas nestas recomendações, colocando ênfase nos cuidados multidisciplinares nos doentes hipertensos e na saúde “cerebral”. Estes nuances entre guidelines, evidenciaram a importância do contexto geográfico, da população-alvo e dos recursos disponíveis para a sua implementação.

Nesta perspectiva, este ano seleccionámos publicações sobre populações especiais (idosos, adolescentes, gravidez) e contextos particulares, que podem melhorar o diagnóstico, harmonizar práticas e mitigar a hipertensão arterial, utilizando recursos já disponíveis (avaliações no exercício físico, serviço de urgência), não descurando o advento e a crescente utilidade da Inteligência Artificial, quando bem aplicada, e a importância de desenvolver estratégias para

melhorar a adesão à terapêutica, sobre o qual se tem debruçado o Working Group on Lifestyle, Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence da Sociedade Europeia de Hipertensão.

O desenvolvimento de novos fármacos para controlar a hipertensão arterial é habitualmente uma notícia bem recebida, sobretudo quando chegam à fase 3. Por isso, destacámos a publicação de 2 estudos de inibidores selectivos da aldosterona-sintase (ASIs), o lorundrostato e o baxdrostato, com resultados promissores, como alternativas na hipertensão não controlada ou resistente.

Uma das causas mais comuns de hipertensão resistente é o hiperaldosteronismo primário, que deverá ser considerado e investigado precocemente, recorrendo a um algoritmo de diagnóstico pragmático e conveniente na prática clínica, conforme proposto nas guidelines de Endocrinologia de 2025 também aqui discutidas.

Falar de hipertensão arterial sem falar de estilos de vida, seria uma omissão injustificável, por isso, este ano, destacámos a publicação de uma revisão de estudos sobre a tríade dieta-microbiota-hipertensão, que aborda a centralidade da alimentação como factor modulador da tensão arterial, possivelmente mediado pela microbiota intestinal.

Desejamos boas leituras e que esta seleção de artigos traga novidade, consenso e vitalidade, mas também estimule o espírito crítico e reflexão sobre como podemos melhorar o diagnóstico e controlo da hipertensão arterial e do risco cardiovascular.

**European Society of Hypertension Working Group on Hypertension and the Heart.  
Hypertensive heart disease in older patients: considerations for clinical practice.**

Camafort M, Kasiakogias A, Agabiti-Rosei E, Masi S, Iliakis P, Benetos A, Jeong JO, Lee HY, Muiesan ML, Sudano I, Tsioufis C. Eur J Intern Med. 2025 Apr;134:75-88. doi: 10.1016/j.ejim.2024.12.034. Epub 2025 Feb 15. PMID: 39955235.

**Resumo**

Appropriate management of older people with hypertension is essential to reduce the burden of hypertensive heart disease and further cardiovascular sequelae but there may be challenges given the presence of concurrent senescent changes, comorbidities and impairment in functionality. It is recommended that frailty level and functional status are assessed periodically to understand patient needs and to guide treatment decisions. Office blood pressure should be measured with an appropriate cuff as per standard guidelines. There should be a high index of suspicion for orthostatic hypotension and white coat/masked hypertension, both common in older individuals. Cardiac imaging often identifies age-related changes that may not result from hypertension alone, including smaller ventricular volumes, a sigmoid septum and non-ischaemic fibrosis. Diastolic dysfunction is common and other pathologies, including cardiac amyloidosis, may need to be considered in the presence of red flags. Screening for atrial fibrillation during blood pressure evaluation is advised. Decisions for blood pressure management should follow current recommendations and take into consideration the patient's age and tolerance. There is limited evidence regarding heart failure management in older patients, however, disease-modifying therapy as per guidelines should be pursued. Sufficient outcome data are lacking for this patient group and a multidisciplinary approach is often needed to design optimal therapy.

**Comentário**

Este documento de consenso europeu sobre cardiopatia hipertensiva em idosos, tem o mérito de reconhecer a complexidade da população geriátrica, mas apresenta contradições fundamentais: recomenda a avaliação sistemática de fragilidade, sem fornecer protocolos práticos aplicáveis, admite que "*older adults have been underrepresented in nearly all major HF clinical trials*", mas mantém recomendações categóricas, extrapoladas de populações mais jovens, e promove metas agressivas de PA (ESC 2024: 120-129 mmHg) ignorando os dados observacionais robustos da curva em J de mortalidade em pessoas frágeis.

A tensão gerada entre as guidelines da ESH 2023 (alvos TA menos exigentes para  $\geq 80$  anos) e as da ESC 2024 (alvos uniformes) não ficou resolvida, já que a secção sobre deprescrição não apresenta algoritmos específicos, limitando-se a propor de forma relativamente vaga o "*stepwise approach*". Este consenso promove simultaneamente a *polifarmácia* intensiva (terapia quádrupla para IC + anti-hipertensores + anticoagulação) e ao mesmo tempo adverte para os seus riscos, subvalorizando os perigos da hipotensão ortostática (35% de prevalência) e das quedas, em doentes que geralmente tomam 6-8 medicamentos.

Nestas recomendações é destacada a relevância da amiloidose cardíaca, do rastreio da fibrilhação auricular e do reconhecimento da heterogeneidade que existe na população idosa. No entanto, o documento apresenta um tom normativo, baseado em evidência insuficiente, e não reconhece que "fazer menos" pode ser clinicamente superior ao "fazer mais" nesta população vulnerável.

## **Ambulatory Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Risk in Youth: The SHIP-AHOY Study.**

Flynn JT, Khoury PR, Ferguson MA, Hanevold CD, Lande MB, Meyers KE, Samuels JA, Urbina EM. J Pediatr. 2025 Jul;282:114601. doi: 10.1016/j.jpeds.2025.114601. Epub 2025 Apr 17. PMID: 40252956.

### **Resumo**

**Objective:** To determine whether a specific blood pressure (BP) phenotype, based on clinic and 24-hour ambulatory BP (ABP), is associated with markers of target organ damage in otherwise healthy youth. **Study design:** In 373 adolescents enrolled in a cross-sectional study of the relationship of BP to cardiovascular risk (Study of High Blood Pressure in Pediatrics: Adult Hypertension Onset in Youth [SHIP-AHOY], clinic BP was measured by auscultation and categorized using the 2017 American Academy of Pediatrics guideline. ABP was measured for 24 hours by an oscillometric device and analyzed using the adult ABP wake systolic BP cut-point (130 mmHg), creating 4 BP phenotype groups: normal BP (n = 212), white coat hypertensive (n = 55), ambulatory hypertensive (n = 63), and masked hypertensive (n = 43). Echocardiographic measures and carotid-femoral pulse wave velocity were measured as surrogate markers of cardiovascular risk. **Results:** LV mass was lowest in the normal BP group, whereas carotid-femoral pulse wave velocity and multiple measures of cardiac function were worse in the masked and ambulatory hypertensive groups. General linear models were constructed to examine the associations between BP phenotype and the cardiovascular risk measures. BP phenotype was significantly associated with diastolic function ( $E/e'$ ,  $e'/a'$ ), systolic function (ejection fraction, peak longitudinal strain), and increased arterial stiffness after adjustment for body mass index percentile (all  $P \leq 0.05$ ). **Conclusions:** BP phenotype is independently associated with surrogate markers of increased cardiovascular risk in adolescents, including impaired cardiac function and increased vascular stiffness. ABP monitoring has an important role in cardiovascular risk assessment in youth.

### **Comentário**

O estudo SHIP-AHOY fornece evidências importantes sobre os fenótipos alterados da tensão arterial nos adolescentes e sobre a sua associação com marcadores sub-clínicos de risco cardiovascular, particularmente com a disfunção cardíaca e com a rigidez arterial. A abordagem



pragmática de definição do fenótipo da TA, permitiu identificar a hipertensão mascarada num número significativo de participantes.

Neste estudo, transversal e multicêntrico (6 centros nos EUA), que incluiu 373 adolescentes (11-19 anos), foram identificados 4 fenótipos de TA (normal, bata branca, “ambulatoria” e mascarada), recorrendo a uma inovação metodológica. Para definir hipertensão, foi utilizado o limiar de PAS em vigília do adulto (130 mmHg) em vez dos valores de TA mais elevados, utilizados nas normas de referência pediátricas para hipertensão. A avaliação de lesões de órgãos-alvo foi efectuada com recurso à ecocardiografia (massa VE, função sistólica e diastólica) e à velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (rigidez arterial), tendo-se verificado existirem diferenças estatisticamente significativas, mas de significado clínico incerto, nomeadamente na função diastólica e na velocidade da onda de pulso.

Este estudo apresentou algumas limitações importantes (desenho transversal, amostras pequenas em cada grupo, ausência de dados sobre *outcomes* cardiovasculares) que impossibilitaram retirar conclusões definitivas sobre a abordagem clínica da hipertensão arterial nos adolescentes, permanecendo sem resposta a questão fundamental sobre se estas alterações subclínicas nos adolescentes, realmente predizem a ocorrência de doença cardiovascular na vida adulta.

São necessários estudos longitudinais para determinar se as intervenções precoces baseadas na MAPA, realmente reduzem a morbilidade cardiovascular futura, justificando os custos e possíveis prejuízos decorrentes do rastreio e do tratamento iniciado precocemente.

## 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy.

Backer JD, Haugaa KH, Hasselberg NE, Hosson M, Brida M et al; European Heart Journal (2025) 00, 1–107. <https://doi.org/10.1093/eurhearti/ehaf193>

### Comentário

As recentemente publicadas orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre a abordagem das doenças cardiovasculares na gravidez dedicam alguns capítulos ao tratamento da patologia hipertensiva durante a gestação e o aleitamento. Em linha com as restantes guidelines, recomendam que toda a grávida com patologia cardiovascular seja avaliada por uma equipa multidisciplinar – Pregnancy Heart Team. A hipertensão mantém-se a segunda maior complicação na gravidez apenas suplantada pela hemorragia pós-parto. A leitura destas guidelines permite-nos uma detalhada revisão dos critérios de diagnóstico, avaliação de risco e tratamentos das complicações hipertensivas da gravidez. Existe referência ao papel benéfico do uso de técnicas de medição fora do consultório (MAPA 24h e AMPA) para diagnóstico, exclusão de hipertensão de bata-branca e mascarada (frequentes na gravidez) e monitorização a longo prazo. Em termos terapêuticos, para além dos fármacos já utilizados (labetalol, nifedipina e metildopa) alargam a possibilidade de utilização com segurança ao metoprolol e amlodipina ressaltando sempre que estas recomendações se baseiam em evidência limitada, fruto da ausência de estudos realizados em mulheres grávidas. A metildopa deve ser suspensa nos primeiros 2 dias após o parto e substituída por outro regime eficaz atendendo ao risco de depressão pós-parto associado a este fármaco. Contra-indicados na gravidez pelo risco de mal-formações fetais os iECAs (captopril e enalapril) e a espironolactona são seguros no aleitamento. Os ARaII não são recomendados com possível exceção do candesartan. Nas mulheres com pré-eclâmpsia tardia a equipa multidisciplinar deve avaliar cautelosamente a situação tendo em consideração o bem-estar materno e fetal. Nas situações em que há um adequado controlo farmacológico da pressão arterial o parto deve ser programado para as 37 semanas. Nas mulheres com complicações hipertensivas da gravidez está recomendada uma avaliação de risco vascular aos 3 meses pós-parto e posteriormente a cada 6 a 12 meses, garantindo um seguimento regular a longo prazo.

**Exercise and Sports Science Australia (ESSA) - Consensus Statement: Exercise blood pressure for the identification of uncontrolled hypertension: recommendations to support best-practice blood pressure management.**

Schultz MG, Currie KD, Hedman K, Maiorana A, Climie RE, Littlechild D, Nelson MR, Coombes JS, Sharman JE. J Sci Med Sport. 2025 Aug;28(8):605-612. doi: 10.1016/j.jsams.2025.05.011. Epub 2025 May 22. PMID: 40461312.

**Resumo**

**Objectives:** High blood pressure (BP) affects >1 billion adults worldwide, with many cases undiagnosed and/or ineffectively controlled. There is a need for complementary approaches to that of in-clinic BP measurement at rest to identify uncontrolled high BP ( $\geq 140/90$  mmHg). A hypertensive response to exercise (HRE) is associated with increased cardiovascular risk and likely represents poor BP control not detected via standard in-clinic BP at rest. Many clinical exercise professionals measure exercise BP as part of standard practice and are therefore uniquely placed to identify uncontrolled high BP from exercise BP. This statement was developed with the aim of providing exercise professionals with consensus and practical guidance to support best-practice BP management via the measurement of exercise BP.

**Design:** Exercise and Sports Science Australia (ESSA) consensus statement. **Methods:** An international authorship team with research and clinical expertise covering exercise physiology, cardiology, blood pressure, and general practice was assembled to review evidence and develop a series of consensus recommendations.

**Results:** Exercise BP measurement has significant potential to identify individuals with uncontrolled high BP. Exercise BP should be measured using best-practice technique during fixed workload exercise that elicits up to a moderate intensity (e.g.,  $64 < 76\%$  maximal heart rate). If an HRE is recorded (exercise systolic BP  $\geq 170$  mmHg), uncontrolled high BP should be assumed and trigger: 1) correspondence with a primary care physician (PCP) encouraging follow-up testing to ascertain BP status; 2) guidance for the patient to complete home BP measurement as part of ascertaining BP status and encouragement to report their findings to a PCP; and 3) with PCP confirmation of raised BP, ongoing exercise and lifestyle intervention to lower high BP.

**Conclusions:** This consensus statement provides a recommended clinical pathway for clinical exercise professionals to utilise exercise BP measurement in practice and take a complementary role in the identification and management of high BP.

## Comentário

O consenso ESSA propõe a avaliação da TA durante o exercício para o *screening* de hipertensão não controlada ( $\geq 170$  mmHg durante intensidade moderada), particularmente da HTA mascarada. Neste consenso foi abordada uma lacuna real na detecção da hipertensão mascarada, que afeta cerca de 30% da população e que não é geralmente detectada em repouso. Os autores propõem aproveitar, oportunisticamente, as medições de TA realizadas durante os testes feitos pelos profissionais do exercício, envolvendo-os na abordagem multidisciplinar a esta população. Após a identificação da HTA do exercício, é proposto estabelecer comunicação com o médico de cuidados de saúde primários, orientar para a monitorização da TA em ambulatório e intervir com exercício guiado, prescrito por médico, promovendo o exercício como uma intervenção nos hipertensos, já que existe evidência robusta de que o exercício físico reduz a TA de forma comparável à medicação. Todavia, o limiar de 170 mmHg utilizado neste consenso, foi estabelecido arbitrariamente, com base em estudos heterogêneos (protocolos variados, limiares 150-180 mmHg) sem validação prospetiva específica. Curiosamente, o paradoxo da aptidão não ficou resolvido, dado que, a uma maior aptidão física, associou-se uma TA durante o exercício fisiologicamente mais elevada, mas também a um menor risco cardiovascular. Como podemos distinguir a resposta tensional ao exercício patológica da fisiológica? Este documento não apresenta uma solução concreta, condicionando, por isso, a sua aplicabilidade na prática. A sensibilidade e especificidade para detectar a hipertensão não controlada são desconhecidas e a auscultação manual durante o exercício é tecnicamente desafiante, com uma reprodutibilidade questionável. O conceito deste consenso apresenta-se promissor, mas a sua implementação afigura-se ainda prematura, carecendo de uma validação rigorosa antes da sua adopção clínica generalizada.

## **Diagnostic and therapeutic approach to acute blood pressure elevations: results of an international survey among excellence centres of the European society of hypertension.**

Buso G, Weber T, Fragoulis C, Grassi G, Agabiti-Rosei C et al. BLOOD PRESSURE 2025, VOL. 34, NO. 1, 2535689. <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2535689>

### **Resumo**

**Background:** Acute blood pressure (BP) elevations are common in emergency settings and are traditionally classified into hypertensive urgencies (HU) and hypertensive emergencies (HE). Malignant hypertension (MHT) represents a severe form of HE characterised by small vessel damage. Although international guidelines provide clear definitions and treatment strategies, real-world data have shown persistent fragmentation and heterogeneity in the diagnosis and management of these patients. **Methods:** A web-based, anonymous survey promoted by the European Society of Hypertension (ESH) was distributed among physicians from 18 European and 4 non-European countries. The questionnaire assessed definitions, diagnostic work-up, BP measurement practices, and therapeutic strategies for HU, HE, and MHT. **Results:** Sixty-four participants in 56 centres completed the survey. HU was correctly defined as a severe BP elevation without acute clinically symptomatic hypertension-mediated organ damage (A-HMOD) by 45.3% of respondents. Small cuffs were available to 79.7% and extra-large cuffs to 70.3% of respondents. Intravenous antihypertensive therapy was used for HE by 88.7% of participants, while 20.6% also used intravenous drugs for HU. Parenteral clonidine and sublingual nifedipine were prescribed by 29.7% and 26.6% of respondents, respectively. Definitions and therapeutic approaches for MHT varied substantially, with 62.9% adopting a recently proposed definition involving at least three target organ damages in patients with BP >200/120 mmHg. **Conclusions:** This international survey highlights considerable variability in the definition, diagnostic work-up, and therapeutic management of acute BP elevations, emphasising the need for harmonised protocols and further education.

### **Comentário**

A elevação aguda da pressão arterial (PA) é um motivo frequente de recurso a cuidados de urgência. Estas situações são tradicionalmente definidas como emergências ou urgências hipertensivas conforme, respetivamente, se associem a presença ou ausência de disfunção aguda e sintomática de órgão-alvo. Atendendo ao seu prognóstico substancialmente diferente

deverão ser adequadamente diagnosticadas para que se possa instituir o tratamento mais adequado.

Apesar da sua relevância a conduta clínica muitas vezes difere das recomendações das *guidelines* internacionais. Este estudo, promovido pela Sociedade Europeia de Hipertensão, pretende investigar a prática clínica nos Centros de Excelência com especial foco na definição, marcha diagnóstica, técnicas de medição da pressão arterial e estratégias farmacológicas. Apesar da amostra reduzida (responderam ao questionário 64 médicos dos 118 centros de excelência) menos de metade dos inquiridos (45,3%) conhece a definição correta de urgência hipertensiva.

No que diz respeito ao tratamento, se nas situações de emergência hipertensiva as opções terapêuticas são relativamente homogêneas e de acordo com as recomendações internacionais, no tratamento das urgências hipertensivas ainda existe muita variabilidade de atuação com utilização de terapêutica endovenosa em mais de um quarto da população inquirida. Nestas situações os inquiridos referem ter como alvo uma redução da PA em apenas minutos ou horas e 47,6% considera critério de internamento a ausência da redução da PA com recurso a fármacos endovenosos, independentemente da presença ou ausência de lesão aguda de órgão-alvo.

Reconhecendo o viés de resultados de um estudo baseado em questionários podemos afirmar que este estudo demonstra uma grande heterogeneidade na definição, marcha diagnóstica e tratamento das situações com elevação aguda da PA, refletindo uma ambiguidade persistente na aplicação dos critérios (diagnósticos e terapêuticos) estabelecidos e reforçados nas *guidelines* ESH 2023.

Os resultados do questionário demonstram que no futuro existe (grande) oportunidade de harmonização das práticas a adotar nas situações de elevação aguda da PA.



## **A Heart-to-Heart With ChatGPT: AI Applications in Hypertension.**

Layton AT. Am J Hypertens. 2025 Aug 14;38(9):621-627. doi: 10.1093/ajh/hpaf045. PMID: 40176295; PMCID: PMC12354285.

### **Resumo**

Hypertension is a major contributor to cardiovascular disease and premature mortality. Yet despite extensive research, aspects of the disease remain incompletely understood. Indeed, even with the availability of numerous medications, achieving optimal blood pressure control continues to be a challenge for some patients. These challenges may be attributable to the inherent heterogeneity in disease phenotype and to comorbidities. The recent explosion in healthcare data has presented an opportunity for progress: Artificial intelligence (AI), which is particularly adept in identifying patterns and regularity in a dataset, may facilitate a breakthrough in hypertension. This review summarizes the ways in which AI has transformed clinical practices, patient care, medical education, and research methodologies in hypertension. The focus of the review is on ChatGPT, an AI-powered conversational model that has enhanced data analysis, decision support, and patient education and has the potential to revolutionize hypertension research, diagnosis, and treatment.

### **Comentário**

Esta revisão sobre aplicações IA/ChatGPT em hipertensão apresenta um tom otimista, destacando os potenciais benefícios e capacidades teóricas das “aplicações IA em hipertensão”, mas com um viés promocional grave, já que a maioria das aplicações descritas (descoberta de fármacos, medicina personalizada, integração EHR) apresentam limitações reais, não se encontrando operacionais na prática clínica actual.

Quanto ao ChatGPT especificamente, verificou-se ter utilidade para as sínteses de literatura básicas e para a educação suplementar aos doentes. Contudo, apenas 92.5% das respostas foram consideradas "apropriadas" em *queries* sobre hipertensão arterial, o que significa que em 7.5% das respostas ocorreu um erro inaceitável no aconselhamento para a saúde. Por outro lado, foram identificados problemas como as alucinações IA, a elevada variabilidade inter-avaliador, a legibilidade difícil, que limita a sua adequada utilização por doentes com baixa literacia, e as inconsistências ocasionais.

A qualidade da resposta do ChatGPT não foi abordada adequadamente, considerando que depende, e muito, da qualidade dos *prompts*.

Neste artigo, é abordada de forma superficial a enorme lacuna existente na demonstração do impacto clínico e na análise do custo-benefício das “aplicações de IA” no controlo da TA e na mortalidade cardiovascular, e são levantadas questões éticas no que se refere à privacidade de dados ou à responsabilidade legal por erro da IA, sem apresentarem soluções concretas.

Esta revisão salienta o papel da IA como ferramenta auxiliar na hipertensão, no entanto, algumas questões como a equidade no acesso, a responsabilidade sobre os erros, e o custo da sua implementação, ficaram por discutir, denotando-se que foi celebrada a tecnologia antes mesmo da validação robusta da sua utilidade como instrumento, no âmbito da abordagem da hipertensão.



**Patient perceptions, motivations and barriers to treatment adherence in hypertension: results of a questionnaire-based survey in five European countries.**

Burnier M, Azizi M, Magne J, Prejbisz A, Cunha V et al; BLOOD PRESSURE 2025, VOL. 34, NO. 1, 2513434. <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2513434>

**Resumo**

**Aims:** To assess perceptions, motivations and barriers to treatment adherence depending on emotional, lifestyle, medical and non-adherence risk profiles in hypertensive patients. **Methods and results:** Cross-sectional data were obtained using an online anonymous survey. Four distinct global risk scores (medical, lifestyle, emotional and quality of life (QoL) and non-adherence risk scores) were calculated based on the responses to specific groups of questions. A total of 2615 treated hypertensive patients ( $\geq 18$  years of age) from 5 European countries completed the questionnaire. Mean (SD) age was 69.6 years (5.8); 54% males. Overall, antihypertensive therapy represented a low burden in patients' daily life (2.9/10 in the Likert scale). Perfect self-reported adherence was claimed by 59.8% of participants. Reporting of non-adherence episodes to physicians was low (13% always/often). Participants with a high non-adherence risk score had a greater number of associated diseases (obesity, sleep disturbances, depression and cardiac complications), a higher treatment-associated burden on daily life, a greater stress level and more antihypertensive pills per day ( $p < 0.001$  for all). No correlation was found between the clinical and lifestyle risk scores and the risk of non-adherence. The emotional score correlated significantly with the non-adherence risk score ( $p < 0.001$ ). Comparing patients with a low/middle risk to those with a high risk of non-adherence, female gender and age  $> 65$  years were associated with a lower odd ratio of non-adherence whereas depression, stress, family hardships, negative information on drugs and poor information were associated with higher odds of non-adherence. **Conclusions:** This large survey reveals several underestimated issues regarding patients' perspective in hypertension. It highlights the impact of emotions, exposure to family hardships, and stress on the risk of non-adherence. Non-adherence is underreported by patients; hence it remains mostly unrecognised.

**Comentário**

A adesão à terapêutica nas doenças silenciosas como a hipertensão arterial é um desafio real para o controlo da patologia. Este estudo, promovido pelo *Working Group on Lifestyle, Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence* da Sociedade Europeia de Hipertensão, teve

como objetivo avaliar as percepções, crenças, motivações e barreiras na adesão à terapêutica. Um total de 2615 adultos responderam a um questionário que estudou quatro dimensões que promovem a não adesão e que são quantificáveis (score médico, de estilo de vida, emocional/de qualidade de vida e score de risco de não adesão).

O maior risco de não adesão relaciona-se com maior número de comorbidades, maior carga de medicação, maiores níveis de stress bem como problemas emocionais e que diminuem a qualidade de vida.

A taxa de partilha com os clínicos de não adesão é muito baixa (13,1%) mas curiosamente os indivíduos com maior score de risco de não adesão reportaram necessitar de mais motivação para aderir ao seu tratamento. Estes dois fatores devem motivar-nos a perguntar e esclarecer os doentes em todas as consultas e recorrer a estratégias sugeridas pelos próprios para facilitar a adesão como aumentar o número de consultas, fornecer suporte digital e recorrer ao auxílio dos amigos e família.

## **Advance-HTN Investigators. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension.**

Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, Wolski K, Ibbitson J, Bhikam S, Weir MR, Ofili EO, Mehra R, Luther JM, Cohen DL, Sarraju A, Wilkinson MJ, Flack JM, Rodman D, Nissen SE. *N Engl J Med.* 2025 May 8;392(18):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa2501440. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40267417.

### **Resumo**

**BACKGROUND:** Aldosterone dysregulation contributes to hypertension. Lorundrostat is an aldosterone synthase inhibitor, but data on its efficacy and safety in patients with hypertension are limited. **METHODS:** In this multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we assigned participants who were receiving two to five antihypertensive medications and had a blood-pressure measurement of 140/90 mm Hg or higher obtained during an office visit to undergo a standardized antihypertensive regimen for 3 weeks. Subsequently, participants with an average 24-hour ambulatory blood pressure of 130/80 mm Hg or higher were assigned to receive placebo, lorundrostat at a stable dose of 50 mg daily (the stable-dose group), or lorundrostat at a starting dose of 50 mg daily, with an increase to 100 mg daily if systolic blood pressure was 130 mm Hg or higher after 4 weeks (the dose-adjustment group). The primary end point was the change in 24-hour average systolic blood pressure from baseline to week 12, assessed as the least-squares mean difference from placebo (the placebo-adjusted change) in each lorundrostat group. A key secondary end point was the change in 24-hour average systolic blood pressure from baseline to week 4, assessed as the placebo-adjusted change in the combined lorundrostat groups. **RESULTS:** A total of 285 participants underwent randomization; 94 were assigned to the stable-dose group, 96 to the dose-adjustment group, and 95 to the placebo group. The mean age was 60 years, and 150 participants (53%) were Black. After 12 weeks, the least-squares mean change in 24-hour average systolic blood pressure was -15.4 mm Hg in the stable-dose group, -13.9 mm Hg in the dose-adjustment group, and -7.4 mm Hg in the placebo group. The placebo-adjusted change in blood pressure was -7.9 mm Hg (97.5% confidence interval [CI], -13.3 to -2.6) in the stable-dose group and -6.5 mm Hg (97.5% CI, -11.8 to -1.2) in the dose-adjustment group. The placebo-adjusted change in 24-hour average systolic blood pressure from baseline to week 4 in the combined lorundrostat groups was -5.3 mm Hg (95% CI, -8.4 to -2.3). A potassium level above 6.0 mmol per liter occurred in 5 participants (5%) in the stable-dose group, 7 participants (7%) in the dose-adjustment group, and no participants in the placebo group. **CONCLUSIONS:** Lorundrostat was associated with greater reductions in 24-

hour average blood pressure than placebo in participants with uncontrolled and treatment-resistant hypertension. (Funded by Mineralys Therapeutics; Advance-HTN ClinicalTrials.gov number, NCT05769608.)

### Comentário

Este estudo compara o inibidor selectivo da aldosterona-*sintase* (ASI) Lorundrostat 50mg com a Espironolactona, utilizando um desenho robusto e rigoroso. Para eliminar a pseudorresistência, foi utilizada MAPA e um regime terapêutico padronizado. Verificou-se que no grupo do Lorundrostat 50mg ocorreu uma redução significativa da TA em ambulatório de -7.9 mmHg (IC97.5% -13.3 a -2.6,  $p=0.001$ ), às 12 semanas, em comparação com a Espironolactona. Este estudo, contou com a participação de uma população representativa (53% negros) abordando a disparidade da saúde racial. A segurança do Lorundrostat, foi considerada “aceitável”, embora exigindo uma monitorização estreita da hipercaliemia  $>6.0$  mmol/L (5-7%) e do declínio da TFGe (-13 a -15%) que foi reversível após o *washout* do fármaco. As limitações deste estudo foram o período de seguimento curto (12 semanas) e o facto de não ter ocorrido uma comparação directa com outros antagonistas dos receptores dos mineralocorticóides.

Admite-se como provável que este estudo leve à aprovação do Lorundrostat, mas com um custo significativamente elevado. Fica, por isso, por definir o seu lugar na terapêutica anti-hipertensora face à, já estabelecida, utilidade e custo-eficácia da espironolactona.

## **Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension.**

Flack JM, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, Fronczek J et al; *N Engl J Med.* 2025;393:1363-1374. doi:10.1056/NEJMoa2507109

### **Resumo**

**BACKGROUND:** Aldosterone dysregulation plays an important pathogenic role in hard-to-control hypertension. In several studies, baxdrostat, an aldosterone synthase inhibitor, reduced the seated systolic blood pressure of patients with uncontrolled or resistant hypertension. **METHODS:** In this phase 3, multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we recruited patients with a seated systolic blood pressure of between 140 mm Hg and less than 170 mm Hg despite the receipt of stable treatment with two antihypertensive medications (uncontrolled hypertension) or three or more such medications (resistant hypertension), including a diuretic. After a 2-week placebo run-in period, we randomly assigned patients with a seated systolic blood pressure of 135 mm Hg or more in a 1:1:1 ratio to receive baxdrostat at a dose of 1 mg, baxdrostat at a dose of 2 mg, or placebo once daily for 12 weeks. The primary end point was the change in seated systolic blood pressure from baseline to week 12. **RESULTS:** A total of 796 patients underwent randomization and 794 received 1-mg baxdrostat (264 patients), 2-mg baxdrostat (266 patients), or placebo (264 patients) in addition to background therapy. At 12 weeks, the change from baseline in the least-squares mean seated systolic blood pressure was -14.5 mm Hg (95% confidence interval [CI], -16.5 to -12.5) with 1-mg baxdrostat, -15.7 mm Hg (95% CI, -17.6 to -13.7) with 2-mg baxdrostat, and -5.8 mm Hg (95% CI, -7.9 to -3.8) with placebo. The estimated difference from placebo (placebo-corrected difference) was -8.7 mm Hg (95% CI, -11.5 to -5.8) with 1-mg baxdrostat and -9.8 mm Hg (95% CI, -12.6 to -7.0) with 2-mg baxdrostat ( $P < 0.001$  for both comparisons). A potassium level of more than 6.0 mmol per liter was reported in 6 patients (2.3%) with 1-mg baxdrostat, in 8 patients (3.0%) with 2-mg baxdrostat, and in 1 patient (0.4%) with placebo. **CONCLUSIONS:** Among patients with uncontrolled or resistant hypertension, the addition of baxdrostat to background therapy resulted in a significantly lower seated systolic blood pressure at 12 weeks than placebo.

### **Comentário**

O tratamento da hipertensão resistente é um desafio real na prática clínica. O desenvolvimento de novos fármacos para a hipertensão pretende colmatar esta lacuna. Atualmente reconhece-se

que a aldosterona tem um papel importante na hipertensão de difícil controle estando em estudo o papel dos inibidores da síntese de aldosterona como o baxdrostato

Este estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou 796 doentes com hipertensão não controlada (sob 2 ou mais fármacos) ou hipertensão resistente. Após um período de duas semanas de pré-randomização os doentes foram distribuídos (1:1:1) em três grupos: baxdrostato 1mg, baxdrostato 2mg ou placebo durante 12 semanas verificando-se (quando controlado com placebo) uma redução da pressão arterial sistólica de -8,7mmHg nos doentes sob dose de 1mg e -9,8mmHg nos doentes sob 2mg de baxdrostato. Em termos de segurança do fármaco os eventos adversos foram raros com a hipercaliemia a ser reportada entre 2-3% dos casos dependendo do grupo.

O estudo incluiu posteriormente um período de durabilidade/*wash-out* em que os indivíduos submetidos a 2mg de baxdrostato foram posteriormente randomizados a continuar ou descontinuar esta terapêutica. Ao fim de 24 a 32 semanas nos indivíduos que mantiveram baxdrostato verificou-se maior redução da pressão arterial, fator que ainda precisa de ser clarificado, mas que poderá estar relacionado com a inibição ou reversão dos efeitos deletérios da aldosterona na vasculatura e na atividade do sistema nervoso simpático. O estudo revela que a utilização de inibidores da síntese da aldosterona podem ser uma estratégia terapêutica promissora tendo apresentado o baxdrostato resultados de eficácia e segurança semelhantes ao estudo publicado previamente no ano de 2025 referente aos resultados do lorundrostato, outro fármaco da mesma classe.



## **Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.**

Adler G, Stowasser M, R. Correa R., Khan N, Kline G et al; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025, 110, 2453–2495. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf284>

### **Resumo**

**Background:** Primary aldosteronism (PA), a primary adrenal disorder leading to excessive aldosterone production by one or both adrenal glands, is a common cause of hypertension. It is associated with an increased risk of cardiovascular complications compared with primary hypertension. Despite effective methods for diagnosing and treating PA, it remains markedly underdiagnosed and undertreated. **Objective:** To develop an updated guideline that provides a practical, clinical approach to identifying and managing PA to improve diagnosis rates and encourage targeted treatment. **Methods:** The Guideline Development Panel (GDP), composed of a multidisciplinary panel of clinical experts and experts in systemic review methodology, used the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach to define 10 questions related to the diagnosis and treatment of PA. Systematic reviews were conducted for each question. The GDP used the GRADE Evidence to Decision (EtD) framework to consider contextual factors, such as stakeholder values and preferences, costs and required resources, cost-effectiveness, acceptability, feasibility, and the potential impact on health equity. **Results:** We suggest that all individuals with hypertension be screened for PA by measuring aldosterone and renin and determining the aldosterone to renin ratio, and that subsequent clinical care be guided by the results. We suggest that individuals with PA receive PA-specific therapy, either medical or surgical. In individuals who screen positive for PA, we suggest (1) commencement of PA-specific medical therapy in individuals who do not desire or are not candidates for surgery and in situations where the probability of lateralizing PA (excess aldosterone produced by one adrenal) is low based on screening results; and (2) aldosterone suppression testing in situations when screening results indicate an intermediate probability for lateralizing PA and individualized decision making confirms a desire to pursue eligibility for surgical therapy. In those who test positive by aldosterone suppression testing, and in those in whom screening results show a high probability of lateralizing PA (obviating the need for aldosterone suppression testing), we suggest adrenal lateralization with computed tomography scanning and adrenal venous sampling prior to deciding the treatment approach (medical vs surgical). In all individuals with PA and an adrenal adenoma, we suggest performing a 1-mg overnight dexamethasone suppression test. We suggest the use of mineralocorticoid receptor

antagonists (MRAs) over epithelial sodium-channel (ENaC) inhibitors in the medical treatment of PA. We suggest the use of spironolactone over other MRAs, given its lower cost and greater availability; however, all MRAs, when titrated to equivalent potencies, are anticipated to have similar efficacy in treating PA. Thus, MRAs with greater mineralocorticoid receptor specificity and fewer androgen/progesterone receptor-mediated side effects may be preferred in some situations. In individuals receiving MRA therapy, we suggest monitoring renin and, in those whose hypertension remains uncontrolled and renin is suppressed, titrating the MRA to increase renin. Conclusion: These recommendations provide a practical framework for the diagnosis and treatment of PA. They are based on currently available literature and take into consideration outcomes that are important to key stakeholders. The goal is to increase identification of individuals with PA and, by initiating PA-specific medical or surgical therapy, improve blood pressure control and reduce PA-associated adverse cardiovascular events. The guidelines also highlight important knowledge gaps in PA diagnosis and management.

## **Comentário**

No hiperaldosteronismo primário (HAP), uma causa comum de hipertensão secundária, a produção de aldosterona é pelo menos parcialmente independente do seu principal regulador: o sistema renina-angiotensina. Esta produção excessiva de aldosterona leva a retenção hidrosalina, elevação da pressão arterial (PA) e em situações mais graves a hipocaliémia. Quando comparados com doentes com hipertensão essencial os indivíduos com HAP têm maior risco de eventos vasculares, doença renal, fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca. Apesar da sua relevância reconhece-se agora que o HAP é muitas vezes subdiagnosticado e subtratado contribuindo para a perpetuação do risco destes doentes.

Nestas *guidelines* de Endocrinologia de 2025 recomenda-se o estudo do HAP em todos os doentes hipertensos através do rastreio com o ratio entre a renina plasmática (atividade ou concentração) e da concentração da aldosterona plasmática. Esta recomendação é, contudo, condicional às condições de implementação nomeadamente recursos disponíveis, experiência local e capacidade do sistema de saúde. Para reduzir a complexidade do estudo de HAP estas *guidelines* delinearão estratégias com remoção mínima ou não-remoção de fármacos (potencialmente interferentes) antes da realização do teste de rastreio.

No seguimento do estudo é recomendado considerar a probabilidade de doença unilateral (baixa, intermédia ou alta) de acordo com as características bioquímicas no que diz respeito à caliémia e à concentração da aldosterona e renina.



Recomendam a utilização de testes de supressão da aldosterona nos indivíduos com probabilidade intermédia de HAP unilateral que sejam candidatos a cirurgia.

Para estudo de lateralização recomendam o estudo combinado com TC e amostra venosa das supra-renais. Este último exame, muitas vezes limitante na marcha diagnóstica, poderá ser omitido em doentes com menos de 35 anos com hiperaldosteronismo grave e massa supra-renal unilateral com dimensões superiores a 1 cm, avançando-se diretamente para cirurgia.

É recomendada terapêutica dirigida ao HAP com adrenalectomia unilateral para os doentes com doença lateralizada e que desejam e reúnem condições para cirurgia. A terapêutica médica com antagonistas dos mineralocorticóides deve ser considerada como primeira linha para aqueles com doença bilateral ou que não têm condições cirúrgicas.

Nos indivíduos em que a opção terapêutica é farmacológica e que mantêm HTA não controlada com valores de renina frenados é recomendado aumentar a dose da terapêutica antagonista dos mineralocorticóides para aumento da renina. O doseamento da renina no *follow-up* dos doentes é assim proposto como um biomarcador que indica a restauração da fisiologia.

Nas situações de adenoma unilateral deve ainda ser excluída a produção autónoma de cortisol através do teste de supressão com 1mg dexametasona.

Estas guidelines vêm lembrar a importância de considerar precocemente o diagnóstico de HAP em doentes hipertensos bem como propor um algoritmo de diagnóstico mais conveniente e aplicável na nossa prática clínica.

## **Food as Medicine for Hypertension: Microbiota as Mediators.**

Kret Z, Akinola OM, Ahlidja W, Joe B. Hypertension. 2025 Oct;82(10):1569-1589.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.17950. Epub 2025 Aug 20. PMID: 40832693; PMCID: PMC12440293.

### **Resumo**

Hypertension is the single largest modifiable risk factor for chronic cardiovascular and renal diseases and strokes. Approximately 47% of American adults have hypertension. Despite the existence of pharmacological treatments, we remain highly vulnerable to the incidence of hypertension. Research in the past decade has identified microbiota as a previously unrecognized factor that regulates blood pressure. Because microbiota depends on the host food for its sustenance, diet presents as a potential factor to remodel microbiota composition and, thereby, affect blood pressure. Here, we survey the dietary sources of the 6 major food components: carbohydrates, proteins, fats, minerals, vitamins, and water for their ability to influence gut microbiota-mediated blood pressure regulation. Furthermore, beyond food components per se, we discuss how food additives and chemicals used in current agricultural practices could adversely remodel gut microbiota composition and contribute to hypertension. The goal of our work here is 2-prong: (1) to better understand why certain dietary components are beneficial over others for hypertensives because of their ability to remodel gut microbiota composition and (2) to advocate for further research and implementations of dietary interventions in the treatment of hypertension based on their ability to modulate gut microbiota.

### **Comentário**

Nesta revisão sobre a tríade *dieta-microbiota-hipertensão* são abordados alguns estudos que demonstraram resultados relevantes na relação entre o consumo de determinados alimentos e nutrientes e a variação da tensão arterial, possibilitada através da regulação de múltiplos mecanismos (vasodilatação, anti-inflamação, inibição RAAS). O melhor exemplo desta tríade é a desregulação da microbiota e da tensão arterial, causada pelo sal. No entanto, neste artigo, não foi devidamente demonstrada a relação de causalidade entre os três, até porque, por vezes, foram extrapolados para os humanos, resultados de estudos realizados em alguns animais com microbiomas radicalmente diferentes. O “tamanho do efeito” foi também desconsiderado, atendendo a que são destacadas reduções, apenas modestas, da TA, produzidas por alguns

alimentos, que em comparação com os fármacos de referência, apresentam um efeito apenas marginal. É denotada alguma especulação ao assumir como "provavelmente melhores" para hipertensos alguns alimentos orgânicos, dado não existirem dados relativos ao seu consumo e à tensão arterial.

São necessários ensaios clínicos aleatorizados, de dimensão alargada, para se obterem dados e produzirem recomendações práticas, mas baseadas em evidência, sobre os efeitos da dieta nos *outcomes* dos doentes hipertensos, mediados pela microbiota. No entanto, as recomendações práticas e os benefícios estabelecidos relativos à dieta DASH, à dieta mediterrânica e à dieta hipossalina, precedem o conceito de microbiota e são propostos para uma abordagem fundamentada à hipertensão arterial.

# Dislipidemias

Francisca Sá Couto, Hospital de Cascais

Patrícia Afonso Mendes, ULS Coimbra

## Introdução

A evolução contínua no campo da medicina torna imperativo um olhar renovado sobre as dislipidémias e a prevenção do risco cardiovascular. Enquanto a importância do colesterol LDL e do seu impacto na aterosclerose permanece indiscutível, um novo paradigma emerge, expandindo o foco para além dos alvos tradicionais e abraçando uma abordagem mais holística e personalizada.

Este capítulo integra as indicações mais recentes do "Focused update of the 2019 dyslipidaemias guidelines" da Sociedade Europeia de Cardiologia, e propõe-se a desafiar o conhecimento estabelecido, agregando descobertas recentes que sublinham a complexidade da doença aterosclerótica. Abordaremos novas visões da dislipidémia, explorando a sua relação com doenças autoimunes, a disfunção do tecido adiposo, a adipopatia muscular esquelética e o impacto de fatores externos como a poluição atmosférica.

Apresentamos uma seleção de artigos recentes que aprofundam a compreensão da fisiopatologia da doença aterosclerótica. Serão também exploradas as novidades terapêuticas e a aplicação de conhecimentos de registos de larga escala, como a EAS FH Studies Collaboration registry, oferecendo novas perspetivas sobre a gestão de doentes com dislipidémia de alto risco. Este conjunto de artigos reflete a transição da medicina para uma abordagem cada vez mais precisa e direcionada, mas uma versão mais holística da mesma, alinhada com as mais recentes evidências científicas.

## 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Mach, F., Koskinas, K. C., van Lennepe, J. E. R., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., et. al. Atherosclerosis, Volume 0, Issue 0, 120479. 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>

### Comentário

*A atualização de 2025 das recomendações da ESC/EAS para a gestão das dislipidémias constitui uma evolução pragmática e focada na evidência mais recente. Mais do que uma revolução, representa um passo consolidado na personalização do risco e na intensificação terapêutica, embora a sua implementação na prática clínica continue a ser o maior desafio. As principais novidades são:*

**Avaliação de risco mais precisa e abrangente:** A mudança mais significativa é a adoção e modificação dos algoritmos SCORE2 e SCORE2-OP, oferecendo uma visão mais completa do que os modelos anteriores. Esta abordagem beneficia particularmente mulheres e indivíduos mais jovens. Há a redefinição da predição de risco integrando factores demográficos/clínicos, técnicas de imagem e biomarcadores (hsPCR e Lp(a)). A atualização valoriza ainda o uso de exames de imagem, como o score de cálcio coronário, para identificar a subclínica. No entanto, a falta de ferramentas práticas para estimar o risco vitalício continua a ser uma lacuna, limitando a intervenção preventiva em idades mais precoces.

**Expansão do arsenal terapêutico para nichos de doentes:** As recomendações solidificam o papel de novos fármacos para populações específicas. O Ácido Bempedóico surge como uma recomendação de Classe I para doentes com intolerância às estatinas, e o Evinacumab é validado para a hipercolesterolemia familiar homozigótica. Embora estas sejam adições valiosas, o seu impacto real dependerá da sua acessibilidade e da superação das barreiras de custo, fatores cruciais para a sua implementação generalizada.

**Intensificação precoce na síndrome coronária aguda (SCA):** Adota-se o princípio de "quanto mais cedo, mais baixo, melhor", recomendando a introdução de terapêutica hipolipemiente combinada e intensiva (ex: estatina de alta intensidade + ezetimiba) já durante a hospitalização por SCA. Este passo é fundamental para melhorar o prognóstico, mas o seu sucesso depende de se combater a inércia clínica e garantir a adesão terapêutica a longo prazo, um desafio persistente na prevenção secundária.

**Reconhecimento da Lipoproteína(a) [Lp(a)]:** A Lp(a) é formalmente aceite como um fator de risco causal para doença aterosclerótica, reforçando-se a recomendação de que seja medida pelo

*menos uma vez na vida. Este é um avanço importante para a estratificação de risco personalizada.*

**Foco em populações especiais:** *As novas diretrizes demonstram um avanço na medicina de precisão, com a recomendação de terapêutica com estatinas para pessoas com VIH com idade igual ou superior a 40 anos, independentemente do risco calculado, e a sua consideração para doentes oncológicos com risco de cardiotoxicidade.*

**Abordagem específica aos triglicérideos e suplementos:** *A gestão da hipertrigliceridemia é refinada com a recomendação específica de icosapent-etil em doses elevadas, distinguindo-o de outros ómega-3. Simultaneamente, adota-se uma postura firme e baseada na evidência contra o uso de suplementos alimentares (como o arroz vermelho fermentado) sem eficácia e segurança comprovadas, uma mensagem crucial numa era de crescente desinformação.*

## **The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management**

Kronenberg, F., Bedlington, N., Ademi, Z., Geantă, M., Silberzahn, T., Rijken, M., et al. *Atherosclerosis*, Volume 406, 119218. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119218

### **Abstract**

There is striking evidence that a high lipoprotein(a) [Lp(a)] concentration is a strong, independent, and causal cardiovascular risk factor. However, Lp(a) testing rates are very low (1 %–2 %) despite the fact that 1 in 5 individuals have elevated Lp(a) concentrations. The Brussels International Declaration on Lp(a) Testing and Management was co-created by the Lp(a) International Task Force and global leaders at the Lp(a) Global Summit, held in Brussels, Belgium, on March 24–25, 2025. The event, organized by FH Europe Foundation, brought together scientific experts, people with the lived experience of elevated Lp(a) and policy makers from the European Institutions and World Health Organization. The World Heart Federation, Global Heart Hub, and European Alliance for Cardiovascular Health and scientific organizations such as European Atherosclerosis Society, and International Atherosclerosis Society were formal partners. The Summit was hosted by a Member of the European Parliament, Romana Jerković, and held under the patronage of the Polish presidency of the Council of the European Union.

The Declaration calls for 1) integration of Lp(a) testing and management into Global, European and National Cardiovascular Health Plans; 2) appropriate investment, policy and programmes in targeting Lp(a) testing and management based on a recent study demonstrating the substantial overall cost-saving to health systems across the globe; 3) political commitment to mandate systematic Lp(a) testing at least once during a person's lifetime, ideally at an early age, with full reimbursement; 4) incorporation of Lp(a) test results in the context of a person's cardiovascular risk assessment, with development of personalised cardiovascular health roadmaps as needed, without fear of credit discrimination; 5) investment in public and healthcare professional education to increase awareness of Lp(a) and its impact on cardiovascular health.

### **Comentário**

A Declaração Internacional de Bruxelas sobre a testagem e gestão da Lipoproteína(a) [Lp(a)] é apresentada neste artigo, que se baseia num consenso alcançado em março de 2025. O documento parte da evidência de que uma alta concentração de Lp(a) é um fator de risco cardiovascular significativo e causal, apesar das baixas taxas de rastreio atuais. O seu objetivo não é apenas partilhar descobertas científicas, mas atuar como um roteiro prático para decisores



políticos, defendendo uma abordagem proativa da saúde cardiovascular, em vez da habitual reactividade à doença.

Uma das propostas mais importantes é o apelo à testagem sistemática da Lp(a) pelo menos uma vez na vida, idealmente numa idade precoce e com reembolso total. O artigo destaca a análise de custo-eficácia que demonstrou que o rastreio da Lp(a) para reclassificar o risco cardiovascular é uma estratégia que economiza custos para os sistemas de saúde, ao permitir uma gestão preventiva mais eficaz. Além disso, a natureza genética da Lp(a) permite que o rastreio de um indivíduo de alto risco ajude a identificar famílias em risco, tornando a testagem em cascata uma medida de prevenção crucial.

Em suma, este artigo transcende a mera comunicação científica ao mobilizar decisores políticos, peritos e doentes, com o objetivo de impulsionar uma ação real a nível político e é um passo fundamental para elevar a Lp(a) ao nível de prioridade na saúde pública global. Argumenta que a testagem sistemática da Lp(a) é uma intervenção clínica e económica imperativa que permitirá a criação de roteiros de saúde personalizados e a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular prematura.



## **Unlocking the secrets: Adipose tissue dysfunction and atherosclerosis-mechanisms and innovative therapeutic approaches**

Matar, D. B., Elahi, M. A., Sukkarieh, H., Nassar, W. K., & Aljada, A. *Atherosclerosis*, Volume 408, 120424. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120424

### **Abstract**

In a healthy state, adipose tissue plays a crucial role in energy storage, hormone regulation, and metabolic processes. However, adipose tissue dysfunction can occur due to factors such as obesity, inflammation, or metabolic disorders. Adipose tissue dysfunction has been identified as a pivotal factor in the development of atherosclerosis, linking metabolic disturbances with chronic vascular inflammation. This review explores how adipose tissue dysfunction and atherosclerosis, highlighting its endocrine, inflammatory, and metabolic functions. The dysregulation of adipokine secretion, persistent low-grade inflammation, and compromised lipid metabolism collectively contribute to vascular injury and the progression of atherosclerosis. The distinct functions of white, brown, beige, and perivascular adipose tissues in both healthy and diseased are examined. Dysfunction in white adipose tissue, characterized by abnormal expansion, inflammation, and ectopic lipid accumulation, significantly contributes to systemic insulin resistance and atherogenic dyslipidemia. Additionally, dysfunctional brown and beige adipose tissues exacerbate these conditions by impairing thermogenesis and lipid clearance. In obesity, Perivascular adipose tissue (PVAT) shifts from an anti-inflammatory to a pro-inflammatory state in obesity, which directly contributes to endothelial dysfunction and vascular remodeling. The review highlights recent advancements in understanding mitochondrial dysfunction in adipocytes and its wider implications for energy metabolism and inflammation. The review also evaluates novel therapeutic strategies to address adipose tissue dysfunction, including SGLT2 inhibitors, PPAR $\gamma$  agonists, and innovative approaches such as PVAT modulation and therapies that promote adipose browning. By integrating mechanistic insights with translational approaches, this review highlights the essential role of adipose tissue in atherosclerosis and identifies potential therapeutic targets for the prevention and management of cardiovascular diseases (CVDs).

### **Comentário**

Este artigo propõe uma reavaliação fundamental da fisiopatologia cardiovascular, ao argumentar que a disfunção do tecido adiposo não é um mero reflexo da obesidade, mas sim um motor

primário da aterosclerose. A grande sacada do artigo reside na sua capacidade de desmistificar a gordura como um simples problema de peso, elevando-a a um complexo ator endócrino e inflamatório que impulsiona a doença vascular de forma ativa e autônoma.

A ênfase dada ao tecido adiposo perivascular (PVAT) e epicárdico (EpiCAT) é particularmente reveladora. Estes depósitos de gordura, frequentemente negligenciados, são apresentados como uma "dupla de choque" com o poder de modular diretamente a saúde dos vasos sanguíneos. Quando saudáveis, são protetores; mas em estados de doença, sofrem uma "viragem fenotípica" para se tornarem centros de inflamação e stress oxidativo, contribuindo decisivamente para a progressão da aterosclerose. A abordagem do artigo, que correlaciona esta disfunção adiposa com a disfunção mitocondrial e o desequilíbrio de adipocinas, oferece um quadro etiológico mais sofisticado e multifacetado do que os modelos tradicionais.

A análise terapêutica é igualmente provocadora. Ao destacar o sucesso de novos fármacos como os inibidores do SGLT2 e os agonistas do GLP-1, o artigo sugere que a sua eficácia superior em eventos cardiovasculares pode não ser apenas um bônus, mas sim um resultado direto da sua capacidade de restaurar a função do tecido adiposo. Isto desafia a medicina convencional a olhar para além dos alvos lipídicos ou glicémicos e a considerar a saúde da gordura como um objetivo terapêutico central. A conclusão do artigo, que defende a inclusão da avaliação do tecido adiposo na estratificação de risco e na medicina de precisão, é um apelo à ação para que a medicina seja mais integradora e personalizada.

## **Distinct inflammatory pathways shape atherosclerosis in different vascular beds**

O Soehnlein, E Lutgens, Y Döring. European Heart Journal, 2025;; ehaf054, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf054>

### **Abstract**

Studies suggest varying atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevalence across arterial beds. Factors such as smoking expedite ASCVD progression in the abdominal aorta, while diabetes accelerates plaque development in lower limb arteries, and hypertension plays a significant role in ASCVD development in the coronary and carotid arteries. Moreover, superficial femoral atherosclerosis advances slower compared with atherosclerosis in coronary and carotid arteries. Furthermore, femoral atherosclerosis exhibits higher levels of ossification and calcification, but lower cholesterol concentrations compared with atherosclerotic lesions of other vascular beds. Such disparities exemplify the diverse progression of ASCVD across arterial beds, pointing towards differential mechanistic pathways in each vascular bed. Hence, this review summarizes current literature on immune-inflammatory mechanisms in various arterial beds in ASCVD to advance our understanding of this disease in an aging society with increased need of vascular bed and patient-specific treatment options.

### **Comentário**

Esta análise sugere que a doença aterosclerótica não é um processo homogêneo, mas sim uma patologia altamente específica para cada leito vascular, moldada por uma complexa interação de fatores locais. O artigo argumenta que a suscetibilidade e a forma como a aterosclerose se manifesta nas artérias coronárias, carótidas e femorais são distintas, desafiando a visão de uma doença "pan-vascular" uniforme. Esta perspectiva implica que a abordagem de tratamento e a estratificação do risco devem ser adaptadas ao leito vascular em questão.

Um ponto crítico levantado é que as diferenças na aterosclerose não se devem apenas a fatores de risco sistêmicos, como a hipertensão ou o tabagismo, mas também a características intrínsecas e locais de cada artéria. Fatores como a origem embrionária das células musculares lisas vasculares (VSMCs), as forças hemodinâmicas específicas de cada leito vascular (pressão e tensão), e a composição e propriedades inflamatórias do tecido adiposo perivascular (PVAT) desempenham um papel determinante.

Em particular, a revisão destaca que as artérias carótidas e coronárias são mais suscetíveis à formação de placas ricas em lipídios e células inflamatórias, enquanto as artérias femorais apresentam um maior grau de calcificação e fibrose, mas são menos propensas à rotura. O artigo também realça que as artérias femorais apresentam um maior risco de re-estenose após a intervenção. Estas observações sugerem que os mecanismos de inflamação e reparação vascular diferem entre os locais anatómicos.

Em conclusão, os autores demonstram o quão fundamental é a compreensão da heterogeneidade biológica e celular para o avanço da medicina de precisão em doenças cardiovasculares. O uso de tecnologias avançadas, como a sequenciação de células individuais (single-cell sequencing) e a transcriptómica espacial, permite desvendar as complexas assinaturas moleculares e inflamatórias de cada tipo de placa, quebrando com a ideia de uma "placa única". Mais uma vez, a mensagem subjacente é que, para otimizar os tratamentos e a prevenção, é necessário ir além dos fatores de risco tradicionais e considerar as particularidades de cada leito vascular.

## **Skeletal muscle adiposity, coronary microvascular dysfunction, and adverse cardiovascular outcomes**

Souza, A. C. D. A., Troschel, A. S., Marquardt, J. P., Hadžić, I., Foldyna, B., Moura, F. A., et. Al. *European Heart Journal*, 46(12), 1112-1123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae827>

### **Abstract**

**Background and Aims:** Skeletal muscle (SM) fat infiltration, or intermuscular adipose tissue (IMAT), reflects muscle quality and is associated with inflammation, a key determinant in cardiometabolic disease. Coronary flow reserve (CFR), a marker of coronary microvascular dysfunction (CMD), is independently associated with body mass index (BMI), inflammation and risk of heart failure, myocardial infarction, and death. The relationship between SM quality, CMD, and cardiovascular outcomes is not known. **Methods:** Consecutive patients (n = 669) undergoing evaluation for coronary artery disease with cardiac stress positron emission tomography demonstrating normal perfusion and preserved left ventricular ejection fraction were followed over a median of 6 years for major adverse cardiovascular events (MACEs), including death and hospitalization for myocardial infarction or heart failure. Coronary flow reserve was calculated as stress/rest myocardial blood flow. Subcutaneous adipose tissue (SAT), SM, and IMAT areas (cm<sup>2</sup>) were obtained from simultaneous positron emission tomography attenuation correction computed tomography using semi-automated segmentation at the 12th thoracic vertebra level. **Results:** Median age was 63 years, 70% were female, and 46% were nonwhite. Nearly half of patients were obese (46%, BMI 30–61 kg/m<sup>2</sup>), and BMI correlated highly with SAT and IMAT (r = .84 and r = .71, respectively, P < .001) and moderately with SM (r = .52, P < .001). Decreased SM and increased IMAT, but not BMI or SAT, remained independently associated with decreased CFR (adjusted P = .03 and P = .04, respectively). In adjusted analyses, both lower CFR and higher IMAT were associated with increased MACE [hazard ratio 1.78 (95% confidence interval 1.23–2.58) per –1 U CFR and 1.53 (1.30–1.80) per +10 cm<sup>2</sup> IMAT, adjusted P = .002 and P < .0001, respectively], while higher SM and SAT were protective [hazard ratio .89 (.81–.97) per +10 cm<sup>2</sup> SM and .94 (.91–.98) per +10 cm<sup>2</sup> SAT, adjusted P = .01 and .003, respectively]. Every 1% increase in fatty muscle fraction [IMAT/(SM + IMAT)] conferred an independent 2% increased odds of CMD [CFR <2, odds ratio 1.02 (1.01–1.04), adjusted P = .04] and a 7% increased risk of MACE [hazard ratio 1.07 (1.04–1.09), adjusted P < .001]. There was a significant interaction between CFR and IMAT, not BMI, such that patients with both CMD and fatty muscle demonstrated highest MACE risk (adjusted P = .02). **Conclusions:** Increased intermuscular fat is associated with CMD and adverse

cardiovascular outcomes independently of BMI and conventional risk factors. The presence of CMD and SM fat infiltration identified a novel at-risk cardiometabolic phenotype.

## **Comentário**

Este artigo lança um desafio direto à prática clínica de confiar no Índice de Massa Corporal (IMC) como medida de risco cardiovascular, argumentando que este é um marcador incompleto e, por vezes, enganador. A grande revelação deste estudo reside na identificação de um novo e crucial "fenótipo cardiometabólico de risco" em doentes com isquémia sem doença obstrutiva das coronárias (INOCA), um perfil que combina dois fatores frequentemente subvalorizados: a disfunção microvascular coronária (DMC) e a adipopatia muscular esquelética.

Os autores definem a adipopatia muscular esquelética como a infiltração de gordura entre as fibras musculares (intermuscular adipose tissue - IMAT). Esta infiltração reflete a qualidade do músculo e a sua patologia subjacente. A descoberta mais poderosa é que a presença de IMAT não só está associada a uma pior DMC, mas também se revela um preditor de risco de eventos cardiovasculares adversos (MACE) mais robusto do que o IMC ou mesmo a gordura epicárdica e hepática. De forma impressionante, o estudo quantifica este risco: um aumento de apenas 1% na fração de gordura muscular confere um aumento independente de 7% no risco de MACE.

A análise aprofundada do artigo sugere uma interligação fisiopatológica entre a inflamação, o metabolismo da glicose e a disfunção microvascular e muscular. Esta perspetiva desafia-nos a olhar para o corpo de uma forma mais integrada, reconhecendo que problemas na qualidade muscular podem ser a manifestação periférica de um problema sistémico que afeta também a microcirculação coronária. A mensagem central é que um doente com um IMC elevado pode ter um risco cardiovascular aparentemente baixo, mas a presença de uma elevada infiltração de gordura muscular pode reclassificá-lo instantaneamente para um perfil de alto risco, exigindo uma abordagem terapêutica mais agressiva. A medição do IMAT pode ser o marcador que faltava para identificar doentes em risco, sublinhando que, na era da obesidade, a qualidade da gordura e do músculo é mais importante do que o simples peso corporal na avaliação do risco cardiovascular.



## **Overweight, obesity, and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the EAS FH Studies Collaboration registry**

Elshorbagy A, Vallejo-Vaz AJ, Barkas F, Lyons ARM, Stevens CAT, Dharmayat KI, Catapano AL, Freiburger T, et al. *Eur Heart J*. 2025 Mar 24;46(12):1127-1140. doi: 10.1093/eurheartj/ehae791. PMID: 39801189; PMCID: PMC11931214.

### **Abstract**

**Background and aims:** Overweight and obesity are modifiable risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in the general population, but their prevalence in individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and whether they confer additional risk of ASCVD independent of LDL cholesterol (LDL-C) remains unclear. **Methods:** Cross-sectional analysis was conducted in 35 540 patients with HeFH across 50 countries, in the EAS FH Studies Collaboration registry. Prevalence of World Health Organization-defined body mass index categories was investigated in adults ( $n = 29\,265$ ) and children/adolescents ( $n = 6275$ ); and their association with prevalent ASCVD. **Results:** Globally, 52% of adults and 27% of children with HeFH were overweight or obese, with the highest prevalence noted in Northern Africa/Western Asia. A higher overweight/obesity prevalence was found in non-high-income vs. high-income countries. Median age at familial hypercholesterolaemia diagnosis in adults with obesity was 9 years older than in normal weight adults. Obesity was associated with a more atherogenic lipid profile independent of lipid-lowering medication. Prevalence of coronary artery disease increased progressively across body mass index categories in both children and adults. Compared with normal weight, obesity was associated with higher odds of coronary artery disease in children (odds ratio 9.28, 95% confidence interval 1.77-48.77, adjusted for age, sex, lipids, and lipid-lowering medication) and coronary artery disease and stroke in adults (odds ratio 2.35, 95% confidence interval 2.10-2.63 and odds ratio 1.65, 95% confidence interval 1.27-2.14, respectively), but less consistently with peripheral artery disease. Adjusting for diabetes, hypertension and smoking modestly attenuated the associations. **Conclusions:** Overweight and obesity are common in patients with HeFH and contribute to ASCVD risk from childhood, independent of LDL-C and lipid-lowering medication. Sustained body weight management is needed to reduce the risk of ASCVD in HeFH.

## Comentário

Esta análise não evoca apenas uma importante causa de morbi-mortalidade a nível mundial - a doença cardiovascular - e um dos seus incontestáveis fatores de risco - a obesidade – como também destaca esta relação no contexto de uma entidade cada vez mais reconhecida: a Hipercolesterolemia Familiar (HF). Usando o registo da FH Studies Collaboration (FHSC), foram incluídos adultos e crianças com diagnóstico clínico e/ou genético de HF heterozigótica (HeFH), classificando-os em categorias com base no Índice de massa corporal. Investigou-se a presença de doença cardiovascular prematura, doença arterial periférica e AVC, bem como os fatores de risco cardiovascular comumente conhecidos, incluindo análise do perfil lipídico de todos os doentes incluídos. Ao analisarem as características desta população, mais especificamente adultos com HeFH e obesidade, os autores observaram que, no caso dos adultos obesos, o diagnóstico de HF foi realizado, em média, 9 anos mais tarde do que nos adultos com IMC entre 18,5–25 kg/m<sup>2</sup> (49 vs. 40 anos); este padrão não se verificou nos doentes com idade inferior a 18 anos. Os resultados evidenciam uma realidade cada vez mais preocupante, com elevada prevalência de excesso de peso e obesidade mesmo entre os mais jovens, sendo este um fator de risco independente de doença cardiovascular aterosclerótica em doentes com HeFH. Os autores destacam por isso a importância de um diagnóstico atempado, mas sobretudo o valor da manutenção de um estilo de vida saudável, aliado às terapêuticas farmacológicas, com grande impacto na saúde cardiovascular destes doentes.



## **Air pollution and atherosclerosis**

Seneviratne, Anusha N. et al. *Atherosclerosis*, Volume 406, 119240. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119240

### **Abstract**

Air pollution is associated with considerable cardiovascular mortality and morbidity. The vascular disease atherosclerosis underlies many cardiovascular conditions, with atherosclerotic plaque rupture being a trigger for stroke and myocardial infarction. The acute and chronic effects of air pollution have the potential to exacerbate many different facets of atherosclerosis. This review provides an overview of how air pollution promotes the development of atherosclerosis. The review summarises the epidemiological evidence between exposure to air pollution and morphological measures of atherosclerosis such as carotid intimal media thickness, coronary artery calcification and aortic artery calcification, before summarising the biological mechanisms by which air pollution promotes atherosclerosis at the different stages of disease progression. We offer our perspective of the weight of evidence between air pollution to atherosclerosis and make recommendations for future research to advance this field. Given the ubiquity of air pollution exposure, we stress the need for urgency in efforts to tackle air pollution and emphasise the potential health gains from minimising the effects of air pollutants on this common and often fatal cardiovascular pathology.

### **Comentário**

A mortalidade associada à doença cardiovascular continua a aumentar a nível global. A aterosclerose é caracterizada pela acumulação de lípidos nas paredes vasculares, sendo conhecidos vários fatores de risco. Neste artigo, os autores abordam um fator menos frequentemente discutido, mas que tem ganho crescente evidência científica nas últimas duas décadas: a poluição atmosférica. Diversos estudos epidemiológicos já demonstraram a associação entre a poluição atmosférica e a aterosclerose, contribuindo para a morbimortalidade associada a patologia cardiovascular. Os autores sugerem ainda orientações de investigação futura, nomeadamente um maior desenvolvimento de estudos geográficos mais robustos, o esclarecimento dos mecanismos subjacentes ao efeito pró-aterosclerótico da poluição atmosférica e a identificação dos poluentes com maior contribuição neste processo. Por fim, esta análise reforça a importância de reduzir as emissões de poluentes, a par de outras medidas, com o objetivo comum de melhorar a saúde cardiovascular da população.

## **Association of Lipoprotein(a) with cardiovascular events among individuals with autoimmune conditions**

Alebna, Pamela L. et al. *Atherosclerosis*, Volume 406, 119244. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119244. Epub 2025 May 13.

### **Abstract**

**Background:** Autoimmune conditions are associated with systemic inflammation, which elevates the risk of major adverse cardiovascular events (MACE). Systemic inflammation can increase plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] levels by activating the interleukin-6 response element within the LPA gene promoter region. However, the association between elevated plasma Lp(a) and MACE risk in individuals with autoimmune conditions remains unclear. **Methods:** We analyzed data from 353,035 UK Biobank participants without cardiovascular disease, including 11,229 individuals with autoimmune conditions such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, and others. Cox proportional hazards regression models and Kaplan-Meier survival curves assessed the association between elevated Lp(a) ( $\geq 125$  nmol/L), autoimmune status, and time to MACE (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death). **Results:** Over a median follow-up of 14 years, 19,091 MACEs occurred. Autoimmune conditions (HR, 1.30; 95 % CI, 1.20–1.41;  $P < 0.001$ ) and elevated Lp(a) (HR, 1.24; 95 % CI, 1.18–1.30;  $P < 0.001$ ) were independently associated with increased MACE risk. The interaction between autoimmune conditions and elevated Lp(a) was not significant ( $p = 0.40$ ). Compared to participants with neither risk factor, those with both autoimmune conditions and elevated Lp(a) had the highest MACE risk (HR, 1.77; 95 % CI, 1.46–2.15;  $P < 0.001$ ). Elevated MACE risk was also observed in individuals with only elevated Lp(a) (HR, 1.23; 95 % CI, 1.17–1.29;  $P < 0.001$ ) or only autoimmune conditions (HR, 1.28; 95 % CI, 1.18–1.40;  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Autoimmune disease status and elevated Lp(a) level have an independent and additive joint association with MACE risk. This may have implications for Lp(a) lowering therapy use in high-risk primary prevention populations.

### **Comentário**

A lipoproteína(a) (Lp(a)) constitui um dos biomarcadores lipídicos relacionados geneticamente associados ao risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Através de diversos mecanismos, as suas propriedades aterogênicas já comprovadas fazem com que esta molécula seja reconhecida em recomendações internacionais. A população com doença autoimune apresenta,

por si só, morbimortalidade cardiovascular superior à população geral, devido a fatores como disfunção do mecanismo de regulação inflamatória, disfunção endotelial e aumento de stress oxidativo. Este artigo aborda não apenas o ambiente inflamatório como possível potenciador do efeito pró-inflamatório da Lp(a) e, consequentemente, de doença cardiovascular, mas também o papel das terapêuticas utilizadas na patologia autoimune, como os corticoesteroides, na contribuição no risco de hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e resistência à insulina. No entanto, os resultados desta análise demonstraram que tanto a patologia autoimune como a Lp(a) elevada constituem fatores de risco independentes na doença cardiovascular. Os autores reforçam a necessidade de mais estudos nesta área, nomeadamente na identificação de doentes com patologia autoimune e Lp(a) elevada, o que poderá orientar novas medidas de prevenção. Este artigo realça também a necessidade de dosear a Lp(a) bem como de intensificar a investigação de fármacos com ação direta na Lp(a) como prevenção primária neste grupo de doentes.

## **Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk**

Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, Navar AM, Nissen SE, Harada-Shiba M, Curcio DL, Neild A, Kling D, Hsieh A, Butters J, Ference BA, Laufs U, Banach M, Mehran R, Catapano AL, Huo Y, Szarek M, Balinskaite V, Davidson MH. Published May 7, 2025. *N Engl J Med* 2025;393:51-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2415820

### **Abstract**

**Background:** Obicetrapib is a highly selective cholesteryl ester transfer protein inhibitor that reduces low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. The efficacy and safety of obicetrapib have not been fully characterized among patients at high risk for cardiovascular events. **Methods:** We conducted a multinational, randomized, placebo-controlled trial involving patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or a history of atherosclerotic cardiovascular disease who were receiving maximum tolerated doses of lipid-lowering therapy. Patients with an LDL cholesterol level of 100 mg per deciliter or higher or a non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level of 130 mg per deciliter or higher, as well as those with an LDL cholesterol level of 55 to 100 mg per deciliter or a non-HDL cholesterol level of 85 to 130 mg per deciliter and at least one additional cardiovascular risk factor, were eligible for inclusion. The patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either 10 mg of obicetrapib once daily or matching placebo for 365 days. The primary end point was the percent change in the LDL cholesterol level from baseline to day 84. **Results:** A total of 2530 patients underwent randomization; 1686 patients were assigned to receive obicetrapib and 844 to receive placebo. The mean age of the patients was 65 years, 34% were women, and the mean baseline LDL cholesterol level was 98 mg per deciliter. The least-squares mean percent change from baseline to day 84 in the LDL cholesterol level was -29.9% (95% confidence interval [CI], -32.1 to -27.8) in the obicetrapib group, as compared with 2.7% (95% CI, -0.4 to 5.8) in the placebo group, for a between-group difference of -32.6 percentage points (95% CI, -35.8 to -29.5;  $P<0.001$ ). The incidence of adverse events appeared to be similar in the two groups. **Conclusions:** Among patients with atherosclerotic cardiovascular disease or heterozygous familial hypercholesterolemia who were receiving maximum tolerated doses of lipid-lowering therapy and were at high risk for cardiovascular events, obicetrapib reduced LDL cholesterol levels by 29.9%.

## Comentário

Apesar da adesão à terapêutica hipolipemiante máxima otimizada, muitos doentes com elevado risco cardiovascular não atingem os valores alvo de colesterol LDL (c-LDL). Torna-se, por isso, necessário o estudo de novas opções terapêuticas. Este artigo explora o Obicetrapib como adjuvante das terapêuticas já conhecidas, nomeadamente em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e história prévia de doença cardiovascular aterosclerótica, não só na diminuição do c-LDL como também no aumento de c-HDL. O estudo BROADWAY (The Randomized Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies) procurou avaliar o efeito deste fármaco no perfil lipídico, bem como caracterizar a sua eficácia e segurança em doentes com risco cardiovascular elevado. Do ponto de vista de segurança, foram monitorizados eventos adversos e parâmetros laboratoriais, observando-se um menor número de doentes com alterações das enzimas musculares, enzimas hepáticas e com diagnóstico inaugural de diabetes entre os que estavam sob Obicetrapib. Relativamente aos eventos cardiovasculares, também uma percentagem menor foi observada nos doentes sob esta terapêutica comparativamente com placebo (4.2% versus 5.2%). De destacar que a eficácia e segurança da utilização de Obicetrapib foram avaliadas num período de 365 dias, sendo uma importante limitação desta análise. Não obstante, este artigo relembra a premência de mais estudos nesta área, com objetivo final na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares na população de risco e estudar a segurança dos inibidores da CETP.

## **Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women**

Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, Rifai N, Lee IM, Buring JE. *N Engl J Med.* 2024 Dec 5;391(22):2087-2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39216091; PMCID: PMC11711015.

### **Abstract**

**Background:** High-sensitivity C-reactive protein (CRP), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and lipoprotein(a) levels contribute to 5-year and 10-year predictions of cardiovascular risk and represent distinct pathways for pharmacologic intervention. More information about the usefulness of these biomarkers for predicting cardiovascular risk over longer periods of time in women is needed because early-life intervention represents an important risk-reduction method. **Methods:** We measured high-sensitivity CRP, LDL cholesterol, and lipoprotein(a) levels at baseline in 27,939 initially healthy U.S. women who were subsequently followed for 30 years. The primary end point was a first major adverse cardiovascular event, which was a composite of myocardial infarction, coronary revascularization, stroke, or death from cardiovascular causes. We calculated the adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals across quintiles of each biomarker, along with 30-year cumulative incidence curves adjusted for age and competing risks. **Results:** The mean age of the participants at baseline was 54.7 years. During the 30-year follow-up, 3662 first major cardiovascular events occurred. Quintiles of increasing baseline levels of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol, and lipoprotein(a) all predicted 30-year risks. Covariable-adjusted hazard ratios for the primary end point in a comparison of the top with the bottom quintile were 1.70 (95% confidence interval [CI], 1.52 to 1.90) for high-sensitivity CRP, 1.36 (95% CI, 1.23 to 1.52) for LDL cholesterol, and 1.33 (95% CI, 1.21 to 1.47) for lipoprotein(a). Findings for coronary heart disease and stroke appeared to be consistent with those for the primary end point. Each biomarker showed independent contributions to overall risk. The greatest spread for risk was obtained in models that incorporated all three biomarkers. **Conclusions:** A single combined measure of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol, and lipoprotein(a) levels among initially healthy U.S. women was predictive of incident cardiovascular events during a 30-year period. These data support efforts to extend strategies for the primary prevention of atherosclerotic events beyond traditional 10-year estimates of risk.



## Comentário

Na última década, vários biomarcadores foram instrumentalizados na área da prevenção da doença cardiovascular. O colesterol LDL (c-LDL), já amplamente explorado como alvo terapêutico, foi acompanhado por outros biomarcadores, nomeadamente a lipoproteína (a) - uma fração lipídica geneticamente determinada - e a proteína C-reativa (PCR), relacionada com a inflamação vascular. Esta análise, com 30 anos de seguimento de 27939 mulheres, para além de analisar os parâmetros já referidos, realça uma importante percentagem de eventos cardiovasculares (a rondar os 7%), ampliando a perspetiva do risco cardiovascular para além dos habituais 10 anos. Mais uma vez foi demonstrado o papel inegável das medidas modificação de estilo de vida, sobretudo na redução da PCR e c-LDL. Relativamente à terapêutica farmacológica, a utilização de colchicina 0.5mg diária, já aprovada como prevenção primária em doentes de alto risco e prevenção secundária pela US FDA, demonstrou resultados positivos em estudos randomizados. Inibidores da interleucina-6, análogos de GLP-1 e inibidores de SGLT-2 tem também sido avaliados quanto ao seu papel na redução da PCR e das suas propriedades anti-inflamatórias. Assim, os autores defendem não só a investigação destes e de outros biomarcadores nesta área em expansão, como também a necessidade de alargar a avaliação do risco cardiovascular para além dos tradicionais 10 anos.



# Doenças do Fígado

Cristiana Batouxas, ULS Nordeste

Joana Almeida Calvão, ULS Trás-os-Montes e Alto Douro

## Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease

Autores: Giovanni Targher, Luca Valenti, Christopher D. Byrne. Referência: N Engl J Med 2025;393:683-98. DOI: 10.1056/NEJMra2412865

### Resumo

A doença hepática associada à disfunção metabólica (MASLD), anteriormente conhecida como NAFLD, constitui atualmente a forma mais prevalente de doença hepática crónica a nível mundial, afetando entre 25 e 38% da população adulta, com valores que ultrapassam os 60% em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Representa uma entidade multissistémica que ultrapassa os limites da hepatologia, estando fortemente associada a complicações cardiovasculares — principal causa de morte nestes doentes — a doença renal crónica, DM2 e diversas neoplasias extra-hepáticas. O espectro clínico inclui desde a esteatose simples até à esteato-hepatite (MASH), fibrose progressiva, cirrose e carcinoma hepatocelular.

A definição de MASLD baseia-se na presença de esteatose hepática associada a pelo menos um fator de risco cardiometabólico, após exclusão de consumo significativo de álcool e de outras causas secundárias de esteatose. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão incluem a resistência à insulina, a obesidade visceral, fatores dietéticos e ambientais, bem como determinantes genéticos e epigenéticos modulados pelo microbioma intestinal. A história natural mostra que cerca de 30% dos indivíduos com MASLD evoluem para MASH, em que a inflamação lipotóxica acelera a progressão da fibrose. A fibrose significativa ( $\geq F2$ ) constitui o principal preditor de mortalidade e complicações, sendo a sua regressão um marcador de melhor prognóstico.

O diagnóstico tem beneficiado de marcadores séricos e métodos de imagem não invasivos, como o índice FIB-4, o ELF test, a elastografia hepática transitória e a ressonância magnética multiparamétrica, que têm progressivamente substituído a biópsia hepática. As recomendações

internacionais defendem uma estratégia sequencial de estratificação de risco, iniciada nos Cuidados de Saúde Primários.

Doentes com FIB-4 baixo ( $<1,30$ ; ou  $<2,0$  se idade  $>65$  anos) são considerados de baixo risco e podem ser seguidos nos cuidados de saúde primários, com reavaliação periódica em 1 a 3 anos.

Um resultado de risco intermédio (FIB-4 entre  $1,30-2,67$ ) exige exames adicionais, como elastografia hepática transitória, ELF ou ressonância magnética, para melhor caracterização da fibrose.

Doentes em alto risco (FIB-4  $>2,67$ , elastografia hepática  $\geq 8,0$  kPa, MRE  $\geq 3,1$  kPa, ELF  $\geq 10,5$  ou biópsia com fibrose  $\geq F2$ ) devem ser referenciados para um hepatologista.

O tratamento baseia-se na modificação intensiva do estilo de vida e perda ponderal sustentada, considerada a intervenção mais eficaz: perdas de peso  $\geq 5\%$  reduzem a esteatose,  $\geq 7-10\%$  reduzem a inflamação e  $\geq 10\%$  podem induzir regressão da fibrose. Para além destas medidas, várias terapêuticas farmacológicas têm emergido. Em 2024, o resmetirom tornou-se o primeiro fármaco aprovado para MASH não cirrótico com fibrose moderada a avançada, mostrando eficácia tanto na resolução da inflamação como na melhoria da fibrose. Outros agentes promissores incluem os agonistas do GLP-1 (semaglutido), agonistas duplos ou triplos (GLP-1/GIP/glucagon, como tirzepatido e retatrutide), agonistas PPAR, análogos do FGF21 e inibidores da SGLT-2. Dada a natureza multissistémica da MASLD, perspetiva-se que no futuro a terapêutica farmacológica venha a assentar em combinações que atuem não só no fígado, mas também nos riscos metabólicos e cardiovasculares associados.

Em suma, a MASLD deve ser entendida como um dos maiores desafios da hepatologia e da medicina interna contemporâneas. O seu impacto vai muito além da doença hepática, exigindo estratégias de rastreio precoce, vigilância multidisciplinar e uma abordagem terapêutica alinhada com o perfil cardiometabólico global do doente.

#### Comentário Crítico

Este artigo publicado no NEJM representa uma referência incontornável na caracterização da MASLD, não apenas pela sua atualidade científica, mas também pela clareza na apresentação dos conceitos. O texto sublinha a mudança de paradigma em relação à antiga nomenclatura NAFLD, reforçando a centralidade da disfunção metabólica e da resistência insulínica como elementos centrais na fisiopatologia da doença. Entre os seus pontos fortes destacam-se a síntese detalhada da epidemiologia, a explicação da história natural e da fisiopatologia, a discussão dos métodos diagnósticos não invasivos e a revisão das terapêuticas emergentes, muitas delas com benefícios adicionais sobre comorbilidades cardiovasculares e renais. Esta

visão sistêmica contribui para alinhar a abordagem clínica com o perfil global do doente, e não apenas com a dimensão hepática. No entanto, o artigo apresenta limitações inerentes ao formato de revisão narrativa. A ausência de análises quantitativas comparativas (como meta-análises) restringe a força das conclusões sobre eficácia terapêutica. Adicionalmente, permanecem questões em aberto quanto à aplicabilidade universal da definição de MASLD em diferentes contextos étnicos e geográficos, bem como no que respeita à estratificação de risco de carcinoma hepatocelular. Outro ponto crítico é a falta de discussão sobre custo-efetividade, acessibilidade e adesão a terapêuticas inovadoras, aspetos fundamentais para a transposição de recomendações para programas de saúde pública. A heterogeneidade no acesso a métodos de diagnóstico avançado e a fármacos em desenvolvimento poderá condicionar a implementação prática em muitos sistemas de saúde. Em síntese, trata-se de um artigo sólido, didático e altamente relevante, que consolida a MASLD como um dos maiores desafios atuais da hepatologia e da medicina interna. Aponta para a necessidade de estratégias de rastreio precoce, controlo rigoroso dos fatores de risco cardiometabólicos e uma abordagem multidisciplinar. Até que novas terapias estejam amplamente disponíveis, as medidas de estilo de vida continuam a ser a base do tratamento. O futuro reserva, contudo, perspectivas otimistas com a chegada de novas opções terapêuticas que poderão transformar o panorama clínico.

## **Drivers of cardiovascular disease in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the threats of oxidative stress**

Autores: Erika T. Minetti, Naomi M. Hamburg and Reiko Matsui. Referência: Front. Cardiovasc. Med. 11:1469492. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1469492

### **Resumo**

Os autores começam por referir a mudança de terminologia no NAFLD-MASLD e salientam a importância do desenvolvimento de inflamação na MASH (esteatohepatite associada à disfunção metabólica) e evolução para fibrose, como fator de risco para cirrose e carcinoma hepatocelular, bem como fator de risco independente para doenças cardiovasculares — a mortalidade nestes doentes deve-se mais a eventos cardiovasculares do que a complicações hepáticas. O artigo foca-se ainda nos mecanismos, como o stress oxidativo e a resistência à insulina, que ligam MASLD à doença cardiovascular, mas sublinha que os antioxidantes simples não têm mostrado grande efeito em travar a progressão destas doenças. Este artigo faz uma revisão detalhada sobre como o stress oxidativo serve de ponte entre a MASLD e o aumento do risco cardiovascular, que resulta de um desequilíbrio entre a produção de radicais livres (espécies reativas de oxigénio) e a capacidade antioxidante do organismo, devido à acumulação de lípidos no fígado, promovendo lipotoxicidade, inflamação e disfunção mitocondrial. Como resultado, os hepatócitos libertam mais radicais livres, com dano hepático (inflamação e fibrose), bem como efeitos sistémicos. Por sua vez, os radicais livres e a inflamação crónica associada à MASLD contribuem para a disfunção endotelial (afeta a vasodilatação e promove a aterosclerose), oxidação de LDL, altamente aterogénica, ativação de células inflamatórias e libertação de citocinas pró-inflamatórias, alimentando ainda mais o ciclo de dano vascular e hepático. A resistência à insulina, agrava ainda mais o stress oxidativo, pela produção hepática de glicose e ácidos gordos livres, que por sua vez, alimentam o ciclo de lesão oxidativa e inflamatória, tanto no fígado como no sistema cardiovascular. Apesar do conceito científico e da base fisiopatológica, o artigo sublinha que os antioxidantes convencionais não têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos para travar a progressão da MASLD ou reduzir eventos cardiovasculares. O artigo termina sugerindo que, para prevenir complicações cardiovasculares em doentes com MASLD, é fundamental perceber melhor estes mecanismos moleculares e desenvolver terapias mais específicas, que vão para além do tradicional controlo dos fatores de risco.

## **Comentário**

Este artigo explica como o stresse oxidativo liga a MASLD ao risco cardiovascular, com base nos mecanismos celulares e vias metabólicas que estão na origem desta associação e o seu impacto na disfunção endotelial, inflamação e aterogénese. Os autores defendem que o controlo do stress oxidativo e da lipotoxicidade são fundamentais para reduzir o risco cardiovascular na MASLD.

## **Safety and efficacy of 24 weeks of pemvidutide in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized, controlled clinical trial**

Sarah K. Browne et al. JHEP Reports. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101483>

### **Resumo**

Ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, duplamente cego que avaliou a segurança e eficácia, em doentes com MASLD, durante 24 semanas, do pemvidutide – agonista do recetor GLP-1 e do glucagon. A monoterapia com agonistas do recetor GLP-1 demonstrou melhoria da inflamação na MASH, sem impacto na fibrose, possivelmente porque a redução do conteúdo de gordura hepática, um fator fundamental na MASH, é indireta e resulta sobretudo da perda de peso. Por outro lado, os efeitos diretos do glucagon no fígado incluem o estímulo da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos e a redução da lipogénese de novo. Os autores partem do pressuposto de que combinar a ativação dos recetores GLP-1 e glucagon (GCGR) na mesma molécula poderia alcançar níveis de redução da gordura hepática superiores aos obtidos apenas com a ativação do GLP-1. O duplo agonismo GLP-1R/GCGR pode também levar a maior perda de peso do que a monoterapia com GLP-1, já que o GLP-1 reduz a ingestão alimentar pelos seus efeitos anorexigénicos, enquanto o glucagon estimula o gasto energético, potencialmente mimetizando os efeitos da dieta e do exercício. Este ensaio avalia a segurança, tolerabilidade e eficácia do pemvidutide numa população com MASLD, medindo a redução do conteúdo de gordura hepática (LFC), a traves da realização de ressonância magnética com quantificação da fração de gordura baseada na densidade de prótons (MRI-PDFF) e marcadores associados de inflamação e fibrose após 24 semanas de tratamento. Após 24 semanas, verificou-se uma diminuição significativa do conteúdo de gordura no fígado, quando comparado com placebo e uma perda de peso relevante. O pemvidutide foi, de forma geral, bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), semelhantes ao que já se conhece dos agonistas GLP-1, mas a maioria dos efeitos foi ligeira a moderada. Os autores do estudo concluem que o pemvidutide, ao fim de 24 semanas, mostrou-se eficaz a reduzir gordura hepática e peso, com um perfil de segurança aceitável, sugerindo potencial para tratar MASLD, especialmente em doentes com obesidade ou síndrome metabólica.

### **Comentário**

Tendo em conta a carga global da MASLD/ MASH o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas assume especial relevância. Este ensaio é o primeiro RCT a demonstrar, reduções

significativas da gordura hepática às 24 semanas, fortalecendo os resultados verificados previamente, às 12 semanas com o mesmo fármaco. O perfil de segurança e tolerabilidade é encorajador. Apesar das suas limitações (duração, tamanho da amostra, utilização de MRI-PDFF, que só avalia a esteatose, mas não informa diretamente sobre inflamação, balonização ou fibrose), este estudo abre caminho para ensaios com *endpoints* histológicos e cardiovasculares.



## MetALD: Clinical aspects, pathophysiology and treatment

Jordi Gratacós-Ginès, Sílvia Ariño, Pau Sancho-Bru, Ramon Bataller, Elisa Pose. JHEP Reports, 2025, vol. 7, 101250. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101250>

### Resumo

Este artigo de revisão analisa de forma aprofundada a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica e álcool (MetALD), recentemente incorporada na nova nomenclatura das doenças hepáticas esteatóticas (SLD). Trata-se de uma entidade que resulta da combinação de pelo menos um fator de risco metabólico, como obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 ou dislipidemia, com um consumo moderado a elevado de álcool. O trabalho descreve como estas duas condições, previamente consideradas distintas (MASLD e ALD), partilham mecanismos fisiopatológicos comuns, incluindo alterações no metabolismo lipídico, disfunção mitocondrial, resposta imunitária exacerbada e ativação das células estreladas hepáticas, culminando em inflamação crónica, fibrose progressiva e, em alguns casos, carcinoma hepatocelular.

Os autores revêm estudos epidemiológicos recentes que apontam para uma prevalência variável de MetALD entre 1,7% e 17%, dependendo da população estudada e dos métodos de diagnóstico utilizados. Dados preliminares sugerem que o prognóstico destes doentes é intermédio, apresentando maior risco de fibrose, descompensação hepática e mortalidade do que os doentes com MASLD isolado, mas risco inferior ao observado em ALD. Além disso, alguns estudos apontam para risco cardiovascular acrescido neste grupo, embora os resultados ainda sejam contraditórios. O artigo discute igualmente a importância da deteção precoce, salientando o papel dos biomarcadores não invasivos como o FIB-4, elastografia hepática transitória e testes séricos compostos. Estratégias de rastreio dirigidas a populações de risco, como indivíduos com síndrome metabólica ou consumo de álcool superior ao limiar de baixo risco, são apontadas como mais custo-efetivas. Por outro lado, o diagnóstico diferencial entre MASLD, MetALD e ALD continua a ser um desafio, sobretudo devido à subnotificação do consumo de álcool.

Finalmente, os autores abordam potenciais opções terapêuticas. Intervenções no estilo de vida, como dieta, exercício físico e redução/abstinência alcoólica, permanecem fundamentais. Entre os fármacos em desenvolvimento, destacam-se agonistas do GLP-1, como semaglutido, e análogos do FGF21, que podem não só melhorar a esteatohepatite, mas também reduzir o consumo alcoólico. A cirurgia bariátrica surge como opção em casos de obesidade grave, embora deva ser ponderada com cautela em doentes com risco elevado de alcoolismo.

O artigo conclui que a integração de modelos multidisciplinares de cuidados e o desenvolvimento de novas terapias direcionadas são essenciais para o futuro do tratamento destes doentes.

## Comentário

Este artigo constitui uma referência fundamental para a compreensão da entidade MetALD, refletindo a evolução conceptual da hepatologia contemporânea. A introdução do termo é pertinente, uma vez que reconhece a sobreposição frequente entre fatores metabólicos e consumo alcoólico, sublinhando o seu impacto sinérgico na progressão da doença hepática. Esta abordagem evita a visão dicotómica entre MASLD e ALD, que durante décadas limitou a estratificação adequada dos doentes. Um ponto forte do artigo é a análise integrada de dados epidemiológicos, clínicos e experimentais, que confere consistência ao conceito de MetALD. O recurso a modelos animais e organoides humanos para explorar mecanismos de sinergismo entre álcool e disfunção metabólica é particularmente relevante e abre perspectivas para novas estratégias terapêuticas. Outro aspeto valioso é a discussão sobre biomarcadores, sublinhando a necessidade de métodos objetivos — como o **fosfatidiletanol (PEth)**, marcador específico e sensível do consumo crónico de álcool no sangue, e o **etilglucuronídeo (EtG)**, marcador urinário de consumo recente — para ultrapassar as limitações do autorrelato de ingestão alcoólica, frequentemente enviesado.

Contudo, o trabalho também evidencia limitações significativas na literatura atual. A heterogeneidade dos critérios diagnósticos, a escassez de estudos prospetivos e a ausência de consenso quanto aos limiares de consumo alcoólico para classificar MetALD fragilizam as conclusões.

Além disso, a maioria dos dados disponíveis deriva de coortes retrospectivas e populações selecionadas, limitando a generalização dos resultados. Outra lacuna importante é a insuficiente caracterização do risco cardiovascular neste grupo, um aspeto clínico altamente relevante. Do ponto de vista prático, o artigo reforça a mensagem de que mesmo consumos considerados 'moderados' de álcool não são inócuos em doentes com fatores de risco cardiometabólicos. Isto tem implicações diretas na orientação clínica e no aconselhamento aos doentes, devendo motivar uma postura mais preventiva e de intervenção precoce.

A perspetiva terapêutica é encorajadora, sobretudo pela possibilidade de reaproveitar fármacos desenvolvidos para MASLD que podem ter benefícios adicionais na modulação do consumo alcoólico. No entanto, são ainda necessários ensaios clínicos especificamente desenhados para

a população MetALD, de modo a validar estas hipóteses. Em suma, este artigo contribui de forma decisiva para o reconhecimento clínico e científico de MetALD, fornecendo um enquadramento sólido para investigação futura. No entanto, sublinha-se a urgência de estudos prospetivos, definições mais precisas e estratégias terapêuticas validadas, de forma a que esta nova entidade se traduza em benefícios concretos para os doentes na prática clínica.

## **Pravastatin reduces all-cause mortality in elderly individuals at risk of liver fibrosis: Post hoc analysis of the PROSPER trial**

Vivian de Jong, Willy Theel, Manuel Castro Cabezas, Diederick E. Grobbee, Wouter Jukema, Stella Trompet. *Journal of Hepatology*, 2025. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101337

### **Resumo**

Este estudo constitui uma análise *post-hoc* do ensaio PROSPER, um estudo randomizado, controlado por placebo, que incluiu 5 804 participantes com idades entre 70 e 82 anos e elevado risco cardiovascular. O objetivo foi investigar se a presença de fibrose hepática, estimada através do índice FIB-4, estava associada a maior risco de mortalidade por todas as causas, e se a utilização de pravastatina poderia modificar essa associação. O índice FIB-4 foi calculado a partir de parâmetros laboratoriais de rotina (idade, AST, ALT e contagem plaquetária), com pontos de corte adaptados à idade. Os participantes foram classificados em três grupos: baixo risco (<2,0), intermédio (2,0–2,66) e elevado (≥2,67).

Os resultados mostraram que, no grupo placebo, os participantes com FIB-4 elevado apresentaram risco significativamente superior de mortalidade por todas as causas quando comparados com aqueles com FIB-4 baixo (HR 1,54; IC95% 1,10–2,17). No entanto, essa associação deixou de ser estatisticamente significativa no grupo tratado com pravastatina (HR 1,01; IC95% 0,69–1,49), sugerindo que o fármaco neutralizou o excesso de risco. A interação entre tratamento e classe de risco FIB-4 foi estatisticamente significativa ( $p=0,049$ ). Curiosamente, as categorias de FIB-4 não se associaram de forma consistente a eventos cardiovasculares maiores (MACE), sugerindo que o efeito da pravastatina poderá ir além da redução clássica do risco aterosclerótico.

O estudo reforça a noção de que o FIB-4, apesar das suas limitações em populações idosas, constitui um marcador prognóstico sistémico relevante, capaz de identificar indivíduos com maior risco de mortalidade. A potencial modificação deste risco pela pravastatina levanta a hipótese de benefícios pleiotrópicos das estatinas, nomeadamente efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos hepáticos. Os autores defendem que a avaliação do FIB-4 pode ser uma ferramenta simples e de baixo custo para estratificação de risco em idosos, especialmente no contexto de prevenção cardiovascular.

## Comentário

Este estudo é de grande interesse porque se situa na confluência de duas áreas clínicas centrais: a geriatria cardiovascular e a hepatologia. O facto de um marcador tão simples como o FIB-4, baseado em exames laboratoriais de rotina, conseguir prever mortalidade em idosos reforça a importância de estratégias de estratificação acessíveis. O achado mais relevante é que a pravastatina parece neutralizar o excesso de risco associado a FIB-4 elevado, algo que sugere potenciais efeitos benéficos para além da redução lipídica, possivelmente relacionados com modulação da inflamação hepática e sistémica.

Entre os pontos fortes, destaca-se a utilização de um ensaio clínico robusto (PROSPER), com amostra numerosa e seguimento adequado, e a análise estatística cuidadosa que demonstra interação significativa entre fibrose e tratamento. Por outro lado, existem limitações relevantes: trata-se de uma análise *post-hoc*, não desenhada para testar esta hipótese; o FIB-4 tem limitações importantes em idosos, podendo sobrestimar fibrose devido à inclusão da idade na fórmula; não houve confirmação imagiológica ou histológica da fibrose; e a ausência de benefício claro em eventos cardiovasculares sugere que o mecanismo protetor poderá estar ligado a outros fatores, incluindo a biologia hepática.

Do ponto de vista prático, os resultados encorajam o uso de estatinas em idosos com risco de fibrose hepática, contrariando receios ainda frequentes sobre hepatotoxicidade nesta população. Adicionalmente, reforçam a utilidade de integrar ferramentas como o FIB-4 na avaliação global de risco em Medicina Interna, sobretudo em doentes com múltiplos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares. Como linhas futuras, seria importante realizar ensaios prospetivos especificamente concebidos para testar o impacto de estatinas em doentes com fibrose hepática subclínica, bem como explorar biomarcadores mais específicos que possam substituir ou complementar o FIB-4 na população idosa.

## The Cardiohepatic Axis in Cirrhosis

Saad A. Ali, Kyle Frick. JACC: Basic to Translational Science, 2025;10:101314. DOI: 10.1016/j.jacbts.2025.101314

### Resumo

Este artigo de revisão apresenta uma análise abrangente sobre o eixo cardio-hepático na cirrose, sublinhando a interação bidirecional entre a disfunção hepática e a disfunção cardíaca. Os autores descrevem a cardiomiopatia cirrótica como uma entidade distinta caracterizada por alterações estruturais e funcionais do coração que se manifestam em contexto de cirrose avançada. Os mecanismos fisiopatológicos centrais incluem a circulação hiperdinâmica (vasodilatação esplâncnica, ativação neuro-hormonal), a inflamação crônica e o stress oxidativo, que em conjunto conduzem a alterações contráteis e diastólicas.

A disfunção cardíaca na cirrose apresenta-se frequentemente de forma subclínica em repouso, mas torna-se evidente em situações de stress, como infeções, procedimentos invasivos ou transplante hepático. Os autores descrevem três áreas principais: (i) disfunção sistólica induzível, associada a alterações na sinalização  $\beta$ -adrenérgica, mediadores endocanabinóides e ácidos biliares; (ii) disfunção diastólica, associada a fibrose miocárdica, alterações na titina e remodelação da matriz extracelular; (iii) anomalias eletrofisiológicas, incluindo prolongamento do intervalo QT, presente em até 40% dos doentes cirróticos. Estas alterações estão associadas a pior prognóstico, nomeadamente mortalidade pós-transplante hepático e descompensações após TIPS.

O artigo enfatiza a relevância clínica da identificação precoce de disfunção cardíaca em doentes com cirrose, destacando que até 20% dos doentes submetidos a TIPS podem ser hospitalizados por insuficiência cardíaca no primeiro ano. Os métodos de diagnóstico incluem ecocardiografia com *strain*, ECG e avaliação do intervalo QT, biomarcadores como BNP/NT-proBNP, e provas de esforço. Embora não exista ainda um tratamento específico validado para a cardiomiopatia cirrótica, a gestão deve focar-se na otimização clínica e no reconhecimento precoce da disfunção antes de procedimentos de risco. O transplante hepático, em muitos casos, conduz a recuperação parcial ou completa da função cardíaca, evidenciando o impacto direto da doença hepática na função cardiovascular.



## Comentário

Este trabalho contribui significativamente para consolidar o conceito do eixo cardio-hepático, fornecendo uma síntese atualizada e útil para a prática clínica. O reconhecimento da cardiomiopatia cirrótica como entidade distinta é essencial para equipas multidisciplinares, particularmente em contexto de transplante hepático, onde a disfunção cardíaca pode ser determinante no prognóstico.

Entre os méritos, destacam-se a integração clara dos mecanismos fisiopatológicos (hemodinâmica, neuro-hormonal e imunometabólica) com as consequências clínicas, e a proposta prática de incluir rotinas de avaliação cardiovascular avançada no pré-transplante e no pré-TIPS. Este tipo de revisão é particularmente útil para internistas e hepatologistas, oferecendo um enquadramento conceptual que facilita a estratificação do risco e a referenciação precoce à cardiologia, se necessário.

Contudo, subsistem limitações importantes: a maioria da evidência é observacional, baseada em séries pequenas ou modelos animais; não existem critérios diagnósticos universalmente aceites para cardiomiopatia cirrótica, o que dificulta comparações entre estudos; e não há ensaios randomizados que validem intervenções terapêuticas específicas. Além disso, a heterogeneidade de definições (particularmente para disfunção diastólica) gera incerteza sobre a aplicabilidade universal dos achados.

Na prática, este artigo alerta para a necessidade de vigilância sistemática da função cardíaca em doentes com cirrose, sobretudo em fases de descompensação ou em contexto de planeamento de TIPS/transplante. Recomenda-se uma abordagem multidisciplinar precoce, com integração de biomarcadores e imagem avançada. Linhas futuras de investigação incluem a validação de *scores* específicos de risco cardio-hepático, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas dirigidas, e a padronização de *cut-offs* para QT prolongado ou *strain* ecocardiográfico como ferramentas de decisão clínica.



## **Cardiac and liver impairment on multiorgan MRI and risk of major adverse cardiovascular and liver events**

Edward Jackson, Andrea Dennis, Naim Alkhouri, Niharika Samala, Raj Vuppalandhi, Arun J. Sanyal, Mark Muthiah, Rajarshi Banerjee, Amitava Banerjee. *Nature Medicine*, 2025;31:2289–2296. DOI: 10.1038/s41591-025-03654-2

### **Resumo**

Este estudo prospectivo, baseado em dados do UK Biobank, avaliou 28 841 participantes (idade mediana de 64 anos, seguimento médio de 4,3 anos) submetidos a ressonância magnética (RM) cardíaca e hepática multiparamétrica. O objetivo central foi analisar como parâmetros de função e integridade cardíaca (fração de ejeção ventricular esquerda, LVEF) e hepática (cT1 corrigido ao ferro, marcador de fibro-inflamação; e PDFF, marcador de esteatose) se associam ao risco de eventos cardiovasculares (CV), hepáticos e mortalidade.

Os resultados mostraram que a redução da LVEF ( $\leq 50\%$ ) esteve fortemente associada a maior risco de eventos CV (HR 2,3; IC95% 1,9–2,7) e hospitalizações CV (HR 2,1; IC95% 1,8–2,4). De igual modo, valores elevados de cT1 ( $\geq 800$  ms) associaram-se a risco acrescido de hospitalizações CV (HR 1,3; IC95% 1,1–1,5), e cT1  $\geq 875$  ms relacionou-se fortemente com risco de eventos hepáticos (HR 9,2; IC95% 3,2–26) e hospitalizações hepáticas (HR 5,5; IC95% 3,2–9,3). Notavelmente, a combinação de disfunção cardíaca (LVEF baixa) e hepática (cT1 elevado) antecipou substancialmente o tempo até ocorrência de eventos CV (0,8 vs. 2,4 anos;  $p < 0,05$ ).

Na subcoorte de indivíduos com MASLD ( $\approx 6\,223$  participantes), observaram-se associações semelhantes, com o cT1 a predizer fortemente eventos hepáticos, embora a associação com eventos CV fosse menos consistente. Uma análise longitudinal em 2 325 participantes mostrou que aumentos progressivos de cT1 ao longo de 3 anos estavam associados a maior risco subsequente de hospitalizações e eventos CV.

Em síntese, o estudo demonstra que a avaliação multiparamétrica integrada por RM do coração e do fígado é uma ferramenta poderosa de estratificação de risco, permitindo identificar precocemente indivíduos em risco de eventos adversos maiores, tanto cardiovasculares como hepáticos.

## Comentário

Este estudo destaca-se pelo tamanho amostral muito expressivo e pela utilização de *endpoints* clínicos robustos, permitindo conclusões com grande relevância translacional. A principal mensagem prática é que a avaliação integrada de fígado e coração fornece informação prognóstica adicional face à avaliação isolada de cada órgão, o que é particularmente importante em doenças metabólicas como MASLD, em que a carga cardiovascular e hepática coexistem.

Entre os pontos fortes incluem-se: (i) a utilização de RM multiparamétrica, considerada *gold standard* para avaliação não invasiva de fibro-inflamação hepática (cT1) e função cardíaca; (ii) a consistência dos achados em diferentes análises (*cross-sectional*, longitudinal e em subcoortes específicas); (iii) o impacto clínico da combinação de disfunções cardíaca e hepática na antecipação de eventos.

Contudo, existem limitações relevantes. A população do UK Biobank não é representativa da população geral (viés de seleção), o que limita a generalização dos resultados. Além disso, os *cut-offs* de cT1 podem variar consoante a plataforma utilizada, faltando padronização internacional. Outro ponto é a ausência de dados detalhados sobre consumo de álcool e dieta, que poderiam ter relevância significativa nos desfechos observados. Finalmente, a interpretação causal deve ser feita com cautela, dado o desenho observacional.

Do ponto de vista prático, este estudo abre a porta para a utilização da RM multiparamétrica como ferramenta integrada de estratificação de risco em contextos de Medicina Interna e Hepatologia, em particular em doentes com MASLD. No entanto, a sua implementação enfrenta barreiras de custo e acessibilidade, que só poderão ser ultrapassadas após demonstração de custo-efetividade. Linhas futuras incluem ensaios prospetivos de intervenção baseados em imagem multiorgânica e a validação de algoritmos que combinem biomarcadores séricos com parâmetros de RM para uma abordagem mais custo-eficaz.

# Diabetes Mellitus

Isabel Lavadinho, ULS Alto Alentejo

## Introdução

Em 2024, foram vários os estudos que se revelaram importantes no campo da diabetes mellitus e do risco cardiovascular.

Esta temática, de extrema importância, revela-se sempre muito frutífera em relação à produção de estudos bem desenhados e com implicações relevantes na nossa prática clínica diária. Existirão, portanto, múltiplas e variadas opções em termos de seleção de artigos relevantes. No entanto, pretendemos que a nossa escolha recaísse sobre artigos de diversa abrangência, tendo tentado que os mesmos visassem diversas problemáticas na área da diabetes mellitus e o risco cardiovascular.

Desta forma, incluímos na nossa seleção artigos que incidem desde a área da diabetes gestacional e a sua relação com o risco cardiovascular, passando por artigos focados em objetivos terapêuticos e gestão de comorbilidades associadas (tais como hipertensão arterial, doença renal crónica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada) e terapêuticas combinadas, que podem trazer potenciais benefícios cardiovasculares aos nossos doentes, de forma segura.

Um dos nossos mais sinceros objetivos é que os artigos apresentados possam ser o ponto de lançamento para outros estudos que tragam novas evidências ou reforcem as já existentes, potenciando a investigação clínica numa área que consideramos de capital relevância.

Esperamos que a nossa escolha seja do vosso agrado e especialmente que resulte num impacto positivo na forma como gestionamos os nossos doentes, embora tenhamos consciência de que ainda falta um longo caminho a percorrer.

Boa e profícua leitura!

## Gestational diabetes and future cardiovascular diseases: associations by sex-specific genetic data

Zhang Y, Yu S, Chen Z, Liu H, Li H, Long X, *et al.* Eur Heart J 2024;45: 5156–67.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae706>

### Abstract

**Background and Aims:** Observational studies have highlighted that gestational diabetes mellitus is associated with a higher risk of cardiovascular diseases, but the causality remains unclear. Herein, the causality between genetic predisposition to gestational diabetes mellitus and the risk of cardiovascular diseases was investigated using sex-specific Mendelian randomization analysis. **Methods:** Linkage disequilibrium score regression analysis and two-sample Mendelian randomization analysis were applied to infer the genetic correlation and causality, respectively. Mediation analysis was conducted using a two-step Mendelian randomization approach. Sensitivity analyses were performed to differentiate causality from pleiotropy. The genome-wide association study summary statistics for gestational diabetes mellitus were obtained from FinnGen consortium, while for cardiovascular diseases were generated based on individual-level genetic data from the UK Biobank. **Results:** Linkage disequilibrium score regression analyses revealed that gestational diabetes mellitus had a significant genetic correlation with coronary artery disease and myocardial infarction after Benjamini–Hochberg correction in ever-pregnant women. In Mendelian randomization analyses, odds ratios (95% confidence interval) for coronary artery disease and myocardial infarction were 1.09 (1.01–1.17) and 1.12 (.96–1.31) per unit increase in the log-odds of genetic predisposition to gestational diabetes mellitus in ever-pregnant women, respectively. Further, Type 2 diabetes and hypertension were identified as mediators for the causality of genetic predisposition to gestational diabetes mellitus on coronary artery disease. In sensitivity analyses, the direction of odds ratio for the association between instrumental variables with gestational diabetes mellitus-predominant effects and the risk of coronary artery disease was consistent with the primary results in ever-pregnant women, although not statistically significant. **Conclusions:** This study demonstrated a suggestive causal relationship between genetic predisposition to gestational diabetes mellitus and the risk of coronary artery disease, which was mainly mediated by Type 2 diabetes and hypertension. These findings highlight targeting modifiable cardiometabolic risk factors may reduce the risk of coronary artery disease in women with a history of gestational diabetes mellitus.

## Comentário

Ao longo do tempo tem sido considerada a hipótese de que a exposição intrauterina ao ambiente materno pode afetar a saúde cardiovascular a longo prazo. Vários estudos apontam concretamente, para o facto de que a diabetes gestacional pode estar relacionada com um maior risco cardiovascular, no entanto, o motivo pelo qual isto acontece permanece indeterminado. Neste estudo que apresentamos, a causalidade entre predisposição genética para diabetes gestacional e o risco de determinadas patologias cardiovasculares foi investigada. Foi utilizada uma análise de randomização mendeliana específica por sexo, para observar se existe uma relação causal entre a predisposição genética para diabetes gestacional e risco aumentado de doença arterial coronária. A randomização mendeliana trata-se de um método muito útil e utilizado especialmente quando tentamos estabelecer causalidade entre exposição (neste caso a diabetes gestacional) e um *outcome* determinado (neste estudo patologia cardiovascular, mais especificamente, doença arterial coronária), utilizando variações genéticas como variáveis instrumentais. Os dados de associação genómica completa do consórcio FinnGen, foram utilizados para encontrar variações genéticas específicas com forte associação com diabetes gestacional. Os dados de informações genéticas sobre doenças cardiovasculares foram retirados do UK Biobank e incluíam dados sobre homens, mulheres que estivessem estado grávidas alguma vez e mulheres que nunca tinham estado grávidas. Para avaliar a correlação genética entre estes dois grupos de dados foi utilizada a regressão do score de desequilíbrio de ligação, revelando uma ligação significativa entre predisposição genética para diabetes gestacional e risco de doença arterial coronária. Quer a diabetes mellitus tipo 2 quer a hipertensão arterial, foram identificadas como mediadores nesta relação causal. Para avaliar essa mediação foi utilizada uma abordagem de randomização mendeliana em dois passos, ou seja, foi avaliado primeiramente o efeito da predisposição genética sobre diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial, e posteriormente o efeito de ambas sobre o risco de doença arterial coronária, sendo assim avaliado o efeito indireto sobre a relação causal entre predisposição para diabetes gestacional e risco de doença coronária arterial. Desta forma, através da utilização de randomização mendeliana, demonstrou-se que a predisposição genética de diabetes gestacional tem um efeito causal no futuro risco cardiovascular. Para nós, a importância deste estudo reside no facto de que, em mulheres com história de diabetes gestacional, a adoção de estratégias preventivas precoces, focadas em fatores de risco cardiovascular modificáveis, tais como alterações do estilo de vida com impacto em patologias tais como a diabetes mellitus tipo 2 e a hipertensão arterial, pode reduzir o risco de doença arterial coronária, num futuro a longo prazo. Para além disso, sendo identificadas a diabetes mellitus tipo 2 e a hipertensão arterial como

mediadores nesta relação de causalidade, os mecanismos causais do facto da diabetes gestacional poder incrementar o risco cardiovascular começam a ficar mais claros e mais explicáveis. Este estudo reveste-se de grande importância, pois pode eventualmente, conduzir a outros estudos de investigação que venham a esclarecer totalmente o mecanismo ou mecanismos pelos quais existe um incremento de risco cardiovascular relacionado com a diabetes gestacional.



## **Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes**

Yufang Bi, M.D., Ph.D., Mian Li, M.D., Ph.D., Yan Liu, M.D., Tingzhi Li, M.D., Jieli Lu, M.D., Ph.D., Duan, M.D., Fengmei Xu, M.D., Qijuan Dong, M.D., Ailiang Wang, M.D., Tiange Wang, M.D., Ph.D., Ruizhi Zheng, Ph.D., Yuhong Chen, M.D., Ph.D., Min Xu, M.D., Ph.D. Xiaohu Wang, M.D., Xinhuan Zhang, M.D., Yanbo Niu, M.D., Zhiqiang Kang, M.D., Chunru Lu, M.D., Jing Wang, M.D., Xinwen Qiu, M.D., An Wang, M.D., Shujing Wu, M.D., Ph.D., Jingya Niu, Ph.D., Jingya Wang, M.P.H., Zhiyun Zhao, M.D., Ph.D., Huanfeng Pan, M.D., Xiaohua Yang, M.D., Xiaohong Niu, M.D., Shuguang Pang, M.D., Xiaoliang Zhang, M.D., Yuancheng Dai, M.D., Qin Wan, M.D., Shihong Chen, M.D., Qidong Zheng, M.D., Shaoping Dai, M.D., Juan Deng, M.Sc., Leshan Liu, M.Sc., Guixia Wang, M.D., Huiqi Zhu, M.D., Weidong Tang, M.D., Haixia Liu, M.D., Zhenfang Guo, M.D., Guang Ning, M.D., Ph.D., Jiang He, M.D., Ph.D., Yu Xu, M.D., Ph.D., and Weiqing Wang, M.D., Ph.D., for the BPROAD Research Group. *N Engl J Med* 2025;392:1155–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412006>

### **Abstract**

**Background:** Effective targets for systolic blood-pressure control in patients with type 2 diabetes are unclear.

**Methods:** We enrolled patients 50 years of age or older with type 2 diabetes, elevated systolic blood pressure, and an increased risk of cardiovascular disease at 145 clinical sites across China. Patients were randomly assigned to receive intensive treatment that targeted a systolic blood pressure of less than 120 mm Hg or standard treatment that targeted a systolic blood pressure of less than 140 mm Hg for up to 5 years. The primary outcome was a composite of nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, treatment or hospitalization for heart failure, or death from cardiovascular causes. Multiple imputation was used for missing outcome data, with an assumption that the data were missing at random.

**Results:** Of 12,821 patients (6414 patients in the intensive-treatment group and 6407 in the standard-treatment group) enrolled from February 2019 through December 2021, 5803 (45.3%) were women; the mean ( $\pm$ SD) age of the patients was 63.8 $\pm$ 7.5 years. At 1 year of follow-up, the mean systolic blood pressure was 121.6 mm Hg (median, 118.3 mm Hg) in the intensive-treatment group and 133.2 mm Hg (median, 135.0 mm Hg) in the standard-treatment group. During a median follow-up of 4.2 years, primary-outcome events occurred in 393 patients (1.65 events per 100 person-years) in the intensive-treatment group and 492 patients (2.09 events per 100 person-years) in the standard-treatment group (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval,



0.69 to 0.90;  $P < 0.001$ ). The incidence of serious adverse events was similar in the treatment groups. However, symptomatic hypotension and hyperkalemia occurred more frequently in the intensive-treatment group than in the standard-treatment group.

Conclusions: Among patients with type 2 diabetes, the incidence of major cardiovascular events was significantly lower with intensive treatment targeting a systolic blood pressure of less than 120 mm Hg than with standard treatment targeting a systolic blood pressure of less than 140 mm Hg.

## **Comentário**

A hipertensão arterial está direta e linearmente relacionada com o risco cardio e cerebrovascular. Os objetivos terapêuticos têm ido variando ao longo da história evolutiva das guidelines, à medida que têm surgido novas evidências clínicas. No entanto, os valores tensionais propostos pelas várias sociedades, especialmente para grupos populacionais de maior complexidade (tais como doentes com diabetes mellitus, doença renal crónica, doença arterial periférica e idosos), não têm sido consensuais, dada a escassez de dados científicos contundentes, potenciando confusão e dificultando a sua aplicação pragmática. Percebeu-se que na subpopulação de doentes diabéticos, a máxima de “the lower, the better”, não era aplicável. E, devido a estudos como ACCORD, IDNT, ACCOMPLISH, ONTARGET, nos quais se sugeria que a redução intensiva de tensão arterial (TA), na população diabética (especialmente aqueles com maior tempo de evolução de diabetes) poderia ter um efeito deletério, incrementando o risco cardiovascular, gerando o conhecido conceito de curva em J ou em U, em termos de mortalidade cardiovascular. As orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2024 preconizam uma faixa alvo de pressão arterial sistólica de 120-129 mmHg, como uma recomendação de classe I para a maioria dos pacientes. Para doentes com diabetes mellitus, doença renal crónica e valores elevados de albuminúria, o recomendado pelas guidelines da ESC de 2024, é manter a pressão arterial sistólica em valores de 130 mmHg e < 130 mmHg, se tolerado. Esta recomendação contrasta com objetivos terapêuticos anteriores mais flexíveis (140/90 mmHg e <130/80 mmHg, se tolerado). Esta recomendação baseia-se em diversos ensaios clínicos, como por exemplo o ensaio SPRINT, que demonstrou uma diminuição significativa dos eventos cardiovasculares, numa população de alto risco, através do tratamento intensivo da TA. No entanto, estes ensaios clínicos, incluindo o SPRINT, excluíram doentes com diabetes mellitus.

O estudo BPROAD considerou esta questão e esta mudança de paradigma em termos de objetivos terapêutica da TA, na população diabética. Para tal, avaliou o efeito do controlo

intensivo da TA, em doentes com diabetes mellitus, tendo objetivado uma redução significativa de 21% do risco relativo no *endpoint* primário que era a primeira ocorrência de acidente vascular não fatal, infarto do miocárdio não fatal, insuficiência cardíaca tratada ou hospitalizada ou morte cardiovascular. Foram randomizados 12.821 doentes com diabetes mellitus tipo 2, HTA e risco cardiovascular aumentado, para um grupo de tratamento intensivo com um objetivo de TA de pressão arterial sistólica (PAS) < 120 mmHg em comparação com o tratamento padrão com PAS < 140 mm/Hg. O *follow up* médio foi de 4,2 anos, sendo a incidência de efeitos adversos graves, semelhante nos 2 grupos de tratamento, embora a hipotensão sintomática e a hipercalemia tenham sido mais frequentes no grupo de tratamento intensivo. Em conclusão, o estudo BPROAD revelou que em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e risco cardiovascular elevado, o tratamento anti-hipertensivo intensivo com o objetivo de uma PAS < 120 mmHg resultou numa menor incidência de eventos cardiovasculares major em comparação com o tratamento padrão que visava uma pressão arterial sistólica < 140 mmHg.

Este resultado é de capital importância, reforçando as recomendações emanadas pelas guidelines de 2024 da ESC. Reforça ainda, que objetivos terapêuticos mais laxos na população diabética podem efetivamente não ser representativos de maiores ganhos em termos de proteção cardiovascular, embora nos possam fazer sentir mais seguros clinicamente e que muito provavelmente, tenhamos que ser mais rigorosos no controlo da TA dos doentes diabéticos, sem o receio de que objetivos mais ambiciosos sejam prejudiciais para os nossos doentes. Segundo o nosso ponto de vista, isso seria uma mudança de paradigma no tratamento da HTA em doentes diabéticos.

Consideramos, no entanto, que são necessários mais estudos como o BPROAD, que reforcem este resultado para que possamos tratar mais eficazmente os nossos doentes, com benefício e redução de risco cardiovascular e mortalidade, de forma absolutamente segura, visando alcançar um prolongamento vital com qualidade.

# **Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials**

Ellen M Apperloo<sup>1</sup>, Brendon L Neuen<sup>2</sup>, Robert A Fletcher<sup>3</sup>, Niels Jongs<sup>1</sup>, Stefan D Anker<sup>4</sup>, Deepak L Bhatt<sup>5</sup>, Javed Butler<sup>6</sup>, David Z I Cherney<sup>7</sup>, William G Herrington<sup>8</sup>, Silvio E Inzucchi<sup>9</sup>, Meg J Jardine<sup>10</sup>, Chih-Chin Liu<sup>11</sup>, Kenneth W Mahaffey<sup>12</sup>, Darren K McGuire<sup>13</sup>, John J V McMurray<sup>14</sup>, Bruce Neal<sup>15</sup>, Milton Packer<sup>16</sup>, Vlado Perkovic<sup>3</sup>, Marc S Sabatine<sup>17</sup>, Scott D Solomon<sup>18</sup>, Natalie Staplin<sup>8</sup>, Michael Szarek<sup>19</sup>, Muthiah Vaduganathan<sup>18</sup>, Christoph Wanner<sup>20</sup>, David C Wheeler<sup>21</sup>, Stephen D Wiviott<sup>17</sup>, Faiez Zannad<sup>22</sup>, Hiddo J L Heerspink<sup>23</sup>. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:545–57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00155-4)

## **Abstract**

**Background:** SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists both improve cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. We sought to evaluate whether the benefits of SGLT2 inhibitors are consistent in patients receiving and not receiving GLP-1 receptor agonists. **Methods:** We conducted a collaborative meta-analysis of trials included in the SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium, restricted to participants with diabetes. Treatment effects from individual trials were obtained from Cox regression models and pooled using inverse variance weighted meta-analysis. The two main cardiovascular outcomes assessed included major adverse cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death), and hospitalisation for heart failure or cardiovascular death. The main kidney outcomes assessed were chronic kidney disease progression ( $\geq 40\%$  decline in estimated glomerular filtration rate [eGFR], kidney failure [eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, chronic dialysis, or kidney transplantation], or death due to kidney failure), and the rate of change in eGFR over time. Safety outcomes were also assessed. **Findings:** Across 12 randomised, double-blind, placebo-controlled trials, 3065 (4.2%) of 73 238 participants with diabetes were using GLP-1 receptor agonists at baseline. SGLT2 inhibitors reduced the risk of major adverse cardiovascular events in participants both receiving and not receiving GLP-1 receptor agonists (hazard ratio [HR] 0.81, 95% CI 0.63-1.03 vs 0.90, 0.86-0.94; p-heterogeneity=0.31). Effects on hospitalisation for heart failure or cardiovascular death (0.76, 0.57-1.01 vs 0.78, 0.74-0.82; p-heterogeneity=0.90) and chronic kidney disease progression (0.65, 0.46-0.94 vs 0.67, 0.62-0.72; p-heterogeneity=0.81) were also consistent regardless of GLP-1 receptor agonist use, as was the effect on the chronic rate of change in eGFR over time (heterogeneity=0.92). Fewer serious adverse events occurred with SGLT2 inhibitors compared with placebo, irrespective of GLP-1

receptor agonist use (relative risk 0.87, 95% CI 0.79-0.96 vs 0.91, 0.89-0.93; p-heterogeneity=0.41). Interpretation: The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes are consistent regardless of the background use of GLP-1 receptor agonists. These findings suggest independent effects of these evidence-based therapies and support clinical practice guidelines recommending the use of these agents in combination to improve cardiovascular and kidney metabolic outcomes.

## Comentário

Quer os ISGLT2 quer os AGLP1 têm demonstrado claros benefícios cardio-reno-vasculares. No entanto, persiste a dúvida se ambos combinados terão o mesmo tipo de vantagens, se se potenciam ou se pelo contrário não acrescentarão qualquer benefício, incrementando os efeitos adversos de ambos. Apesar da escassez de evidência, as guidelines da ESC de 2023 sobre a gestão de patologias cardiovasculares em doentes diabéticos (2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes), atribui uma recomendação classe IA para o tratamento combinado com ISGLT2 e AGLP1, em doentes com DM tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica. A American Diabetes Association (ADA), nas suas recomendações é muito mais prudente, sugerindo que a associação de ISGLT2 e AGLP1, se pode considerar para uma proteção cardio-renal adicional.

Em 2024 foram realizadas 2 meta-análises sobre o assunto. Uma delas, publicada na revista *Circulation* (Cardiovascular, kidney, and safety outcomes with GLP-1 receptor agonists alone and in combination with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2024;150:1781–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071689>), englobou apenas 3 estudos (AMPLITUDE-O, HARMONY OUTCOMES e FLOW). Nestes 3 estudos, em média 10,2% dos doentes estavam já medicados com ISGLT2. Objetivou-se uma redução de 21% de eventos adversos major cardiovasculares no grupo de doentes que foram medicados com AGLP1, quer estivessem medicados com ISGLT2 ou não. O mesmo foi observado para os *outcomes* de hospitalização por insuficiência cardíaca e composto renal. Importa realçar que não foi observada diferença entre os grupos (com ISGLT2 inicialmente ou sem ISGLT2), em relação aos efeitos secundários adversos e à hipoglicemia grave.

A meta-análise que avaliamos neste ponto reforça os resultados comentados anteriormente, embora o que se avaliou neste estudo tenha sido se os benefícios dos ISGLT2 são consistentes em doentes medicados com AGLP1 ou não. Esta meta-análise incluiu 12 ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados por placebos. O total de doente englobados nos

12 ensaios clínicos foi de 73 238. O que se verificou nesta meta-análise foi que os ISGLT2 reduziram o risco de eventos cardiovasculares adversos major (composto MACE), independentemente de os doentes estarem ou não medicados com AGLP1. Foram observados resultados similares na hospitalização por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e progressão de doença renal crónica. Objetivaram-se menos efeitos secundários adversos com ISGLT2 que com placebo, independentemente do uso de AGLP1 ou não.

Os resultados apresentados por ambas meta-análises indicam que, muito provavelmente, a associação de ISGLT2 e AGLP1 tenha um efeito independente e aditivo em termos de risco cardiovascular, proteção renal e segurança, em doentes com DM tipo 2. As diretrizes que sugerem que devemos utilizar a associação de ISGLT2 e AGLP1 em doentes com DM tipo 2 e elevado risco cardiovascular, não estão, sob o nosso ponto de vista, longe do que será a nossa prática clínica comum num futuro muito próximo. Estas duas meta-análises apresentam dados de que a combinação de ISGLT2 e AGLP1 pode ser benéfica, é claramente independente e segura, dando-nos mais informação acerca da utilização aditiva destes dois grupos de fármacos que tantos efeitos benéficos apresentam.



## Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial

Kenneth W. Mahaffey<sup>1\*</sup>, Katherine R. Tuttle<sup>2,3</sup>, Mustafa Arici<sup>4</sup>, Florian M.M. Baeres<sup>5</sup>, George Bakris<sup>†</sup>, David M. Charytan<sup>6</sup>, David Z.I. Cherney<sup>7</sup>, Gil Chernin<sup>8</sup>, Ricardo Correa-Rotter<sup>9</sup>, Janusz Gumprecht<sup>10</sup>, Thomas Idorn<sup>5</sup>, Giuseppe Pugliese<sup>11</sup>, Ida Kirstine Bull Rasmussen<sup>5</sup>, Søren Rasmussen<sup>5</sup>, Peter Rossing<sup>12,13</sup>, Ekaterina Sokareva<sup>5</sup>, Johannes F.E. Mann<sup>14,15</sup>, Vlado Perkovic<sup>16</sup>, and Richard Pratley<sup>17</sup>; on behalf of the FLOW Trial Committees and Investigators. *Eur Heart J* 2025;46:1096–108. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae613>

### Abstract

**Background and Aims:** In the FLOW trial, semaglutide reduced the risks of kidney and cardiovascular (CV) outcomes and death in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD). These prespecified analyses assessed the effects of semaglutide on CV outcomes and death by CKD severity.

**Methods:** Participants were randomized to subcutaneous semaglutide 1 mg or placebo weekly. The main outcome was a composite of CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), or non-fatal stroke (CV death/MI/stroke) as well as death due to any cause by baseline CKD severity. CKD was categorized by estimated glomerular filtration rate < or ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, urine albumin-to-creatinine ratio < or ≥300 mg/g, or Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) risk classification.

**Results:** Three thousand, five hundred and thirty-three participants were randomized with a median follow-up of 3.4 years. Low/ moderate KDIGO risk was present in 242 (6.8%), while 878 (24.9%) had high and 2412 (68.3%) had very high KDIGO risk. Semaglutide reduced CV death/MI/stroke by 18% [hazard ratio (HR) 0.82 (95% confidence interval 0.68–0.98); *P* = .03], with consistency across estimated glomerular filtration rate categories, urine albumin-to-creatinine ratio levels, and KDIGO risk classification (all *P*-interaction > 0.13). Death due to any cause was reduced by 20% [HR 0.80 (0.67–0.95); *P* = .01], with consistency across estimated glomerular filtration rate categories and KDIGO risk class (*P*-interaction .21 and .23, respectively). The *P*-interaction treatment effect for death due to any cause by urine albumin-to-creatinine ratio was .01 [<300 mg/g HR 1.17 (0.83–1.65); ≥300 mg/g HR 0.70 (0.57–0.85)].

**Conclusions:** Semaglutide significantly reduced the risk of CV death/MI/stroke regardless of baseline CKD severity in participants with type 2 diabetes.

## Comentário

No ano passado, o estudo FLOW foi um dos grandes protagonistas, tendo sido interrompido precocemente por ter revelado 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, em doentes com DM tipo 2 e doença renal crónica (DRC). Objetivou-se ainda uma redução de 18% do risco de eventos CV major, uma redução de 29% do risco de morte por causas cardiovasculares e redução de 20% do risco de morte por qualquer causa. Uma das grandes dúvidas que persistia após o estudo FLOW, era se os benefícios cardiovasculares do semaglutido eram consistentes ao longo de todo o espectro da doença renal crónica (DRC). A análise pré-especificada que aqui apresentamos vem responder a essa questão. Foi avaliada a eficácia do semaglutido vs placebo, tendo como *outcomes* primários, o composto MACE e morte por todas as causas, considerando a gravidade basal da doença renal crónica que os doentes apresentavam. A DRC foi categorizada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < ou  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a relação albumina/creatinina na urina < ou  $\geq 300$  mg/g ou a classificação de risco da Kidney Disease Global Outcome (KDIGO).

Desta forma, 3533 doentes tiveram um *follow-up* médio de 3,4 anos, tendo esta análise pré-especificada observado uma redução de 18% na morte pelo composto MACE, com consistência entre as categorias estimadas da taxa de filtração glomerular, níveis de relação albumina/creatinina na urina e classificação de risco KDIGO (todas as interações  $P > 0,13$ ). Objetivou-se igualmente uma redução de 20% na morte por todas as causas, também com consistência entre as categorias estimadas de DRC. Houve portanto, uma redução consistente na morte pelo composto MACE e na mortalidade por todas as causas, independentemente da forma como a DRC foi definida (no início do estudo foram definidos subgrupos por diferentes níveis de TFGe, níveis de albuminúria ou a classe de risco da KDIGO), não havendo evidências de heterogeneidade. Em termos práticos, esta análise pré-especificada do estudo FLOW demonstra que o semaglutido é eficaz e tem benefícios cardiovasculares em todos os níveis de gravidade da DRC, desde doença renal leve a grave, nos doentes com DM tipo 2, possibilitando assim a sua aplicação nesta população de doentes.



## Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials

Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. *Lancet* 2024;404:949–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01643-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01643-X)

### Abstract

**Background:** Heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (hereafter referred to as HFpEF) is the most common type of heart failure and is associated with a high risk of hospitalisation and death, especially in patients with overweight, obesity, or type 2 diabetes. In the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM trials, semaglutide improved heart failure-related symptoms and physical limitations in participants with HFpEF. Whether semaglutide also reduces clinical heart failure events in this group remains to be established.

**Methods:** We conducted a post-hoc pooled, participant-level analysis of four randomised, placebo-controlled trials (SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM) to examine the effects of once-weekly subcutaneous semaglutide (2·4 mg in SELECT, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM; 1·0 mg in FLOW) on heart failure events. The STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM trials enrolled participants with obesity-related HFpEF, the SELECT trial enrolled participants with atherosclerotic cardiovascular disease and overweight or obesity, and the FLOW trial enrolled participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Hence, for this analysis, we include all participants from the STEP-HFpEF trials and those with an investigator-reported history of HFpEF from SELECT and FLOW. The main outcomes for this analysis were the composite endpoint of time to cardiovascular death or first worsening heart failure event (defined as hospitalisation or urgent visit due to heart failure), time to first worsening heart failure event, and time to cardiovascular death. Efficacy and safety endpoints were analysed with the full analysis set (ie, all participants randomly assigned to treatment, according to the intention-to-treat principle). The SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM trials are registered at ClinicalTrials.gov, NCT03574597, NCT03819153, NCT04788511, and NCT04916470, respectively, and all are complete.

**Findings:** Across the four trials, 3743 (16·8%) of 22 282 participants had a history of HFpEF (1914 assigned to semaglutide and 1829 assigned to placebo). In this group of participants with HFpEF, semaglutide reduced the risk of the combined endpoint of cardiovascular death or heart failure events (103 [5·4%] of 1914 in the semaglutide group had events vs 138 [7·5%] of 1829 in the

placebo group; hazard ratio [HR] 0.69 [95% CI 0.53–0.89];  $p=0.0045$ ). Semaglutide also reduced the risk of worsening heart failure events (54 [2.8%] vs 86 [4.7%]; HR 0.59 [0.41–0.82];  $p=0.0019$ ). No significant effect on cardiovascular death alone was seen (59 [3.1%] vs 67 [3.7%]; HR 0.82 [0.57–1.16];  $p=0.25$ ). A lower proportion of patients treated with semaglutide had serious adverse events than did those who were treated with placebo (572 [29.9%] vs 708 [38.7%]).

Interpretation: In patients with HFpEF, semaglutide reduced the risk of the combined endpoint of cardiovascular death or worsening heart failure events, and worsening heart failure events alone, whereas its effect on cardiovascular death alone was not significant. These data support the use of semaglutide as an efficacious therapy to reduce the risk of clinical heart failure events in patients with HFpEF, for whom few treatment options are currently available.

## Comentário

A insuficiência cardíaca (IC), a diabetes mellitus (DM) e a obesidade, são três patologias intimamente ligadas, que se potenciam, sendo cada uma delas, separadamente, doenças que reduzem a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes.

Em 2023 e 2024, os estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM demonstraram que a terapêutica com semaglutido (vs placebo), resultava em reduções importantes da sintomatologia e limitações físicas relacionadas com insuficiência cardíaca, para além de maior perda ponderal.

Mais concretamente, o estudo STEP-HFpEF DM, publicado na revista “The New England of Medicine”, em abril de 2024 (N Engl J Med 2024 ; 390 : 1394 - 1407 DOI: 10.1056/NEJMoa2313917) randomizou 616 doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, índice de massa corporal de 30 Kg/m<sup>2</sup> ou mais, e DM tipo 2, para receberem semaglutido 2,4 mg ou placebo, semanalmente, ao longo de 52 semanas. Os *outcomes* primários deste estudo eram a mudança na pontuação do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-CSS, onde pontuações mais altas indicam menos sintomas e limitações físicas) e a alteração no peso corporal. Os *outcomes* secundários confirmatórios incluíram a alteração na distância percorrida em 6 minutos de caminhada, um *outcome* composto hierárquico que incluía morte, eventos de IC, alterações no KCCQ-CSS e na distância percorrida em 6 minutos de caminhada e alteração no nível de proteína C reativa (PCR). Objetivou-se uma alteração média no KCCQ-CSS de 13,7 pontos com semaglutido e 6,4 pontos com placebo (diferença estimada, 7,3 pontos; intervalo de confiança [IC] de 95%, 4,1 a 10,4;  $P < 0,001$ ), e uma alteração percentual média no peso corporal de -9,8% com semaglutido e -3,4% com placebo (diferença estimada, -6,4 pontos percentuais; IC de 95%, -7,6 a -5,2;  $P < 0,001$ ). Os resultados para os *outcomes*

secundários confirmatórios favoreceram o semaglutido em relação ao placebo (diferença estimada entre os grupos na mudança na distância de caminhada de 6 minutos, 14,3 m [IC de 95%, 3,7 a 24,9;  $P = 0,008$ ]; taxa de vitória para o *outcome* composto hierárquico, 1,58 [IC de 95%, 1,29 a 1,94;  $P < 0,001$ ]; e taxa de tratamento estimada para mudança no nível de PCR, 0,67 [IC de 95%, 0,55 a 0,80;  $P < 0,001$ ]). Os resultados são claramente positivos para o tratamento com semaglutido e este artigo é, sob o nosso ponto, mais um dos grandes protagonistas de 2024 na área da diabetologia e risco cardiovascular. Permanecia, no entanto, a dúvida de se o semaglutido reduzia igualmente os eventos de IC, nesta população de doentes. A análise agrupada destes quatro estudos (SELECT, FLOW, STEP-HfPEF e STEP-HfPEF DM) vem precisamente confirmar que o semaglutido reduz a incidência de eventos de morte cardiovascular e agravamento de IC, em doentes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), com DM tipo 2 e obesos.

Os *outcomes* primários desta análise agrupada, eram o composto de tempo até morte cardiovascular ou primeiro evento de agravamento de IC (definido como hospitalização ou visita ao serviço de urgência devido a IC), tempo até ao primeiro evento de IC e tempo até morte cardiovascular.

Dos 22 282 doentes que incluíram estes 4 estudos, 3743 tinham ICFEp. Objetivou-se uma redução do *outcome* composto primário (103 [5,4%] de 1914 no grupo de semaglutido tiveram eventos vs 138 [7,5%] de 1829 no grupo placebo; taxa de risco [HR] 0,69 [IC 95% 0,53-0,89];  $p = 0,0045$ ).

Observou-se, igualmente, uma redução do risco de agravamento dos eventos de IC (54 [2,8%] vs 86 [4,7%]; FC 0,59 [0,41-0,82];  $p = 0,0019$ ).

Podemos pois, considerar o semaglutido como uma opção terapêutica segura e eficaz para reduzir a morte cardiovascular e o agravamento de IC em doentes com ICFEp, nos quais as opções terapêuticas com demonstração científica contundente são escassas. Esperemos mais estudos conclusivos nesta área, pois sabemos que a maioria dos doentes com IC, se encontram precisamente neste grupo. Seria igualmente benéfico conseguirmos ter mais opções terapêuticas eficazes, seguras e com benefício cardiovascular demonstrado neste grupo populacional, o que nos permitiria atuar mais precocemente em termos de grau de severidade de IC, conseguindo desta forma, um potencial maior benefício em termos de prolongamento de esperança média de vida desta população, acompanhado de qualidade vital.

# Doença Vascular Cerebral

Tiago Gregório, ULS Gaia/Espinho

Luísa Fonseca, ULS S. João

Paulo Castro Chaves, ULS S. João

## 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 reforçam algumas das orientações atuais e esclarecem algumas dúvidas no tratamento destes doentes.

Na Hemorragia intracerebral espontânea, a redução intensiva da pressão arterial na fase aguda e o início/reinício da hipocoagulação em doentes com fibrilação auricular após evento hemorrágico são temas abordados. A importância da terapêutica trombolítica em doentes dentro da janela terapêutica com oclusão de grande vaso é reforçada, assim como, o papel do tenecteplase nesta condição. 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)*, nomeadamente: *2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*; *Large-Core Ischemic Stroke Endovascular Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association*; *Addressing Systemic Complications of Acute Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association*; *European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage*; *European Stroke Organisation (ESO) guideline on aphasia rehabilitation*; *European Stroke Organisation (ESO) guideline on visual impairment in Stroke*; *European Stroke Organisation (ESO) guideline on motor rehabilitation*.

## **Optimal Head-of-Bed Positioning Before Thrombectomy in Large Vessel Occlusion Stroke: A Randomized Clinical Trial**

Anne W Alexandrov, Anne J Shearin, Pitchaiah Mandava, Gabriel Torrealba-Acosta, Cheran Elangovan, Balaji Krishnaiah, Katherine Nearing, Elizabeth Robinson, Cara Guthrie-Chu, Matthew Holzmänn, Bryan Fill, Dharti R Trivedi, Alicia Richardson, Sandy Middleton, Barbara B Brewer, David S Liebeskind, Nitin Goyal, James C Grotta, Andrei V Alexandrov; ZODIAC Investigators. *JAMA Neurol* 2025 Jun 4:e252253.doi: 10.1001/jamaneurol.2025.2253. Online ahead of print.

### **Abstract**

**Importance:** Small studies show that 0° head positioning of patients with large vessel occlusion (LVO) stroke improves penumbral blood flow and clinical stability. Understanding whether 0° head position maintains clinical stability would allow for optimal patient positioning before thrombectomy. **Objective:** To determine superiority of 0° over 30° head positioning at maintaining clinical stability in patients with LVO before thrombectomy. **Design, setting, and participants:** This was a prospective randomized clinical trial with blinding to study enrollment/end points conducted from May 2018 to November 2023. There were 3 planned interim analyses, and the study was conducted at certified thrombectomy hospitals in the US. Included in this analysis were consecutive consenting individuals with computed tomography (CT) angiography-positive anterior or posterior LVO who were candidates for thrombectomy (baseline mRS 0-1) and had viable penumbra (CT perfusion or Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score  $\geq 6$ ) within 24 hours of stroke onset. Enrollment of systemic thrombolysis more than 15 minutes from consent was discouraged to prevent confounding of head position effects; in addition, patients with disabilities who lacked a legal representative could not participate due to lack of consent. **Interventions:** Randomization to 0° or 30° head positioning with monitoring every 10 minutes using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) until movement to a catheterization table. **Main outcome and measures:** The primary outcome was worsening of 2 or more NIHSS points before thrombectomy. Safety outcomes included severe neurologic deterioration (worsening  $\geq 4$  NIHSS points) before thrombectomy, hospital-acquired pneumonia (HAP) during hospitalization, and all-cause death within 3 months. **Results:** Planned enrollment included 182 patients. Before data and safety monitoring board study closure, a total of 92 patients (mean [SD] age, 66.6 [14.4] years; 48 male [52.2%]) were randomized: 45 patients to the group with 0° head positioning and 47 patients to the group with



30° head positioning. Patient characteristics were similar between groups; however, patients with head position at 30° experienced worsening on the NIHSS of 2 points or more, whereas patients with head position at 0° showed score stability (hazard ratio [HR], 34.40; 95% CI, 4.65–254.37;  $P < .001$ ). One patient with 0° head positioning and 20 patients with 30° head positioning experienced worsening on the NIHSS of 4 points or more during positioning (HR, 23.57; 95% CI, 3.16–175.99;  $P = .002$ ). No patients developed HAP; all-cause death occurred in 2 patients (4.4%) in the 0° group, compared with 10 patients (21.7%;  $P = .03$ ) in the 30° group. Conclusions and relevance: Results suggest that 0° head positioning for patients with acute LVO was a protective maneuver to maintain clinical stability in the prethrombectomy phase while awaiting definitive treatment.

### Comentário

O ensaio clínico randomizado ZODIAC investigou o impacto da posição da cabeça (0° vs. 30°) em doentes com acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão de grande vaso (OGV) antes da trombectomia. Os resultados demonstraram que a posição a 0° (cabeceira plana) foi significativamente superior na prevenção de deterioração neurológica precoce, com apenas 1 paciente a apresentar agravamento  $\geq 2$  pontos na escala NIHSS, comparado com 26 pacientes no grupo a 30° (HR: 34,40;  $p < 0,001$ ). Além disso, a mortalidade aos 90 dias foi inferior no grupo 0° (4,4% vs. 21,7%;  $p = 0,03$ ), sem aumento de pneumonia hospitalar.

Estes achados têm implicações diretas para a prática clínica: a posição plana da cabeça deve ser considerada uma manobra protetora simples e segura no período pré-trombectomia, especialmente em contextos de atraso no tratamento. A estabilização clínica observada pode preservar tecido cerebral viável e reduzir a progressão do enfarte, otimizando os resultados funcionais. A adoção sistemática desta abordagem requer formação das equipas de emergência e transporte, dado que a maioria dos doentes chega com a cabeça elevada.

Apesar do tamanho amostral modesto, da dificuldade na ocultação da intervenção e da ausência de diferenças estatisticamente significativas na escala de Rankin modificada aos 90 dias, a magnitude do efeito e a consistência dos resultados sugerem que a posição a 0° deve ser integrada como prática padrão em centros de AVC com capacidade para trombectomia. É importante salientar que este estudo excluiu doentes com necessidade de elevação da cabeça para otimização respiratória, tais como doentes com vômitos, pneumonia ou edema pulmonar.

## Acute Blood Pressure Lowering and Risk of Ischemic Lesions on MRI After Intracerebral Hemorrhage

Ken S Butcher, Brian Buck, Dar Dowlatshahi, Laura C Gioia, Mahesh Kate, Ana C Klahr, Ashwin Sivasubramaniam, Ashfaq Shuaib, Alan Wilman, Vijay K Sharma, Georgios Tsivgoulis, Christos Krogias, Ashkan Shoamanesh. *JAMA Neurol.* 2025 Jun 1;82(6):543-550. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0586.

### Abstract

**Importance:** Diffusion-weighted imaging (DWI) lesions have been demonstrated in patients with subacute intracerebral hemorrhage (ICH), suggesting ischemic injury, which may be related to blood pressure (BP) reduction. **Objective:** To test the hypothesis that acute intensive BP lowering is associated with DWI lesions after ICH. **Design, setting, and participants:** The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial 2 (ICHADAPT-2) was a multicenter, randomized, open-label, blinded-end point trial. Between November 2012 and August 2022, patients with ICH presenting within 6 hours of onset were randomized to a systolic BP (SBP) target of less than 140 mm Hg or less than 180 mm Hg. The trial was conducted at 3 comprehensive stroke centers in Canada and Australia, including 1 telestroke referral hub and 1 community stroke hospital. A total of 162 patients with acute ICH were randomized. The primary analysis population was restricted to those undergoing DWI at 48 hours. **Intervention:** Patients were randomly assigned to an acute SBP target of less than 140 mm Hg or less than 180 mm Hg. **Main outcome and measure:** The primary end point was the incidence of acute DWI lesions on brain magnetic resonance imaging obtained 48 ± 12 hours after randomization. **Results:** DWI was obtained in 79 (48% female) patients with a mean (SD) age of 71 (13) years and median baseline ICH volume of 11.2 (range, 0.5-122.2) mL. The median times from onset to randomization and DWI were 3.17 (range, 0.7-14.6) hours and 51.6 (range, 17.0-121.4) hours, respectively. Mean (SD) baseline SBP was 183 (22) mm Hg in the less than 140 mm Hg target group and 181 (28) mm Hg in the less than 180 mm Hg target group. Mean SBP was lower over the 48-hour period after randomization in the less than 140 mm Hg group (mean difference, 18.9 mm Hg [95% CI, 17.6-20.2];  $P < .001$ ). DWI lesions were detected in 13 of 42 patients (31%) in the less than 140 mm Hg group and 14 of 37 patients (38%) in the less than 180 mm Hg group (odds ratio, 0.74 [95% CI, 0.12-4.64];  $P = .32$ ). The median number of DWI lesions (1 [95% CI, 1-10] vs 1.5 [95% CI, 1-10];  $P = .26$ ) and total DWI lesion volume (0.1 [95% CI, 0.01-41.3] mL vs 0.3 [95% CI, 0.02-2.03]



mL;  $P = .17$ ) were not different in the less than 140 mm Hg and less than 180 mm Hg groups. Conclusions and relevance: DWI lesion frequency and volume were unaffected by intensive antihypertensive therapy. These results support the safety of early BP reduction in acute ICH.

### **Comentário**

O estudo ICHADAPT-2 representa um avanço significativo na compreensão da segurança da redução intensiva da pressão arterial (PA) em doentes com hemorragia intracerebral (HIC) aguda. A prática clínica atual recomenda a redução da pressão sistólica para valores entre 130 e 140 mmHg, com base em evidência que sugere benefícios funcionais. No entanto, persiste uma preocupação teórica de que essa intervenção possa precipitar lesões isquêmicas cerebrais, especialmente em regiões vulneráveis à hipoperfusão.

Este estudo multicêntrico, randomizado e com avaliação cega dos desfechos, investigou precisamente essa hipótese, utilizando a ressonância magnética com imagem ponderada por difusão (DWI), altamente sensível para detectar lesões isquêmicas de pequeno volume. Os resultados demonstraram que a frequência e o volume das lesões DWI não foram significativamente diferentes entre os grupos com metas de PA <140 mmHg e <180 mmHg. Além disso, a análise exploratória indicou que o volume da HIC, e não a intensidade da redução da PA, foi o principal preditor de lesões isquêmicas.

Estes achados têm implicações diretas na prática clínica. Primeiramente, reforçam a segurança da redução intensiva da PA nas primeiras horas após o início da HIC, uma intervenção que pode ser aplicada com maior confiança pelos clínicos. Em segundo lugar, ajudam a dissipar receios sobre possíveis efeitos adversos isquêmicos associados à redução da PA, especialmente em doentes com lesões cerebrais agudas. Por fim, o estudo contribui para a individualização do tratamento, sugerindo que fatores como o volume da hemorragia devem ser considerados na avaliação do risco de lesões secundárias. A principal limitação do estudo consiste no seu tamanho amostral limitado, condicionado pela sua interrupção precoce após a publicação do estudo INTERACT-3.

# Collaboration on the optimal timing of anticoagulation after ischaemic stroke and atrial fibrillation: a systematic review and prospective individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials (CATALYST)

Hakim-Moulay Dehbi, Urs Fischer, Signild Åsberg, Truman J Milling, Stefanie Abend, Norin Ahmed, Mattia Branca, Lisa A Davis, Stefan T Engelter, Nick Freemantle, Thomas Gatttringer, Tatevik Ghukasyan Lakic, Ziad Hijazi, Martin James, Masatoshi Koga, Patrick Lawrence, Robin Lemmens, Gregory Y H Lip, Susan Massingham, Philip S Nash, Amalia Ndoutoumou, Bo Norrving, Georgia Salanti, Nikola Sprigg, Götz Thomalla, Tishok Vanniyasingam, Per Wester, Steven J Warach, Jonas Oldgren, Jesse Dawson, David J Werring. *Lancet*. 2025 Jul 5;406(10498):43-51.

## Abstract

**Background:** The optimal timing of oral anticoagulation for prevention of early ischaemic stroke recurrence in people with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation remains uncertain. We aimed to estimate the effects of starting a direct oral anticoagulant (DOAC) early ( $\leq 4$  days) versus later ( $\geq 5$  days) after onset of ischaemic stroke. **Methods:** For this systematic review and meta-analysis we searched the electronic databases PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Embase for randomised controlled trials published from inception until March 16, 2025. We included clinical trials if they were pre-registered, randomised, investigated clinical outcomes, and included participants with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation who were assigned to either early or later initiation ( $\leq 4$  days vs  $\geq 5$  days) of a DOAC in approved doses. The primary outcome was a composite of recurrent ischaemic stroke, symptomatic intracerebral haemorrhage, or unclassified stroke within 30 days of randomisation. Secondary outcomes included components of the primary composite within 30 days and 90 days. We did a one-stage individual patient data meta-analysis with the use of a generalised linear mixed-effects model, accounting for between-trial differences, to generate treatment effects, which are presented as odds ratios (ORs) and 95% CIs. This study is registered with PROSPERO, CRD42024522634. **Findings:** We identified four eligible trials: TIMING (NCT02961348), ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (NCT03759938), and START (NCT03021928). After excluding participants who opted out of data sharing or were not randomly assigned to DOAC initiation within 4 days or at day 5 or later, we included 5441 participants (mean age 77.7 years [SD 10.0], 2472 [45.4%] women, median National Institutes of Health Stroke Scale 5 [IQR 3-10]) in the individual patient data meta-analysis. We obtained primary outcome data for 5429 participants. The primary outcome occurred in 57 (2.1%) of 2683 participants who started DOAC early versus 83 (3.0%) of 2746

participants who started later (OR 0.70, 95% CI 0.50-0.98,  $p=0.039$ ). Early DOAC reduced the risk of recurrent ischaemic stroke (45 [1.7%] of 2683 vs 70 [2.6%] of 2746, OR 0.66, 0.45-0.96,  $p=0.029$ ). There was no evidence of an increase in symptomatic intracerebral haemorrhage with early DOAC initiation (10 [0.4%] of 2683 vs 10 [0.4%] of 2746, OR 1.02, 0.43-2.46,  $p=0.96$ ). Interpretation: For people with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation, early DOAC initiation (within 4 days) reduced the risk of the composite outcome of recurrent ischaemic stroke, symptomatic intracerebral haemorrhage, or unclassified stroke within 30 days. These findings support early DOAC initiation in clinical practice. Funding: The CATALYST collaboration was facilitated by a British Heart Foundation grant for OPTIMAS (grant reference number CS/17/6/33361), with support from researchers at the National Institute for Health and Care Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, and a Swiss National Science Foundation grant for ELAN (32003B\_197009; 32003B\_169975).

## Comentário

O estudo CATALYST consolida a definição da melhor estratégia para iniciar anticoagulação oral em pacientes com acidente vascular cerebral isquémico (AVCi) associado à fibrilhação auricular. A decisão sobre quando iniciar um anticoagulante direto (DOAC) após AVCi é crítica: iniciar precocemente pode prevenir recorrência isquémica, mas também pode aumentar o risco de transformação hemorrágica do enfarte cerebral.

Este estudo reuniu dados individuais de quatro ensaios clínicos randomizados (TIMING, ELAN, OPTIMAS e START), totalizando 5441 participantes, e comparou o início precoce ( $\leq 4$  dias) versus tardio ( $\geq 5$  dias) de DOACs. Os resultados mostraram que o início precoce reduziu significativamente o risco de AVC isquémico recorrente e do desfecho primário composto de AVC recorrente, hemorragia intracerebral sintomática ou AVC não classificado aos 30 dias, sem aumento do risco de hemorragia. A taxa de eventos para o último foi de 2,1% no grupo precoce versus 3,0% no grupo tardio (OR 0.70;  $p=0.039$ ). Estes achados têm implicações diretas na prática clínica. Primeiro, reforçam a segurança e eficácia do início precoce de DOACs, contrariando a prática comum de adiar a anticoagulação por até duas semanas. Segundo, permitem reduzir o tempo de internamento hospitalar e melhorar a adesão ao tratamento. Terceiro, os resultados são consistentes em subgrupos clínicos relevantes, como gravidade do AVC, idade, sexo e tratamento de reperfusão. A principal limitação do estudo consiste no facto de ter incluído poucos doentes com AVCs muito graves (NIHSS  $\geq 20$ ), onde o risco de transformação hemorrágica é tido como mais alto.

**Optimised medical therapy alone versus optimised medical therapy plus revascularisation for asymptomatic or low-to-intermediate risk symptomatic carotid stenosis (ECST-2): 2-year interim results of a multicentre randomised trial**

Simone J A Donners, Twan J van Velzen, Suk Fun Cheng, John Gregson, Audinga-Dea Hazewinkel, Francesca B Pizzini, Bart J Emmer, Robert Simister, Toby Richards, Philippe A Lyrer, Marina Maurer, Gemma Smith, Gareth Tervit, Laurine van der Steen, Gwynedd E Pickett, Gordon Gubitz, Bob Roozenbeek, Maaïke Scheele, John M Bamford, M Eline Kooi, Gert J de Borst, Hans Rolf Jäger, Martin M Brown, Paul J Nederkoorn, Leo H Bonati; ECST-2 investigators. *Lancet Neurol.* 2025 May;24(5):389-399.

**Abstract**

Background: Carotid revascularisation, comprising either carotid endarterectomy or stenting, is offered to patients with carotid stenosis to prevent stroke based on the results of randomised trials conducted more than 30 years ago. Since then, medical therapy for stroke prevention has improved. We aimed to assess whether patients with asymptomatic and symptomatic carotid stenosis with a low or intermediate predicted risk of stroke, who received optimised medical therapy (OMT), would benefit from additional revascularisation. Methods: The Second European Carotid Surgery Trial (ECST-2) is a multicentre randomised trial with blinded outcome adjudication, which was conducted at 30 centres with stroke and carotid revascularisation expertise in Europe and Canada. Patients aged 18 years or older with asymptomatic or symptomatic carotid stenosis of 50% or greater, and a 5-year predicted risk of ipsilateral stroke of less than 20% (estimated using the Carotid Artery Risk [CAR] score), were recruited. Patients were randomly assigned to either OMT alone or OMT plus revascularisation (1:1) using a web-based system. The primary outcome for this 2-year, interim analysis was a hierarchical outcome composite of: (1) periprocedural death, fatal stroke, or fatal myocardial infarction; (2) non-fatal stroke; (3) non-fatal myocardial infarction; or (4) new silent cerebral infarction on imaging. Analysis was by intention-to-treat using the win ratio-ie, each patient in the OMT alone group was compared as a pair with each patient in the OMT plus revascularisation group, with a win declared for the patient with a better outcome within the pair (a tie was declared if neither patient in the pair had a better outcome). The win ratio was calculated as the number of wins in the OMT alone group divided by the number of wins in the OMT plus revascularisation group. This trial is registered with the ISRCTN Registry (ISRCTN97744893) and is ongoing. Findings: Between March 1, 2012, and Oct 31, 2019, 429 patients were randomly assigned to OMT alone

(n=215) or OMT plus revascularisation (n=214). One patient allocated to OMT alone withdrew consent within 48 h and was not considered further. The median age of patients was 72 years (IQR 65-78); 296 (69%) were male and 133 (31%) female. No benefit was recorded in favour of either treatment group with respect to the primary hierarchical outcome assessed 2 years after randomisation, with 5228 (11.4%) wins for the OMT alone group, 5173 (11.3%) wins for the OMT plus revascularisation group, and 35 395 (77.3%) ties between groups (win ratio 1.01 [95% CI 0.60-1.70];  $p=0.97$ ). For OMT alone versus OMT plus revascularisation, four versus three patients had periprocedural death, fatal stroke, or fatal myocardial infarction; 11 versus 16 had non-fatal stroke; seven versus five had non-fatal myocardial infarction; and 12 versus seven had new silent cerebral infarction on imaging. One periprocedural death occurred in the OMT plus revascularisation group, which was attributed to decompensated aortic stenosis 1 week after carotid endarterectomy. Interpretation: No evidence for a benefit of revascularisation in addition to OMT was found in the first 2 years following treatment for patients with asymptomatic or symptomatic carotid stenosis of 50% or greater with a low or intermediate predicted stroke risk (assessed by the CAR score). The results support treating patients with asymptomatic and low or intermediate risk symptomatic carotid stenosis with OMT alone until further data from the 5-year analysis of ECST-2 and other trials become available. Funding: National Institute for Health and Care Research; Stroke Association; Swiss National Science Foundation; Dutch Organisation for Knowledge and Innovation in Health, Healthcare and Well-Being; Leeds Neurology Foundation.

## Comentário

O estudo ECST-2 (Second European Carotid Surgery Trial) questiona a necessidade de revascularização em doentes com estenose carotídea e risco baixo a intermédio de AVC. Tradicionalmente, a endarterectomia carotídea (CEA) ou o stenting eram recomendados com base em ensaios clínicos realizados há mais de 30 anos, quando a terapêutica médica era menos eficaz. Com os avanços atuais no controlo dos fatores de risco vascular, tornou-se essencial reavaliar essa prática. Este ensaio multicêntrico, randomizado, comparou terapia médica otimizada (OMT) isolada com OMT associada à revascularização em pacientes com estenose carotídea  $\geq 50\%$  e risco estimado de AVC ipsilateral em 5 anos inferior a 20%, calculado pelo Carotid Artery Risk (CAR) score. A análise interina aos 2 anos envolveu 429 pacientes, não demonstrando benefício adicional da revascularização em relação à OMT isolada. O desfecho primário hierárquico — que incluiu morte periprocedimento, AVC fatal ou não fatal, enfarte do



miocárdio e enfarte cerebral silencioso — foi semelhante entre os grupos (win ratio 1,01;  $p=0,97$ ).

Estes resultados têm implicações diretas na prática clínica, na medida em que reforçam a segurança e eficácia da OMT isolada em pacientes com estenose carotídea e risco baixo a intermédio, reduzindo a necessidade de intervenções invasivas. Segundo, promovem uma estratégia de tratamento individualizada, baseada em modelos de risco como o CAR score, em vez de decisões baseadas apenas no grau de estenose. Terceiro, apontam para potenciais ganhos em custo-efetividade e redução de complicações cirúrgicas, especialmente em populações com baixo risco de AVC. A principal limitação do estudo é o facto de ter selecionado apenas doentes com risco baixo a moderado de acordo com o CAR score e não ter incluído outros biomarcadores como a imagem de placa.

## **Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for cerebral venous thrombosis (DOAC-CVT): an international, prospective, observational cohort Study**

Anita van de Munckhof, Mayte Sánchez van Kammen, Turgut Tatlisumak, Katarzyna Krzywicka, Sanjith Aaron , Florina Antochi , Antonio Arauz , Miguel A Barboza , Adriana B Conforto , Daniel Galdames Contreras, Mirjam R Heldner, Maria Hernández-Pérez, Sini Hiltunen, Xunming Ji, Wayneho Kam, Timothy J Kleinig, Espen S Kristoffersen, Ronen R Leker, Robin Lemmens, Sven Poli, Mohammad Wasay, Teddy Wu, Nilüfer Yeşilot, Jian Chen, Maria Sofia Cotelli, Jelle Demeestere, Jiangang Duan, Nesrin Ergin, Tiago Esteves Freitas, Ana Gomes, Heleen M den Hertog, Erik Lindgren, Nicolas Martinez-Majander, Issa Metanis, Angel Miraclin, Lucia Jansi Rani, Y Muralidhar Reddy, Shafaq Saleem, Adrian Scutelnic, Sathish Shanmugasundaram, Ido R van den Wijngaard, Işıl Yazıcı Gençdal, Rik van Eekelen, Jelle Vellema, Marcel Arnold, Lia Neto, Saskia Middeldorp, Diana Aguiar de Sousa, Katarina Jood, Jukka Putaala, José M Ferro, Jonathan M Coutinho; DOAC-CVT investigators. *Lancet Neurol.* 2025 Mar;24(3):199-207. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00519-2.

### **Abstract**

**Background:** There is an unmet need for high-quality data from prospective studies on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment of cerebral venous thrombosis (CVT). We aimed to compare the safety and effectiveness of DOACs versus vitamin K antagonists (VKAs) for the treatment of CVT in a setting that reflects daily clinical practice.

**Methods:** DOAC-CVT was an international, prospective, observational cohort study done in 65 hospitals in 23 countries across five continents. Eligible patients were adults (aged  $\geq 18$  years) with radiologically confirmed CVT starting oral anticoagulant treatment with either DOACs or VKAs, as per local practice, within 30 days after diagnosis. Exclusion criteria were previous use of anticoagulants at the time of CVT diagnosis or an absolute contraindication to DOACs (eg, pregnancy and lactation, or severe renal or liver disease). Data were collected during routine clinical visits or telephone consultations at CVT diagnosis (baseline) and at 3 months, 6 months, and 12 months after CVT diagnosis. The primary endpoint was a composite of symptomatic venous thromboembolism and major bleeding events (International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria) at 6 months. Main outcomes were adjusted for the confounders age, renal function, active cancer, CNS infections, concomitant antiplatelet use, country of inclusion's income status, Glasgow Coma Scale score, intracranial haemorrhage, antiphospholipid antibodies, previous major bleeding, and previous venous thromboembolism using inverse



probability-of-treatment weighting. This study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04660747) and is ongoing.

**Findings:** Between Jan 27, 2021, and Jan 15, 2024, 619 patients were included; 401 (65%) patients started DOAC treatment, and 218 (35%) patients started VKA treatment. 390 (63%) of 619 patients were female and 229 (37%) of 619 patients were male. Patients' median age was 41 years (IQR 28-51). 6-month follow-up data were available for 617 (>99%) of 619 patients. 12 (3%) of 401 patients in the DOAC group and seven (3%) of 218 patients in the VKA group had a primary outcome event (weighted odds ratio [OR] 0.99 [95% CI 0.37-3.38]). Three (1%) of 401 patients in the DOAC group died versus three (1%) of 218 patients in the VKA group (weighted OR 0.55 [95% CI 0.11-2.80]).

**Interpretation:** The rate of recurrent thrombosis and major bleeding did not differ between patients with CVT treated with DOACs versus VKAs. This study adds to the increasing evidence that DOACs are a reasonable treatment option for CVT alongside VKAs. Funding: Netherlands Thrombosis Foundation.

## **Comentário**

A trombose venosa cerebral (CVT) é uma causa importante de AVC em adultos jovens, especialmente mulheres. Tradicionalmente, os antagonistas da vitamina K (VKAs), como a varfarina, têm sido o tratamento padrão após heparina. No entanto, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) têm ganhado destaque por sua facilidade de utilização, menor risco de hemorragia intracraniana e ausência de necessidade de monitorização laboratorial frequente.

O estudo DOAC-CVT foi um estudo internacional, prospectivo e observacional, que incluiu 619 pacientes com CVT tratados com DOACs (65%) ou VKAs (35%) em 65 hospitais de 23 países. O objetivo foi comparar a segurança e eficácia dos dois tratamentos em condições reais de prática clínica. O desfecho primário foi a ocorrência de tromboembolismo venoso sintomático ou hemorragia major em 6 meses e os resultados mostraram taxas semelhantes de eventos adversos entre os grupos: 3% em ambos, sem diferença estatística significativa (OR ajustado 0,99; IC 95% 0,37–3,38). Além disso, não houve diferença relevante em mortalidade, recuperação funcional ou taxa de recanalização parcial. Embora a recanalização completa tenha sido mais frequente no grupo VKA, o impacto clínico dessa diferença ainda é incerto. A análise por tipo de DOAC sugeriu que os inibidores do fator Xa podem ter desempenho superior ao dabigatrano, mas os dados são exploratórios.

A importância clínica deste estudo reside em sua representatividade global, com inclusão de pacientes de diferentes contextos socioeconômicos e perfis clínicos. Os resultados reforçam que os DOACs são uma alternativa segura e eficaz aos VKAs no tratamento da CVT, especialmente em contextos onde a monitorização da varfarina é limitada ou impraticável. As suas limitações incluem a natureza observacional do estudo, a grande amplitude dos intervalos de confiança para os desfechos de segurança e eficácia e a ausência de dados que suportem um “single drug approach” com DOACs, na medida em que a maioria dos doentes foi tratada inicialmente com heparina.

**Apixaban versus aspirin for stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack: subgroup analysis of the ARTESiA randomised controlled trial**

Ashkan Shoamanesh 1, Thalia S Field 2, Shelagh B Coutts 3, Mukul Sharma 4, David Gladstone 5, Robert G Hart 4, Giuseppe Boriani 6, David J Wright 7, Christian Sticherling 8, David H Birnie 9, Michael R Gold 10, Julia W Erath 11, Valentina Kutyifa 12, Rajibul Mian 4, Alexander P Benz 13, Christopher B Granger 14, William F McIntyre 4, Stuart J Connolly 4, Jens Cosedis Nielsen 15, Marco Alings 16, Lena Rivard 17, Renato D Lopes 14, Jeff S Healey 4; ARTESiA study investigators. *Lancet Neurol.* 2025 Feb;24(2):140-151.doi: 10.1016/S1474-4422(24)00475-7.

**Abstract**

Background: People with subclinical atrial fibrillation are at increased risk of stroke, albeit to a lesser extent than those with clinical atrial fibrillation, leading to an ongoing debate regarding the benefit of anticoagulation in these individuals. In the ARTESiA trial, the direct-acting oral anticoagulant apixaban reduced stroke or systemic embolism compared with aspirin in people with subclinical atrial fibrillation, but the risk of major bleeding was increased with apixaban. In a prespecified subgroup analysis of ARTESiA, we tested the hypothesis that people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack, who are known to have an increased risk of recurrent stroke, would show a greater benefit from oral anticoagulation for secondary stroke prevention compared with those without a history of stroke or transient ischaemic attack.

Methods: ARTESiA is a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial conducted at 247 sites in 16 countries across Europe and North America. Adults aged 55 years or older with device-detected subclinical atrial fibrillation lasting from 6 min to 24 h and a CHA2DS2-VASc score of 3 or higher were randomly assigned using an interactive web-based system to oral apixaban 5 mg twice per day or oral aspirin 81 mg once per day. The primary efficacy outcome was stroke or systemic embolism, and the primary safety outcome was major bleeding, assessed as absolute risk differences. Analyses were by intention to treat. ARTESiA is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01938248) and is completed; this report presents a prespecified subgroup analysis in people with a history of stroke or transient ischaemic attack.

Findings: Between May 7, 2015, and July 30, 2021, 4012 people with subclinical atrial fibrillation were randomly allocated either apixaban (n=2015) or aspirin (n=1997). A history of stroke or transient ischaemic attack was present in 346 (8.6%) participants (172 assigned to apixaban and

174 to aspirin), among whom the annual rate of stroke or systemic embolism was 1·20% (n=7; 95% CI 0·48 to 2·48) with apixaban versus 3·14% (n=18; 1·86 to 4·96) with aspirin; (hazard ratio [HR] 0·40, 95% CI 0·17 to 0·95). In participants without a history of stroke or transient ischaemic attack (n=3666; 1843 assigned to apixaban and 1823 to aspirin), the annual rate of stroke or systemic embolism was 0·74% (n=48; 95% CI 0·55 to 0·98) with apixaban versus 1·07% (n=68; 95% CI 0·83 to 1·36) with aspirin (HR 0·69, 95% CI 0·48 to 1·00). The absolute risk difference in incidence of stroke or systemic embolism at 3·5 years of follow-up was 7% (95% CI 2 to 12) in participants with versus 1% (0 to 3) in participants without a history of stroke or transient ischaemic attack. The annual rate of major bleeding in participants with a history of stroke or transient ischaemic attack was 2·26% with apixaban (n=13; 95% CI 1·21 to 3·87) versus 1·16% with aspirin (n=7; 0·47 to 2·39; HR 1·94, 95% CI 0·77 to 4·87). The absolute risk difference in major bleeding events at 3·5 years was 3% (-1 to 8) in individuals with a versus 1% (-1 to 2) in those without a history of stroke or transient ischaemic attack.

**Interpretation:** Treatment with the direct-acting oral anticoagulant apixaban in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack led to a 7% absolute risk reduction in stroke or systemic embolism over 3·5 years, compared with a 1% absolute risk reduction for individuals without a previous history of stroke or transient ischaemic attack. The corresponding absolute increase in major bleeding was 3% and 1%, respectively. Apixaban could be considered for secondary stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. Funding: The Canadian Institutes of Health Research, Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance, Heart and Stroke Foundation of Canada, Canadian Stroke Prevention and Intervention Network, Hamilton Health Sciences, Accelerating Clinical Trials Network, Population Health Research Institute, and Medtronic.

## Comentário

A fibrilhação auricular subclínica (FAS), uma condição frequentemente identificada por dispositivos implantáveis como pacemakers ou monitores cardíacos, está associada a um risco aumentado de AVC, embora inferior ao da fibrilhação auricular clínica. A dúvida sobre o benefício da anticoagulação nestes casos tem sido motivo de debate, especialmente devido ao risco de hemorragia.

O estudo ARTESiA foi um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e multicêntrico, que comparou apixabano com aspirina em mais de 4000 participantes com FAS e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥3. Esta sub-análise pré-especificada focou em 346 indivíduos com história de AVC ou AIT, grupo

com risco particularmente elevado de recorrência. Os resultados mostraram que o apixabano reduziu significativamente o risco de AVC ou embolismo sistémico (HR 0,40), com uma redução absoluta de risco de 7% em 3,5 anos. Em contraste, o aumento absoluto de risco de hemorragia major foi de apenas 3%, sem aumento de hemorragia intracraniana ou fatal.

O facto deste estudo ser uma sub-análise do ensaio clínico ARTESIA aconselha cautela na interpretação, mas é importante salientar que esta sub-análise foi pré-especificada. Os seus resultados reforçam a importância da monitorização prolongada do ritmo cardíaco após AVC de causa indeterminada e sugerem benefício da hipocoagulação com apixabano em pacientes com FAS e história de AVC/AIT, superando os benefícios da aspirina.

## **Intravenous Tenecteplase before Thrombectomy in Stroke.**

Qiu Z, Li F, Sang H, Yuan G, Xie D, Zhou K, Li M, Meng Z, Kong Z, Ruan Z, Li C, Yang G, Wu J, Long C, Yang B, Hu H, Li Y, Luo J, Shi Z, Huang X, Jiang S, Yi T, Zeng G, Liu J, Luo X, Liu S, Chang M, Wu Y, Tang Y, Tian Z, Yan Z, Zhao H, Peng Y, Dai H, Zhou P, Li H, Liu W, Song D, Lei B, Xia Z, Tan X, Zhao M, Feng X, Cai L, Li Q, Wu Y, Jiang B, Tian Y, Li L, Jiang L, Long X, You F, Tao J, Zhou J, Wu D, Zheng C, Yin C, Wang D, Lu M, Albers GW, Nogueira RG, Campbell BCV, Nguyen TN, Saver JL, Zi W, Yang Q; BRIDGE-TNK Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2025 Jul 10;393(2):139-150. doi: 10.1056/NEJMoa2503867. Epub 2025 May 21. PMID: 40396577.

### **Abstract**

**Background:** The safety and efficacy of treatment with intravenous tenecteplase before endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion remain uncertain. **Methods:** In this open-label trial conducted in China, we randomly assigned patients with acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion who had presented within 4.5 hours after onset and were eligible for thrombolysis to receive either intravenous tenecteplase followed by endovascular thrombectomy or endovascular thrombectomy alone. The primary outcome was functional independence (a score of 0 to 2 on the modified Rankin scale; range, 0 to 6, with higher scores indicating more severe disability) at 90 days. Secondary outcomes included successful reperfusion before and after thrombectomy. Safety outcomes included symptomatic intracranial hemorrhage within 48 hours and death within 90 days. **Results:** A total of 278 patients were randomly assigned to the tenecteplase–thrombectomy group and 272 to the thrombectomy-alone group. Functional independence at 90 days was observed in 147 patients (52.9%) in the tenecteplase–thrombectomy group and in 120 patients (44.1%) in the thrombectomy-alone group (unadjusted risk ratio, 1.20; 95% confidence interval, 1.01 to 1.43;  $P=0.04$ ). A total of 6.1% of the patients in the tenecteplase–thrombectomy group and 1.1% of those in the thrombectomy-alone group had successful reperfusion before thrombectomy, and 91.4% and 94.1%, respectively, had successful reperfusion after thrombectomy. Symptomatic intracranial hemorrhage within 48 hours occurred in 8.5% of the patients in the tenecteplase–thrombectomy group and in 6.7% of those in the thrombectomy-alone group; mortality at 90 days was 22.3% and 19.9%, respectively. **Conclusions:** Among patients with acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion who had presented within 4.5 hours after onset, the percentage of patients with functional independence at 90 days was higher with intravenous tenecteplase plus endovascular thrombectomy than with endovascular thrombectomy alone. (Funded by the



Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project and others; BRIDGE-TNK ClinicalTrials.gov number, NCT04733742.)

## **Comentário**

A terapêutica endovascular (EVT) demonstrou ser eficaz e segura em doentes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico agudo e oclusão de grande vaso (OGV) até 24h após início de sintomas. A terapêutica trombolítica também evidenciou eficácia e segurança nos doentes com AVC isquémico agudo até às 4,5h de sintomas. No entanto, uma dúvida persiste se o tratamento trombolítico até 4,5h de início de sintomas em doentes com OGV, antes da terapêutica endovascular melhora o outcome funcional dos doentes versus a terapêutica Endovascular isolada. As orientações atuais recomendam a terapia combinada, trombólise intravenosa antes da trombectomia endovascular em doentes que se apresentem dentro da janela terapêutica (até 4,5 horas após o início dos sintomas). Sabendo que a trombólise intravenosa isolada apresenta um efeito terapêutico relativamente pequeno para AVC por OGV, coloca-se a questão de saber se a recanalização com EVT, sem trombólise intravenosa, pode obter resultados funcionais semelhantes aos observados com a terapêutica combinada em doentes com AVC por OGV admitidos diretamente em centros capazes de realizar trombectomia.

Existem seis estudos randomizados que comparam estas duas hipóteses terapêuticas, mas cujos resultados não foram consistentes e 98% dos doentes que realizaram trombólise receberam alteplase. O EXTEND-IA TNK demonstrou que tenecteplase (TNK) é uma alternativa eficaz e segura à alteplase intravenosa em doentes com AVC isquémico agudo devido a OGV, conseguindo uma maior taxa de reperfusão bem-sucedida e independência funcional aos 90 dias.

O BRIDGE-TNK é um estudo randomizado que avalia se a realização de trombólise com TNK prévia à trombectomia nos doentes com AVC isquémico agudo com 4,5 h de tempo de evolução, elegíveis para trombólise e OGV melhora o outcome funcional dos doente aos 90 dias versus a trombectomia isolada.

O estudo decorreu em 39 hospitais da China e foram incluídos 550 doentes. O outcome primário de independência funcional aos 90 dias (mRS 0-2) foi atingido em 52,9% dos doentes que receberam terapêutica combinada versus 44,1% dos doentes que realizaram trombectomia isolada. O risco relativo não ajustado foi de 1,20, com intervalo de confiança de 95% entre 1,01 e 1,43 ( $P=0,04$ ), indicando uma diferença estatisticamente significativa.

Houve maior perfusão bem-sucedida antes da trombectomia no grupo que recebeu tenecteplase (6,1% vs. 1,1%), embora após o procedimento as taxas fossem semelhantes entre os grupos. A incidência de hemorragia intracraniana sintomática às 48 horas foi de 8,5% no grupo TNK-EVT e 6,7% no grupo EVT. A mortalidade aos 90 dias foi de 22,3% e 19,9%, respectivamente. De referir que o tempo punção-recanalização foi em média 9 minutos mais curto no grupo da terapêutica combinada.

O estudo concluiu que, nos doentes com AVC isquémico agudo devido à oclusão de grandes vasos, a combinação de TNK e EVT resultou numa maior taxa de independência funcional aos 90 dias em comparação com a trombectomia isolada.

Apesar das limitações do estudo: população exclusivamente Chinesa, tempo de sintomatologia até 4,5h e doentes admitidos diretamente em centro com capacidade para realização de trombectomia, estes resultados reforçam a indicação para realização de trombólise em todos os doentes que se apresentem dentro da janela terapêutica de 4,5h de sintomatologia com OGV, a necessidade de ser célere na administração da terapêutica e o perfil de segurança e eficácia do TNK nos doentes com AVC isquémico agudo e OGV.

**Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial**

Veltkamp R, Korompoki E, Harvey KH, Harvey ER, Fießler C, Malzahn U, Rücker V, Montaner J, Caso V, Sibon I, Ringleb P, Halse O, Hügen K, Ullmann S, Schuhmann C, Todd GP, Haas K, Palà E, Debette S, Lacheize M, D'Aoust T, Enzinger C, Ropele S, Fandler-Höfler S, Haidegger M, Wang Y, Wafa HA, Cancelloni V, Mosconi MG, Lip GYH, Lane DA, Haefeli WE, Foerster KI, Wurmbach VS, Nielsen PB, Hajjar K, Müller P, Poli S, Purucker J, Laible M, D'Anna L, Silva Y, de Torres Chacon R, Martínez-Sánchez P, Boulanger M, Norrving B, Paré G, Wachter R, Ntaios G, Wolfe CDA, Heuschmann PU; PRESTIGE-AF Consortium. *Lancet*. 2025 Mar 15;405(10482):927-936. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00333-2. Epub 2025 Feb 26.

**Abstract**

**Background** Direct oral anticoagulants (DOACs) reduce the rate of thromboembolism in patients with atrial fibrillation but the benefits and risks in survivors of intracerebral haemorrhage are uncertain. We aimed to determine whether DOACs reduce the risk of ischaemic stroke without substantially increasing the risk of recurrent intracerebral haemorrhage. **Methods** PRESTIGE-AF is a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial conducted at 75 hospitals in six European countries. Eligible patients were aged 18 years or older with spontaneous intracerebral haemorrhage, atrial fibrillation, an indication for anticoagulation, and a score of 4 or less on the modified Rankin Scale. Patients were randomly assigned (1:1) to a DOAC or no anticoagulation, stratified by intracerebral haemorrhage location and sex. Only the events adjudication committee was masked to treatment allocation. The coprimary endpoints were first ischaemic stroke and first recurrent intracerebral haemorrhage. Hierarchical testing for superiority and non inferiority, respectively, was performed in the intention-to-treat population. The margin to establish non-inferiority regarding intracerebral haemorrhage was less than 1.735. The safety analysis was done in the intention-to-treat population. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03996772, and is complete. **Findings** Between May 31, 2019, and Nov 30, 2023, 319 participants were enrolled and 158 were randomly assigned to the DOAC group and 161 to the no anticoagulant group. Patients' median age was 79 years (IQR 73–83). 113 (35%) of 319 patients were female and 206 (65%) were male. Median follow-up was 1.4 years (IQR 0.7–2.3). First ischaemic stroke occurred less frequently in the DOAC group than in the no anticoagulant group (hazard ratio [HR] 0.05 [95% CI 0.01–0.36]; log-rank  $p < 0.0001$ ). The rate of

all ischaemic stroke events was 0.83 (95% CI 0.14–2.57) per 100 patient-years in the DOAC group versus 8.60 (5.43–12.80) per 100 patient-years in the no anticoagulant group. For first recurrent intracerebral haemorrhage, the DOAC group did not meet the prespecified HR for the non inferiority margin of less than 1.735 (HR 10.89 [90% CI 1.95–60.72];  $p=0.96$ ). The event rate of all intracerebral haemorrhage was 5.00 (95% CI 2.68–8.39) per 100 patient-years in the DOAC group versus 0.82 (0.14–2.53) per 100 patient years in the no anticoagulant group. Serious adverse events occurred in 70 (44%) of 158 patients in the DOAC group and 89 (55%) of 161 patients in the no anticoagulant group. 16 (10%) patients in the DOAC group and 21 (13%) patients in the no anticoagulant group died. Interpretation DOACs effectively prevent ischaemic strokes in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation but a part of this benefit is offset by a substantially increased risk of recurrent intracerebral haemorrhage. To optimise stroke prevention in these vulnerable patients, further evidence from ongoing trials and a meta-analysis of randomised data is needed, as well as the evaluation of safer medical or mechanical alternatives for selected patients.

## Comentário

Os anticoagulantes diretos (DOAC) reduzem eficazmente o risco de eventos trombóticos em doentes com fibrilação auricular (FA), no entanto, o risco hemorrágico limita muitas vezes a sua utilização. Nos doentes com hemorragia intracerebral (HIC) espontânea prévia e FA os riscos e benefícios desta terapêutica não estão definidos. A recorrência de HIC espontânea é uma das maiores preocupações, devido à elevada taxa de mortalidade aos 30 dias e mau prognóstico funcional.

O PRESTIGE-AF é um estudo randomizado aberto que decorreu em 75 hospitais de seis países europeus em que 319 doentes com mais de 18 anos com HIC espontânea e FA com indicação para hipocoagulação foram randomizados para realização de hipocoagulação com DOAC (158 doentes) ou nenhuma hipocoagulação (161 doentes) 14 dias a 12 meses após o evento hemorrágico. A randomização era feita de acordo com localização de hematoma (lobar/não lobar) e sexo. Os endpoints primários foram ocorrência de AVC isquémico ou recorrência hemorragia intracerebral espontânea.

O estudo demonstrou superioridade dos DOAC em comparação com ausência de anticoagulação (33% do grupo sem hipocoagulação recebeu monoterapia antiplaquetária) na redução da incidência do primeiro AVC isquémico (um em 158 no grupo de DOAC teve AVC isquémico vs 20 em 161 no grupo sem hipocoagulação; HR 0,05 [IC 95% 0,01–0,36]), mas estes resultados

acompanharam-se de aumento de eventos hemorrágicos major no grupo dos hipocoagulados [HR 1,80, IC 95% 0,77–4,21]), assim como de recorrência de hemorragia intracerebral (11 em 158 vs 1 em 161; HR 10,9 [1,95–60,7]). Não foi possível determinar se houve benefício clínico no desfecho composto de eventos major isquêmicos e hemorrágicos (32 em 158 vs 45 em 161; HR 0,67 [0,33–1,40]).

O PRESTIGE-AF tem algumas limitações como as dificuldades no recrutamento de doentes, as características da população incluída (população não era diversificada nem representativa em termos de sexo e etnia) e o seguimento mediano de 1,4 anos (insuficiente para avaliar efeitos alongo prazo).

Concluindo o artigo reforça o desafio na gestão da anticoagulação nos doentes HIC espontânea prévia e FA, ressaltando a necessidade de avaliação criteriosa dos riscos e benefícios antes da introdução ou reinício da terapêutica anticoagulante. Resta-nos aguardar pela publicação dos resultados do ENRICH-AF, assim como a conclusão dos ensaios em curso A3-ICH e ASPIRE.

## Endovascular Treatment for Stroke Due to Occlusion of Medium or Distal Vessels.

Psychogios M, Brehm A, Ribo M, Rizzo F, Strbian D, Rätty S, Arenillas JF, Martínez-Galdámez M, Hajdu SD, Michel P, Gralla J, Piechowiak EI, Kaiser DPO, Puetz V, Van den Bergh F, De Raedt S, Bellante F, Dusart A, Hellstern V, Khanafer A, Parrilla G, Morales A, Kirschke JS, Wunderlich S, Fiehler J, Thomalla G, Lemmens R, Peluso JP, Bolognese M, von Hessling A, van Es A, Kruyt ND, Coutinho JM, Castaño C, Minnerup J, van Zwam W, Dhondt E, Nolte CH, Machi P, Loehr C, Mattle HP, Buhk JH, Kaesmacher J, Dobrocky T, Papanagiotou P, Alonso A, Holtmannspoetter M, Zini A, Renieri L, Keil F, van den Wijngaard I, Kägi G, Terceño M, Wiesmann M, Amaro S, Rommers N, Balmer L, Fragata I, Katan M, Leker RR, Saver JL, Staals J, Fischer U; DISTAL Investigators. *N Engl J Med.* 2025 Apr 10;392(14):1374-1384.doi: 10.1056/NEJMoa2408954.Epub 2025 Feb 5.

### Abstract

**Background:** Endovascular treatment (EVT) of stroke with large-vessel occlusion is known to be safe and effective. The effect of EVT for occlusion of medium or distal vessels is unclear.

**Methods:** We randomly assigned participants with an isolated occlusion of medium or distal vessels (occlusion of the nondominant or codominant M2 segment of the middle cerebral artery [MCA]; the M3 or M4 segment of the MCA; the A1, A2, or A3 segment of the anterior cerebral artery; or the P1, P2, or P3 segment of the posterior cerebral artery) to receive EVT plus best medical treatment or best medical treatment alone within 24 hours after the participant was last seen to be well. The primary outcome was the level of disability at 90 days, as assessed with the modified Rankin scale score.

**Results:** A total of 543 participants (women, 44%; median age, 77 years) were included in the analysis: 271 were assigned to receive EVT plus best medical treatment and 272 to receive best medical treatment alone. The median score on the National Institutes of Health Stroke Scale (range, 0 to 42, with higher scores indicating more severe symptoms) at admission was 6 (interquartile range, 5 to 9). Intravenous thrombolysis was given to 65.4% of the participants. The predominant occlusion locations were the M2 segment (in 44.0% of the participants), M3 segment (in 26.9%), P2 segment (in 13.4%), and P1 segment (in 5.5%). In the comparison between EVT plus best medical treatment and best medical treatment alone, no significant difference in the distribution of modified Rankin scale scores was observed at 90 days (common odds ratio for improvement in the score, 0.90; 95% confidence interval, 0.67 to 1.22;  $P = 0.50$ ). All-cause mortality was similar in the two groups (15.5% with EVT plus best medical treatment



and 14.0% with best medical treatment alone), as was the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (5.9% and 2.6%, respectively).

Conclusions: In persons with stroke with occlusion of medium or distal vessels, EVT did not result in a lower level of disability or a lower incidence of death than best medical treatment alone. (Funded by the Swiss National Science Foundation and others; DISTAL ClinicalTrials.gov number, NCT05029414.).

### Comentário

Em 2025, a discussão sobre terapêuticas de recanalização no AVC isquémico agudo centrou-se nas oclusões de vasos médios ou distais (MeVO). O ensaio DISTAL (NEJM 2025) avaliou a trombectomia endovascular (EVT) associada ao melhor tratamento médico (BMT) versus BMT isolado. Este estudo internacional incluiu doentes com M2 não dominante ou co-dominante, M3–M4, A1–A3 e P1–P3 (excluiu M2 dominante), e janela até 6 h ou 6–24 h com imagem favorável. Foram recrutados 543 doentes (idade mediana 77 anos; NIHSS 6); 65% receberam trombólise IV. A EVT foi realizada em 84,5% dos alocados, com tempo imagem-punção mediano de 70 minutos e reperfusão mTICI $\geq$ 2b em 71,7%.

O resultado foi neutro: cOR para melhoria do mRS 0,90 (IC95% 0,67–1,22); mortalidade semelhante (15,5% vs 14,0%); sICH mais frequente com EVT (5,9% vs 2,6%). Não houve benefício em subgrupos por tempo, localização ou gravidade.

O ensaio DISTAL trouxe algumas respostas, não parecendo haver vantagem da trombectomia adicionada à melhor terapêutica médica, mas apresenta questões do ponto de vista metodológico muito relevantes e que é necessário ter em consideração para que este estudo possa ser transposto para a prática clínica:

- exclusão de M2 dominante, limitando a generalização;
- dificuldade de classificação anatómica das oclusões médio/distais documentada pelo core-lab;
- pragmatismo técnico, sem padronização de dispositivos, repercutindo em taxas de reperfusão mais baixas que em LVO;
- tempo crítico: atrasos na identificação e consentimento em oclusões distais, com menor colateralização, podem reduzir eficácia.
- défices mais ligeiros e trombos menores aumentam a eficácia relativa da trombólise IV e reduzem o espaço para benefício da EVT.

A neutralidade do estudo é atribuída a taxa de reperfusão modesta, dificuldades técnicas em vasos <2–2,5 mm, maior dependência do tempo e efeito teto da trombólise IV.

Implicações clínicas: a EVT não deve ser aplicada de rotina em M2 não dominante/co-dominante e ramos mais distais; BMT/IVT é o padrão. A EVT pode ser ponderada caso a caso em défices incapacitantes, falha de IVT ou anatomias não estudadas (p.ex., M2 dominante).

Conclusão: O DISTAL não demonstrou benefício global da EVT em MeVO/DMVO, reforçando a necessidade de seleção rigorosa por imagem, fluxos rápidos e dispositivos dedicados. Resultados consistentes com o ensaio clínico ESCAPE-MeVO (NEJM 2025), também neutro, com maior taxa de hemorragia sintomática no grupo EVT.

## Alteplase for Posterior Circulation Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours.

Yan S, Zhou Y, Lansberg MG, Liebeskind DS, Yuan C, Yu H, Chen F, Chen H, Zhang B, Mao L, Zhang X, Wang X, Zhang X, Chen Y, Zhou H, Zhong W, He Y, Chen K, Wang J, Chen H, Huang Y, Campbell BCV, Lou M; EXPECTS Group. *N Engl J Med.* 2025 Apr 3;392(13):1288-1296. doi: 10.1056/NEJMoa2413344.

### Abstract

**Background:** The effects and risks of the use of intravenous thrombolysis between 4.5 and 24 hours after the onset of a posterior circulation ischemic stroke are not well studied. **Methods:** In a trial conducted in China, we randomly assigned patients with posterior circulation stroke, without extensive early hypodensity on computed tomography and with no planned thrombectomy, to receive alteplase (0.9 mg per kilogram of body weight; maximum dose, 90 mg) or standard medical treatment 4.5 to 24 hours after the onset of symptoms. The primary outcome was functional independence (defined as a score of 0 to 2 on the modified Rankin scale; scores range from 0 to 6, with higher scores indicating greater disability) at 90 days. The key safety outcomes were symptomatic intracranial hemorrhage and death. **Results:** A total of 234 patients were enrolled; 117 were assigned to the alteplase group and 117 to the standard-treatment group. The median score on the National Institutes of Health Stroke Scale was 3 (interquartile range, 2 to 6) (scores range from 0 to 42, with higher scores indicating greater neurologic deficit). A higher percentage of patients in the alteplase group than in the standard-treatment group had functional independence at 90 days (89.6% vs. 72.6%; adjusted risk ratio, 1.16; 95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.30;  $P = 0.01$ ). The incidence of symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours was 1.7% in the alteplase group and 0.9% in the standard-treatment group. At 90 days, 5.2% of the patients in the alteplase group and 8.5% of those in the standard-treatment group had died. **Conclusions:** Among Chinese patients with mainly mild posterior circulation stroke who did not receive thrombectomy, alteplase administered 4.5 to 24 hours after stroke onset resulted in a higher frequency of functional independence at 90 days than standard medical care. (Funded by the National Natural Science Foundation of China; EXPECTS ClinicalTrials.gov number, NCT05429476.).

### Comentário

No presente ano, o ensaio EXPECTS (NEJM 2025) avaliou a eficácia da trombólise endovenosa com alteplase administrada entre 4,5 e 24 horas no AVC isquêmico da circulação posterior, num

contexto em que a implementação de terapêuticas de reperfusão neste território é desafiante e os dados de trombectomia permanecem controversos.

O estudo, multicêntrico e randomizado, incluiu 234 doentes (mediana NIHSS 3, idade 64 anos), sem Trombectomia mecânica planejada, selecionados por MRI DWI ou TC simples com PC-ASPECTS  $\geq 7$ . A administração de alteplase (0,9 mg/kg) foi comparada ao tratamento médico padrão. O desfecho primário — mRS 0–2 aos 90 dias — foi alcançado em 89,6% vs 72,6% dos doentes, com benefício significativo (aRR 1,16;  $p=0,01$ ). A hemorragia intracraniana sintomática foi rara (1,7% vs 0,9%) e a mortalidade foi baixa (5,2% vs 8,5%).

A estratégia mostrou-se executável sem perfusão avançada, sendo relevante para hospitais onde a EVT é limitada.

No entanto, o estudo tem limitações importantes: foi realizado apenas na China, incluiu sobretudo casos ligeiros (NIHSS mediana 3), excluiu doentes com oclusão basilar grave, e em cerca de um terço dos casos o diagnóstico não teve confirmação vascular completa. O desenho PROBE e o número reduzido de eventos de segurança acrescentam incerteza.

Na prática, esta evidência deve ser aplicada com cautela: restringir a doentes com lesão limitada (PC-ASPECTS  $\geq 7$ ), sem acesso imediato a EVT, idealmente com DWI ou imagem vascular para confirmar a oclusão. O estudo não apoia extrapolação para oclusões basilares proximais ou casos de maior gravidade.

Para integrar em guidelines internacionais, será necessária replicação noutros contextos, inclusão de doentes mais graves, maior precisão de estimativas de segurança, e clarificação da interação com EVT e tenecteplase. Até lá, a recomendação será provavelmente condicional, útil sobretudo para centros com recursos limitados e boa seleção clínica e imagiológica.

Contudo, a população era maioritariamente de baixo NIHSS e com diagnóstico muitas vezes sem confirmação vascular completa, o que limita a generalização para casos graves, como oclusão basilar proximal. O estudo TRUST-POST/“Tenecteplase in ReperFusion Therapy for Posterior Circulation Stroke 4.5–24 h”, ensaio registado após o EXPECTS, testando tenecteplase nessa janela na circulação posterior, poderá no futuro preencher algumas destas lacunas de conhecimento.

Mensagem principal: no AVC isquémico da circulação posterior, na ausência de EVT imediata, alteplase até 24 horas demonstrou benefício funcional significativo com baixo risco hemorrágico, oferecendo uma alternativa viável para centros com recursos limitados, desde que haja seleção clínica e imagiológica criteriosa.

# Doença Vascular Pulmonar

Melanie Ferreira, ULS São José

Vilma Grilo, ULS Almada Seixal

Este ano selecionamos temáticas na área do tromboembolismo venoso que gerem dúvidas e discussão na nossa prática clínica diariamente, havendo, contudo, nova evidência a surgir em relação à segurança de prevenção secundária do doente oncológico, do risco de tromboembolismo venoso após internamento hospitalar e associado a dispositivos endovasculares. Um particular destaque para evidência de *outcomes* a longo prazo no uso de terapêutica endovascular na embolia pulmonar aguda, e eficácia de um novo fármaco para uso na hipertensão arterial pulmonar, que irá certamente revolucionar o tratamento desta patologia.

## Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Mahé I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, Sanchez O, Grange C, Monreal M, López-Núñez JJ, Otero-Candelera R, Le Gal G, Yeo E, Righini M, Robert-Ebadi H, Huisman MV, Klok FA, Westerweel P, Agnelli G, Becattini C, Bamias A, Syrigos K, Szmit S, Torbicki A, Verhamme P, Maraveyas A, Cohen AT, Ay C, Chapelle C, Meyer G, Couturaud F, Mismetti P, Girard P, Bertolotti L, Laporte S; API-CAT Investigators. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2025 Apr 10;392(14):1363-1373. doi: 10.1056/NEJMoa2416112. Epub 2025 Mar 29.

## Abstract

**BACKGROUND** In patients with active cancer and venous thromboembolism, whether extended treatment with a reduced dose of an oral anticoagulant is effective in preventing recurrent thromboembolic events and decreasing bleeding is unclear. **METHODS** We conducted a randomized, double-blind, noninferiority trial with blinded central outcome adjudication. Consecutive patients with active cancer and proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism who had completed at least 6 months of anticoagulant therapy were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive oral apixaban at a reduced (2.5 mg) or full (5.0 mg) dose twice daily for 12 months. The primary outcome was centrally adjudicated fatal or nonfatal recurrent

venous thromboembolism, assessed in a noninferiority analysis (margin of 2.00 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the subhazard ratio). The key secondary outcome was clinically relevant bleeding, assessed in a superiority analysis. RESULTS A total of 1766 patients underwent randomization at a median time since the index event of 8.0 months (interquartile range, 6.5 to 12.6); 866 patients were assigned to the reduced-dose group, and 900 to the full-dose group. The median treatment duration was 11.8 months (interquartile range, 8.3 to 12.1). Recurrent venous thromboembolism occurred in 18 patients (cumulative incidence, 2.1%) in the reduced-dose group and in 24 (cumulative incidence, 2.8%) in the full-dose group (adjusted subhazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.41 to 1.41;  $P = 0.001$  for noninferiority). Clinically relevant bleeding occurred in 102 patients (cumulative incidence, 12.1%) in the reduced-dose group and in 136 (cumulative incidence, 15.6%) in the full-dose group (adjusted subhazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.97;  $P = 0.03$ ). Mortality was 17.7% in the reduced-dose group and 19.6% in the full-dose group (adjusted hazard ratio, 0.96; 95% CI, 0.86 to 1.06). CONCLUSIONS Extended anticoagulation with reduced-dose apixaban was noninferior to full-dose apixaban for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. The reduced dose led to a lower incidence of clinically relevant bleeding complications than the full dose.

## Comentário

Os doentes com cancro têm maior risco de desenvolver tromboembolismo venoso, mas também complicações hemorrágicas. Na trombose associada ao cancro está recomendado um tempo de tratamento anticoagulante com a duração de 6 meses. A partir deste período, sugere-se continuar anticoagulação enquanto neoplasia activa ou tratamento oncoactivo, pesando sempre o risco hemorrágico. A possibilidade de utilização de dose reduzida de anticoagulação para prevenção secundária do tromboembolismo venoso não foi adequadamente estudada nesta população, pelo que os autores se propuseram a avaliar a eficácia e segurança da dose de reduzida de apixabano (2.5mg bid), quando comparada com a dose de tratamento (5mg bid), após os 6 meses iniciais. Os autores demonstraram não inferioridade da dose reduzida na prevenção de novos eventos trombóticos, com um perfil hemorrágico mais favorável, durante o período estudado (12 meses de tratamento estendido).



## **Inaccuracies of venous thromboembolism risk assessment and prevention practices among medically ill patients**

Lau BD, Bhawe A, Yui JC, Naik R, Dane KE, Lindsley J, Shaffer DL, Kraus PS, Hoyer EH, Haut ER, Streiff MB. Inaccuracies of venous thromboembolism risk assessment and prevention practices among medically ill patients. *Blood Adv.* 2025 Aug 12;9(15):3929-3936. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015306.

### **Abstract**

Venous thromboembolism (VTE) is a common cause of preventable harm among hospitalized, medically ill patients. The purpose of this study is to evaluate the accuracy of Padua VTE risk assessments, VTE prevention practices, and outcomes. In this retrospective analysis of consecutively hospitalized, medically ill patients at Johns Hopkins Hospital from 1 January through 30 April 2019, a hematologist subject matter expert (SME) retrospectively completed a Padua VTE risk assessment for every patient. Results were compared with risk assessments completed by the admitting provider. The primary outcome was agreement between the SME and admitting provider on overall VTE risk. Secondary outcomes included agreement on VTE risk factors, risk-appropriate VTE prophylaxis prescription and administration, and VTE outcomes. Of the 4021 patients included, agreement between admitting providers and the SME on overall VTE risk was 65.3%. The SME identified 1156 patients (28.7%) as high risk who were categorized on admission as low risk. Risk factors with the lowest agreement were reduced mobility and acute infection. A total of 2141 patients (53.2%) were prescribed appropriate VTE prophylaxis. Thirty-six patients developed in-hospital VTE, including 21 who had been misclassified as low risk. Significantly more doses of prescribed VTE prophylaxis were not administered among patients who developed VTE (19.6% vs 15.2%;  $P = .007$ ). Inaccurate VTE risk assessment leads to inappropriate VTE prevention practices and preventable VTE. Leveraging existing structured data to autopopulate VTE risk assessments can assist providers in improving accuracy. Quantitative measures of patient mobility should be incorporated into VTE risk assessment.

### **Comentário**

O tromboembolismo venoso é uma complicação frequente da hospitalização. A utilização de tromboprevenção reduz a incidência de tromboembolismo venoso, existindo modelos de avaliação de risco, como o modelo de Padua, que permitem estimar o risco individual de cada doente, para a escolha da melhor intervenção profilática. Todavia, estes modelos são

frequentemente subutilizados, sendo a avaliação de risco estimada de forma não estandardizada. Os autores propuseram-se a estudar a concordância entre a avaliação inicial do médico assistente, e a aplicação do modelo de avaliação de risco de Padua por um especialista na área de tromboembolismo venoso, bem como a utilização e adequação da trombopprofilaxia.

Cerca de 30% dos doentes foram classificados como de baixo risco trombótico pela avaliação inicial, mas de alto risco trombótico após revisão utilizando o modelo de Padua. A presença de infecção aguda, doença reumatológica e a imobilidade foram frequentemente subvalorizados pelos médicos assistentes. Apenas metade dos doentes receberam adequada profilaxia. O estudo salienta a necessidade de avaliação estandardizada e evolutiva ao longo do internamento.

## **Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH**

Carlin S, Cuker A, Gatt A, Gendron N, Hernández-Gea V, Meijer K, Siegal DM, Stanworth S, Lisman T, Roberts LN. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2024 Sep;22(9):2653-2669. doi: 10.1016/j.jth.2024.05.023.

### **Abstract**

While advanced liver disease was previously considered to be an acquired bleeding disorder, there is increasing recognition of an associated prothrombotic state with patients being at higher risk of atrial fibrillation (AF) and stroke and venous thromboembolism (VTE) including portal vein thrombosis (PVT). We review the available literature on epidemiology, pathophysiology, and risk factors and provide guidance on anticoagulant management of these conditions in adults with cirrhosis. In patients with Child–Pugh A or B cirrhosis and AF, we recommend anticoagulation with standard-dose direct oral anticoagulants (DOACs) in accordance with cardiology guideline recommendations for patients without liver disease. In those with Child–Pugh C cirrhosis, there is inadequate evidence with respect to the benefit and risk of anticoagulation for stroke prevention in AF. In patients with cirrhosis and acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism, we recommend anticoagulation and suggest use of either a DOAC or low-molecular-weight heparin (LMWH)/vitamin K antagonist (VKA) in Child Pugh A or B cirrhosis and LMWH alone (or as a bridge to VKA in patients with a normal baseline international normalized ratio) in Child–Pugh C cirrhosis. We recommend anticoagulation for patients with cirrhosis and symptomatic PVT. We suggest anticoagulation for those with asymptomatic, progressing PVT and recommend continuing extended anticoagulation for liver transplant candidates with PVT.

### **Comentário**

Os doentes com doença hepática crónica apresentam simultaneamente risco hemorrágico e trombótico aumentado, por alterações no sistema de hemostase primária, secundária e fibrinólise. Assim, a gestão da anticoagulação neste subgrupo de doentes torna-se mais complexa. Os autores salientam as seguintes recomendações:

#### Fibrilhação auricular

- Doentes com CHA2DS2VASc igual ou superior a 1 (homens) ou 2 (mulheres), e cirrose Child-Pugh A ou B, têm indicação para anticoagulação para prevenção do AVC, na ausência de outra contra-indicação;
- Sugere-se utilização de DOAC (nas doses standard) nos doentes Child-Pugh A e B pelo melhor perfil de eficácia e segurança, comparando com os AVK;
- Não há evidência robusta relativamente ao risco/benefício da anticoagulação nos doentes com cirrose Child-Pugh C;
- O encerramento o apêndice auricular poderá ser considerado em doentes com contra-indicação ou falência da anticoagulação.

#### Tromboembolismo venoso

- Têm indicação para anticoagulação os doentes cirróticos com tromboembolismo venoso, na ausência de outra contra-indicação;
- Sugere-se utilização de DOAC ou HBPM (nas doses standard) nos doentes com cirrose Child-Pugh A ou B, de acordo com a indicação e preferência do doente;
- Sugere-se utilização de HBPM ou AVK nos doentes com cirrose Child-Pugh C;
- Sugere-se manter anticoagulação se plaquetas > 50.000, sendo que abaixo deste valor deverá ser considerado o benefício caso a caso.

#### Trombose veia porta em cirrose

- Sugere-se anticoagulação em doentes com cirrose e trombose de veia porta sintomática. No caso de a trombose ser assintomática mas progressiva, deverá também ser instituída anticoagulação, na ausência de outra contra-indicação;
- Sugere-se manter a anticoagulação além dos 6 meses nos doentes candidatos a transplantação, e avaliação caso a caso nos não candidatos;
- Recomenda-se avaliação regular do risco hemorrágico, incluindo avaliação da presença de varizes esofágicas;
- Sugere-se utilização de DOAC ou HBPM (nas doses standard) nos doentes com cirrose Child-Pugh A ou B;
- Sugere-se utilização de HBPM ou AVK nos doentes com cirrose Child-Pugh C.

## **Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Erythrocytosis, and Thrombosis in Adults With Type 2 Diabetes**

Lewis M, Burrack N, Heymann A, Grossman A, Neuman T, Abuhasira R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Erythrocytosis, and Thrombosis in Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2517086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.17086.

### **Abstract**

**Importance:** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) are widely used and have been shown to induce erythrocytosis. However, the clinical implications of this phenomenon, particularly its association with venous and arterial thrombotic events, remain uncertain. **Objective:** To assess the extent, temporal course, and thrombotic complications of SGLT2i-induced erythrocytosis. **Design, setting, and participants:** This retrospective cohort study used patient data from Israel's largest health care organization from January 1, 2015, through June 30, 2024. Adult patients aged 18 years or older with type 2 diabetes who initiated SGLT2is were identified and compared with those who initiated dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4is) or glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) using a propensity score-matched, active-comparator, new-user cohort design. **Exposure:** New initiation of an SGLT2i, a GLP-1RA, or a DPP-4i. **Main outcomes and measures:** Outcomes included erythrocytosis within 1 year of initiating SGLT2is, as well as arterial and venous thrombotic events until the end of follow-up. Prevalence rates, rate differences, and odds ratios (ORs) for new-onset erythrocytosis and hemoglobin increase greater than 0.5 g/dL with 95% CIs were calculated. Hazard ratios (HRs) and 95% CIs for thrombotic outcomes were estimated using time-varying Cox proportional hazards regression models. **Results:** After 1:1 propensity score matching, a total of 137 552 adults were included in the SGLT2i vs DPP-4i cohort (68 776 pairs; SGLT2i initiators: mean [SD] age, 64.55 [12.03] years; 55.3% male; DPP-4i initiators: mean [SD] age, 64.73 [13.08] years; 53.5% male) and 131 512 adults in the SGLT2i vs GLP-1RA cohort (65 756 pairs; SGLT2i initiators: mean [SD] age, 63.73 [11.87] years; 52.0% male; GLP-1RA initiators: mean [SD] age, 62.77 [11.56] years; 51.4% female). Among SGLT2i initiators, erythrocytosis prevalence in the SGLT2i vs DPP-4i cohort increased by 5.5% (95% CI, 5.1%-5.8%) and in the SGLT2i vs GLP-1RA cohort by 5.8% (95% CI, 5.4%-6.2%). In the SGLT2i vs GLP-1RA cohort, hemoglobin increased by 0.37 g/dL (95% CI, 0.36-0.38 g/dL) and hematocrit by 1.50% (95% CI, 1.48%-1.53%). Male sex (adjusted OR [AOR], 4.12; 95% CI, 3.80-4.48), smoking (AOR, 2.00; 95% CI, 1.85-2.16), and the use of empagliflozin vs dapagliflozin (AOR, 1.16; 95% CI, 1.09-1.25) were associated with an increased risk of developing

erythrocytosis. New-onset erythrocytosis was not associated with an increased risk of myocardial infarction (HR, 0.92; 95% CI, 0.58-1.44), venous thromboembolism (HR, 1.56; 95% CI, 0.68-3.60), or stroke (HR, 1.26; 95% CI, 0.84-1.90). Conclusions and relevance: In this cohort study of patients with type 2 diabetes, SGLT2i use was associated with a higher risk of erythrocytosis compared with DPP-4is and GLP-1RAs; however, erythrocytosis was not associated with thrombotic events. These findings provide important reassurance regarding the safety of SGLT2i-induced erythrocytosis.

### **Comentário**

Os inibidores da SGLT2, utilizados na diabetes, doença renal crônica e insuficiência cardíaca, demonstraram induzir eritrocitose (pela WHO, hemoglobina > 16.5 g/dL ou hematócrito > 49% no homem, e hemoglobina > 16 g/dL ou hematócrito > 48% na mulher), por mecanismos ainda não completamente estabelecidos, e com implicação clínica desconhecida. A elevação de hemoglobina e hematócrito estão associadas a um aumento de risco trombótico arterial e venoso, pelo que os autores se propuseram a estudar o risco trombótico associado à eritrocitose induzida por inibidores da SGLT2. Comparando com aGLP1 e iDPP-4, os doentes diabéticos tratados com iSGLT2 apresentaram maior frequência de eritrocitose, subida de hemoglobina e hematócrito. Como factores associados ao desenvolvimento de eritrocitose refere-se o sexo masculino, tabagismo e a utilização de empagliflozina vs dapagliflozina. O desenvolvimento de eritrocitose não se associou a aumento de risco de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso. Não se verificou diferença no desenvolvimento de eventos trombóticos nos doentes tratados com iSGLT2 com e sem eritrocitose.



## **CHIP away at the marrow-clot connection: inflammation, clonal hematopoiesis, and thromboembolic disease**

Todorovski A, Wang TF, Carrier M, Xu Y. CHIP away at the marrow-clot connection: inflammation, clonal hematopoiesis, and thromboembolic disease. *Blood Adv.* 2025 Jan 28;9(2):343-353. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014430.

### **Abstract**

Both the incidence and prognosis of arterial atherothrombosis and venous thromboembolism are strongly correlated with increasing age. Over the past decade, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) has been identified as a novel biomarker for cardiovascular disease. Driven by somatic mutations in the hematopoietic system, the epidemiology of CHIP is highly age dependent: among individuals aged  $\geq 70$  years in the general population, estimated prevalence of CHIP exceeds 10%. Several additional risk factors for CHIP have emerged in recent years, including smoking, receipt of anticancer therapy, and germ line predispositions. CHIP carriers consistently have higher risk of incident arterial atherothrombosis, even after accounting for traditional cardiovascular risk factors. However, the magnitude of this association varies across studies. In addition, individuals with established cardiovascular disease and CHIP have higher risks of recurrence and all-cause mortality than their non-CHIP counterparts. An association between CHIP carriership and incident venous thromboembolism has recently been made, although additional studies are needed to confirm this finding. No approved therapy exists to modify the cardiovascular risk among CHIP carriers. However, canakinumab showed promise in a post-hoc analyses of patients with TET2-mutated CHIP, and other anti-inflammasome agents are actively under development or evaluation. In this review, we provide an overview of CHIP as a mediator of thromboembolic diseases and discuss emerging therapeutics aimed at intervening on this thrombo-inflammatory nexus.

### **Comentário**

Recentemente têm surgido novos biomarcadores de doença cardiovascular e tromboinflamação, entre os quais CHIP - hematopoiese clonal de significado indeterminado. Trata-se da aquisição de mutações somáticas de neoplasias mielóides, na ausência de doença hematológica estabelecida. As mais comuns são *DNMT3A*, *TET2* e *ASXL1*. A prevalência aumenta com a idade. Condições como o tabagismo, inflamação crônica (nomeadamente vasculites) e terapêutica oncológica aumentam a probabilidade de aquisição das mutações, pela activação do sistema

hematopoiético. Diferentes mutações estão associadas à activação de diferentes mecanismos trombóticos. Não existe, à data, indicação para terapêutica na prevenção primária de eventos cardiovasculares, em doentes com CHIP. Dado o papel da inflamação na fisiopatologia desta entidade, encontra-se em investigação o papel de agentes anti-inflamatórios na diminuição do risco cardiovascular.

#### CHIP e risco cardiovascular

- Estudos mostraram maior risco de doença coronária em indivíduos com CHIP, particularmente mutações da *JAK2* e *ASXL1*
- Numa análise multivariada, ajustando para factores de risco cardiovascular tradicionais, os doentes com CHIP tiveram maior risco de recorrência de doença cardiovascular.

#### CHIP e TEV

- Mutações da *JAK2* identificadas em contexto de trombose não provocada em locais atípicos (~20% território esplâncnico)

## **Trends in Initial Anticoagulation Among US Patients Hospitalized With Acute Pulmonary Embolism 2011-2020**

Westafer LM, Presti T, Shieh MS, Pekow PS, Barnes GD, Kapoor A, Lindenauer PK. Ann Emerg Med. 2024 Nov;84(5):518-529. doi: 10.1016/j.annemergmed.2024.05.009. Epub 2024 Jun 18

### **Abstract**

**Study objective:** Guidelines recommend low-molecular-weight heparin (LMWH) and direct oral anticoagulants (DOACs) rather than unfractionated heparin (UFH) for treatment of acute pulmonary embolism (PE) given their efficacy and reduced risk of bleeding. Using data from a large consortium of US hospitals, we examined trends in initial anticoagulation among hospitalized patients diagnosed with acute PE. **Methods:** We conducted a retrospective study of inpatient and observation cases between January 1, 2011, and December 31, 2020, among individuals aged more than or equal to 18 years treated at acute care hospitals contributing data to the Premier Healthcare Database. Included cases received a diagnosis of acute PE, underwent imaging for PE, and received anticoagulation at the time of admission. The primary outcome was the initial anticoagulant selected for treatment. **Results:** Among 299,016 cases at 1,045 hospitals, similar proportions received initial treatment with UFH (47.4%) and LMWH (47.9%). Between 2011 and 2020, the proportion of patients initially treated with UFH increased from 41.9% to 56.3%. Over this period, use of LMWH as the initial anticoagulant was reduced from 58.1% in 2011 to 37.3% in 2020. The proportion of cases admitted to the ICU, treated with mechanical ventilation or vasopressors, and inpatient mortality were stable. Factors most strongly associated with receipt of UFH were admission to the ICU (odds ratio [OR] 6.90; 95% confidence interval [CI] 6.31 to 7.54) or step-down unit (OR 2.30; 95% CI 2.16 to 2.45), receipt of thrombolysis (OR 4.25; 95% CI 3.09 to 5.84) or vasopressors (OR 1.83; 95% CI 1.32 to 2.54), and chronic renal disease (OR 1.67; 95% CI 1.54 to 1.81). **Conclusions:** Despite recommendations that LMWH and DOACs be considered first-line for most patients with acute PE, use of UFH is common and increasing. Further research is needed to elucidate factors associated with persistent use of UFH and opportunities for deimplementation of low-value care.

### **Comentário**

As principais recomendações internacionais recomendam hoje o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) como anticoagulante de primeira linha em doentes com o diagnóstico de embolia pulmonar (EP) aguda. Em comparação com o seu antecessor, heparina não fracionada

(HNF), a HBPM tem como vantagem maior previsibilidade farmacocinética, não necessitando de monitorização laboratorial, na maioria dos casos. A HNF apresenta como maior vantagem a possibilidade de rapidamente reverter o seu efeito anticoagulante, contudo a sua farmacocinética é imprevisível. Seria, portanto, expectável que ao longo dos últimos anos observa-se um aumento do uso de HBPM no tratamento agudo da embolia pulmonar em comparação com a HNF. Este artigo analisou precisamente qual a tendência em termos de anticoagulação inicial para a EP aguda nos Estados Unidos da América, durante os anos de 2011 e 2020. Verificaram que cerca de metade dos doentes ainda eram medicados inicialmente com HNF. Vários fatores foram apontados para a elevada percentagem de uso de HNF, menos à luz das mais atuais recomendações, das quais:

O uso crescente de terapêuticas de reperfusão, tanto trombólise como endovascular, em doentes com embolia pulmonar de risco intermédio alto e alto risco, pelo que a HNF é usada pela percepção de maior risco hemorrágico associado.

A ideia errada e perpetuada de que tanto a trombólise como as terapêuticas endovasculares não podem ser realizados em doentes anticoagulados com HBPM.

Curiosamente, hospitais periféricos com menor diferenciação em termos de opções terapêutica na embolia pulmonar aguda, apresentaram menor percentagem de uso de HNF.

## **Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death**

Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Moles VM, Savale L, Vizza CD, Rosenkranz S, Shi Y, Miller B, Mackenzie HS, Kim SS, Loureiro MJ, Patel MJ, Koglin J, Cornell AG, Hoeper MM; ZENITH Trial Investigators N Engl J Med. 2025 May 29;392(20):1987-2000. doi: 10.1056/NEJMoa2415160. 2025 Mar 31.

### **Abstract**

**Background:** Sotatercept improves exercise capacity and delays the time to clinical worsening in patients with World Health Organization (WHO) functional class II or III pulmonary arterial hypertension. The effects of add-on sotatercept in patients with advanced pulmonary arterial hypertension and a high risk of death are unclear. **Methods:** In this phase 3 trial, we randomly assigned patients with pulmonary arterial hypertension (WHO functional class III or IV) and a high 1-year risk of death (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management Lite 2 risk score,  $\geq 9$ ) who were receiving the maximum tolerated dose of background therapy to receive add-on sotatercept (starting dose, 0.3 mg per kilogram of body weight; escalated to target dose, 0.7 mg per kilogram) or placebo every 3 weeks. The primary end point was a composite of death from any cause, lung transplantation, or hospitalization ( $\geq 24$  hours) for worsening pulmonary arterial hypertension, assessed in a time-to-first-event analysis. **Results:** A total of 172 patients were included (86 each in the sotatercept and placebo groups). The trial was stopped early on the basis of the efficacy results of a prespecified interim analysis. At least one primary end-point event occurred in 15 patients (17.4%) in the sotatercept group and in 47 patients (54.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.24; 95% confidence interval, 0.13 to 0.43;  $P < 0.001$ ). Death from any cause occurred in 7 patients (8.1%) in the sotatercept group and in 13 patients (15.1%) in the placebo group; lung transplantation in 1 patient (1.2%) and 6 patients (7.0%), respectively; and hospitalization for worsening pulmonary arterial hypertension in 8 patients (9.3%) and 43 patients (50.0%). The most common adverse events with sotatercept were epistaxis and telangiectasia. **Conclusions:** Among high-risk adults with pulmonary arterial hypertension who were receiving the maximum tolerated dose of background therapy, treatment with sotatercept resulted in a lower risk of a composite of death from any cause, lung transplantation, or hospitalization ( $\geq 24$  hours) for worsening pulmonary arterial hypertension than placebo.

## Comentário

A hipertensão arterial pulmonar é uma patologia de elevada morbidade e mortalidade. A terapêutica atualmente disponível para o seu tratamento têm sido um pilar no atraso em relação ao agravamento clínico e sintomáticos desta patologia, conduto não refletido necessariamente na mortalidade, necessidade de transplante pulmonar ou hospitalizações. O novo fármaco disponível para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar o sotatercept, um inibidor da sinalização da activina, tem como alvo o *remodeling* vascular pulmonar. É, portanto, inovador face à medicação, sobretudo com efeito vasodilatador, disponível. Já o ensaio STELLAR demonstrou o seu demonstrou largos benefícios na associação deste fármaco à terapêutica de base, melhorando é alterando o prognóstico destes doentes. O mais recente ensaio ZENITH, pretendeu avaliar o efeito do sotatercept em doentes com doença de maior gravidade definida pela classe funcional WHO III ou IV e um risco REVEAL  $>$  ou  $= 9$ . O estudo demonstrou, que mesmo neste grupo de doentes considerados de maior risco, já sob terapêutica dupla ou tripla, quando adicionado o sotatercept, em comparação com placebo, houve redução do risco de morte por qualquer causa, transplante pulmonar e de hospitalização. O estudo foi interrompido precocemente pelos resultados positivos, pelo que parece ser uma estratégia promissora para o futuro desta patologia e destes doentes.



## A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis

López-Rubio M, Lago-Rodríguez MO, Ordieres-Ortega L, Oblitas CM, Moragón-Ledesma S, Alonso-Beato R, Alvarez-Sala-Walther LA, Galeano-Valle F. J Clin Med. 2024 Dec 21;13(24):7818. doi: 10.3390/jcm13247818.

### Abstract

Catheter-related thrombosis (CRT) is a frequent and potentially serious complication associated with the widespread use of intravascular devices such as central venous catheters, including peripherally inserted central catheters and implantable port systems, pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. Although CRT management has been informed by guidelines extrapolated from lower extremity deep vein thrombosis (DVT), unique challenges remain due to the distinct anatomical, pathophysiological, and clinical characteristics of upper extremity DVT. Risk factors for CRT are multifactorial, encompassing patient-related characteristics such as cancer, prior venous thromboembolism, and infection, as well as catheter-specific factors like device type, lumens, and insertion site. The diagnosis of CRT relies primarily on ultrasonography; however, computed tomography angiography and magnetic resonance imaging play a complementary role, particularly in anatomically challenging cases or when complications such as pulmonary embolism or superior vena cava syndrome are suspected. Treatment strategies for CRT include anticoagulation, catheter removal when feasible, and, in select cases, local thrombolysis or catheter-directed interventions. Anticoagulation remains the cornerstone of therapy, with direct oral anticoagulants increasingly favored due to their safety profile and efficacy. This article provides a detailed review of CRT, focusing on clinical features, diagnostic methods, and treatment strategies while addressing specific challenges in managing pacemaker and hemodialysis catheter-related thrombosis.

### Comentário

Com o uso crescente de acessos vasculares, como cateteres venosos centrais, *midline*, PICC, implantação de pacemaker, entre outros, é essencial saber abordar uma das suas principais complicações, nomeadamente a trombose venosa. Para além do aumento do uso destes acessos vasculares dispositivos, também os doentes em que são colocados tais dispositivos e acessos apresentam cada vez mais fatores de risco para trombose venosa associada a cateteres, nomeadamente: doença oncológica, avançada, obesidade, entre outros como história pessoal de tromboembolismo venoso, infeção aguda. Até à data, a abordagem das complicações

trombóticas associadas a acessos e dispositivos endovasculares baseiam-se nas recomendações para o tratamento de trombose venosa profunda. Contudo, ainda não há evidência em relação ao anticoagulante mais indicado, duração de anticoagulação, nem eventual benefício de terapêuticas de reperfusão. Este artigo faz uma revisão da evidência existente à data, sendo um documento muito útil e atualizado para apoiar os clínicos na abordagem destas complicações cada vez mais frequentes na nossa prática clínica.

## **Novel Risk Stratification and Hemodynamic Profiling in Acute Pulmonary Embolism: A Proposed Classification Inspired by Society for Cardiovascular Angiography and Intervention Shock Staging.**

Arora S, Vallabhajosyula S, Aggarwal V, Basir MB, Kelly B, Atreya AR. Card Electrophysiol Clin. 2025 Sep;17(3):439-459. doi: 10.1016/j.ccep.2024.12.017.

### **Abstract**

Treatment options for patients with acute pulmonary embolism (PE) and right ventricular shock (RVS) have grown exponentially. Therapy options include anticoagulation, systemic thrombolysis, catheter-based thrombolysis/ thrombectomy, and may include short-term mechanical circulatory support. However, the incidence of short-term morbidity and mortality has not changed despite the emergence of several advanced therapies in acute PE. This is possibly due to the inclusion of heterogenous populations in research studies without differentiation based on the acuity/severity of presentation. We propose a novel classification for PE-RVS to allow for standardizing appropriate therapy escalation and better communication of the severity among cardiovascular critical care, and emergency health care professionals.

### **Comentário**

Mesmo com a crescente utilização de novas estratégias de reperfusão, nomeadamente estratégias endovasculares como a trombectomia e trombólise *in-situ*, e de suporte do ventrículo direito, como o dispositivo Impella RP, e o ECMO, na embolia pulmonar aguda, continuamos a não ver mudanças significativas em relação à mortalidade associada. Um dos motivos apontados é a forma como estratificamos o risco dos doentes, nomeadamente os de risco intermédio e alto. Os autores deste artigo propõem um novo algoritmo de estratificação e de classificação baseada na mais recente atualização da Sociedade para Intervenção e Angiografia Vascular para o choque cardiogénico. Este novo algoritmo vai mais além na subclassificação dos doentes anteriormente descritos como risco intermédio – nomeadamente os de risco intermédio alto. Pretendem assim conseguir melhor classificar doentes com potencial para descompensação, sendo esses os candidatos ideais para estratégias de reperfusão. Abaixo encontra-se a imagem da proposta de classificação e características (imagem 1).

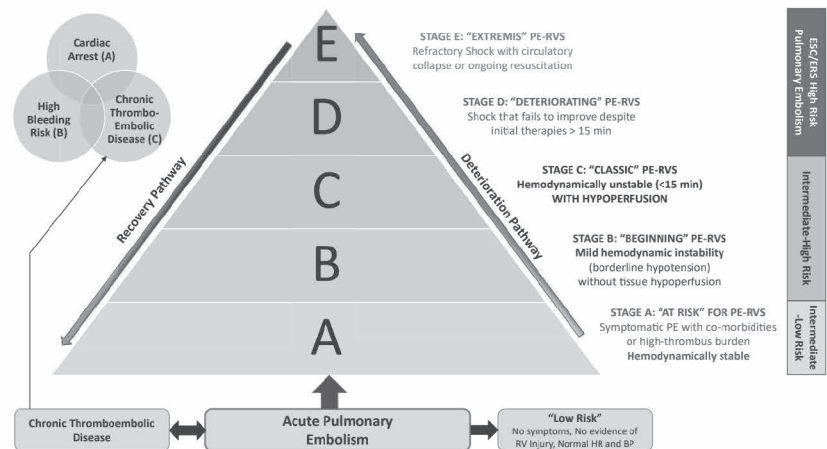


Fig. 1. Proposed classification for risk stratification and hemodynamic profiling in acute pulmonary embolism. ERS, European Respiratory Society; ESC, European Society of Cardiology; PE, pulmonary embolism; RVS, right ventricular shock.

## **Risk factors for venous thrombosis after discharge from medical hospitalizations: the Medical Inpatient Thrombosis and Hemostasis study.**

Thomas RM, Sparks AD, Wilkinson K, Gergi M, Repp AB, Roetker NS, Smith NL, Muthukrishnan P, Martin K, Zakai NA. *J Thromb Haemost.* 2025 Jul;23(7):2190-2197. doi: 10.1016/j.jtha.2025.04.005.

### **Abstract**

**Background:** Many studies on hospital-associated venous thromboembolism (VTE) do not specifically assess the risk factors for events after discharge. **Objectives:** This study aimed to identify risk factors for postdischarge venous thromboembolism (PD-VTE) after a medical hospitalization. **Methods:** Patients discharged from a medical hospitalization at the University of Vermont Medical Center between January 2010 and September 2019 were followed up for inpatient and outpatient VTE events for up to 90 days. Age-adjusted, sex-adjusted, race-adjusted, and length of stay-adjusted Cox models estimated the hazard ratios (HR) and 95% CIs for potential risk factors for PD-VTE. **Results:** Among 22 599 admissions, there were 180 PD-VTE events (90-day cumulative incidence of 0.8%). The median time from discharge to PD-VTE was 29 days. Of previously identified in-hospital VTE risk factors, only history of VTE (HR, 3.34; 95% CI, 2.26-4.93) and active cancer (HR, 3.13; 95% CI, 2.31-4.23) were associated with increased risk of PD-VTE. Compared to <2-day hospital stays, longer hospital stays (HR, 1.84; 95% CI, 1.23-2.75, for 6-10 days and HR, 1.64; 95% CI, 0.93, 2.90, for 11+ days) were associated with increased risk of PD-VTE. Both mortality (HR, 1.22; 95% CI, 1.06-1.41 per SD higher) and readmission (HR, 1.30; 95% CI, 1.13-1.50, per SD higher) Elixhauser comorbidity indices were associated with increased risk of PD-VTE. **Conclusions:** Risk factors for VTE after discharge from medical hospitalization differ from risk factors for in-hospital VTE. These data support that characteristics of the hospitalization influence PD-VTE risk, and if indicated, PD-VTE risk should be assessed at discharge.

### **Comentário**

Até 70% dos casos de Tromboembolismo Venoso (TEV) adquiridos no hospital ocorrem após alta hospitalar. Embora sejam bem conhecidos os fatores de risco associados a maior risco de TEV e estratégias para a sua prevenção estejam já implementadas na maioria das enfermarias hoje em dia, continuamos a perceber pouco sobre porque é que os doentes mantem o risco trombótico mesmo após alta hospitalar, sobretudo doentes internados em enfermarias de medicina. Este

artigo e estudo procurou identificar fatores de risco associados a TEV após alta hospitalar. Foram identificados as seguintes características após a análise de 25 599 admissões em enfermarias médicas: Idade avançada; Neoplasia ativa; Antecedentes pessoais de TEV; Demora de internamento (> 6 dias); Aumento dos índices de comorbilidade de Elixhauser para mortalidade e readmissões. Estas características identificadas são essenciais para definir uma eventual população que poderá beneficiar de estratégias de trombopprofilaxia mesmo após alta hospitalar.



# Doença VIH

Luísa Azevedo, ULS São José

## **Predictive model and risk analysis for coronary heart disease in people living with HIV using machine learning**

Liu et al. BMC Medical Informatics and Decision Making (2024) 24:110  
<https://doi.org/10.1186/s12911-024-02511>

### **Abstract**

**Objective** This study aimed to construct a coronary heart disease (CHD) risk-prediction model in people living with human immunodeficiency virus (PLHIV) with the help of machine learning (ML) per electronic medical records (EMRs). **Methods** Sixty-one medical characteristics (including demography information, laboratory measurements, and complicating disease) readily available from EMRs were retained for clinical analysis. These characteristics further aided the development of prediction models by using seven ML algorithms [light gradient-boosting machine (LightGBM), support vector machine (SVM), eXtreme gradient boosting (XGBoost), adaptive boosting (AdaBoost), decision tree, multilayer perceptron (MLP), and logistic regression]. The performance of this model was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Shapley additive explanation (SHAP) was further applied to interpret the findings of the best-performing model. **Results** The LightGBM model exhibited the highest AUC (0.849; 95% CI, 0.814–0.883). Additionally, the SHAP plot per the LightGBM depicted that age, heart failure, hypertension, glucose, serum creatinine, indirect bilirubin, serum uric acid, and amylase can help identify PLHIV who were at a high or low risk of developing CHD. **Conclusion** This study developed a CHD risk prediction model for PLHIV utilizing ML techniques and EMR data. The LightGBM model exhibited improved comprehensive performance and thus had higher reliability in assessing the risk predictors of CHD. Hence, it can potentially facilitate the development of clinical management techniques for PLHIV care in the era of EMRs. **Keywords** Human immunodeficiency virus (HIV), Coronary heart disease (CHD), Machine learning, Risk assessment, Electronic medical record (EMR)

## Comentário

Os modelos tradicionais de risco cardiovascular (como Framingham, ACC/AHA e SCORE) frequentemente subestimam o risco em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Essa subestimação é especialmente evidente em mulheres, pessoas negras e países desenvolvidos (*High-Income Countries*). Já em em via de desenvolvimento (*Low- and Middle-Income Countries*), alguns modelos chegam a superestimar o risco, indicando a necessidade de uma abordagem regionalmente adaptada. Modelos específicos, como o D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*), são um dos poucos desenvolvidos especificamente para PVHIV. Esse modelo inclui variáveis relacionadas ao HIV, como uso de TARV, contagem de CD4 e exposição a medicamentos antirretrovirais associados a maior risco cardiovascular.

No entanto, o modelo D:A:D apresenta algumas limitações: ainda subestima o risco em determinadas populações, como mulheres e pessoas negras, segundo estudos recentes (ex: REPRIEVE); é pouco utilizado na prática clínica fora de estudos ou centros especializados; requer dados específicos sobre terapia antirretroviral (uso prévio de medicamentos como abacavir ou inibidores de protease), o que nem sempre está disponível nos processos clínicos; não inclui marcadores inflamatórios sistêmicos, que podem ser relevantes para PVHIV com risco cardiovascular aumentado. Diante dessas limitações, destaca-se a necessidade de desenvolver modelos personalizados de risco cardiovascular, que incluam fatores específicos do HIV.

Uma abordagem moderna e promissora é o uso da inteligência artificial (IA) para o cálculo de fatores de risco. A IA tem sido aplicada na predição de várias doenças — como risco cardiovascular, câncer, diabetes e doenças neurodegenerativas — com desempenho frequentemente superior ao dos modelos tradicionais.

Estudo de Liu et al. (2024) – BMC Medical Informatics and Decision Making

Liu e colaboradores desenvolveram um modelo de predição de doença coronariana (CHD) utilizando registros eletrônicos de saúde (EMR) de pessoas vivendo com HIV. Foram analisadas 61 variáveis clínicas, com aplicação de sete algoritmos de aprendizado de máquina: LightGBM; SVM; XGBoost; AdaBoost; Árvore de decisão; MLP; Regressão logística

O algoritmo LightGBM apresentou o melhor desempenho, com uma AUC de 0,849. A interpretação dos resultados com o método SHAP indicou que os fatores mais relevantes para a predição de risco cardíaco foram: idade, insuficiência cardíaca, hipertensão, glicose, creatinina sérica, bilirrubina indireta, ácido úrico e amilase

## **The role of the HIV-1 gut reservoir in driving early cardiovascular events in people living with HIV**

Keri Kramer<sup>1†</sup>, Amanda Michael<sup>1,2†</sup>, Guadalupe Quiñones<sup>1,2†</sup>, Sebastian Roa<sup>1†</sup>, Susan P. Ribeiro<sup>1</sup>, Cecile D. Lahiri<sup>3,4†</sup> and Christina Gavegnano<sup>1,2,5</sup>. MINI REVIEW article. Front. Drug Discov., 02 October 2024. Sec. Anti-inflammatory and Immunomodulating Agents Volume 4 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1334307>

### **Abstract**

People with HIV (PWH), even when well-controlled on antiretroviral therapy (ART), are at an increased risk for cardiovascular disease (CVD) and CVD events including sudden cardiac death and acute myocardial infarction (MI). While PWH may appear virally suppressed in peripheral blood, viral reservoirs persist in gut associated lymphoid tissue (GALT) and have been shown to be associated with CVD-related morbidity and mortality. Effective treatments exist for CVD in HIV seronegative persons, but there is an unmet clinical need to address CVD in PWH. Novel therapies are needed to target the drivers of CVD in PWH. This literature review focuses on the role of GALT in HIV infection, inflammatory pathways in HIV-related CVD, and novel therapeutics with potential to address this problem. KEYWORDS HIV-1, inflammation, cardiovascular disease, therapeutics, comorbidities

### **Comentário**

O tratamento da infecção pelo HIV não se limita à instituição de fármacos antirretrovirais e à obtenção de resposta virológica com aumento do número de células CD4. O tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (GALT), que representa cerca de 80% do tecido linfóide total, sofre danos irreversíveis já na fase inicial da infecção. Esse comprometimento, associado à translocação microbiana e à presença de reservatórios virais persistentes, sustenta a inflamação mesmo em indivíduos com supressão virológica, resultando em atividade inflamatória crônica e estimulação imune contínua. A inflamação persistente promove disfunção endotelial, ativação da coagulação e aterogênese em pessoas vivendo com HIV. Assim, além do rigoroso controle dos fatores de risco cardiovasculares e do início precoce da TARV, o uso de fármacos imunomoduladores constitui uma estratégia em investigação para a prevenção de eventos vasculares em pacientes com infecções virais crônicas. Anticoagulação e inibidores do fator Xa: mencionados em revisões como alvo potencial para reduzir risco trombótico associado à ativação coagulatória, mas evidência clínica específica em PVH permanece limitada em 2024.

## Major cardiovascular events after COVID-19 in people with HIV

Clin Microbiol Infect. 2024 May;30(5):674-681. doi: 10.1016/j.cmi.2024.02.006. Epub 2024 Feb 9.

### Abstract

**Objectives:** To assess the effect of COVID-19 on the postacute risk of cardiovascular events (CVEs) among people with HIV (PWH).

**Methods:** Population-based matched cohort, including all PWH  $\geq 16$  years in the Catalan PISCIS HIV cohort. We estimated the incidence rate of the first CVE after COVID-19, analysed it a composite outcome (2020-2022). We adjusted for baseline differences using inverse probability weighting and used competing risk analysis.

**Results:** We included 4199 PWH with and 14 004 PWH without COVID-19. The median follow-up was 243 days (interquartile range [IQR]: 93-455), 82% (14 941/18 203) were men, with a median age of 47 years. Overall, 211 PWH with COVID-19 and 621 without developed CVE, with an incidence rate of 70.2 and 56.8/1000 person-years, respectively. During COVID-19 infection, 7.6% (320/4199) required hospitalization and 0.6% (25/4199) intensive care unit admission, 97% (4079/4199) had CD4+T-cell  $\geq 200$  cells/ $\mu$ L, 90% (3791/4199) had HIV-RNA  $< 50$  copies/mL and 11.8% (496/4199) had previous CVE at baseline. The cumulative CVE incidence was higher among PWH after COVID-19 compared with PWH without COVID-19 during the first year (log-rank  $p=0.011$ ). The multivariable analysis identified significantly increased CVE risk with age, heterosexual men, previous cardiovascular disease (CVD), and chronic kidney or liver disease. COVID-19 was associated with increased subsequent risk of CVE (adjusted hazard ratio 1.30 [95% CI, 1.09-1.55]), also when only including individuals without previous CVD (1.60 [95% CI, 1.11-2.29]) or nonhospitalized patients (1.34 [95% CI, 1.11-1.62]).

**Discussion:** COVID-19 was associated with a 30% increased risk of major CVE in PWH during the subsequent year, suggesting that COVID-19 should be considered an additional CVD risk in PWH in the short term.

### Comentário

Estudos epidemiológicos indicam que a coinfeção por HIV e COVID-19 está associada a um aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, nos meses seguintes à infecção, podendo persistir por até três anos.

Este estudo revelou que indivíduos com HIV que contraíram COVID-19 apresentaram um risco 30% maior de eventos cardiovasculares no ano subsequente, mesmo em casos leves da doença.

A coinfeção pode exacerbar a disfunção endotelial e a inflamação crônica, fatores conhecidos por contribuir para a aterogênese. Tanto o HIV quanto o SARS-CoV-2 induzem ativação imune persistente e alterações na função endotelial, elevando o risco cardiovascular.

Além disso, a pandemia prejudicou aspectos importantes do cuidado cardiovascular, apesar de a adesão à terapia antirretroviral ter sido preservada.

Portanto, recomenda-se que indivíduos com HIV que contraíram COVID-19 sejam monitorados rigorosamente para a detecção precoce de complicações cardiovasculares, sendo a vacinação contra COVID-19 uma medida fundamental de prevenção primária.

# Hospitalização Domiciliária

Marta Barbedo, ULS Gaia Espinho

## Introdução

A **Unidade de Hospitalização Domiciliária (UHD)** constitui uma alternativa organizada ao internamento hospitalar convencional, permitindo que doentes com critérios clínicos de internamento recebam cuidados hospitalares no domicílio, em condições de segurança e de acordo com protocolos definidos. Para além da vertente assistencial, a UHD representa um espaço propício para implementar intervenções inovadoras de **prevenção cardiovascular** e de **gestão do risco vascular**.

Entre os vários domínios passíveis de desenvolvimento no contexto da UHD, optei por destacar três eixos que considero particularmente pertinentes:

**Educação para a saúde e estilos de vida** — elemento fundamental na modificação de fatores de risco cardiovascular, favorecido pela proximidade da equipa ao quotidiano do doente e família.

**Telemonitorização** — ferramenta tecnológica que possibilita vigilância contínua, deteção precoce de descompensações e resposta atempada, reforçando a segurança do internamento domiciliário.

**Reabilitação cardíaca** — intervenção estruturada, ainda pouco aplicada fora do ambiente hospitalar, que poderá ser integrada na UHD alinhando a prática com recomendações internacionais de prevenção secundária.

Os três artigos selecionados ilustram estas áreas, oferecendo evidência científica que pode sustentar a sua implementação gradual em programas de UHD em Portugal, no âmbito do risco vascular.



## Life's Essential 8 and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis

Sebastian SA, Shah Y, Paul H, Arsene C. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(5):358-373. doi:10.1093/eurjpc/zwae280

### Abstract

**Aims:** The benefits of achieving optimal cardiovascular health (CVH) through Life's Simple 7 (LS7) are well-documented across diverse populations. In this study, we assess the updated metrics, Life's Essential 8 (LE8), and its association with long-term cardiovascular disease (CVD) outcomes and mortality. **Methods and results:** We conducted a comprehensive systematic review, searching PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, and ScienceDirect from January 2022 until June 2024, focusing on studies that specifically assessed the impact of LE8 on CVH. The statistical analysis used RevMan 5.4 and applied a random effects model to synthesize hazard ratios (HRs) for primary and secondary outcomes. This study is registered in PROSPERO (CRD42024558493). Our final analysis comprised 34 observational studies, encompassing 1 786 664 participants aged 18–80 years, with an average follow-up of approximately 11.6 years. Pooled analysis revealed a statistically significant decrease in the risk of CVD among individuals with higher LE8 scores compared with those with lower scores, with an HR of 0.47 (95% CI: 0.39–0.56,  $P < 0.00001$ ). Higher LE8 scores were also associated with significant reductions in both all-cause mortality (HR: 0.54, 95% CI: 0.43–0.69,  $P < 0.00001$ ) and CVD-related mortality (HR: 0.37, 95% CI: 0.26–0.52,  $P < 0.00001$ ). Moreover, individuals with high LE8 scores have a 56% lower risk of coronary heart disease and a 48% lower risk of stroke. **Conclusion:** LE8 has a strong inverse association with CVD risk and mortality, with higher LE8 scores corresponding to significantly lower risk levels. **Lay summary:** The American Heart Association's newly introduced cardiovascular health metric, Life's Essential 8 (LE8), offers a more robust assessment of cardiovascular disease (CVD) and mortality risk compared with the older Life's Simple 7 score. **Key findings:** Higher Life's Essential 8 (LE8) scores show a significant reduction in overall cardiovascular disease (CVD) events, including coronary heart disease and stroke. Increased LE8 scores are consistently associated with lower rates of both all-cause mortality and cardiovascular disease-specific mortality.

### Comentário

Este estudo sistemático e meta-análise avaliou a associação entre os indicadores do **Life's Essential 8 (LE8)** e os desfechos de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade. O LE8 atribui

uma pontuação de 0 a 100 baseada em **oito parâmetros**: quatro fatores comportamentais (dieta, atividade física, exposição à nicotina, sono) e quatro fatores clínicos (índice de massa corporal, colesterol não-HDL, glicemia e tensão arterial).

Foram incluídos **34 estudos observacionais**, envolvendo **1 786 664 participantes** entre os 18 e 80 anos, acompanhados em média durante **11,6 anos**. Os resultados mostraram que indivíduos com pontuações mais altas de LE8 apresentaram uma **redução de 53% no risco de DCV** (HR 0,47; IC95%: 0,39–0,56), uma **redução de 46% na mortalidade por todas as causas** (HR 0,54; IC95%: 0,43–0,69) e uma **redução de 63% na mortalidade cardiovascular** (HR 0,37; IC95%: 0,26–0,52). O benefício foi consistente na doença coronária (-56% de risco) e **acidente vascular cerebral** (-48% de risco). O trabalho conclui que o LE8 constitui uma ferramenta robusta para avaliar e promover a saúde cardiovascular, reforçando a importância de integrar comportamentos de vida saudáveis e fatores clínicos no acompanhamento global.

Este artigo representa um marco importante na transição do **Life's Simple 7** para o **Life's Essential 8**, ao incorporar **o sono** como novo determinante da saúde cardiovascular e ao atualizar parâmetros como o colesterol (não-HDL em vez de colesterol total).

No contexto da **Unidade de Hospitalização Domiciliária (UHD)**, estes achados têm implicações práticas evidentes. O modelo de cuidados domiciliários permite um acompanhamento próximo, personalizado e integrado da pessoa e da família, criando oportunidades únicas para **educação em saúde, motivação para mudança de comportamentos e monitorização contínua** de fatores de risco. A abordagem de proximidade favorece não só a adesão terapêutica, mas também a implementação de rotinas saudáveis incluindo hábitos alimentares, atividade física adaptada, higiene do sono e gestão do stress.

Outro ponto relevante é a **integração digital** do LE8, que pode ser facilmente incorporado em registos eletrónicos ou aplicações móveis, facilitando a monitorização remota. Esta característica pode ser particularmente útil em programas de UHD, permitindo à equipa acompanhar a evolução dos parâmetros de risco e reforçar mensagens educativas em tempo real.

Naturalmente, a heterogeneidade dos estudos incluídos e o caráter observacional limitam a generalização absoluta dos resultados. Ainda assim, a consistência do efeito protetor do LE8 sublinha a sua utilidade clínica e preventiva. Para as UHDs, este artigo serve de suporte científico para colocar a **educação para estilos de vida** no centro da intervenção, mostrando que cada pequena melhoria comportamental pode traduzir-se em ganhos substanciais na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade.

## Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis

Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, de Boer RA, van der Boon RMA, Brugs JJ. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2911–2926. doi:10.1093/eurheartj/ehad280

### Abstract

**Aims:** Telemonitoring modalities in heart failure (HF) have been proposed as being essential for future organization and transition of HF care, however, efficacy has not been proven. A comprehensive meta-analysis of studies on home telemonitoring systems (hTMS) in HF and the effect on clinical outcomes are provided. **Methods and results:** A systematic literature search was performed in four bibliographic databases, including randomized trials and observational studies that were published during January 1996–July 2022. A random-effects meta-analysis was carried out comparing hTMS with standard of care. All-cause mortality, first HF hospitalization, and total HF hospitalizations were evaluated as study endpoints. Sixty-five non-invasive hTMS studies and 27 invasive hTMS studies enrolled 36 549 HF patients, with a mean follow-up of 11.5 months. In patients using hTMS compared with standard of care, a significant 16% reduction in all-cause mortality was observed [pooled odds ratio (OR): 0.84, 95% confidence interval (CI): 0.77–0.93, *I*<sup>2</sup>: 24%], as well as a significant 19% reduction in first HF hospitalization (OR: 0.81, 95% CI 0.74–0.88, *I*<sup>2</sup>: 22%) and a 15% reduction in total HF hospitalizations (pooled incidence rate ratio: 0.85, 95% CI 0.76–0.96, *I*<sup>2</sup>: 70%). **Conclusion:** These results are an advocacy for the use of hTMS in HF patients to reduce all-cause mortality and HF-related hospitalizations. Still, the methods of hTMS remain diverse, so future research should strive to standardize modes of effective hTMS.

### Comentário

Esta meta-análise avaliou a eficácia da **telemonitorização domiciliária (home telemonitoring systems, hTMS)** em doentes com insuficiência cardíaca (IC), integrando **92 estudos** (36 549 participantes) publicados entre 1996 e 2022, com um seguimento médio de 11,5 meses. Foram analisadas modalidades **não-invasivas** e **invasivas**:

**Não-invasivas:** recolha e transmissão eletrónica de **peso, tensão arterial, frequência cardíaca, eletrocardiograma, sinais e sintomas reportados; suporte telefónico estruturado** com contacto regular por enfermeiros/cardiologistas; e sistemas combinados com telemonitorização digital, chamadas programadas e linhas de apoio 24h.

**Invasivas: dispositivos cardíacos implantáveis** (pacemakers, CDI) com algoritmos de monitorização remota e **sensores de pressão pulmonar** (ex.: CardioMEMS), permitindo deteção precoce de congestão. Em comparação com os cuidados habituais, os hTMS estiveram associados a uma **redução de 16% da mortalidade por todas as causas** (OR 0,84; IC95% 0,77–0,93), uma **redução de 19% na primeira hospitalização por IC** (OR 0,81; IC95% 0,74–0,88) e uma **redução de 15% nas hospitalizações totais por IC** (IRR 0,85; IC95% 0,76–0,96). O benefício foi mais robusto nas estratégias **não-invasivas**, enquanto as invasivas mostraram resultados mais heterogéneos.

Este estudo consolida a evidência de que a telemonitorização, em particular nas modalidades não-invasivas, é eficaz em reduzir hospitalizações e mortalidade na insuficiência cardíaca. Os parâmetros monitorizados — peso, tensão arterial, frequência cardíaca, sinais de congestão e registos eletrocardiográficos simples — são de fácil recolha no domicílio e permitem a deteção precoce de descompensações. O suporte telefónico estruturado, realizado por profissionais de saúde, acrescenta valor ao criar uma comunicação regular e orientada, capaz de reforçar a literacia em saúde e a adesão terapêutica. No contexto da **Unidade de Hospitalização Domiciliária (UHD)**, estes dados são altamente relevantes. Os doentes internados no domicílio necessitam de **vigilância contínua equivalente à do hospital**, mas integrada no seu ambiente real de vida. A telemonitorização pode: **Antecipar agravamentos clínicos**, permitindo ajustes precoces de terapêutica (ex.: diuréticos em contexto de congestão); **Reforçar a segurança do internamento domiciliário**, aumentando a confiança de doentes e familiares; **Manter ligação contínua com a equipa de UHD**, através de canais digitais ou telefónicos, encurtando o tempo de resposta; **Dar continuidade após a alta**, funcionando como extensão natural do internamento, reduzindo reinternamentos.

Embora os dispositivos invasivos ofereçam vantagens em subgrupos de maior risco (ex.: monitorização da pressão pulmonar em IC avançada), o seu custo e complexidade limitam a aplicação generalizada. Já as estratégias não-invasivas demonstram benefícios consistentes e acessíveis, sendo particularmente ajustadas ao contexto das UHD, onde a simplicidade e a proximidade são fundamentais.

Assim, este artigo oferece base científica sólida para considerar a telemonitorização não apenas como complemento, mas como **pilar estrutural da hospitalização domiciliária**, assegurando qualidade, segurança e sustentabilidade nos cuidados prestados a doentes com insuficiência cardíaca e risco vascular elevado.

## **Core components of cardiac rehabilitation programs: 2024 update: a scientific statement from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation**

Brown TM, Pack QR, Aberegg E, Brewer LC, Ford YR, Forman DE, Gathright EC, Khadanga S, Ozemek C, Thomas RJ; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Committee, et al. *Circulation*. 2024;150:e328–e347. doi:10.1161/CIR.0000000000001289

### **Abstract**

The science of cardiac rehabilitation and the secondary prevention of cardiovascular disease has progressed substantially since the most recent American Heart Association and American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation update on the core components of cardiac rehabilitation and secondary prevention programs was published in 2007. In addition, the advent of new care models, including virtual and remote delivery of cardiac rehabilitation services, has expanded the ways that cardiac rehabilitation programs can reach patients. In this scientific statement, we update the scientific basis of the core components of patient assessment, nutritional counseling, weight management and body composition, cardiovascular disease and risk factor management, psychosocial management, aerobic exercise training, strength training, and physical activity counseling. In addition, in recognition that high-quality cardiac rehabilitation programs regularly monitor their processes and outcomes and engage in an ongoing process of quality improvement, we introduce a new core component of program quality. High-quality program performance will be essential to improve widely documented low enrollment and adherence rates and reduce health disparities in cardiac rehabilitation access.

### **Comentário**

Este artigo científico atualiza, pela primeira vez desde 2007, os **componentes nucleares da reabilitação cardíaca (RC)**, sublinhando os avanços na prevenção secundária das doenças cardiovasculares e a expansão para modelos virtuais e remotos. A RC é definida como um programa multidisciplinar, supervisionado por médico, que inclui obrigatoriamente: **prescrição de exercício físico, modificação de fatores de risco, avaliação psicossocial e monitorização de resultados**.



O novo enquadramento identifica **dez componentes centrais**: 1) avaliação clínica inicial abrangente; 2) aconselhamento nutricional; 3) gestão do peso e composição corporal; 4) controlo da pressão arterial; 5) tratamento da dislipidemia; 6) gestão da diabetes; 7) cessação tabágica; 8) apoio psicossocial; 9) treino de exercício aeróbio e de força; 10) promoção da atividade física diária. É ainda acrescentado um 11.º pilar — **qualidade do programa**, com monitorização sistemática de adesão, resultados clínicos e equidade de acesso.

O documento destaca a equivalência de eficácia e segurança entre RC presencial, virtual, remota ou híbrida em doentes de baixo a moderado risco, podendo estas modalidades ultrapassar barreiras como distância, transportes ou falta de tempo. Reforça, contudo, que qualquer programa deve manter os mesmos padrões de qualidade e supervisão.

Para as **Unidades de Hospitalização Domiciliária (UHD)**, este artigo oferece uma ponte estratégica. Tradicionalmente, a reabilitação integrada nos programas domiciliários portugueses foca-se em vertentes respiratória e motora. A **inclusão da reabilitação cardíaca** — baseada em exercício estruturado, educação para o controlo de fatores de risco e apoio psicossocial — representará um salto qualitativo, alinhando as UHD com as recomendações internacionais de prevenção secundária.

A possibilidade de modelos **virtuais, remotos ou híbridos** facilita a integração da RC no domicílio. A equipa multidisciplinar da UHD pode ser reorganizada para incluir estes novos eixos, garantindo supervisão e personalização. A implementação, no entanto, exige superar desafios:

**Formação específica** das equipas em protocolos de RC.

**Infraestruturas digitais** para telemonitorização segura e eficaz.

**Critérios claros de seleção de doentes**, privilegiando inicialmente os de baixo a moderado risco.

**Parcerias hospitalares** para referenciação estruturada após alta.

Este artigo reforça que a RC não é apenas exercício supervisionado, mas sim um **programa abrangente de prevenção secundária**, que atua na dieta, cessação tabágica, saúde mental, adesão à terapêutica e literacia em saúde. Para as UHD, a sua integração pode ser decisiva para reduzir reinternamentos, melhorar a qualidade de vida e posicionar o internamento domiciliário como modelo de excelência em risco vascular.



# Insuficiência Cardíaca

Pedro Sarmento, Hospital da Luz

## **Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in Heart Failure: Pooled Participant-Level Analysis of 4 Trials**

Lu, H, Kondo, T, Claggett, B. et al. Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in Heart Failure: Pooled Participant-Level Analysis of 4 Trials. JACC. 2025 Feb, 85 (7) 710–722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.007>

### **Abstract**

**Background:** Hypertension is common in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (HFmrEF/HFpEF), and current guidelines recommend treating systolic blood pressure (SBP) to a target <130 mm Hg. However, data supporting treatment to this target are limited. Additionally, pulse pressure (PP), a marker of aortic stiffness, has been associated with increased risk of cardiovascular events, but its prognostic impact in HFpEF has not been extensively studied. **Objectives:** This study aimed to explore the impact of baseline SBP and PP on cardiovascular outcomes in patients with HFmrEF or HFpEF. **Methods:** The I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction), TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)-Americas, PARAGON-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Receptor Blocker Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction), and DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) trials were global, randomized clinical trials testing irbesartan, spironolactone, sacubitril/valsartan, and dapagliflozin, respectively, against either a placebo or an active comparator (valsartan, in PARAGON-HF), in patients with heart failure and a left ventricular ejection fraction  $\geq 40\%$  (in DELIVER) or  $\geq 45\%$  (in the other trials). The relationship between continuous baseline SBP and PP, and the primary endpoint (first heart failure hospitalization or cardiovascular death) was analyzed with restricted cubic splines. We further evaluated the prognostic impact of SBP categories (<120, 120-129, 130-139, and  $\geq 140$  mm Hg) and PP quartiles on the primary endpoint. **Results:** A total of 16,950 patients (mean age  $71 \pm 9$  years; 49% male; mean SBP  $131 \pm 15$  mm Hg; mean PP  $55 \pm 14$  mm Hg) were included. The relationship between

SBP and the primary endpoint was J-shaped, with the lowest risk at 120 to 130 mm Hg. A similar pattern was found for PP, with the lowest risk at 50 to 60 mm Hg. The highest SBP category (reference: 120-129 mm Hg) and PP quartile (reference: 46-54 mm Hg) were associated with a higher risk of the primary outcome (HR: 1.22; 95% CI: 1.10-1.34 and HR: 1.22; 95% CI: 1.11-1.34, respectively). Higher PP was associated with greater cardiovascular risk, regardless of SBP. Conclusions: Our analysis of a large, pooled dataset from 4 clinical trials, including >16,900 patients with HFmrEF/HFpEF, indicates a J-shaped relationship between both SBP and PP and cardiovascular risk. The lowest risk was observed at SBP levels between 120 and 130 mm Hg and PP values between 50 and 60 mm Hg

## Comentários

A hipertensão é o factor de risco cardiovascular mais prevalente nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e moderadamente reduzida (ICFEmr). As guidelines atuais recomendam um alvo de pressão arterial sistólica (PAS) < 130 mmHg. Contudo, a evidência que suporte esta afirmação é limitada por ausência de estudos nestas populações específicas. Por outro lado, a pressão de pulso (PP), um reconhecido preditor de eventos cardiovasculares, não está estudado na ICFEP e ICFEmr.

O presente estudo apresenta uma análise agregada dos quatro grandes ensaios clínicos realizados na ICFEP e ICFEmr — I-PRESERVE, com o iversartan, TOPCAT-Americas, com a espironolactona, PARAGON-HF, com o sacubitril/valsartan, e DELIVER, com a dapagliflozina — envolvendo uma coorte de 16.950 doentes com ICFEmr ou ICFEP. Esta abordagem, combinando dados individuais, confere robustez significativa às conclusões, algo que estudos isolados dificilmente conseguiriam alcançar.

O outcome primário foi definido como primeira hospitalização por IC ou morte cardiovascular, tendo sido analisada a relação entre a pressão arterial sistólica PAS e a PP de forma contínua, por intervalos, (PAS <120, 120-129, 130-139 e ≥140 mmHg) e por quartis da PP.

s resultados revelaram uma relação em "J" entre a PAS e o risco de eventos adversos cardiovasculares, identificando o intervalo 120–130 mmHg como a faixa de menor risco. Este dado reforça a necessidade de individualizar o controle tensional em doentes com ICFEP/ICFEmr, diferenciando-os da população hipertensa geral. De forma inovadora, o estudo também destaca a PP como um preditor independente de risco cardiovascular, com valores ótimos entre 50–60 mmHg. A PP reflete a rigidez aórtica e a carga pulsátil sobre o ventrículo esquerdo, elementos particularmente relevantes nesta população. Estratégias terapêuticas eficazes não deverão focar

apenas a PAS, mas também considerar a PP como um potencial alvo terapêutico, possivelmente preferindo fármacos que modulam favoravelmente a carga pulsátil, como tiazidas ou inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Em resumo, este estudo consolida recomendações existentes sobre controle tensional e, ao mesmo tempo, inova ao evidenciar a importância da PP, oferecendo insights valiosos que podem moldar futuras guidelines, decisões terapêuticas e investigação clínica, sempre com o doente e a individualização terapêutica no centro da atenção.

## **Low-dose digoxin improves cardiac function in patients with heart failure, preserved ejection fraction and atrial fibrillation - the RATE-AF randomized trial**

Bunting KV, Champai A, Gill SK, Saadeh K, Camm AJ, Stanbury M, Haynes S, Townend JN, Steeds RP, Kotecha D; on behalf of the RAtE control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Trial Group. Eur J Heart Fail. 2025 Sep 2. doi: 10.1002/ejhf.70022. Epub ahead of print. PMID: 40891341.

### **Abstract**

**Aims:** To compare the effect of digoxin versus beta-blockers on left ventricular function, in patients with permanent atrial fibrillation (AF) and symptoms of heart failure within the RATE-AF randomized trial.

**Methods and results:** Blinded echocardiograms were performed at baseline and 12-month follow-up using a pre-defined imaging protocol and the index-beat approach. The change in systolic and diastolic function was assessed, stratified by left ventricular ejection fraction (LVEF). Overall, 145 patients completed follow-up, with median age 75 years (interquartile range 69-82) and 44% women. In 119 patients with baseline LVEF  $\geq 50\%$ , a significantly greater improvement in systolic function was noted in patients randomized to low-dose digoxin versus beta-blockers: adjusted mean difference for LVEF 2.3% (95% confidence interval [CI] 0.3-4.2;  $p = 0.021$ ),  $s' 1.1$  cm/s (95% CI 1.0-1.2;  $p = 0.001$ ) and stroke volume 6.5 ml (95% CI 0.4-12.6;  $p = 0.037$ ), with no difference in global longitudinal strain ( $p = 0.11$ ) or any diastolic parameters. There were no significant differences between groups for patients with LVEF 40-49% and  $<40\%$ . Digoxin reduced N-terminal pro-B-type natriuretic peptide compared to beta-blockers (geometric mean difference 0.77; 95% CI 0.64-0.92;  $p = 0.004$ ), improved New York Heart Association functional class (odds ratio [OR] 11.3, 95% CI 4.3-29.8;  $p < 0.001$ ) and modified European Heart Rhythm Association arrhythmia symptom class (OR 4.91, 95% CI 2.36-10.23;  $p < 0.001$ ), with substantially less adverse events (incident rate ratio 0.21, 95% CI 0.13-0.31;  $p < 0.001$ ). There were no interactions between treatment effects and baseline LVEF for these outcomes (interaction  $p = 0.62, 0.49, 0.07$  and  $0.13$ , respectively).

**Conclusions:** Low-dose digoxin in patients with symptoms of heart failure, preserved LVEF and permanent AF leads to a significantly greater improvement in systolic function compared to treatment with beta-blockers.

## Comentários

O RATE-AF Trial representa um marco na investigação da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) associada à fibrilhação auricular (FA) permanente. Trata-se do primeiro ensaio clínico randomizado “head-to-head” comparando diretamente a digoxina de baixa dose (0.0625mg a 0.250mg) versus um betabloqueante, o bisoprolol (1.25mg a 10mg) para controlo da frequência cardíaca, preenchendo uma lacuna histórica na prática clínica.

A fibrilhação auricular é uma comorbilidade frequente nos doentes com ICFEp contudo a escolha do fármaco para controlo de frequência cardíaca (FC) não está devidamente suportada cientificamente, estando dependente de preferências do médico assistente. Se por um lado, a digoxina, como inotrópico oral sempre teve um papel controverso na ICFEp, onde a função sistólica está preservada, por outro lado, o uso de betabloqueantes é igualmente controverso, uma vez que a disfunção cronotrópica é frequente neste tipo de IC.

O RAtE control Therapy Evaluation in permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF), foi inicialmente publicado em 2020, desenhado para avaliar parâmetro de qualidade de vida auto-reportados a 6 meses, na população global de doentes com IC e FA. Esta subanálise agora publicada incide sobre a população com ICFEp nomeadamente a nível de avaliação de classe funcional, função ventricular e evolução de péptidos natriuréticos a 12 meses.

O estudo envolveu avaliações rigorosas com ecocardiogramas realizados ao início e aos 12 meses, garantindo a objetividade da análise da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A digoxina em baixa dose melhorou significativamente a função sistólica, com aumento ajustado da FEVE de 2,3%, velocidade sistólica tecidual ( $s'$ ) de 1,1 cm/s e volume de ejeção de 6,5 ml em comparação com os betabloqueadores. Além disso, observou-se redução de NT-proBNP, melhoria da classe funcional NYHA e da classe de sintomas mEHRA, e menos eventos adversos, reforçando a segurança do regime em baixa dose (média 161 µg/dia).

O estudo destaca que cada doente é único: doentes com ICFEp e FA, população com opções terapêuticas modificadoras de prognóstico limitadas, beneficiam de estratégias individualizadas que vão além da simples escolha do medicamento.

Em síntese, este estudo fornece evidência robusta sobre a eficácia e segurança da digoxina em dose baixa, pondo em causa preconceitos históricos com uso de digitálicos nesta população. Os resultados reforçam a importância de unir rigor científico com a individualização de cuidados nos doentes IC.

## **Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure**

Xie Y, Zhang L, Sun W, Zhu Y, Zhang Z, Chen L, Xie M, Zhang L. Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure. *JAmHeartAssoc*. 2025 Apr 15;14(8):e039511. doi: 10.1161/JAHA.124.039511. Epub 2025 Apr 10. PMID: 40207505; PMCID: PMC12132872.

### **Abstract**

Heart failure (HF) is a complex and varied condition that affects over 50 million people worldwide. Although there have been significant strides in understanding the underlying mechanisms of HF, several challenges persist, particularly in the accurate diagnosis of HF. These challenges include issues related to its classification, the identification of specific phenotypes, and the assessment of disease severity. Artificial intelligence (AI) algorithms have the potential to transform HF care by enhancing clinical decision-making processes, enabling the early detection of patients at risk for subclinical or worsening HF. By integrating and analyzing vast amounts of data with intricate multidimensional interactions, AI algorithms can provide critical insights that help physicians make more timely and informed decisions. In this review, we explore the challenges in current diagnosis of HF, basic AI concepts and common AI algorithms, and latest AI research in HF diagnosis.

### **Comentários**

A inteligência artificial (IA) e a sua aplicação na medicina são hoje uma evidência incontornável, com impacto crescente em várias áreas da prática clínica. O artigo Artificial Intelligence in Diagnosis of Heart Failure, publicado no Journal of the American Heart Association, traz uma revisão atualizada sobre a forma como estas tecnologias estão a transformar o diagnóstico da insuficiência cardíaca (IC). Num contexto em que a IC continua a ser uma condição prevalente e de grande heterogeneidade clínica, o texto sublinha tanto os limites dos métodos tradicionais como as novas possibilidades abertas pelos algoritmos de machine learning e deep learning.

A revisão destaca que, apesar dos avanços científicos, permanecem dificuldades na classificação, na identificação de fenótipos distintos e na avaliação de gravidade da IC. É aqui que a IA surge como ferramenta capaz de integrar e analisar grandes volumes de dados, oferecendo suporte à decisão clínica e potencialmente permitindo uma deteção mais precoce da doença.

São descritas aplicações já em curso em várias áreas: na ecocardiografia, com automatização de aquisição e segmentação de imagens; no ECG, com análises preditivas para IC com fração de



ejeção reduzida; na ressonância magnética, onde algoritmos podem acelerar e refinar a interpretação; na angiografia coronária, com apoio na estratificação de risco; e até em dispositivos vestíveis, que ampliam o rastreamento fora do hospital.

Ainda assim, os autores lembram que permanecem desafios: a necessidade de bases de dados mais diversas, o risco de enviesamento algorítmico e a dificuldade em interpretar modelos de “caixa preta”. A validação clínica e a integração responsável são, por isso, pontos centrais.

Em suma, este artigo mostra que a IA não é apenas uma promessa futurista, mas um caminho já em curso que poderá revolucionar a prática clínica no diagnóstico da IC, tornando-a mais precisa, precoce e personalizada.

## **Heart Failure Therapy in Patients with Advanced Cancer Receiving Specialized Palliative Care (EMPATICC trial).**

Anker MS, Mahabadi AA, Totzeck M, Tewes M, Shahzeb Khan M, Mincu RI, Hendgen-Cotta UB, Michel L, Mathew B, Drescher O, Schuler M, Keller U, Rieger K, Ahn J, Bullinger L, Modest DP, Denecke C, Kretzler L, Ramer LV, Krug D, Landmesser U, Lehmann L, Frey N, Bercker S, Laufs U, Böhm M, Mahfoud F, Merkely B, Diek M, Butler J, Veiser A, Heise T, Hellmich M, Placzek M, Friede T, Anker SD, Rassaf T. Heart Failure Therapy in Patients with Advanced Cancer Receiving Specialized Palliative Care (EMPATICC trial). *Eur Heart J.* 2025 Aug 30;ehaf705. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf705. Epub ahead of print. PMID: 40884070.

### **Abstract**

**Background and aims:** Advanced cancer may resemble a heart failure (HF)-like phenotype marked by cardiac wasting, dyspnea, congestion, and/or physical dysfunction. The trial evaluated safety and efficacy of HF therapy among patients with advanced cancer receiving specialized palliative care to improve patients' self-care ability.

**Methods:** Patients with stage 4 solid tumors with a life expectancy of 1-6 months receiving specialized palliative care were enrolled. Patients were required to meet at least two cardiovascular risk criteria and at least one criterion for functional limitation. Participants were randomized 1:1 to receive optimized HF therapy (up to 4 drugs: sacubitril/valsartan, empagliflozin, ivabradine, ferric carboxymaltose) or placebo in a double-blind setting. The primary hierarchical endpoint included: (1) days alive and able to wash oneself, (2) ability to walk 4 m, (3) self-reported patient global assessment (PGA) of subjective well-being, during the 30-day placebo-controlled phase.

**Results:** In 5 centers, 93 patients were randomized. The primary endpoint did not differ between groups (win ratio 0.95, 95% confidence interval [CI] 0.57-1.58;  $P=0.83$ ). Overall, mortality was 32% at 30 days (not different between groups). In patients alive at 30 days, HF therapy reduced N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels by 41% ( $P=0.040$ ), increased left ventricular ejection fraction by 2.9% ( $P=0.036$ ), and improved PGA scores (odds ratio 0.22, 95% CI 0.06-0.75;  $P=0.016$ ).

**Conclusions:** In a population with advanced cancer receiving specialized palliative care and high early mortality, optimized HF therapy did not improve patients' self-care ability. Among survivors at 30 days, improvements in quality-of-life measures and cardiac biomarkers suggest potential benefit of individualized HF therapy, which is hypothesis generating and needs validation.

## Comentários

O ensaio clínico EMPATICC representa um marco na investigação sobre insuficiência cardíaca (IC) em doentes com cancro avançado sob cuidados paliativos. Este estudo duplamente-cego, randomizado e controlado avaliou a segurança e eficácia de uma terapêutica otimizada para IC numa população extremamente vulnerável, muitas vezes excluída de ensaios clínicos devido à sua fragilidade e complexidade.

Embora o endpoint primário — que combinava dias de vida, capacidade de autocuidado, mobilidade e avaliação global do bem-estar pelo próprio doente — não tenha mostrado diferença estatisticamente significativa entre o grupo de tratamento e o de controlo, o estudo revelou achados relevantes nos doentes que sobreviveram pelo menos 30 dias. Nestes doentes, a otimização da terapêutica reduziu significativamente os níveis de NT-proBNP, melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumentou as pontuações de avaliação global do doente, sugerindo benefícios na função cardíaca e na qualidade de vida.

O EMPATICC sublinha a importância de reconhecer que o cancro em fase terminal pode mimetizar sinais de IC, como caquexia cardíaca, dispneia e congestão, tornando essencial a avaliação da função cardíaca mesmo em contextos paliativos. O estudo evidencia também o pioneirismo em cuidados paliativos cardiovasculares, mostrando que é possível conduzir investigação científica rigorosa em doentes com prognóstico reservado, uma população frequentemente excluída de ensaios clínicos. Além disso, os resultados têm implicações diretas na gestão de doentes críticos: em unidades de cuidados intensivos, onde muitas vezes coexistem cancro avançado e disfunção cardíaca, a evidência de que a terapêutica otimizada para a IC pode melhorar biomarcadores e a qualidade de vida, reforça a necessidade de abordagens terapêuticas proativas e individualizadas. Por fim, a elevada mortalidade precoce e a complexidade funcional desta população evidenciam os desafios na avaliação de endpoints e prognóstico, sublinhando que medidas tradicionais podem não ser suficientemente sensíveis e que modelos prognósticos mais precisos são essenciais para guiar decisões clínicas e o desenho de futuros ensaios.

Embora não tenha alcançado o seu objetivo primário, o estudo EMPATICC fornece informações cruciais sobre a IC em doentes oncológicos com doença avançada. Os resultados salientam a importância de focar na otimização da terapêutica modificadora de prognóstico para a IC com vista à melhoria da função cardíaca e da qualidade de vida dos sobreviventes, promovendo uma abordagem integrada e interdisciplinar que poderá inspirar futuras investigações e intervenções clínicas, tanto em cuidados paliativos como em cuidados intensivos.

## **Vericiguat and mortality in heart failure and reduced ejection fraction: the VICTOR trial**

Butler J, Fioretti F, McMullan CJ, Anstrom KJ, Barash I, Bonaca MP, Borentain M, Corda S, Teixeira PP, Ezekowitz JA, Gates D, Lam CSP, Lewis EF, Lindenfeld J, Mentz RJ, O'Connor CM, Ponikowski P, Reddy YNV, Rosano GMC, Saldarriaga C, Senni M, Udelson J, Urbinati A, Vlainic V, Voors AA, Xing A, Patel MJ, Zannad F. Vericiguat and mortality in heart failure and reduced ejection fraction: the VICTOR trial. *Eur Heart J*. 2025 Aug 30;ehaf655. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf655. Epub ahead of print. PMID: 40884032.

### **Abstract**

**Background and aims:** In the VICTOR trial (NCT05093933), vericiguat was neutral for the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (HF). VICTOR was powered to independently assess cardiovascular death. This study reports detailed analysis on the effects of vericiguat on mortality.

**Methods:** VICTOR, a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, enrolled 6105 ambulatory patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) without recent worsening and randomized them to vericiguat or placebo. The main outcome for this analysis was the prespecified secondary endpoint of cardiovascular death. All-cause death, sudden cardiac death, and death related to HF were also assessed.

**Results:** Over a median of 19.7 months (interquartile range 14.6–25.4), cardiovascular deaths occurred in 292 patients (5.7 deaths per 100 patient-years) and 346 patients (6.8 deaths per 100 patient-years) in the vericiguat and placebo groups, respectively (hazard ratio [HR] 0.83, 95% confidence interval [CI] 0.71–0.97;  $P = 0.020$ ). Risk of death from any cause was lower with vericiguat vs placebo (377 [7.3 deaths per 100 patient-years] vs 440 [8.6 deaths per 100 patient-years]; HR 0.84, 95% CI 0.74–0.97;  $P = 0.015$ ). Sudden cardiac death and HF-related deaths were lower with vericiguat vs placebo (1.6 vs 2.2 events per 100 patient-years; HR 0.75, 95% CI 0.56–0.99;  $P = 0.042$  and 1.7 vs 2.4 events per 100 patient-years; HR 0.71, 95% CI 0.54–0.94;  $P = 0.016$ , respectively). Lower mortality rates were consistent across subgroups including baseline therapy. Consistent cardiovascular and all-cause mortality benefit was seen across baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels.

**Conclusions:** In ambulatory well-treated participants with HFrEF, vericiguat was associated with clinically meaningful reductions in the key secondary outcome of cardiovascular death, as well as all-cause mortality.

## Comentários

O ensaio VICTOR representa um avanço notável na gestão da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) em doentes ambulatoriais, oferecendo uma perspectiva distinta face ao estudo VICTORIA. Enquanto o estudo VICTORIA estudou doentes com IC em progressão num período de acompanhamento relativamente curto (menos de 11 meses), o estudo VICTOR avaliou uma população estável, sem descompensação recente da IC, num período de seguimento longo (seguimento mediano de quase 20 meses), permitindo avaliar o impacto do vericiguat na mortalidade.

Embora o endpoint primário composto — morte cardiovascular ou hospitalização por IC — não tenha atingido significância estatística, os endpoints secundários revelaram reduções substanciais na mortalidade cardiovascular (17%) e na mortalidade por todas as causas (16%), assim como diminuições relevantes na morte súbita cardíaca (25%) e nas mortes relacionadas com IC (29%). Estes resultados foram consistentes em múltiplos subgrupos, independentemente da terapêutica de base, incluindo antagonista do receptor da neprilisina, inibidores do cotransportador sódio-glucose-2 (ISGLT2), antagonistas dos recetores mineralocorticoides ou dispositivos implantáveis. Estes resultados reforçam que o vericiguat oferece um benefício adicional mesmo em doentes já com terapêuticas optimizadas, dado que distingue o estudo VICTOR de outros ensaios.

O estudo sublinha a importância de avaliar a mortalidade em populações estáveis por períodos de seguimento mais longos, o que permitiu demonstrar que o vericiguat pode reduzir o risco residual de mortalidade na ICFEr de forma robusta e consistente. Comparado com o VICTORIA, o VICTOR proporciona uma visão mais ampla do impacto do fármaco na prática clínica diária, reforçando a sua posição como adição valiosa à terapêutica médica optimizada e abrindo caminho para uma nova estratégia de gestão da IC em doentes em ambatório.

**FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.**

Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, Henderson AD, Lam CSP, Pitt B, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Abidin IZ, Alcocer-Gamba MA, Atherton JJ, Bauersachs J, Chang-Sheng M, Chiang CE, Chioncel O, Chopra V, Comin-Colet J, Filippatos G, Fonseca C, Gajos G, Goland S, Goncalvesova E, Kang S, Katova T, Kosiborod MN, Latkovskis G, Lee AP, Linssen GCM, Llamas-Esperón G, Mareev V, Martinez FA, Melenovský V, Merkely B, Nodari S, Petrie MC, Saldarriaga CI, Saraiva JFK, Sato N, Schou M, Sharma K, Troughton R, Udell JA, Ukkonen H, Vardeny O, Verma S, von Lewinski D, Voronkov L, Yilmaz MB, Zieroth S, Lay-Flurrie J, van Gameren I, Amarante F, Kolkhof P, Viswanathan P; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1475-1485. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39225278.

**Abstract**

**Background:** Steroidal mineralocorticoid receptor antagonists reduce morbidity and mortality among patients with heart failure and reduced ejection fraction, but their efficacy in those with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction has not been established. Data regarding the efficacy and safety of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction are needed. **Methods:** In this international, double-blind trial, we randomly assigned patients with heart failure and a left ventricular ejection fraction of 40% or greater, in a 1:1 ratio, to receive finerenone (at a maximum dose of 20 mg or 40 mg once daily) or matching placebo, in addition to usual therapy. The primary outcome was a composite of total worsening heart failure events (with an event defined as a first or recurrent unplanned hospitalization or urgent visit for heart failure) and death from cardiovascular causes. The components of the primary outcome and safety were also assessed. **Results:** Over a median follow-up of 32 months, 1083 primary-outcome events occurred in 624 of 3003 patients in the finerenone group, and 1283 primary-outcome events occurred in 719 of 2998 patients in the placebo group (rate ratio, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.95;  $P = 0.007$ ). The total number of worsening heart failure events was 842 in the finerenone group and 1024 in the placebo group (rate ratio, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.94;  $P = 0.006$ ). The percentage of patients who died from cardiovascular causes was 8.1% and 8.7%, respectively (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.78 to 1.11). Finerenone was associated with an increased risk of hyperkalemia and a reduced risk of hypokalemia. **Conclusions:** In



patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction, finerenone resulted in a significantly lower rate of a composite of total worsening heart failure events and death from cardiovascular causes than placebo.

## **Comentários**

Apesar de se conhecerem os efeitos benéficos dos antagonistas dos receptores dos mineralocorticóides (ARM) esteróides na redução da morbimortalidade na insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (FER), os efeitos na IC com fração de ejeção preservada (FEp) não estavam bem esclarecidos. O estudo FINEARTS procurou avaliar os efeitos da finerenona, um ARM não esteróide, na população com IC FEp e IC FE moderadamente reduzida (FEmr). Os resultados mostraram que nos doentes com IC FEp/FEmr, a finerenona reduziu significativamente o outcome cardiovascular composto em comparação ao placebo. Este efeito foi largamente impulsionado por uma redução dos eventos de descompensação da IC, não tendo alcançado significado estatístico na redução da morte cardiovascular. A dimensão dos resultados deste estudo foi semelhante à observada nos estudos EMPEROR-PRESERVED e DELIVER, respetivamente, com empagliflozina e dapagliflozina, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), que foram os primeiros fármacos a demonstrar benefício no tratamento da IC FEp e que constituem atualmente uma recomendação de classe 2A nas guidelines para o tratamento da IC FEp. De forma expectável, o risco de hipercaliémia foi superior nos doentes que receberam finerenona mas sem impacto significativo na suspensão da terapêutica. Por outro lado, a finerenona esteve associada a uma redução do risco de hipocaliémia, que normalmente está associada a um maior risco disrítmico nos doentes cardiovasculares. A importância deste ensaio prende-se com o reforço do leque do armamento terapêutico modificador de prognóstico na IC FEp, que até agora estava limitado ao uso dos iSGLT2.

## **Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity.**

Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunc MC, Hurt KC, Murakami M, Borlaug BA; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555826.

### **Abstract**

Obesity increases the risk of heart failure with preserved ejection fraction. Tirzepatide, a long-acting agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptors, causes considerable weight loss, but data are lacking with respect to its effects on cardiovascular outcomes. **Methods:** In this international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, 731 patients with heart failure, an ejection fraction of at least 50%, and a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of at least 30 to receive tirzepatide (up to 15 mg subcutaneously once per week) or placebo for at least 52 weeks. The two primary end points were a composite of adjudicated death from cardiovascular causes or a worsening heart-failure event (assessed in a time-to-first-event analysis) and the change from baseline to 52 weeks in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS; scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life). **Results:** A total of 364 patients were assigned to the tirzepatide group and 367 to the placebo group; the median duration of follow-up was 104 weeks. Adjudicated death from cardiovascular causes or a worsening heart-failure event occurred in 36 patients (9.9%) in the tirzepatide group and in 56 patients (15.3%) in the placebo group (hazard ratio, 0.62; 95% confidence interval, 0.41 to 0.95;  $P=0.026$ ). Worsening heart-failure events occurred in 29 patients (8.0%) in the tirzepatide group and in 52 patients (14.2%) in the placebo group (hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.34 to 0.85), and adjudicated death from cardiovascular causes occurred in 8 patients (2.2%) and 5 patients (1.4%), respectively (hazard ratio, 1.58; 95% CI, 0.52 to 4.83). At 52 weeks, the mean ( $\pm$ SD) change in the KCCQ-CSS was  $19.5\pm1.2$  in the tirzepatide group as compared with  $12.7\pm1.3$  in the placebo group (between-group difference, 6.9; 95% CI, 3.3 to 10.6;  $P<0.001$ ). Adverse events (mainly gastrointestinal) leading to discontinuation of the trial drug occurred in 23 patients (6.3%) in the tirzepatide group and in 5 patients (1.4%) in the placebo group. **Conclusions:** Treatment with tirzepatide led to a lower risk of a composite of death from cardiovascular causes or worsening heart failure than

placebo and improved health status in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity.

### **Comentários**

A relação entre obesidade e a incidência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) é atualmente amplamente aceite. O mecanismo fisiopatológico subjacente a esta relação inclui um estado pró-inflamatório e o aumento da expressão de genes de fibrose, presentes na obesidade, que conduzem a disfunção miocárdica. O semaglutido, análogo do Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1), demonstrou, no estudo STEP-HFpEF, benefício nos doentes com ICFep, ao reduzir sintomas e melhorar a capacidade funcional, concomitantemente com uma significativa redução ponderal. Contudo, desconhecia-se ainda se o tirzepatide, agonista duplo, atuando simultaneamente no recetor do Polipéptido Inibidor Gástrico ou Polipéptido Insulino-trópico dependente da Glucose (GIP) e do GLP-1, teria efeitos semelhantes ou superiores no tratamento da ICFep. O estudo SUMMIT testou o uso de tirzepatide contra placebo em doentes com ICFep e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Foram definidos dois outcomes primários: um composto de morte cardiovascular e ocorrência de um evento de descompensação de ICe, outro, composto pelo impacto num questionário de qualidade de vida, o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS). Os resultados deste ensaio demonstraram uma redução estatisticamente significativa dos eventos cardiovasculares no grupo do tirzepatide versus placebo (9,9% versus 15,3%) com a redução de 38% do risco do outcome primário composto acompanhado de uma melhoria de sintomas e da capacidade funcional. Relativamente ao segundo outcome primário, verificou-se igualmente um aumento do resultado do KCCQ-CSS, de forma estatisticamente significativa, correspondendo a uma melhoria da qualidade de vida. As implicações do SUMMIT prendem-se com uma potencial mudança de guidelines para o tratamento da ICFep, em particular no fenótipo ICFep-obesidade, onde o tirzepatide poderá ampliar as opções terapêuticas modificadoras de prognóstico para este tipo de IC, constituídas, atualmente, pela finerenona e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

## **Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**

Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, Gaspar T, Thomas NH, Liu X, Schallhorn S, Angelini E, Soltani S, Rathje F, Sandu MA, Geller W, Hambrecht R, Zdravkovic M, Philipp S, Kosevic D, Nickenig G, Scheiber D, Winkler S, Becher PM, Lurz P, Hülsmann M, Wiesner S, Schröder C, Neuhaus B, Seltmann A, von der Leyen H, Veltmann C, Störk S, Böhm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Study Group. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2025 Aug 29. doi: 10.1056/NEJMoa2415471. Epub ahead of print. PMID: 40879434.

### **Abstract**

**Background:** The therapeutic efficacy of the cardiac glycoside digitoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction is not established.

**Methods:** In this international, double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned patients with chronic heart failure who had a left ventricular ejection fraction of 40% or less and a New York Heart Association (NYHA) functional class of III or IV or a left ventricular ejection fraction of 30% or less and an NYHA functional class of II in a 1:1 ratio to receive digitoxin (at a starting dose of 0.07 mg once daily) or matching placebo in addition to guideline-directed medical therapy. The primary outcome was a composite of death from any cause or hospital admission for worsening heart failure, whichever occurred first.

**Results:** Among 1240 patients who underwent randomization, 1212 fulfilled the criteria for inclusion in the modified intention-to-treat population: 613 patients in the digitoxin group and 599 in the placebo group. Over a median follow-up of 36 months, a primary-outcome event occurred in 242 patients (39.5%) in the digitoxin group and 264 (44.1%) in the placebo group (hazard ratio for death or first hospital admission for worsening heart failure, 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.69 to 0.98;  $P = 0.03$ ). Death from any cause occurred in 167 patients (27.2%) in the digitoxin group and 177 (29.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.69 to 1.07). A first hospital admission for worsening heart failure occurred in 172 patients (28.1%) in the digitoxin group and 182 (30.4%) in the placebo group (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.69 to 1.05). At least one serious adverse event occurred in 29 patients (4.7%) in the digitoxin group and 17 (2.8%) in the placebo group.

**Conclusions:** Treatment with digitoxin led to a lower combined risk of death from any cause or hospital admission for worsening heart failure than placebo among patients with heart failure and reduced ejection fraction who received guideline-directed medical therapy.

## Comentários

A indicação de utilização de cardioglicosídeos ou digitálicos, como a digoxina, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) tem variado ao longo dos anos. Atualmente a utilização de digoxina está apenas indicada, com uma recomendação IIb, em doentes que permaneçam sintomáticos apesar duma terapêutica modificadora de prognóstico otimizada. O estudo DIGIT-HF (Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) comparou a digitoxina, um cardioglicosídeo com metabolização predominantemente hepática, contra placebo em doentes com ICFER, em classe NYHA III e IV, ou em doentes com ICFER em classe NYHA II se a FE fosse  $\leq 30\%$ . O outcome primário foi um composto de morte por qualquer causa e a ocorrência de um evento de de progressão da IC (worsening heart failure).

Uma das principais características do estudo DIGIT-HF foi a inclusão de doentes muito sintomáticos: 30% dos doentes estavam em classe II da NYHA mas 66% estavam em Classe III e 4% em Classe IV. Outra característica relevante deste estudo foi a elevada percentagem de doentes com dispositivos implantáveis: 64% com cardiodesfibriladores e 25% ressincronizados. Após um seguimento médio de 36 meses, verificou-se uma redução do outcome primário de 18%, estatisticamente significativa. Contudo, esta diferença não atingiu significado estatístico na avaliação individual das duas componentes que o compunham.

Na interpretação destes resultados, é preciso ter em consideração que o recrutamento final do DIGIT-HF representou apenas 55% da população prevista o que não pode ser ignorado. Por outro lado, o benefício observado na adição da digitoxina nesta população de doentes, não pode ser generalizado a outros digitálicos, nomeadamente à digoxina. Por último, devido ao tempo prolongado de recrutamento, verificou-se no decorrer do ensaio o uso crescente do antagonista dos receptores da angiotensina e da neprilisina, o sacubitril/valsartan, e dos inibidores do cotransportador sódio-glicose-2, a empagliflozina e dapagliflozina, pode igualmente ter impactado os resultados.

Não obstante, estes reparos, os resultados obtidos vem reforçar e sustentar um lugar para a introdução de digitálicos em doentes com ICFER que permaneçam sintomáticos apesar da optimização terapêutica, mostrando que estes podem contribuir para frenar a progressão da IC.



## **Hospital-at-Home care for acute heart failure: Feasibility and safety pilot.**

Jesper B. Bosman · Florine J. P. Jager · Erik A. Badings · Jan van Wijngaarden · Wouter W. Jansen  
Klomp. *Neth Heart J* (2025) 33:157–162. <https://doi.org/10.1007/s12471-025-01949-0>

### **Abstract**

**Introduction:** Heart failure (HF) is a global health issue, imposing a significant burden on healthcare systems. Deventer Hospital recently introduced DZThuis, a hybrid Hospital-at-Home care model for patients with acute decompensated heart failure (ADHF). Patients receive treatment with intravenous diuretics at home when possible and in hospital when necessary. This pilot study evaluated the feasibility of DZThuis and compared outcomes with conventional in-hospital care to assess safety. **Methods:** This retrospective, single-centre cohort study compared 47 DZThuis patients (July 2022–November 2023) with 60 in-hospital ADHF patients admitted between August 2021 and July 2022. Kaplan-Meier curves and log-rank tests were used to analyse mortality and time to the composite endpoint of mortality or HF readmission. Secondary endpoints included total treatment duration, renal function, and complications. **Results:** No significant differences were found in mortality ( $p=0.987$ ) or time to the composite endpoint ( $p=0.745$ ). Treatment duration did not significantly differ (DZThuis:  $11.3\pm 8.4$  days vs in-hospital:  $8.8\pm 4.9$  days;  $p=0.068$ ). Complication rates were comparable. Five DZThuis patients transitioned to in-hospital care, in line with the hybrid model's design. **Conclusion:** Despite a higher prevalence of comorbidities, DZThuis demonstrated outcomes comparable with traditional in-hospital care for ADHF patients and proved to be a feasible and safe model. Further long-term research in larger cohorts is needed to confirm safety and efficacy, with a particular focus on the impact of Hospital-at-Home care on quality of life and patient satisfaction.

### **Comentário**

Numa era em que a prevalência da insuficiência cardíaca (IC) aumenta a par com o envelhecimento das populações e na qual a hospitalização por IC descompensada representa uma significativa sobrecarga para os sistemas de saúde, tanto em termos de custos como de saturação de camas, o modelo de hospitalização domiciliar (Hospital-at-Home, HaH) vem lançar a reflexão para a necessidade de “deslocalizar” os cuidados com o doente com IC descompensada. Bosman et al. no artigo “Hospital-at-Home care for acute heart failure: Feasibility and safety pilot.” descrevem o programa DZThuis, um modelo híbrido no Deventer Hospital (Países Baixos) onde os doentes com IC descompensada são tratados em casa com



diuréticos intravenosos, quando clinicamente aceitável, e passam para o hospital se necessário. Os resultados são promissores: não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo HaH e o grupo internado em termos de mortalidade ou da combinação de mortalidade e reinternamento por IC ( $p=0,987$  e  $p=0,745$ , respetivamente) apesar do grupo HaH ter mais comorbilidades. O número de complicações foi equivalente entre os dois grupos. Contudo, o estudo também revela desafios: o HaH teve uma duração mais prolongada ( $11,3 \pm 8,4$  dias vs  $8,8 \pm 4,9$  dias,  $p=0,068$ ), recebeu doses mais elevadas de furosemdia diária-máxima, e apresentou maior elevação da creatinina no final do tratamento ( $p<0,01$ ). Estes resultados podem refletir a maior complexidade clínica ou atrasos no ajuste terapêutico à distância. Este estudo confirma que, numa altura em que a hospitalização tradicional está cada vez mais pressionada, em ambiente selecionado e com cuidados estruturados, o modelo HaH para a IC é exequível e seguro. Isso abre caminho para uma abordagem que pode aliviar o número de admissões hospitalares por IC descompensada, reduzir custos (apesar de neste estudo piloto, este dado não estar ainda claramente demonstrado) e melhorar o conforto do doente, considerando que ficar em casa é preferível para o mesmo. Contudo, para uma aplicação generalizada, são necessários cuidados importantes como critérios de seleção rigorosos na seleção do doente a abordar em HaH, protocolos de terapêutica bem definidos, e infraestrutura logística e recursos humanos adequados ao programa e modelo de HaH escolhidos. Este estudo piloto demonstra que, com a seleção certa do tipo de doente e a logística adequada, a HaH para a IC pode oferecer resultados equiparáveis à hospitalização tradicional, com potencial para aliviar o sistema de saúde e centrar mais o cuidado no paciente. Fica, contudo, o desafio para estudos futuros, de maior dimensão, randomizados e com foco na avaliação do custo-efetividade e da qualidade de vida, para confirmar e expandir esta estratégia de forma segura e sustentável.

## **Therapy duration and improvement of ventricular function in de novo heart failure: the Heart Failure Optimization study.**

Veltmann C, Duncker D, Doering M, Gummadi S, Robertson M, Wittlinger T, et al. *Eur Heart J* 2024;45:2771–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae334>

### **Abstract**

**Background and Aims:** In patients with de novo heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF) is expected to occur when started on guideline-recommended medical therapy. However, improvement may not be completed within 90 days.

**Methods:** Patients with HFrEF and LVEF  $\leq 35\%$  prescribed a wearable cardioverter-defibrillator between 2017 and 2022 from 68 sites were enrolled, starting with a registry phase for 3 months and followed by a study phase up to 1 year. The primary endpoints were LVEF improvement  $> 35\%$  between Days 90 and 180 following guideline-recommended medical therapy initiation and the percentage of target dose reached at Days 90 and 180.

**Results:** A total of 598 patients with de novo HFrEF [59 years (interquartile range 51–68), 27% female] entered the study phase. During the first 180 days, a significant increase in dosage of beta-blockers, renin–angiotensin system inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists was observed ( $P < .001$ ). At Day 90, 46% [95% confidence interval (CI) 41%–50%] of study phase patients had LVEF improvement  $> 35\%$ ; 46% (95% CI 40%–52%) of those with persistently low LVEF at Day 90 had LVEF improvement  $> 35\%$  by Day 180, increasing the total rate of improvement  $> 35\%$  to 68% (95% CI 63%–72%). In 392 patients followed for 360 days, improvement  $> 35\%$  was observed in 77% (95% CI 72%–81%) of the patients. Until Day 90, sustained ventricular tachyarrhythmias were observed in 24 wearable cardioverter-defibrillator carriers (1.8%). After 90 days, no sustained ventricular tachyarrhythmia occurred in wearable cardioverter-defibrillator carriers.

**Conclusions:** Continuous optimization of guideline-recommended medical therapy for at least 180 days in HFrEF is associated with additional LVEF improvement  $> 35\%$ , allowing for better decision-making regarding preventive implantable cardioverter-defibrillator therapy.

## Comentário

Num doente com insuficiência cardíaca de novo e fração de ejeção reduzida (ICFEr) a implantação de um cardio-desfibrilhador implantável (CDI) só está recomendada se, após 3 meses de terapêutica modificadora de prognóstico (TMP), a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) permanecer reduzida, abaixo de 35%. No entanto, a evidência clínica tem demonstrado que uma proporção significativa dos doentes com ICFEr de novo, sob terapêutica médica otimizada, apresenta uma recuperação progressiva da FEVE mesmo após os 3 meses iniciais de tratamento, mas a duração e extensão desta recuperação permaneciam mal definidas.

O estudo HF-OPT veio clarificar esta questão, mostrando que, em doentes com ICFEr recentemente diagnosticada e portadores de um desfibrilhador portátil (wearable cardioverter-defibrillator, WCD) a TMP foi sendo otimizada ao longo dos primeiros 180 dias. O impacto desta optimização terapêutica refletiu-se aos 90 dias com 46% dos doentes apresentando uma melhoria da FEVE para >35% e aos 180 dias, praticamente metade dos que não tinham melhorado até então, melhoraram igualmente. Assim, sob a optimização da TMP, aos 180 dias, 68% dos doentes recuperaram a FEVE para valores >35%. Adicionalmente, a ocorrência de taquidismias ventriculares graves verificou-se em apenas 1,8% dos doentes nos primeiros 90 dias, após os quais não se voltaram a observar eventos adicionais até aos 180 dias. Estes resultados reforçam que a optimização da TMP pode evitar implantações desnecessárias de CDI, mesmo para além dos 3 meses iniciais em doentes com ICFEr de novo.

Os primeiros meses após um episódio de descompensação de insuficiência cardíaca, correspondem a um “período de vulnerabilidade” do doente, uma fase crítica de elevado risco de mortalidade e readmissão. É precisamente neste contexto que a optimização precoce, intensiva e estruturada da terapêutica modificadora de prognóstico assume papel determinante.

Em conjunto, os resultados do HF-OPT e do STRONG-HF, estudo onde a introdução rápida e titulação agressiva da TMP resultou numa redução substancial da mortalidade e das readmissões aos 180 dias, enfatizam a importância do tempo na optimização terapêutica: iniciar cedo, intensificar de forma segura e manter a optimização ao longo do tempo. A abordagem precoce reduz eventos durante o período de maior vulnerabilidade, enquanto a continuidade da optimização permite a recuperação estrutural e funcional do ventrículo esquerdo, evitando intervenções invasivas prematuras. Deste modo, a evidência atual sustenta uma estratégia integrada de optimização rápida e sustentada da TMP em doentes com ICFEr de novo, como eixo central para melhorar o prognóstico e racionalizar a utilização do CDI na prática clínica moderna.

# Cardiopatia isquémica

Rodrigo Leão, ULS São José

Rui Valente, Hospital Lusíadas

## Introdução

A área da cardiopatia isquémica continua a ser um campo de intensa investigação e o último ano foi particularmente rico em publicações que vêm refinar e, por vezes, desafiar a prática clínica estabelecida. Entre os vários artigos de relevo, destacam-se as novas recomendações da ACC/AHA para a abordagem das síndromes coronárias agudas, que unificam pela primeira vez as recomendações para o enfarte com e sem supradesnívelamento do segmento ST.

Neste período, foram publicados ensaios importantes que questionam práticas há muito estabelecidas, como o estudo ABYSS, que avaliou a necessidade de manter a terapêutica com beta-bloqueantes a longo prazo em doentes de baixo risco após um enfarte do miocárdio. Na mesma linha, o ensaio CLEAR veio clarificar o papel da colchicina, demonstrando que o seu uso sistemático após um enfarte não parece conferir um benefício clínico substancial, apesar do seu conhecido efeito anti-inflamatório.

Outras áreas de grande desenvolvimento incluem a otimização da terapêutica antiplaquetária, com estudos a explorar a sua descalção em doentes com enfarte, e a prevenção secundária, onde a evidência reforça a importância de uma abordagem combinada e precoce na terapêutica hipolipemiente, como sugere a análise do registo SWEDEHEART sobre a utilização de ezetimiba. Por fim, assistiu-se ainda a uma importante discussão conceptual sobre a própria nomenclatura das síndromes isquémicas, procurando uma classificação mais abrangente que reflita a diversidade de mecanismos fisiopatológicos para além da doença obstrutiva.

## **Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction.**

Silvain J, et al; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1277-1286.

### **Abstract**

**Background:** The appropriate duration of treatment with beta-blocker drugs after a myocardial infarction is unknown. Data are needed on the safety and efficacy of the interruption of long-term beta-blocker treatment to reduce side effects and improve quality of life in patients with a history of uncomplicated myocardial infarction.

**Methods:** In a multicenter, open label, randomized, noninferiority trial conducted at 49 sites in France, we randomly assigned patients with a history of myocardial infarction, in a 1:1 ratio, to interruption or continuation of beta-blocker treatment. All the patients had a left ventricular ejection fraction of at least 40% while receiving long-term beta-blocker treatment and had no history of a cardiovascular event in the previous 6 months. The primary end point was a composite of death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for cardiovascular reasons at the longest follow-up (minimum, 1 year), according to an analysis of noninferiority (defined as a between-group difference of <3 percentage points for the upper boundary of the two-sided 95% confidence interval). The main secondary end point was the change in quality of life as measured by the European Quality of Life-5 Dimensions questionnaire.

**Results:** A total of 3698 patients underwent randomization: 1846 to the interruption group and 1852 to the continuation group. The median time between the last myocardial infarction and randomization was 2.9 years (interquartile range, 1.2 to 6.4), and the median follow-up was 3.0 years (interquartile range, 2.0 to 4.0). A primary-outcome event occurred in 432 of 1812 patients (23.8%) in the interruption group and in 384 of 1821 patients (21.1%) in the continuation group (risk difference, 2.8 percentage points; 95% confidence interval [CI], <0.1 to 5.5), for a hazard ratio of 1.16 (95% CI, 1.01 to 1.33;  $P = 0.44$  for noninferiority). Beta-blocker interruption did not seem to improve the patients' quality of life.

**Conclusions:** In patients with a history of myocardial infarction, interruption of long-term beta-blocker treatment was not found to be noninferior to a strategy of beta-blocker continuation. (Funded by the French Ministry of Health and ACTION Study Group; ABYSS ClinicalTrials.gov number, [NCT03498066](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03498066); EudraCT number, 2017-003903-23.).



## Comentário

A utilização prolongada de  $\beta$ -bloqueantes após enfarte agudo do miocárdio (EAM) tem sido alvo de debate nos últimos anos. A percepção de que muitos doentes sofrem efeitos adversos com a toma crónica destes fármacos tem motivado a investigação sobre a real necessidade da sua manutenção na era atual, em que as estratégias de tratamento do enfarte são mais avançadas.

Num ensaio clínico francês, 3700 doentes com história de EAM submetidos a revascularização coronária, já medicados com  $\beta$ -bloqueantes, foram aleatorizados para continuar ou suspender a terapêutica. A inclusão no estudo ocorreu, em média, três anos após o enfarte. Excluíram-se doentes com insuficiência cardíaca, fração de ejeção inferior a 40% ou outras indicações para a utilização contínua destes fármacos.

Após um seguimento médio de três anos, observaram-se os seguintes resultados:

A incidência do desfecho primário composto (morte, novo EAM, acidente vascular cerebral ou internamento por motivos cardiovasculares) foi superior no grupo que suspendeu do que no grupo que manteve o tratamento (23,8% vs. 21,1%). Assim, neste ensaio de “não inferioridade”, a interrupção surgiu como potencialmente menos favorável.

A diferença de aproximadamente 3 pontos percentuais ficou essencialmente a dever-se a maior número de internamentos por causas cardiovasculares (sobretudo de origem coronária) no grupo que parou a medicação (18,9% vs. 16,6%).

As avaliações médias de qualidade de vida não diferiram entre os dois grupos.

Este estudo surge na sequência do ensaio REDUCE-AMI, realizado na Suécia, no qual cerca de 5000 doentes foram aleatorizados para tratamento com  $\beta$ -bloqueantes (metoprolol ou bisoprolol) ou para não receberem  $\beta$ -bloqueantes, imediatamente após um enfarte agudo do miocárdio com revascularização. Todos os participantes apresentavam fração de ejeção ventricular esquerda preservada e, quase a totalidade, estavam medicados com antiagregantes plaquetários, estatinas e fármacos inibidores do eixo renina-angiotensina. Neste estudo, após uma mediana de 3,5 anos de seguimento, verificou-se que o desfecho combinado de morte ou novo enfarte não revelou diferenças significativas entre os grupos com ou sem  $\beta$ -bloqueantes ( $\approx 8\%$  em cada um).

Em conjunto, estes estudos sugerem que o benefício dos  $\beta$ -bloqueantes poderá ser mais limitado na atualidade, numa era marcada pela revascularização precoce e pelo uso generalizado de terapêutica médica contemporânea nos doentes pós-enfarte. É relevante sublinhar, no entanto, que o ensaio sueco incluiu sobretudo doentes de baixo risco, todos com fração de ejeção



preservada, enquanto o estudo francês ainda demonstrou alguma vantagem na redução de internamentos por causas cardiovasculares. Para além disso, as baixas taxas de eventos no estudo sueco podem ter restringido a capacidade de detetar um eventual benefício da utilização dos  $\beta$ -bloqueadores.

Encontram-se em curso mais dois grandes estudos (REBOOT e BETAMI-DANBLOCK), cujos resultados serão decisivos para clarificar definitivamente a necessidade de  $\beta$ -bloqueantes de forma prolongada no doente pós-enfarte com função ventricular preservada.

## ***Colchicine in Acute Myocardial Infarction***

*Jolly SS, et al; CLEAR Investigators. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):633-642*

### **Abstract**

Background: Inflammation is associated with adverse cardiovascular events. Data from recent trials suggest that colchicine reduces the risk of cardiovascular events. Methods: In this multicenter trial with a 2-by-2 factorial design, we randomly assigned patients who had myocardial infarction to receive either colchicine or placebo and either spironolactone or placebo. The results of the colchicine trial are reported here. The primary efficacy outcome was a composite of death from cardiovascular causes, recurrent myocardial infarction, stroke, or unplanned ischemia-driven coronary revascularization, evaluated in a time-to-event analysis. C-reactive protein was measured at 3 months in a subgroup of patients, and safety was also assessed. Results: A total of 7062 patients at 104 centers in 14 countries underwent randomization; at the time of analysis, the vital status was unknown for 45 patients (0.6%), and this information was most likely missing at random. A primary-outcome event occurred in 322 of 3528 patients (9.1%) in the colchicine group and 327 of 3534 patients (9.3%) in the placebo group over a median follow-up period of 3 years (hazard ratio, 0.99; 95% confidence interval [CI], 0.85 to 1.16;  $P = 0.93$ ). The incidence of individual components of the primary outcome appeared to be similar in the two groups. The least-squares mean difference in C-reactive protein levels between the colchicine group and the placebo group at 3 months, adjusted according to the baseline values, was -1.28 mg per liter (95% CI, -1.81 to -0.75). Diarrhea occurred in a higher percentage of patients with colchicine than with placebo (10.2% vs. 6.6%;  $P < 0.001$ ), but the incidence of serious infections did not differ between groups. Conclusions: Among patients who had myocardial infarction, treatment with colchicine, when started soon after myocardial infarction and continued for a median of 3 years, did not reduce the incidence of the composite primary outcome (death from cardiovascular causes, recurrent myocardial infarction, stroke, or unplanned ischemia-driven coronary revascularization). (Funded by the Canadian Institutes of Health Research and others; CLEAR ClinicalTrials.gov number, [NCT03048825](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03048825)).

### **Comentário**

Diversos ensaios clínicos sugeriram que a colchicina poderia reduzir eventos cardiovasculares major (MACE), possivelmente graças à sua ação anti-inflamatória. O estudo COLCOT, com 4745 doentes após enfarte agudo do miocárdio (EAM), demonstrou redução de MACE, e outros

ensaios, como o LODOCO-2, em doentes com doença coronária estável, também apresentaram resultados favoráveis. Contudo, a evidência tem sido heterogênea e alvo de debate. O ensaio CLEAR SYNERGY (OASIS 9, NCT03048825) constituiu a maior avaliação randomizada da colchicina neste contexto, envolvendo mais de 7000 doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) após EAM. Durante um seguimento médio de 3 anos, o desfecho composto de morte cardiovascular, enfarte recorrente, acidente vascular cerebral ou revascularização não planeada foi virtualmente idêntico entre a colchicina e o placebo (9,1% vs. 9,3%). Apesar de se ter verificado uma redução significativa dos níveis de proteína C reativa no grupo da colchicina, esta terapêutica também se associou a uma maior incidência de diarreia (10,2% vs. 6,6%).

Estes dados contrastam com os resultados do COLCOT, que apontaram para uma diminuição de eventos isquémicos, sugerindo que o benefício poderá não ser consistente entre diferentes populações e contextos clínicos. Ainda assim, ao contrário de algumas meta-análises anteriores, o CLEAR SYNERGY não revelou aumento de mortalidade não cardiovascular, o que fornece alguma segurança relativamente a esse risco. Desta forma, os resultados disponíveis sugerem que a utilização sistemática de colchicina após enfarte tratado com ICP não confere benefício clínico substancial, apesar do efeito anti-inflamatório confirmado. As discrepâncias face a ensaios anteriores tornam provável uma futura revisão em baixa das recomendações das guidelines, onde a colchicina é atualmente considerada opcional (classe IIa na Europa, IIb nos EUA). Além disso, os efeitos adversos gastrointestinais, nomeadamente a diarreia, deverão ser ponderados na decisão terapêutica.

## **Coronary sinus narrowing for treating refractory angina: REDUCER-I multicenter “real-world” observational study primary endpoint analysis.**

*Verheye S et al. JACC Cardiovasc Interv 2024 Dec 23; 17:2908*

### **Abstract**

**Background:** Patients with refractory angina are often ineligible for revascularization and have poor quality of life despite optimal medical therapy. The coronary sinus (CS) Reducer (Shockwave Medical Inc) was safe and effective in the treatment of refractory angina in the COSIRA (Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina) randomized sham-controlled trial. **Objectives:** This study sought to perform the primary endpoint analysis of the complete REDUCER-I (An Observational Study of the Neovasc Reducer System) study cohort. **Methods:** REDUCER-I is a nonrandomized, "real-world" study of patients with refractory angina treated with the CS Reducer conducted at 25 centers from 9 European countries. The primary effectiveness endpoint was an improvement in Canadian Cardiovascular Society (CCS) class at 6 months. The primary safety endpoints were major adverse cardiac events and device- or procedure-related serious adverse events through 30 days. Study follow-up is planned through 5 years with some interim 3-year analyses included here. **Results:** From 2016 to 2023, 400 patients were enrolled, including 78.0% (312/400) male patients, 54.3% (216/398) with previous myocardial infarction, 73.6% (293/398) with previous revascularization, and 72.0% (280/389) CCS class III/IV. Major adverse cardiac event and serious adverse event rates were 1.6% (95% CI: 0.7-3.6) and 1.1% (4/371), respectively, with no deaths within 30 days. At 6 months, 69.8% (240/344) of patients improved by  $\geq 1$  CCS class. Six-minute walk distances improved by  $34.1 \pm 85.8$  m at 6 months ( $P < 0.0001$ ). Interim 3-year results showed CCS class and Seattle Angina Questionnaire quality of life improvements were sustained ( $P < 0.0001$ ). **Conclusions:** The complete primary endpoint analysis of the REDUCER-I study shows patients with refractory angina were safely and effectively treated with the CS Reducer. Improvements in angina and quality of life appear sustained through 3 years.

### **Comentário**

Os resultados deste estudo de vida real com 361 doentes provenientes de 25 centros europeus oferecem provavelmente a evidência mais robusta até ao momento sobre a utilização do redutor do seio coronário na prática clínica corrente.

Foi incluída uma população particularmente desafiante, composta maioritariamente por doentes com história de múltiplas revascularizações e em politerapia antianginosa, que apesar disso mantinham angina refratária. Neste contexto, a observação de que cerca de 70% dos doentes apresentaram uma melhoria de pelo menos uma classe na escala CCS aos seis meses, acompanhada de melhorias significativas na qualidade de vida e na capacidade funcional, é um sinal encorajador da eficácia sintomática do dispositivo. Importa ainda sublinhar que os eventos adversos graves relacionados com o procedimento foram raros (1% aos 30 dias), e que a melhoria dos sintomas se mostrou sustentada em doentes com seguimento até três anos, o que acrescenta consistência e durabilidade à evidência disponível.

Quando comparados com os dados de outro pequeno estudo em doentes com disfunção microvascular primária (CMD), que mostrou também melhorias clínicas relevantes mas em 30 doentes apenas, os resultados obtidos no mundo real suportam a ideia de que o redutor pode ser eficaz em diferentes fenótipos de angina refratária, quer em doentes com disfunção microvascular sem doença obstrutiva, quer naqueles com doença coronária estabelecida e múltiplas intervenções prévias. A diferença fundamental está na escala: enquanto o estudo em CMD primária demonstra a viabilidade em doentes cuidadosamente caracterizados por testes invasivos, o estudo de vida real demonstra aplicabilidade mais ampla, ainda que sem a mesma precisão fisiopatológica.

Em suma, apesar das limitações inerentes ao carácter não randomizado deste estudo, os resultados sugerem que na prática clínica o redutor do seio coronário pode oferecer benefício sintomático relevante, duradouro e seguro em doentes cuja resposta às estratégias farmacológicas e invasivas convencionais é limitada. Ensaios controlados continuarão a ser necessários para confirmar a magnitude deste efeito e orientar a seleção ótima de candidatos, mas a experiência do mundo real já constitui um argumento convincente para o valor clínico do dispositivo.

## **P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Pretreatment in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The NCDR Chest Pain-MI Registry**

*Ueyama HA, et al. J Am Coll Cardiol. 2025 Feb 4;85(4):322-334. doi: 10.1016/j.jacc.2024.09.1227*

### **Abstract**

**Background:** Although high rates of P2Y<sub>12</sub> inhibitor pretreatment (defined as the administration before coronary angiography) for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) have been reported, contemporary U.S. practice patterns are not well studied. **Objectives:** The goal of this study was to investigate the temporal U.S. trends, variability, and clinical outcomes of P2Y<sub>12</sub> inhibitor pretreatment in NSTEMI-ACS. **Methods:** Consecutive patients who underwent early invasive strategy for NSTEMI-ACS (coronary angiography ≤24 hours of arrival) in the National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-Myocardial Infarction (MI) Registry were analyzed. A time-trend analysis was conducted on a complete cohort between January 1, 2013, and March 31, 2023. Subsequently, a more recent cohort (January 1, 2019, to March 31, 2023) with a complete set of variables was used to construct hierarchical regression models to quantify the variability in the use of pretreatment among operators and institutions. For this contemporary cohort, instrumental variable analysis, with operator preference as the instrument, was performed to compare the in-hospital outcomes between patients who received pretreatment and those who did not. **Results:** Use of P2Y<sub>12</sub> inhibitor pretreatment decreased from 24.8% in 2013Q1 to 12.4% in 2023Q1. Among the contemporary cohort of 110,148 patients (2019-2023; mean age 63.9 ± 12.5 years; 33.0% female), 17,509 (15.9%) received pretreatment. Significant variability in P2Y<sub>12</sub> inhibitor pretreatment was observed (range: 0%-100%); hierarchical regression model demonstrated that 2 similar patients would have a >3-fold difference in the odds of pretreatment from 1 random operator or institution as compared with another (median OR: 3.74 [95% CI: 3.57-3.91] and 3.63 [95% CI: 3.51-3.74], respectively). Instrumental variable analysis demonstrated no significant differences in in-hospital all-cause death (1.5% vs 1.7%; P = 0.07), recurrent MI (0.6% vs 0.6%; P = 0.98), or major bleeding (2.7% vs 2.8%; P = 0.98) with pretreatment. However, in patients who underwent coronary artery bypass surgery, pretreatment was associated with a longer length of stay (11.2 ± 5.1 days vs 9.8 ± 5.0 days; P < 0.01). **Conclusions:** In a national U.S. registry, we observed significant variability in the use of P2Y<sub>12</sub> inhibitor pretreatment among NSTEMI-ACS patients. Given the lack of clear advantages and the potential for prolonged hospital stays, our findings highlight the importance of efforts to improve standardization.



## Comentário

Os inibidores do receptor P2Y12 são frequentemente administrados antes da realização de angiografia coronária em doentes com síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST (NSTEMI-ACS), no entanto, a evidência que sustenta um benefício claro desta prática é heterogênea.

Nesta análise, que envolveu aproximadamente 110.000 doentes com idade média de 64 anos, predominando o sexo masculino e a grande maioria com NSTEMI, verificou-se uma redução significativa na percentagem de doentes sujeitos a pré-tratamento, que decresceu de 24% em 2013 para 12% em 2023. Foi também observada uma considerável variabilidade na aplicação desta prática, sendo que doentes com características similares apresentaram probabilidade de receber o pré-tratamento que variavam em mais de três vezes dependendo do operador ou instituição envolvida.

Quanto aos principais desfechos clínicos – incluindo mortalidade intra-hospitalar, re-enfarte e eventos hemorrágicos major – não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que receberam pré-tratamento e aqueles que não o receberam. Contudo, no subgrupo submetido a cirurgia de bypass do miocárdio, o pré-tratamento correlacionou-se com um tempo de internamento significativamente maior (11,2 dias versus 9,8 dias).

Este estudo destaca, assim, que a administração precoce de inibidores do P2Y12 não parece modificar favoravelmente os resultados clínicos globais da maioria dos doentes com NSTEMI-ACS, à exceção do impacto adverso no tempo de recuperação após cirurgia de bypass. Com base nestes resultados, uma abordagem mais seletiva na administração do pré-tratamento poderá ser indicada, reservando-o para doentes com elevado risco clínico, como aqueles com NSTEMI-ACS associado a dor torácica persistente ou instabilidade hemodinâmica, especialmente quando ocorrer atraso no acesso à intervenção coronária. Para os restantes doentes, aguardar pela definição da anatomia coronária antes de iniciar a terapêutica parece ser uma estratégia segura e justificada.

**2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines**

*Rao SV, et al. Circulation. 2025 Apr;151(13):e771-e862.*

**Abstract**

**Aim:** The “2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes” incorporates new evidence since the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction” and the corresponding “2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes” and the “2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.” The “2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes” and the “2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization” retire and replace, respectively, the “2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease.” **Methods:** A comprehensive literature search was conducted from July 2023 to April 2024. Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses, and other evidence conducted on human participants were identified that were published in English from MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases relevant to this guideline. **Structure:** Many recommendations from previously published guidelines have been updated with new evidence, and new recommendations have been created when supported by published data.

**Comentário**

Os doentes com síndrome coronária aguda (SCA) apresentam um risco elevado de complicações, tanto no decurso agudo como ao longo do tempo, o que torna indispensável a atualização contínua das recomendações clínicas com base nas evidências científicas mais recentes, conforme salientado por especialistas da área. A gestão destas patologias centra-se no diagnóstico rápido e no tratamento eficaz das manifestações clínicas de angina instável e enfarte, incluindo as formas com e sem supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma. Estas novas diretrizes americanas representam a primeira abordagem global focada na SCA, unificando as recomendações anteriormente separadas para enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e sem supradesnivelamento.

Estas recomendações enfatizam a importância da terapêutica antitrombótica precoce, sugerindo a administração imediata de ácido acetilsalicílico desde o início dos sintomas, acompanhada da introdução de inibidores do receptor P2Y<sub>12</sub> nas primeiras 24 horas — sendo este intervalo antecipado nos casos de enfarte com supradesnivelamento do segmento ST (classe 1). Nos doentes indicados para intervenção coronária percutânea, privilegia-se o uso de ticagrelor ou prasugrel face ao clopidogrel, salvo contraindicações ou risco elevado de hemorragia, bem como limitações no acesso a estes fármacos (classe 1). Se a intervenção estiver prevista para além das primeiras 24 horas, recomenda-se iniciar a terapêutica antiplaquetária oral de imediato (classe 2b). O uso sistemático de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não é recomendado (classe 3), excepto em situações específicas, como carga trombótica significativa ou ausência de fluxo coronário (classe 2a). A duração da terapêutica antitrombótica dupla deve ser, em regra, de doze meses, salvo em doentes com risco hemorrágico elevado, nos quais pode ser considerada a redução da intensidade terapêutica, passando para monoterapia com ticagrelor (classe 1) ou clopidogrel (classe 2b) após um mês. Em doentes com indicação para anticoagulação oral, como na fibrilhação auricular, deve manter-se a terapêutica combinada de dupla antiagregação plaquetária (DAPT) mais anticoagulação apenas durante um período limitado de 1 a 4 semanas. Posteriormente, a estratégia recomendada consiste na continuação da anticoagulação associada a um único antiagregante, preferencialmente clopidogrel (classe 1).

Relativamente à via de acesso para realização da intervenção coronária percutânea, a abordagem radial tem demonstrado superioridade face à femoral, ao reduzir a incidência de complicações hemorrágicas e vasculares, além de melhorar a sobrevivência (classe 1). A utilização de técnicas de imagem intravascular para orientação do procedimento é recomendada com o mais elevado grau de evidência, refletindo a sua contribuição para a melhoria dos resultados do tratamento.

O choque cardiogénico, embora menos frequente, é uma complicação grave associada a elevada mortalidade precoce, afetando cerca de 10% dos doentes com enfarte agudo do miocárdio. A revascularização célere mantém-se como prioridade terapêutica essencial (classe 1). Novas modalidades terapêuticas, como a implementação de dispositivos de assistência 3 e em melhorar a qualidade de vida e a capacidade funcional dos doentes (classe 1).

## **Heparin administration at first medical contact vs immediately before primary percutaneous coronary intervention: the HELP-PCI trial.**

*Chen, Jing, et al. European Heart Journal (2025): ehaf481.*

### **Abstract**

**Background and Aims:** The beneficial effect of pre-treatment with unfractionated heparin (UFH) at first medical contact (FMC) before primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in all-comers with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) remains uncertain. **Methods:** HELP-PCI was an investigator-initiated, randomized controlled trial conducted at 36 clinical centres in China. Patients with STEMI presenting  $\leq 12$  h after symptom onset undergoing PPCI were randomly assigned (1:1) to intravenous administration with UFH (100 U/kg) at FMC or in the Cath Lab through a catheter sheath. The primary endpoint was Thrombolysis in Myocardial Infarction flow grade (TFG)-3 of infarct-related artery (IRA) at diagnostic angiography before PPCI. The secondary outcome was complete epicardial and myocardial reperfusion after PPCI and major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE; defined as the composite of all-cause death, cardiac death, heart failure hospitalizations, re-infarction, stent thrombosis, unplanned revascularization, and stroke) at 12 months. Safety outcome was 30-day Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type  $\geq 2$  bleeding. **Results:** A total of 999 patients with STEMI undergoing PPCI were randomly assigned to receive either UFH administration at FMC ( $n = 505$ ) or in the Cath Lab ( $n = 494$ ). Pre-treated population at FMC showed a higher frequency of TFG-3 of IRA compared with the Cath Lab group (23.6% vs 17.6%; odds ratio, 1.44; 95% confidence interval, 1.06–1.97;  $P = .02$ ). There were no significant differences in secondary endpoints or in the safety endpoint, including 12-month MACCE, complete epicardial and myocardial reperfusion, and major bleeding. **Conclusions:** Pre-treatment with loading-dose UFH at FMC was associated with an improvement of spontaneous reperfusion of IRA without increasing the risk of major bleeding.

### **Comentário**

O pré-tratamento com terapêutica antiagregante e anticoagulante está preconizada nas recomendações da abordagem ao enfarte agudo do miocárdio. A heparina não fraccionada (HNF) na dose de 70-100 UI / kg, é tipicamente administrada no laboratório de hemodinâmica. O objetivo deste estudo foi avaliar se o timing de administração da heparina não fraccionada

tem impacto a nível da reperfusão miocárdica e consequentemente na redução de eventos cardiovasculares major (MACE) a longo prazo.

Numa análise de 999 doentes com enfarte agudo do miocárdio com supra-desnivelamento de ST, a administração de heparina não fraccionada na dose máxima de 100 UI/kg no primeiro contacto médico (extra ou intra-hospitalar) aumentou o grau de reperfusão miocárdica no momento da coronariografia. A nível de segurança, não se verificou um aumento de complicações hemorrágicas neste grupo. A nível da ocorrência de eventos cardiovascular major, apesar de existir uma tendência inicial (30 dias) para a redução de MACE no grupo de administração de HNF mais precoce, esse benefício não foi estatisticamente significativo aos 12 meses.

Em resumo, existe um benefício a nível da revascularização miocárdica na administração de HNF no primeiro contacto médico (a par com a antiagregação plaquetária). Estes achados podem vir a mudar a prática clínica e tornar a administração de HNF uma indicação imediata aquando do diagnóstico de STEMI.

## **Dual antiplatelet therapy de-escalation by discontinuation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis.**

Spagnolo, Marco, et al. Journal of Cardiovascular Medicine (2025): 10-2459.

### **Abstract**

**Background:** De-escalation of dual antiplatelet therapy (DAPT) by early discontinuation of one antiplatelet agent has been proposed as an alternative to 12-month DAPT to balance ischemic and bleeding risks in patients with acute coronary syndrome (ACS). However, the efficacy and safety of abbreviated DAPT regimens in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) – a subset of ACS with distinct clinical and risk profiles – remain uncertain.

**Methods:** Randomized trials and sub-analyses of randomized trials comparing DAPT de-escalation by early discontinuation versus 12-month DAPT in patients with STEMI treated with primary angioplasty were included. Co-primary endpoints were major bleeding and major adverse cardiovascular events (MACE). Secondary endpoints included net adverse clinical events (NACE), individual ischemic outcomes, and clinically relevant bleeding. Trial sequential analysis (TSA) and sensitivity analyses were prespecified (CRD42024608709).

**Results:** Eight randomized trials encompassing 10,216 patients were included. Short DAPT regimens significantly reduced major bleeding [hazard ratio, 0.50; 95% confidence interval (CI), 0.30–0.85;  $P = 0.011$ ] compared with standard DAPT. No significant differences were observed in MACE (hazard ratio, 1.21; 95% CI, 0.91–1.64;  $P = 0.193$ ) or NACE (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.80–1.10;  $P = 0.427$ ). The results of TSA reinforced these findings. Other secondary outcomes showed no significant differences, but interpretation was limited by the small number of studies reporting these events.

**Conclusion:** Abbreviated DAPT significantly reduces major bleeding risk in patients with STEMI compared with standard 12-month DAPT, without apparently compromising ischemic protection. However, further research is needed to clarify net clinical outcomes in this high-risk ACS subset.

### **Comentário**

A dupla antiagregação plaquetária é fundamental após a intervenção coronária percutânea, em particular nos doentes após síndrome coronária aguda. O racional por trás desta terapêutica é a prevenção de eventos isquémicos subsequentes, sendo a contrapartida o risco hemorrágico



inerente à utilização destes fármacos. Apesar de se saber que a intensificação da dupla antiagregação numa fase inicial após intervenção reduz significativamente o risco isquémico, essa diminuição é feita à custa de um aumento significativa do risco hemorrágico. Nos últimos anos tem sido feita muita investigação no sentido de encontrar uma 'duração ideal' de antiagregação após intervenção coronária e 'o antiagregante ideal'. Os estudos têm apresentado resultados heterogéneos, particularmente na distinção nos doentes com enfartes com e sem supra-desnívelamento de ST.

Esta meta-análise vem tentar responder à pergunta de qual a duração ideal de dupla antiagregação e com que antiagregante em doentes com enfarte com supra-ST (STEMI). A meta-análise incluiu 8 estudos, num total de 10216 doentes e concluiu que um período mais curto de DAAP reduz significativamente o risco hemorrágico sem aumentar o risco de eventos cardiovascular major. A nível de prática clínica pode significar alterar a prática atual de 12 meses de DAAP para períodos mais curtos (3 ou 6 meses) sem aumentar o risco isquémico mas com franca redução da hemorragia.

## **Myocardial ischemic syndromes: a new Nomenclature to harmonize evolving international clinical practice guidelines.**

Boden, William E., et al. *Circulation* 150.20 (2024): 1631-1637.

### **Abstract**

Abstract: Since the 1960s, cardiologists have adopted several binary classification systems for acute myocardial infarction (MI) that facilitated improved patient management. Conversely, for chronic stable manifestations of myocardial ischemia, various classifications have emerged over time, often with conflicting terminology—eg, “stable coronary artery disease” (CAD), “stable ischemic heart disease,” and “chronic coronary syndromes” (CCS). While the 2019 European guidelines introduced CCS to impart symmetry with “acute coronary syndromes” (ACS), the 2023 American guidelines endorsed the alternative term “chronic coronary disease.” An unintended consequence of these competing classifications is perpetuation of the restrictive terms “coronary” and ‘disease’, often connoting only a singular obstructive CAD mechanism. It is now important to advance a more broadly inclusive terminology for both obstructive and non-obstructive causes of angina and myocardial ischemia that fosters conceptual clarity and unifies dyssynchronous nomenclatures across guidelines. We, therefore, propose a new binary classification of “acute myocardial ischemic syndromes” and “non-acute myocardial ischemic syndromes,” which comprises both obstructive epicardial and non-obstructive pathogenetic mechanisms, including microvascular dysfunction, vasospastic disorders, and non-coronary causes. We herein retain accepted categories of ACS, ST-segment elevation MI, and non-ST-segment elevation MI, as important subsets for which revascularization is of proven clinical benefit, as well as new terms like ischemia and MI with non-obstructive coronary arteries. Overall, such a more encompassing nomenclature better aligns, unifies, and harmonizes different pathophysiologic causes of myocardial ischemia and should result in more refined diagnostic and therapeutic approaches targeted to the multiple pathobiological precipitants of angina pectoris, ischemia, and infarction.

### **Comentário**

A nomenclatura da doença coronária tem vindo a evoluir no sentido de ser mais abrangente e clara na comunicação entre as várias sociedades científicas internacionais. Apesar da doença coronária obstrutiva ser aquela que é mais prevalente nas síndromes coronárias agudas, a verdade é que tem sido cada vez mais evidente a importância das etiologias não obstrutivas,

com a introdução dos termos ANOCA (angina with non-occlusive coronary arteries) e INOCA (ischemia with non-occlusive coronary arteries). Os autores defendem que deve existir um sistema de classificação do espectro da isquemia miocárdica que seja abrangente, inclusivo e, ao mesmo tempo, informativo acerca do diagnóstico em causa.

A nomenclatura proposta é a de ‘síndrome isquémica’, por ser mais abrangente do que doença coronária, sendo posteriormente classificada como aguda ou não aguda. A nível da etiologia, devem ser consideradas, além da obstrução coronária, outras causas cardíacas como a disseção coronária, o espasmo coronário ou a embolização coronária. Os autores defendem ainda que a substituição do termo ‘angina estável’ por ‘síndrome coronária crónica’ continua a ter o efeito de desvalorizar a gravidade clínica. Sugerem que seja apenas usada a classificação aguda ou não aguda.

Em suma a proposta será substituir o termo ‘Síndrome coronária’ por ‘Síndromes de Isquemia Miocárdica’ e classificá-los posteriormente em agudo (*acute myocardial ischemic syndrome – AMIS*) ou não agudo (*non acute myocardial ischemic syndrome – NAMIS*). Quanto à presença de obstrução coronária ou não será posteriormente feito o diagnóstico de Síndrome Coronária Aguda ou Isquemia por estenose epicárdica Vs. MINOCA/INOCA.

Apesar de ser um artigo teórico e apenas sobre nomenclatura, é um reflexo da importância do estudo adicional da fisiopatologia da isquemia miocárdica, sobretudo aquela em que não há obstrução das artérias coronárias.

**Global variation in lipoprotein (a) levels among patients with coronary heart disease: insights from the INTERASPIRE study and implications for emerging Lp (a)-lowering therapies.**

Barkas, Fotios, et al. *Journal of the American College of Cardiology* 85.21 (2025): 2028-2042.

**Abstract**

**Background:** Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a common risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease, potentially more atherogenic per particle than low-density lipoprotein. An estimated 1.5 billion individuals globally have elevated levels  $\geq 125$  nmol/L, considered as a risk-enhancing threshold. Although Lp(a) levels vary by ethnicity, ongoing trials of novel therapies in predominantly secondary prevention patients use fixed Lp(a) enrollment thresholds.

**Objectives**

The purpose of this study was to assess Lp(a) levels in coronary heart disease (CHD) patients across geographical regions, providing inference on the proportions potentially eligible for future Lp(a)-lowering therapies and whether these vary by region and country.

**Methods:** INTERASPIRE (International Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) enrolled adults hospitalized with CHD in the previous 6 to 24 months. Lp(a) levels were available in 13 countries across 6 World Health Organization (WHO) regions: Africa (Kenya, Nigeria, Tanzania), Americas (Argentina, Colombia), Eastern Mediterranean (UAE), Europe (Poland, Portugal), South-East Asia (Indonesia), and Western Pacific (China, Malaysia, Philippines, Singapore). Lp(a) measurements were performed once and centrally in Helsinki using an isoform-independent assay for 11 countries, and locally in Indonesia and China with standardization to the core laboratory. Lp(a) levels are reported as median (Q1-Q3) and proportions above different thresholds.

**Results:** Lp(a) results were available for 3,928 patients from 13 countries (mean age:  $60.2 \pm 10.2$  years; 21.1% women). Median Lp(a) was 32 nmol/L (Q1-Q3: 11-89 nmol/L) overall, with 17.6% having levels  $\geq 125$  nmol/L. Median levels varied by region—highest in Africa (62 nmol/L) and lowest in Western Pacific (22 nmol/L)—and also between countries within regions: Europe (Portugal: 59 nmol/L vs Poland: 19.5 nmol/L), South America (Colombia: 46 nmol/L vs Argentina: 32 nmol/L) and Western Pacific (Malaysia: 39.5 nmol/L vs Philippines: 14 nmol/L). Overall, the proportions of patients with Lp(a)  $\geq 150$ , 175, and 200 nmol/L (hence eligibility for future Lp(a)-lowering therapies) were 13.0%, 9.3%, and 6.2%, respectively, with eligibility also varying among

countries: highest in Portugal (25.5%, 18.3%, and 11.6%) and lowest in Philippines (4.3%, 2.5%, and 1.3%).

Conclusions: The vast majority of patients with CHD have Lp(a) levels far below what is considered a typical risk-enhancing threshold, suggesting that the attributable risk from Lp(a) is more complex than previously perceived. Furthermore, wide geographical variations in Lp(a) levels above entry criteria for ongoing trials could impact equitable access to therapies, if these trials are positive.

### **Comentário**

Atualmente já é claramente reconhecido o papel da Lp(a) no risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica e sabe-se que o valor de Lp(a) é geneticamente determinado, com pouca variabilidade. Este conhecimento levou ao desenvolvimento de fármacos que mostraram reduzir significativamente a sua concentração, estando ainda em falta os resultados de estudos que demonstrem uma redução de eventos cardiovasculares associada à redução da Lp(a). Este artigo foi avaliar os níveis de Lp(a) na população do estudo INTERASPIRE que incluiu doentes com doença coronária. O que é interessante e pouco expectável é que apenas 17,6% dos doentes do estudo apresentava valores de Lp(a) acima de 125 nmol/L (valor considerado como o cut-off para aumento de risco cardiovascular). A interpretação dos autores foi a de que a relação da Lp(a) com os eventos ateroscleróticos é mais complexa do que inicialmente considerado. Avaliando os estudos com fármacos com a Lp(a) como alvo terapêutico, como o OCEAN com o Olpasiran ou o HORIZON com o Pelacarsen a elegibilidade para a utilização destes fármacos era um valor de Lp(a) acima dos 200 nmol/L ou 150 nmol/L respectivamente. Ou seja, apenas 6 a 13% dos doentes do INTERASPIRE teriam indicação para cumprir esta medicação. É importante também referir a variabilidade geográfica dos valores de Lp(a) que ficou visível neste estudo.

O estudo vem levantar questões sobre a utilização da Lp(a) como marcador de risco e o papel dos fármacos dirigidos à Lp(a) na prevenção secundária dos eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Leosdottir, Margret, et al. "Early ezetimibe initiation after myocardial infarction protects against later cardiovascular outcomes in the SWEDEHEART Registry." *Journal of the American College of Cardiology* 85.15 (2025): 1550-1564.

## Abstract

**Background:** Combination lipid-lowering therapy (LLT) after myocardial infarction (MI) achieves lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and better cardiovascular outcomes vs statin monotherapy. As a result, global guidelines recommend lower LDL-C but, paradoxically, advise treatment through a stepwise approach. Yet the need for combination therapy is inevitable as <20% of patients achieve goals with statins alone. Whether combining ezetimibe with a statin early vs late after MI results in better outcomes is unknown.

**Objectives:** In this study, the authors sought to assess the impact of delayed treatment escalation on outcomes by comparing early vs late oral combination LLT (statins plus ezetimibe) in patients with MI.

**Methods:** LLT-naïve patients (SWEDEHEART registry) hospitalized for MI (2015-2022) and discharged on statins were included. Using clone-censor-weight and Cox proportional hazards models, we compared differences in risks of MACE (death, MI, stroke), components of MACE, and cardiovascular death between patients with ezetimibe added to statins  $\leq 12$  weeks after discharge as reference (early combination therapy), from 13 weeks to 16 months (late combination therapy), or not at all.

**Results:** Of 35,826 patients (median age 65.1 years, 26.0% women), 6,040 (16.9%) received ezetimibe early, 6,495 (18.1%) ezetimibe late, and 23,291 (65.0%) received no ezetimibe. High-intensity statin use was  $\geq 98\%$  in all groups. Over a median 3.96 years (Q1-Q3: 2.15-5.81 years), 2,570 patients had MACE (440 cardiovascular deaths). One-year MACE incidences were 1.79 (early), 2.58 (late), and 4.03 (none) per 100 patient-years. Compared with early combination therapy, weighted risk differences in MACE for late combination therapy at 1, 2, and 3 years were 0.6% (95% CI: 0.1%-1.1%;  $P < 0.01$ ), 1.1% (95% CI: 0.3%-2.0%;  $P < 0.01$ ), and 0.7% (95% CI: -0.2% to 1.3%;  $P = 0.18$ ), and 3-year HR was 1.14 (95% CI: 0.95-1.41). For those receiving no ezetimibe, risk differences were 0.7% (95% CI: 0.2%-1.3%), 1.6% (95% CI: 0.8%-2.5%), and 1.9% (95% CI: 0.8%-3.1%;  $P$  for all  $< 0.01$ ; 3-year HR: 1.29 [95% CI: 1.12-1.55]). Similar differences in risk of cardiovascular death at 3 years were observed (HRs vs early: late: 1.64 [95% CI: 1.15-2.63]; none: 1.83 [95% CI: 1.35-2.69]).



Conclusions: MI care pathways should implement early combination therapy with statins and ezetimibe as standard care, because delaying use of combination LLT or using high-intensity statin monotherapy is associated with avoidable harm.

### **Comentário**

A eficácia da redução do colesterol LDL na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares é indiscutível e as *guidelines* de prevenção ou de abordagem à síndromes coronárias agudas ou à doença coronária crónica refletem exatamente isso. Este artigo aborda uma questão interessante que é a utilização de terapêutica hipolipemiante combinada como primeira linha na prevenção secundária de doentes com doença coronária. Com base no registo SWEDHEART, foram selecionados os doentes com hospitalização por enfarte agudo do miocárdio que fossem naïve de terapêutica e compararam o risco de MACE entre doentes que iniciaram ezetimibe (além da estatina) nas primeiras 12 semanas, entre as 13 semanas e os 16 meses ou que nunca iniciaram. Foram avaliados 35826 doentes e conclui-se que o início mais precoce de ezetimibe está associado a uma menor ocorrência de MACE a longo prazo. O que se discute é se o efeito benéfico se prende com a redução adicional e/ou mais precoce do colesterol LDL nos doentes sob terapêutica combinada ou se essa redução se deve a um efeito específico do ezetimibe. Numa carta ao editor, é apontado que o grupo de doentes que iniciou ezetimibe mais precocemente apresenta um menor risco de eventos MACE mas uma maior concentração de LDL, o que parece ser paradoxal e merecer investigação adicional.

# Arritmias cardíacas

Rogério Ferreira, ULS Coimbra

Tiago Neto Gonçalves, Hospital Trofa Saúde Amadora

## Introdução

A Arritmologia é uma área em profundo desenvolvimento, como bem demonstra a elevada quantidade e qualidade de novas publicações na área em 2025.

Surgiram interessantes trabalhos que abordam vários aspetos práticos da Arritmologia:

Ação de várias classes farmacológicas em contextos específicos de arritmias (análogos GLP-1, moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, beta-bloqueantes);

Efeito da adesão a longo prazo à ventilação não invasiva (CPAP), em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) grave, no risco de recorrência de fibrilhação auricular (FA) após ablação;

Gestão da anticoagulação em doentes com FA e monitorização dos seus efeitos adversos,

Pertinência do encerramento do apêndice auricular esquerdo após ablação de FA;

Gestão de estratégias farmacológicas comparativamente a ablação por catéter na taquicardia ventricular (TV).

Esta nova evidência é um estímulo à contínua melhoria de cuidados e estratégias diagnósticas e terapêuticas na área de Arritmologia, pelo que esperamos que este capítulo desperte a vossa curiosidade!

## The mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> Score for Incident Atrial Fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)

Li Y, Li Q, Wang L, *et al.* *JACC Adv.* 2025; 4(2):101521. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101521.

### Abstract

**Background:** Assessing individuals' risk of developing incident atrial fibrillation (AF) is important for making preventive and screening strategies.

**Objectives:** The performance of the mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score for predicting incident AF has scarcely been evaluated, especially in a multi-ethnic population.

**Methods:** Participants from the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) were enrolled in the present study, which involved population of different ethnicities (Caucasian, African-American, Chinese-American, and Hispanic) aged between 45 and 84 from 6 communities in the United States. The discriminative and calibration performance of the mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score was compared with other risk models.

**Results:** A total of 4,524 subjects (mean age  $60.2 \pm 9.5$  years; 53.0% female) were included; 565 (mean age  $67.0 \pm 7.9$  years; 46.5% female) developed AF during  $13.6 \pm 2.5$  years of follow-up, with an incidence of 0.93%/year. The mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score had good prediction at 10 years (C-index, 0.72; 95% CI: 0.701 to 0.753), and 15 years (0.773, 95% CI: 0.749 to 0.798). The risk of incident AF increased with higher mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score points and risk groups (log-rank  $P < 0.001$ ). The mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score showed positive net reclassification indexes (0.057, 0.090, 0.128, and 0.143) and integrated discriminative improvement (3.2%, 3.9%, 5.7%, and 4.9%) compared with C<sub>2</sub>HES<sub>T</sub>, HAVOC, HATCH, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores, respectively. Optimal calibration was seen in the mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score ( $P = 0.41$ ).

**Conclusions:** The mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> score is a practical model for predicting individuals' risk of incident AF that may be used for guiding AF surveillance, resource allocation, and screening strategies.

### Comentário

Este trabalho teve como objetivo validar a utilização de um *score* (mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub>) para identificação de doentes com risco acrescido de desenvolvimento de FA. Trata-se de uma atualização do *score* C<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> que englobava a presença de doença coronária, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca sistólica e idade superior ou igual a 75 anos. A

atualização desta ferramenta adicionou uma faixa etária intermédia (65-74 anos), reconhecendo-a também como tendo risco acrescido.

O estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América mostrou que o mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub> é uma ferramenta simples e com um bom desempenho preditivo a 10 e 15 anos numa população de ascendência multiétnica, sendo superior a outros *scores* testados.

Sabemos que a FA é uma das principais taquidisritmias supraventriculares, estimando-se que em 2060 afete 18 milhões de pessoas na Europa. Está associada a risco acrescido de acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio e demência, o que acarreta elevados custos diretos e indiretos, bem como um acréscimo de mortalidade.

Na última década surgiram inúmeros dispositivos eletrónicos para avaliação do ritmo cardíaco. Alguns, como os *smartwatches*, mostram uma boa acuidade para a deteção de FA incidental. Contudo, não está demonstrado o seu efeito em *hard endpoints* (como a mortalidade) e a sua custo-efetividade. Assim, as recomendações da *American Heart Association* não recomendam a realização de programas populacionais de rastreio de FA. Já a Sociedade Europeia de Cardiologia, nas suas recomendações de 2024, recomenda apenas a avaliação oportunista do ritmo cardíaco (por exemplo, com avaliação do pulso) acima dos 65 anos. As estratégias populacionais de rastreio devem ser consideradas em doentes com idade superior a 75 anos ou superior a 65 anos e pontos adicionais no *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA (classe IIa).

Assim, o desenvolvimento de ferramentas de fácil aplicabilidade clínica, como o mC<sub>2</sub>HES<sub>T</sub>, é importante pois pode vir a permitir uma melhor estratificação do risco e a seleção de grupos populacionais que beneficiem de rastreio. Será ainda importante perceber qual o método de rastreio mais indicado para cada grupo – palpação do pulso, tira de ritmo de eletrocardiograma ou monitorização mais prolongada. Para que aqui cheguemos será necessário revestir estes *scores* de maior robustez científica e validar o seu benefício clínico (redução do risco de AVC, embolia sistémica e aumento de sobrevida) e económico.

## **Semaglutide and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**

Costa G, Resende B, Cunha G, *et al.* *Eur Heart J.* 2024;45(Suppl 1):ehae666.442. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.442.

### **Abstract**

**Introduction:** Semaglutide is a glucagon-like peptide-1 receptor agonist that has been highly recommended for glycemic control and weight reduction. Obesity can also increase the risk of developing atrial fibrillation (AF). **Aims:** To assess the association of semaglutide with cardiac arrhythmias, primarily AF. **Methods:** We performed a systematic searched Pubmed, Embase and Cochrane database, between November and December 2023, to identify semaglutide's randomized controlled trials (RCTs) with or without diabetic patients that reported new-onset cardiac arrhythmias. A Mantel-Haenszel method and a random-effects model was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). **Results:** 16 RCTs were included, 6 with oral semaglutide and 11 with subcutaneous semaglutide. A total of 19892 patients were included, providing 137 new-onset AF. Our meta-analysis revealed a lower incidence of new-onset AF in semaglutide patients (pooled odds ratio [OR], 0.54; 95% confidence interval [CI] 0.39, 0.77,  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Sub-analysis of oral and subcutaneous showed similar significant reduction (pooled OR 0.44; 95% CI [0.22, 0.87],  $P = 0.02$ ,  $I^2 = 0\%$  and pooled OR 0.59; 95% CI [0.39, 0.88],  $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0\%$ , respectively). Significant reduction was also observed, regardless diabetic status. However, semaglutide revealed similar atrial flutter incidence (pooled OR 0.78; 95% CI [0.30, 2.05],  $P = 0.62$ ,  $I^2 = 0\%$ ), ventricular arrhythmias (pooled OR 1.68; 95% CI [0.77, 3.6],  $P = 0.19$ ,  $I^2 = 0\%$ ) and sudden cardiac death (pooled OR 1.68; 95% CI [0.77, 3.66],  $P = 0.19$ ,  $I^2 = 0\%$ ). **Conclusion:** Our study suggests that in patients with or without diabetes, semaglutide reduces the risk of new-onset atrial fibrillation. This analysis provides an additional cardiovascular benefit of this drug besides the major adverse cardiovascular events.

### **Comentário**

A obesidade aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de FA de forma direta e indireta, por associação a outras comorbilidades, como a hipertensão arterial ou diabetes. A adiposidade epicárdica e o seu papel metabolicamente ativo conduzem a um processo crónico de inflamação, fibrose e *stress* oxidativo que culmina numa remodelagem estrutural e elétrica

adversa. Estima-se que o risco de desenvolvimento desta disritmia seja de 50% em pessoas com obesidade.

É reconhecido o papel da perda ponderal na redução deste risco, da carga de FA e na menor recorrência de FA após ablação. Esta meta-análise de um grupo de investigadores de Coimbra avalia os estudos do programa de desenvolvimento do semaglutide (STEP e PIONEER) quanto ao efeito do fármaco no desenvolvimento de FA de novo. Foi demonstrada uma incidência inferior no grupo sob semaglutide, independentemente da existência de diabetes.

O artigo abre portas a mais um efeito benéfico deste fármaco – ao reduzir o volume e atividade metabólica do tecido adiposo parece ser protetor quanto ao desenvolvimento desta disritmia. Destacamos que, apesar de robusta, esta é uma análise de ensaios clínicos que não tiveram como *endpoints* primários o desenvolvimento de FA. Será interessante acompanharmos o eventual desenvolvimento de ensaios que analisem a utilização do semaglutide em populações com obesidade e o risco de desenvolvimento de FA de novo, mas também a carga de FA e taxa de recorrência após ablação.



## **Impact of Long-Term CPAP Adherence on Recurrence After Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Severe Sleep Apnea**

Tanaka N, Okada M, Tanaka K, *et al.* *J Am Heart Assoc.* 2025;14(10):e038742. DOI: 10.1161/JAHA.124.038742.

### **Abstract**

**Background:** Obstructive sleep apnea represents an arrhythmia recurrence risk following catheter ablation of atrial fibrillation (AF). Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy may reduce recurrence, but individual adherence to CPAP varies, potentially leading to inconsistent results across studies. **Methods and results:** We analyzed the impact of CPAP adherence on AF recurrence after catheter ablation in patients with severe obstructive sleep apnea (apnea-hypopnea index  $\geq 30$ ). Of 1864 consecutive patients undergoing an index catheter ablation of AF, those with severe obstructive sleep apnea were enrolled in this study. Recurrence rates were compared between patients with and without long-term CPAP adherence ( $>1$ -year use). CPAP use was monitored via telemonitoring and outpatient follow-ups. Among 466 patients, 157 (33.7%) adhered to CPAP long-term, reducing apnea-hypopnea index from  $37.7 \pm 15.3$  to  $3.9 \pm 3.1$  ( $P < 0.0001$ ). While AF recurrence rates within the first year post-catheter ablation were similar between the groups, very late recurrence (beyond 1 year) was significantly lower in patients with long-term CPAP treatment than in those without (7.6% versus 21.6%, log-rank  $P = 0.0002$ ). Even after adjusting for potential confounders, long-term CPAP treatment was associated with a lower risk of very late recurrence (adjusted hazard ratio, 0.30 [95% CI, 0.14–0.57]). **Conclusions:** In patients with severe obstructive sleep apnea at baseline, AF recurrence rates within 1-year postablation were similar regardless of CPAP adherence. However, long-term CPAP therapy was associated with a reduced AF recurrence rate in the subsequent period.

### **Comentário**

Apesar dos avanços técnicos, a taxa de recorrência de FA após ablação é ainda elevada – chegando em algumas séries a ser de 75% a cinco anos. A identificação de fatores de risco que contribuem para a patogênese desta disritmia é essencial, uma vez que a intervenção precoce sobre estes fatores pode alterar o curso da doença e o sucesso da ablação.

A hipertensão arterial, obesidade ou regurgitação mitral são amplamente reconhecidos como elementos com relação fisiopatológica direta com a FA. Contudo, o diagnóstico e tratamento de doenças pulmonares, como a SAOS, é ainda subvalorizado.

A SAOS é frequente em doentes com FA, resultando da ativação recorrente do sistema nervoso simpático durante os episódios de hipóxia intermitente e da remodelagem auricular esquerda pela pressão intratorácica negativa nos períodos de apneia.

Neste estudo, Tanaka *et al* avaliaram de forma retrospectiva 1864 doentes que realizaram ablação, dos quais 466 tinham o diagnóstico recente de SAOS grave. Foi comparada a taxa de recorrência de FA em doentes que iniciaram e mantiveram CPAP com aqueles que decidiram não iniciar ou não toleraram a ventilação não invasiva.

Os autores verificaram que a taxa de recorrência no primeiro ano após ablação foi similar nos dois grupos. Contudo, as recorrências tardias (após o primeiro ano) foram significativamente inferiores no grupo sob CPAP. Este benefício manteve-se após ajuste para potenciais fatores confundidores.

Destaque-se a significativa adesão no grupo que realizou CPAP, com média de utilização de seis horas por noite, o que é cerca do dobro do maior estudo previamente realizado. Tal permitiu uma redução significativa do índice de apneia-hipopneia (de 37.7 para 3.9). Outro ponto positivo que destacamos é o longo período de seguimento (em média 3.13 anos), o que permitiu ultrapassar o *blanking period* após ablação. De facto, o tratamento de doenças crónicas requer, por vezes, um seguimento prolongado para que os benefícios clínicos possam ser evidentes. Todavia, este é um trabalho unicêntrico, retrospectivo, não aleatorizado, com possíveis vieses de seleção que não devem ser menosprezados para generalização dos achados.

Em suma, o trabalho realça a pertinência da identificação e tratamento precoce da SAOS para um maior sucesso terapêutico, nomeadamente reduzindo a recorrência de FA após ablação. Para potenciar o sucesso da técnica, a seleção de doentes poderá vir a ter em consideração a existência de SAOS, adesão prévia a CPAP ou fatores que possam aumentar a *compliance* com esta ventilação – tendo o sexo masculino, elevado índice de massa corporal e *score* CHADS<sub>2</sub> baixos sido associados a maior adesão a CPAP.

## Left Atrial Appendage Closure after Ablation for Atrial Fibrillation

Wazni OM, Saliba WJ, Nair DG, *et al.* *N Engl J Med.* 2025;392(13):1277-1287. DOI: 10.1056/NEJMoa2408308.

### Abstract

**Background:** Oral anticoagulation is recommended after ablation for atrial fibrillation among patients at high risk for stroke. Left atrial appendage closure is a mechanical alternative to anticoagulation, but data regarding its use after atrial fibrillation ablation are lacking.

**Methods:** We conducted an international randomized trial involving 1600 patients with atrial fibrillation who had an elevated score ( $\geq 2$  in men and  $\geq 3$  in women) on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale (range, 0 to 9, with higher scores indicating a greater risk of stroke) and who underwent catheter ablation. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to undergo left atrial appendage closure or receive oral anticoagulation. The primary safety end point, tested for superiority, was non-procedure-related major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding. The primary efficacy end point, tested for noninferiority, was a composite of death from any cause, stroke, or systemic embolism at 36 months. The secondary end point, tested for noninferiority, was major bleeding, including procedure-related bleeding, through 36 months.

**Results:** A total of 803 patients were assigned to undergo left atrial appendage closure, and 797 to receive anticoagulant therapy. The mean  $\pm$  SD age of the patients was 69.6 $\pm$ 7.7 years, 34.1% of the patients were women, and the mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 3.5 $\pm$ 1.3. At 36 months, a primary safety end-point event had occurred in 65 patients (8.5%) in the left atrial appendage closure group (device group) and in 137 patients (18.1%) in the anticoagulation group ( $P < 0.001$  for superiority); a primary efficacy end-point event had occurred in 41 patients (5.3%) and 44 patients (5.8%), respectively ( $P < 0.001$  for noninferiority); and a secondary end-point event had occurred in 3.9% and 5.0% ( $P < 0.001$  for noninferiority). Complications related to the appendage closure device or procedure occurred in 23 patients.

**Conclusions:** Among patients who underwent catheter-based atrial fibrillation ablation, left atrial appendage closure was associated with a lower risk of non-procedure-related major or clinically relevant non major bleeding than oral anticoagulation and was noninferior to oral anticoagulation with respect to a composite of death from any cause, stroke, or systemic embolism at 36 months.

## Comentário

O estudo OPTION foi um ensaio internacional randomizado que avaliou se o encerramento do apêndice auricular esquerdo (EAAE) seria uma alternativa segura e eficaz à anticoagulação oral após ablação de FA em doente com alto risco de AVC.

Envolveu 1600 doentes submetidos à ablação, aleatorizados para EAAE ou anticoagulação oral.

Após 36 meses, o grupo que fez EAAE teve menos hemorragias graves e clinicamente relevantes que o grupo de anticoagulação oral: 8,5% *versus* 18,1% ( $p < 0,001$  para superioridade).

O *endpoint* composto de morte, AVC e embolismo sistémico foi semelhante entre os grupos: 5,3% no EAAE e 5,8% na anticoagulação ( $p < 0,001$  para não inferioridade).

As hemorragias associadas ao procedimento ocorreram em poucos pacientes, e não houve aumento relevante em complicações graves associadas ao dispositivo.

O EAAE aparece como uma alternativa válida para doentes submetidos à ablação e com risco moderado/alto de AVC, principalmente por diminuir significativamente o risco de hemorragias. Permite ampliar as opções terapêuticas, permitindo que indivíduos sem contraindicação ao procedimento possam evitar anticoagulantes — que trazem risco de sangramento a longo prazo — sem perda de proteção contra eventos tromboembólicos.

Contudo, ainda é preciso prudência ao generalizar os achados para populações distintas daquelas estudadas, pois o estudo envolveu perfis bem definidos de risco e acompanhamento de três anos.

## Long-Term Anticoagulation Discontinuation After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: The ALONE-AF Randomized Clinical Trial

Kim D, Shim J, Choi E, *et al.* *JAMA*. Published online August 31, 2025. DOI: 10.1001/jama.2025.14679.

### Abstract

**Importance:** Data from randomized clinical trials on a long-term anticoagulation strategy for patients after catheter-based ablation for atrial fibrillation (AF) are lacking.

**Objective:** To evaluate whether discontinuing oral anticoagulant therapy provides superior clinical outcomes compared with continuing oral anticoagulant therapy in patients without documented atrial arrhythmia recurrence after catheter ablation for AF.

**Design, setting, and participants:** A randomized clinical trial including 840 adult patients (aged 19-80 years) who were enrolled and randomized from July 28, 2020, to March 9, 2023, at 18 hospitals in South Korea. Enrolled patients had at least 1 non-sex-related stroke risk factor (determined using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score [range, 0-9]) and no documented recurrence of atrial arrhythmia for at least 1 year after catheter ablation for AF. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score is used as an assessment of stroke risk among patients with AF (calculated using point values for congestive heart failure, hypertension, ≥75 years of age, diabetes, stroke or transient ischemic attack, vascular disease, between 65 and 74 years of age, and sex category). The date of final follow-up was June 4, 2025.

**Interventions:** The patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to discontinue oral anticoagulant therapy (n = 417) or continue oral anticoagulant therapy (with direct oral anticoagulants; n = 423).

**Main outcomes and measures:** The primary outcome was the first occurrence of a composite of stroke, systemic embolism, and major bleeding at 2 years. Individual components of the primary outcome (such as ischemic stroke and major bleeding) were assessed as secondary outcomes.

**Results:** Of the 840 adults randomized, the mean age was 64 (SD, 8) years, 24.9% were women, the mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 2.1 (SD, 1.0), and 67.6% had paroxysmal AF. At 2 years, the primary outcome occurred in 1 patient (0.3%) in the discontinue oral anticoagulant therapy group vs 8 patients (2.2%) in the continue oral anticoagulant therapy group (absolute difference, -1.9 percentage points [95% CI, -3.5 to -0.3]; P = .02). The 2-year cumulative incidence of ischemic stroke was 0.3% in the discontinue oral anticoagulant therapy group vs 0.8% in the continue oral

anticoagulant therapy group (absolute difference, -0.5 percentage points [95% CI, -1.6 to 0.6]). Major bleeding occurred in 0 patients in the discontinue oral anticoagulant therapy group vs 5 patients (1.4%) in the continue oral anticoagulant therapy group (absolute difference, -1.4 percentage points [95% CI, -2.6 to -0.2]).

Conclusions and relevance: Among patients without documented atrial arrhythmia recurrence after catheter ablation for AF, discontinuing oral anticoagulant therapy resulted in a lower risk for the composite outcome of stroke, systemic embolism, and major bleeding vs continuing direct oral anticoagulant therapy.

## **Comentário**

Este estudo multicêntrico randomizado avaliou se é seguro interromper a anticoagulação oral em doentes sem recorrência documentada de arritmia após ablação por FA.

Envolveu 840 doentes pós-ablação de FA, a maioria deles com FA paroxística e baixo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (média de 2,1), que foram divididos em dois grupos: interrupção vs. continuação da anticoagulação oral (com anticoagulantes diretos).

O *endpoint* primário foi um composto de AVC, embolismo sistêmico e hemorragia major em 2 anos e ocorreu em 0,3% dos doentes que interromperam o tratamento, contra 2,2% dos que mantiveram; sendo a hemorragia major 0% vs. 1,4%, respetivamente. O grupo sem anticoagulação apresentou menor risco para o desfecho composto, sem aumento significativo de eventos tromboembólicos.

Com este trabalho constatou-se que a suspensão da anticoagulação em pacientes cuidadosamente selecionados sem recorrência arritmica não aumentou o risco de AVC ou embolismo sistêmico e reduziu o risco de hemorragia major.

É assim desafiado o paradigma de anticoagulação “para sempre” após ablação em FA, principalmente em pacientes com baixo risco tromboembólico e sem arritmia documentada.

Este artigo representa um avanço prático na gestão do paciente pós-ablação de FA, podendo reduzir efeitos adversos da anticoagulação crónica, especialmente em pacientes de baixo risco e sem recorrência arritmica. Ainda assim, é recomendada prudência na generalização dos resultados a populações não incluídas nesse perfil, e a decisão clínica deve ser baseada em avaliação multiprofissional de riscos e benefícios.



## **Bleeding and New Malignancy Diagnoses After Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study**

Grewal K, Wang X, Austin PC, *et al.* *Circulation*. 2025;151(11):773-782. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070865.

### **Abstract**

**Background:** Bleeding after starting anticoagulation for atrial fibrillation (AF) may be the first sign of malignancy, especially in elderly individuals. There are no recommendations to guide investigations for malignancy after new-onset bleeding after anticoagulation for AF. Our objective was to determine the association of bleeding after starting oral anticoagulation for AF with new diagnoses of malignancy in a population-wide sample.

**Methods:** We conducted a population-based cohort study using linked administrative data sets of people  $\geq 66$  years of age who newly initiated warfarin or direct oral anticoagulants after diagnosis with AF between 2008 and 2022. Follow-up was 2 years after starting anticoagulation. We excluded patients with valvular disease, chronic dialysis, venous thromboembolism, previous cancer, or previously documented bleeding. Bleeding was identified from hospital/emergency department discharge records and physician billings, then handled as a time-varying covariate in cause-specific regression models while adjusting for baseline characteristics. The primary outcome was incident malignancy. We also determined the site of origin of the malignancy and the stage at diagnosis if indicated in the Ontario Cancer Registry. Analyses were repeated while limiting the exposure to specific bleeding sites.

**Results:** Among 119 480 people (mean age, 77.4 years; 52% men) who started anticoagulants, 26 037 (21.8%) had documented bleeding, and 5800 (4.9%) were diagnosed with malignancy within the next 2 years. Bleeding was associated with a higher hazard of cancer diagnosis with a hazard ratio (HR) of 4.0 (95% CI, 3.8-4.3). The HRs for any malignancy were 5.0 (95% CI, 4.6-5.5) for gastrointestinal, 5.0 (95% CI, 4.4-5.7) for genitourinary, 4.0 (95% CI, 3.5-4.6) for respiratory, 1.8 (95% CI, 1.4-2.2) for intracranial, and 1.5 (95% CI, 1.2-2.0) for nasopharyngeal bleeds. The HRs were substantially higher for cancers concordant with the bleeding site (gastrointestinal, 15.4; genitourinary, 11.8; respiratory, 10.1). Cancers were diagnosed at an earlier stage after bleeding (27.6% stage 4 after bleeding versus 31.3% without bleeding;  $P=0.029$ ).

**Conclusions:** In anticoagulated patients with AF, bleeding was strongly associated with new cancer diagnoses. Antecedent bleeding was associated with cancer diagnosis at an earlier stage.

This highlights the importance of timely investigations in patients with bleeding after anticoagulation for AF, rather than attributing bleeding as an expected adverse effect.

### **Comentário**

A hemorragia é um efeito adverso frequente com a utilização de anticoagulantes orais. Nesta coorte canadiana afetou cerca de 22% dos doentes seguidos, tendo 4,9% tido o diagnóstico de neoplasia. Os eventos hemorrágicos associaram-se a um risco quatro vezes superior de diagnóstico de neoplasia – sendo este risco particularmente revelante na hemorragia gastrointestinal e genitourinária. Foi significativo o diagnóstico em fases mais precoces da doença nos doentes que apresentaram hemorragia, aumentando a possibilidade de tratamento curativo e melhor prognóstico.

Note-se, contudo, que este é um estudo observacional que incluiu doentes com idade superior a 66 anos. Em populações mais jovens a correlação entre hemorragia e neoplasia será expectavelmente mais fraca. Por outro lado, a inconsistência no uso de anticoagulante oral na amostra e a limitação de atitudes diagnósticas por fragilidade ou decisão do doente podem ter influenciado os resultados apresentados.

A ocorrência de eventos hemorrágicos em doentes anticoagulados por FA não deve ser desvalorizada. Deve ser considerada a possibilidade de resultarem de uma neoplasia não diagnosticada, pelo que os clínicos devem adotar atitudes diagnósticas atempadas. A investigação é ainda importante para garantir uma maior segurança na eventual reintrodução de anticoagulação, sempre que não seja identificado um fator de risco hemorrágico elevado.

## Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for Ventricular Tachycardia

Sapp JL, Tang ASL, Parkash R, et al. *N Engl J Med*. 2025;392(8):737-747. DOI: 10.1056/NEJMoa2409501.

### Abstract

**Background:** Patients with ventricular tachycardia and ischemic cardiomyopathy are at high risk for adverse outcomes. Catheter ablation is commonly used when antiarrhythmic drugs do not suppress ventricular tachycardia. Whether catheter ablation is more effective than antiarrhythmic drugs as a first-line therapy in patients with ventricular tachycardia is uncertain. **Methods:** In an international trial, we randomly assigned in a 1:1 ratio patients with previous myocardial infarction and clinically significant ventricular tachycardia (defined as ventricular tachycardia storm, receipt of appropriate implantable cardioverter–defibrillator [ICD] shock or antitachycardia pacing, or sustained ventricular tachycardia terminated by emergency treatment) to receive antiarrhythmic drug therapy or to undergo catheter ablation. All the patients had an ICD. Catheter ablation was performed within 14 days after randomization; sotalolol or amiodarone was administered as antiarrhythmic drug therapy according to prespecified criteria. The primary end point was a composite of death from any cause during follow-up or, more than 14 days after randomization, ventricular tachycardia storm, appropriate ICD shock, or **sustained** ventricular tachycardia treated by medical intervention. **Results:** A total of 416 patients were followed for a median of 4.3 years. A primary endpoint event occurred in 103 of 203 patients (50.7%) assigned to catheter ablation and in 129 of 213 (60.6%) assigned to drug therapy (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval, 0.58 to 0.97;  $P = 0.03$ ). Among patients in the catheter ablation group, adverse events within 30 days after the procedure included death in 2 patients (1.0%) and nonfatal adverse events in 23 patients (11.3%). Among the patients assigned to drug therapy, adverse events that were attributed to antiarrhythmic drug treatment included death from pulmonary toxic effects in 1 patient (0.5%) and nonfatal adverse events in 46 patients (21.6%). **Conclusions:** Among patients with ischemic cardiomyopathy and ventricular tachycardia, an initial strategy of catheter ablation led to a lower risk of a composite primary endpoint event than antiarrhythmic drug therapy.

### Comentário

Este foi um estudo multicêntrico randomizado que comparou a ablação por catéter com a terapia farmacológica antiarrítmica como estratégia inicial para tratar TV em pacientes com

cardiomiopatia isquêmica. Foram incluídos 416 pacientes com TV significativa, todos portadores de um desfibrilhador implantável (CDI), seguidos por uma mediana de 4,3 anos.

O grupo da ablação por catéter apresentou menor incidência do *endpoint* primário (*endpoint* composto de morte, tempestade de TV, choque apropriado de CDI ou TV sustentada tratada): 50,7% contra 60,6% no grupo terapêutico, com um *hazard ratio* de 0,75 e  $P = 0,03$ .

Não houve diferença relevante na mortalidade por todas as causas: 22,2% para ablação *versus* 25,4% para drogas antiarrítmicas.

Os eventos adversos da ablação ocorreram em 12,3% dos pacientes, incluindo 1% de mortes pós-procedimento; no grupo medicamentoso, eventos atribuídos ao tratamento ocorreram em 21,6%, com morte por toxicidade pulmonar em 0,5%.

Entre os componentes individuais do *endpoint* primário, o grupo da ablação teve menos choques apropriados do CDI e menos episódios de TV tratados abaixo do limiar de detecção do dispositivo.

Assim, a ablação por catéter como tratamento inicial pode ser mais eficaz na redução de eventos arrítmicos graves e intervenções médicas do que o tratamento farmacológico isolado em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e TV, já portadores de CDI.

O perfil de eventos adversos mostra que, embora ambos os métodos apresentem riscos importantes, o tratamento farmacológico teve mais complicações graves ligadas à toxicidade, especialmente pulmonar.

A mortalidade semelhante entre os grupos sugere que o benefício clínico se concentra na redução da carga arrítmica e intervenções, mais do que na sobrevivência global no período estudado.

Em resumo, o artigo conclui que a ablação por catéter oferece melhor controle arrítmico do que a terapêutica farmacológica isolada para TV em doentes com cardiomiopatia isquêmica, mantendo perfil de segurança semelhante e mortalidade comparável.

## Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias

Jøns C, Zheng C, Winsløw UCG, *et al.* *N Engl J Med*. Published online August 29, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2509542.

### Abstract

**Background:** Hypokalemia and even low-normal plasma potassium levels increase the risk of ventricular arrhythmias among patients with cardiovascular disease. An assessment of a strategy of actively increasing plasma potassium levels to the high-normal range is needed. **Methods:** In this multicenter, open-label, event-driven, randomized superiority trial conducted in Denmark, we enrolled participants at high risk for ventricular arrhythmias (defined as those with an implantable cardioverter-defibrillator [ICD]) and with a baseline plasma potassium level of 4.3 mmol per liter or lower. Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to a treatment regimen aimed at increasing the plasma potassium level to a high-normal level (4.5 to 5.0 mmol per liter) by means of potassium supplementation, a mineralocorticoid receptor antagonist, or both plus dietary guidance and standard care (high-normal potassium group) or to standard care only (standard-care group). The primary end point was a composite of documented sustained ventricular tachycardia or appropriate ICD therapy, unplanned hospitalization (>24 hours) for arrhythmia or heart failure, or death from any cause, assessed in a time-to-first-event analysis. **Results:** Among the 1200 participants who underwent randomization (600 assigned to each group), the median duration of follow-up was 39.6 months (interquartile range, 26.4 to 49.3). A primary end-point event occurred in 136 participants (22.7%; 7.3 events per 100 person-years) in the high-normal potassium group, as compared with 175 participants (29.2%; 9.6 events per 100 person-years) in the standard-care group (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval, 0.61 to 0.95;  $P = 0.01$ ). The incidence of hospitalization for hyperkalemia or hypokalemia was similar in the two groups. **Conclusions:** Among participants with any cardiovascular disease who had an ICD and were at high risk for ventricular arrhythmias, a treatment-induced increase in plasma potassium levels led to a significantly lower risk of appropriate ICD therapy, unplanned hospitalization for arrhythmia or heart failure, or death from any cause than standard care.

### Comentário

O ensaio clínico POTCAST avaliou o impacto do aumento da caliêmia em doentes com elevado risco de arritmias ventriculares e CDI ou ressincronizador cardíaco implantado. Foram incluídos 1200 doentes, com níveis séricos basais de potássio inferiores a 4.3mmol/L e sem disfunção

renal grave (foram excluídos doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>). A intervenção realizada consistiu na implementação de dieta rica em potássio, utilização de antagonistas mineralocorticóides ou suplementação com potássio oral. A maioria dos doentes incluídos tinha função ventricular ligeiramente comprometida por cardiopatia isquémica ou miocardiopatia dilatada.

Ao longo de um seguimento de mais de três anos, o *endpoint* primário foi alcançado em 22.7% do grupo de intervenção, comparativamente a 29.2% no grupo controlo. Este era um desfecho composto que incluiu episódios de TV sustida, choque de CDI, hospitalização não programada por arritmia ou insuficiência cardíaca e morte por todas as causas. A diferença alcançada, com significado estatístico ( $p=0.01$ ), ocorreu principalmente à custa da diminuição relevante nos eventos arrítmicos e na hospitalização por esta causa.

É interessante destacar que a diferença verificada resultou de uma elevação ligeira da caliémia – apenas 0.3mmol/L. De facto, apenas 249 doentes alcançaram o valor de potássio alvo (entre 4.5 e 5mmol/L). Diferentes estratégias para incremento do potássio sérico não se mostraram diferentes entre si. Particularmente, não houve benefício acrescido nos doentes que iniciaram ou incrementaram o antagonista mineralocorticóide.

Este trabalho reforça a relação em U descrita entre os níveis séricos de potássio e risco de morte, bem demonstrado em doentes com insuficiência cardíaca. Como limitação, destaca-se a exclusão de doentes com disfunção renal grave, o que limita a adoção desta estratégia num grupo onde existe um risco acrescido de hipercaliémia. A não inclusão de doentes com risco de disritmia ventricular e sem dispositivo implantado também condiciona a extrapolação a este grupo.



## Effect of Medical Therapy on Reducing the Risk of Pacing-Induced Cardiomyopathy

Agha MS, Schaich CL, Rikhi R, Hari K, Bodziock G, Bhav P. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(14):e040415. DOI: 10.1161/JAHA.124.040415.

### Abstract

**Background:** High right ventricular pacing burden can result in pacing-induced cardiomyopathy (PICM). The goal of this study was to investigate whether angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), and  $\beta$ -blockers (BB) are associated with a reduction in risk of PICM in patients with high right ventricular pacing burden.

**Methods:** This was a single-center, retrospective study that included patients with normal ejection fraction and complete heart block who underwent pacemaker implantation. The medical therapy group included patients who received ACEI/ARB, BB, or both. The control group received neither ACEI/ARB nor BB. The primary end point was PICM, defined as upgrade to a biventricular device or reduction in ejection fraction to  $\leq 40\%$  without another cause identified. Fine-Gray subdistribution hazard models were used to determine the relationship between medical therapy and cumulative incidence of PICM.

**Results:** The study included 642 patients (mean  $\pm$  SD age, 71 $\pm$ 14 years; 51% women). Over 10 years of follow-up, 76 (11.8%) received ACEI/ARB only; 49 (7.6%) received BB only, and 86 (13.4%) received both. PICM occurred in 10 of 211 in the medical therapy group (4.7%) and in 30 of 431 in the control group (7.0%). In adjusted weighted analyses, the risk of PICM was significantly lower in the medical therapy group compared with the control group (hazard ratio [HR], 0.59 [95% CI, 0.45–0.77]). Patients on combination therapy had the lowest risk (HR, 0.46 [95% CI, 0.31–0.69]).

**Conclusions:** Patients with high right ventricular pacing burden who received ACEI, ARB, or BB within 10 years of pacemaker implantation had a lower incidence of PICM.

### Comentário

Este artigo avaliou, em doentes submetidos a colocação de *pacemaker* (e que tinham fração de ejeção normal e alta carga de estimulação ventricular direita após implantação de *pacemaker*), se a toma de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), de antagonistas de recetores de angiotensina (ARA), ou de beta-bloqueante, reduzia o risco de cardiomiopatia induzida por estimulação ventricular direita (PICM).

A PICM é uma complicação significativa, pois pode evoluir com descompensações da insuficiência cardíaca e aumentar o risco de eventos cardíacos adversos e mortalidade.

Foram analisados 645 pacientes, em que o diagnóstico de PICM era definido como redução da fração de ejeção para  $\leq 40\%$  após implantação do *pacemaker*, ou necessidade de *upgrade* para dispositivo de ressincronização cardíaca (CRT).

Os resultados mais relevantes foram:

Doentes sob terapêutica farmacológica com IECA, ARA ou beta-bloqueante tiveram menor risco ajustado de desenvolver PICM (*Hazard Ratio* ajustado 0,59, IC 95% 0,45–0,77).

Os beta-bloqueantes em monoterapia e o seu uso combinado com IECA/ARA mostraram-se particularmente eficazes na redução do risco de PICM.

A terapêutica medicamentosa não mostrou reversão significativa da PICM já instalada, realçando o foco preventivo do estudo.

O artigo destaca ainda que o risco de PICM está associado a fatores como sexo masculino, doença arterial coronária, insuficiência renal e FA. A ação preventiva da terapêutica com beta-bloqueantes e IECA/ARA deve-se provavelmente à modulação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático. A prevenção farmacológica da PICM pode reduzir significativamente a ocorrência da doença em pacientes de alto risco, especialmente quando beta-bloqueantes e combinação de medicamentos são utilizados. O estudo reforça a importância da avaliação individualizada do risco e da implementação precoce de terapêuticas modificadoras, especialmente face às limitações e custos associados a CRT e técnica de *pacing* avançado.

## Medicina Obstétrica

Inês Palma dos Reis, Maternidade Dr Alfredo da Costa – ULS São José

O manejo da doença cardiovascular na gravidez evoluiu de forma considerável na última década, destacando-se o estudo ASPRE em 2017 pela evidência de prevenção de pre-eclâmpsia precoce grave com a toma ácido acetil-salicílico e culminando com as novas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2025. A prevenção do risco de doença vascular na gravidez e a longo prazo tem sido um tema central para todos os que se dedicam à saúde da mulher.

Estudos de larga escala e coortes prospetivas demonstram que complicações gestacionais — como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, hipertensão da gravidez ou retenção de peso pós-parto — não são eventos transitórios, mas sim marcadores precoces de vulnerabilidade metabólica e cardiovascular ao longo da vida. Ao mesmo tempo, investigações focadas em mecanismos fisiopatológicos e trajetórias hemodinâmicas ajudam a clarificar como estas condições moldam o risco futuro, abrindo caminho para modelos de estratificação mais precisos e estratégias preventivas personalizadas.

Os seis trabalhos aqui comentados ilustram de forma exemplar esta convergência entre diretrizes e ciência: desde a obesidade e diabetes gestacional à pré-eclâmpsia precoce, passando pela avaliação funcional da adaptação cardiovascular na gravidez e pela retenção ponderal no pós-parto. Em conjunto, reforçam a necessidade de olhar para a gravidez não apenas como um episódio isolado, mas como uma janela privilegiada para identificar, estratificar e intervir sobre o risco cardiovascular feminino ao longo de todo o ciclo de vida.

As novas diretrizes da ESC de 2025 sobre o manejo da doença cardiovascular na gravidez representam um avanço significativo relativamente às anteriores (de 2011 e 2018), não apenas no aspecto técnico, mas sobretudo na **visão centrada na mulher**. Um dos principais marcos é a ênfase na **autonomia reprodutiva**: em vez de simplesmente desencorajar a gravidez em cenários de alto risco, recomenda-se um processo de **decisão compartilhada**, suportado por aconselhamento médico estruturado e apoio psicossocial.

Outro ponto de destaque é a formalização da **Pregnancy Heart Team**, conceito já introduzido em 2011: uma equipa multidisciplinar que deve acompanhar as mulheres desde a pré-conceção até ao pós-parto. A inclusão sistemática desta abordagem reflete o reconhecimento de que a

gravidez com doença cardiovascular exige integração entre cardiologia, obstetrícia, anestesia, genética e neonatologia.

Na **estratificação de risco**, as guidelines passam a recomendar a utilização combinada da classificação **mWHO 2.0** com variáveis do **CARPREG II**, permitindo prognósticos mais acertados. Também se amplia o foco em condições específicas: cardiomiopatias, arritmias hereditárias, aortopatias genéticas e cardiomiopatia periparto recebem agora recomendações detalhadas, além da atenção crescente para os chamados **resultados adversos da gravidez (APO)**, como pré-eclâmpsia e parto prematuro.

No campo terapêutico, as orientações são claras: continuam contraindicados IECA/ARA, ARNI, DOACs e SGLT2i, enquanto a **HBPM é o pilar da anticoagulação, exceção feita às grávidas com prótese valvular mecânica (particularmente mitral ou múltipla) em quem, para maior segurança materna e particularmente no segundo e terceiro trimestres, os antagonistas da vitamina K podem ser preferidos à HBPM mesmo com monitorização do fator Xa – decisão com riscos fetais dependentes da dose e do timing/proximidade do parto**. Betabloqueantes como propranolol e nadolol são preferidos em síndromes arrítmicas, enquanto o atenolol deve ser evitado. Destaca-se ainda a novidade da maior abertura ao uso de **estatinas** na gravidez, em situações de alto risco aterosclerótico.

Do ponto de vista obstétrico, reforça-se que o **parto vaginal é preferencial**, reservando a cesariana apenas para indicações obstétricas ou cardiológicas específicas (como isquemia miocárdica aguda recente, instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca grave, hipertensão pulmonar grave, doença valvular grave, risco de disseção aórtica). Para a hipertensão, recomenda-se alvo de < 140/90 mmHg, e o uso precoce de ácido acetil-salicílico em baixas doses para a prevenção da pré-eclâmpsia.

Em síntese, estas diretrizes consolidam uma abordagem mais **abrangente, personalizada e humanizada** da gravidez na presença de doença cardiovascular, conciliando ciência, prática clínica e respeito da autonomia da mulher

## **Gestational diabetes mellitus, body mass index, and cardiometabolic multimorbidity: A prospective cohort study**

Yue Zhang, Qingqing Tao, et al, *Annals of Epidemiology* 99 (2024) 9–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2024.09.002>

### **Abstract**

**Purpose:** Gestational diabetes mellitus (GDM) could increase the risks of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease. However, evidence on its association with cardiometabolic multimorbidity (CMM) was limited. This study aimed to evaluate the association between GDM and the prevalence, incidence, patterns, and progression of CMM; and the role of body mass index (BMI) in such association. **Methods:** This study included 203,372 women who have given birth in UK Biobank. The diagnoses of GDM and cardiometabolic diseases (including stroke, coronary heart disease [CHD], and T2DM) were reported by participants or obtained through linkage to inpatient hospital data until 31st December 2020. BMI was assessed at the baseline assessment. CMM was defined as having two or more of included cardiometabolic diseases. Logistic regression models and Cox proportional hazard models were used to assess the association between GDM and CMM, and the modifications on both additive and multiplicative scales were assessed to evaluate the effect of BMI on such association. **Results:** A total of 1217 women had a history of GDM, 2351 participants had CMM at the end of follow-up and 1601 was newly diagnosed during follow-up. GDM was associated with higher prevalence (odds ratio [OR]=4.64, 95 % confidence interval [95 % CI]=3.54–6.08) and incidence (hazard ratio [HR]=3.62, 95 % CI=2.62–5.00) of CMM. In particular, GDM was associated with higher odds of T2DM, coexisting T2DM and vascular disease, and T2DM followed by vascular disease. Formal testing for effect modification suggested multiplicative modification by BMI for the association between GDM and incident CMM. **Conclusions:** GDM was associated with CMM in women's late life, with multiplicative modification effects of BMI. Our results suggest that maternal and lifestyle interventions (e.g., weight management) are warranted for the primary and secondary prevention of CMM, particularly in women with a history of GDM.

### **Comentário**

O enorme estudo de Zhang et al. (2024), baseado em mais de 200 mil mulheres do Reino Unido, contribui de forma relevante para a compreensão das repercussões de longo prazo do diabetes gestacional (DG) sobre a saúde cardiovascular. Embora já se reconhecesse a forte associação

entre DG e risco futuro de diabetes tipo 2 (DM2) e eventos cardiovasculares, este trabalho amplia a perspectiva ao investigar a ocorrência de multimorbidade cardiometabólica (CMM), definida como a presença de pelo menos duas das seguintes condições: DM2, doença coronária e acidente vascular cerebral.

Os resultados são expressivos: as mulheres com história de DG apresentaram risco significativamente maior de desenvolver CMM, tanto em prevalência quanto em incidência, mesmo após ajustes para múltiplos fatores confundentes. A análise dos padrões de progressão mostrou que a DM2 tem papel central nessa trajetória, frequentemente surgindo antes das doenças vasculares. Além disso, o estudo demonstra que o índice de massa corporal (IMC) atua como modificador de efeito, potencializando o impacto do DG sobre a ocorrência de CMM. Em especial, a combinação de DG prévia e obesidade esteve associada a um risco mais que **dez vezes** maior de multimorbidade em comparação com mulheres sem DG e com IMC normal.

Esta evidência reforça a necessidade de considerar o DG não apenas como uma complicação transitória da gravidez, mas como um marcador precoce de vulnerabilidade metabólica e cardiovascular ao longo da vida. Do ponto de vista clínico e de saúde pública, isso obriga a estratégias de rastreio, reclassificação, educação em saúde e intervenções voltadas à manutenção do peso saudável e prevenção do DM2 em mulheres com antecedente de DG.

É importante notar que no Reino Unido não é realizado rastreio universal da DG em todas as grávidas, mas apenas naquelas que já tenham fatores de risco identificados (obesidade, idade avançada, histórico familiar de diabetes, macrosomia) o que subdiagnosticará a DG e pode ser uma limitação importante na extrapolação dos resultados para populações em que está previsto o rastreio universal (como Portugal).

Ainda assim, o artigo traz uma mensagem clara: o cuidado materno deve transcender o período gestacional, incorporando uma visão de ciclo de vida. A integração de cuidados, entre as várias especialidades hospitalares e os cuidados na comunidade, é fundamental para reduzir o impacto futuro da multimorbidade cardiometabólica na população feminina cada vez mais exposta à DG e à obesidade.



## Vascular health years after a hypertensive disorder of pregnancy: The EPOCH Study

Hayley E. Miller, Seda Tierney, et al. Published in final edited form as: Am Heart J. 2024 June ; 272: 96–105. doi:10.1016/j.ahj.2024.03.004.

### Abstract

Preeclampsia is associated with a two-fold increase in a woman's lifetime risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), but the reasons for this association are uncertain. The objective of this study was to examine the associations between vascular health and a hypertensive disorder of pregnancy among women  $\geq 2$  years postpartum. Methods: Pre-menopausal women with a history of either a hypertensive disorder of pregnancy (cases: preeclampsia or gestational hypertension) or a normotensive pregnancy (controls) were enrolled. Participants were assessed for standard ASCVD risk factors and underwent vascular testing, including measurements of blood pressure, endothelial function, and carotid artery ultrasound. The primary outcomes were blood pressure, ASCVD risk, reactive hyperemia index measured by EndoPAT and carotid intima-medial thickness. The secondary outcomes were augmentation index normalized to 75 beats per minute and pulse wave amplitude measured by EndoPAT, and carotid elastic modulus and carotid beta-stiffness measured by carotid ultrasound. Results: Participants had a mean age of 40.7 years and were 5.7 years since their last pregnancy. In bivariate analyses cases (N=68) were more likely than controls (N=71) to have hypertension (18% vs. 4%,  $p=0.034$ ), higher calculated ASCVD risk (0.6 vs 0.4,  $p=0.02$ ), higher blood pressures (systolic: 118.5 vs. 111.6 mm Hg,  $p=0.0004$ ; diastolic: 75.2 vs 69.8 mm Hg,  $p=0.0004$ ), and higher augmentation index values (7.7 vs. 2.3  $p=0.03$ ). They did not, however, differ significantly in carotid intima-media thickness (0.5 vs. 0.5,  $p=0.29$ ) or reactive hyperemia index (2.1 vs 2.1,  $p=0.93$ ), nor in pulse wave amplitude (416 vs 326,  $p=0.11$ ), carotid elastic modulus (445 vs 426,  $p=0.36$ ), or carotid beta stiffness (2.8 vs 2.8,  $p=0.86$ ). Conclusion: Women with a prior hypertensive disorder of pregnancy had higher ASCVD risk and blood pressures several years postpartum, but did not have more endothelial dysfunction or subclinical atherosclerosis.

O estudo EPOCH contribui de forma relevante para a compreensão da relação entre as doenças hipertensivas da gravidez e o risco cardiovascular a longo prazo. Sabemos que a pré-eclâmpsia e a hipertensão gestacional estão associadas a um aumento de duas vezes no risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) ao longo da vida, mas os mecanismos que sustentam esta ligação permanecem pouco claros. O mérito deste trabalho reside em avaliar mulheres jovens, em média 5,7 anos após a gestação, excluindo previamente condições crônicas como

hipertensão ou diabetes, permitindo uma observação mais “limpa” dos efeitos da história obstétrica. Os resultados confirmam que mulheres com antecedente de doença hipertensiva da gravidez apresentam pressões arteriais mais elevadas e maior risco calculado de ASCVD, bem como um perfil lipídico menos favorável (HDL mais baixo). Contudo, não se observaram diferenças significativas em marcadores de aterosclerose subclínica (espessura íntima-média carotídea) nem em disfunção endotelial (índice de hiperemia reativa pelo EndoPAT), sugerindo que as alterações estruturais e funcionais mais profundas da vasculatura podem emergir apenas em fases posteriores da vida. Este achado é consistente com a hipótese de que a história de pré-eclâmpsia constitua uma oportunidade para rastrear e prevenir precocemente a hipertensão e outras condições de risco, antes que se estabeleçam alterações irreversíveis. A ausência de diferenças em CIMT e função endotelial, nesta fase relativamente precoce, não deve ser interpretada como ausência de risco, mas sim como uma oportunidade de intervenção. Em termos clínicos, reforça-se a necessidade de **seguimento cardiovascular estruturado das mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional**, com monitorização periódica da pressão arterial, perfil metabólico e aconselhamento sobre estilo de vida. Do ponto de vista da saúde pública, o estudo destaca o papel dos cuidados com a saúde materna como um ponto de partida estratégico para a prevenção cardiovascular feminina ao longo do curso de vida. Assim, o EPOCH Study acrescenta evidência de que o impacto vascular da pré-eclâmpsia se manifesta inicialmente sobretudo como hipertensão persistente, constituindo um marcador precoce de risco. A médio e longo prazo, este grupo de mulheres poderá apresentar maior prevalência de aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares, pelo que **estratégias de vigilância precoce e intervenção individualizada são fundamentais**.

### Third-Trimester Cardiovascular Function and Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy

Frederikke Lihme; Saima Basit; et al. J Am Heart Assoc. 2024;13:e032673. DOI: 10.1161/JAHA.123.032673

#### Abstract

**BACKGROUND:** Whether cardiovascular dysfunction is associated with preeclampsia in women without fetal growth restriction (FGR) is unclear. Our objective was to investigate associations between third-trimester cardiac output (CO) and systemic vascular resistance and risk of hypertensive disorders of pregnancy in women with and without FGR. **METHODS AND RESULTS:** A case-cohort study in 906 pregnant women in Denmark with repeated third-trimester cardiac function assessments was performed using the Ultrasound Cardiac Output Monitor 1A. Using Cox regression, we compared rates of hypertensive disorders of pregnancy in women with low, normal, and high CO and normal and high systemic vascular resistance, by FGR status and gestational age, and evaluated associations between a third-trimester drop in CO or increase in systemic vascular resistance and preeclampsia risk in women without FGR. The analysis included 249 women with preeclampsia (42 with FGR) and 119 women with gestational hypertension. Low CO was strongly associated with preeclampsia at 75th percentile and preeclampsia in women without FGR (odds ratio, 1.91 [95% CI, 0.84–4.36]). High systemic vascular resistance was strongly associated with increased rates of all forms of hypertensive disorders of pregnancy. **CONCLUSIONS:** Low CO is associated with preeclampsia risk in women with and without FGR, particularly before 37 weeks. Repeated measurements of third-trimester cardiovascular function might identify women without FGR for monitoring for preeclampsia, but this result needs to be confirmed in other studies.

#### Comentário

O estudo de Lihme et al., publicado no *Journal of the American Heart Association*, aborda uma questão central na obstetrícia moderna: a relação entre a função cardiovascular materna no terceiro trimestre e o risco de desenvolvimento de distúrbios hipertensivos da gravidez, com destaque para a pré-eclâmpsia. Utilizando dados do estudo dinamarquês PEACH, os autores avaliaram mais de 900 gestantes com medições seriadas de débito cardíaco (DC) e resistência vascular sistêmica (RVS) através de monitorização não invasiva (neste estudo, por eco-doppler do arco aórtico, havendo também já estudos com avaliação por doppler da retina – Escobar

2019, Cunningham 2021), além do já bem estabelecido doppler das artérias uterinas e umbilicais das ecografias obstétricas avançadas.

Os resultados revelam que tanto em mulheres com restrição do crescimento fetal (RCF) como sem essa condição, o DC baixo esteve associado a risco aumentado de pré-eclâmpsia, especialmente antes das 37 semanas. Adicionalmente, valores elevados de RVS mostraram-se fortemente relacionados não apenas com a pré-eclâmpsia, mas também com todas as formas de doença hipertensiva da gravidez. Importa sublinhar que uma queda acentuada do DC ou aumento significativo da RVS ao longo do terceiro trimestre se associaram a maior risco de pré-eclâmpsia em mulheres sem RCF, sugerindo que não apenas o valor absoluto, mas também a trajetória hemodinâmica, pode ser determinante.

Este trabalho contribui para esclarecer a heterogeneidade hemodinâmica da pré-eclâmpsia, ultrapassando a dicotomia clássica entre formas precoce e tardia. Os autores defendem que o padrão individual de adaptação cardiovascular, e a presença ou não de RCF, devem ser considerados em futuros modelos de estratificação de risco. Apesar da robustez metodológica, incluindo coorte bem caracterizada e medições repetidas, limitações como o número relativamente pequeno de casos com RCF e a proximidade temporal entre medições e diagnóstico de doença devem ser consideradas.

Do ponto de vista clínico, o estudo reforça a relevância da monitorização hemodinâmica materna não invasiva no terceiro trimestre, utilizando dispositivos simples e validados, como ferramenta potencial para triagem e acompanhamento de gravidezes de risco. Aqui está mais uma utilização para a ecografia, por profissionais treinados. Estes achados poderão abrir caminho para estratégias mais personalizadas de vigilância e prevenção da pré-eclâmpsia, contribuindo para reduzir a morbidade materno-fetal associada a esta entidade.

## Postpartum weight retention and the early evolution of cardiovascular risk over the first 5 years after pregnancy

Caroline K. Kramer, Chang Ye, et al; . Cardiovascular Diabetology (2024) 23:101

<https://doi.org/10.1186/s12933-024-02184-4>

### Abstract

**Background** The cumulative effect of postpartum weight retention from each pregnancy in a woman's life may contribute to her risk of ultimately developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. However, there is limited direct evidence supporting this hypothesis. Thus, we sought to characterize the impact of postpartum weight retention on the trajectories of cardiovascular risk factors over the first 5-years after pregnancy. **Methods** In this prospective observational cohort study, 330 women (mean age  $35.7 \pm 4.3$  years, mean prepregnancy body mass index  $25.2 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>, 50.9% primiparous) underwent serial cardiometabolic characterization (anthropometry, blood pressure, lipids, oral glucose tolerance test, insulin sensitivity/resistance (Matsuda index, HOMA-IR), C-reactive protein (CRP), adiponectin) at 1-year, 3-years, and 5-years postpartum. Based on the magnitude of weight change between pre-pregnancy and 5-years postpartum, they were stratified into the following 3 groups: weight loss (n=100), weight gain 0–6% (n=110), and weight gain  $\geq 6\%$  (n=120). **Results** At 1-year postpartum, cardiovascular risk factors did not differ between the groups. However, an adverse risk factor profile progressively emerged in the weight retention groups at 3- and 5-years. Indeed, after covariate adjustment, there was stepwise worsening (from the weight loss group to weight gain 0–6% to weight gain  $\geq 6\%$  group) of the following cardiovascular risk factors at 5-years: triglycerides (p=0.001), HDL (p=0.02), LDL (p=0.01), apolipoprotein-B (p=0.003), Matsuda index (p < 0.0001), HOMA-IR (p < 0.0001), fasting glucose (p = 0.07), and CRP (p = 0.01). Moreover, on logistic regression analyses, weight gain  $\geq 6\%$  emerged as an independent predictor of pre diabetes/diabetes at 5-years (adjusted OR = 3.40, 95%CI: 1.63–7.09). **Conclusion** Postpartum weight retention predicts trajectories of worsening cardiovascular risk factors and glucose intolerance over the first 5-years after delivery, consistent with its postulated contribution to future vascular disease in women.

### Comentário

O estudo "Postpartum weight retention and the early evolution of cardiovascular risk over the first 5 years after pregnancy", publicado em março de 2024 em *Cardiovascular Diabetology*,



investigou a associação entre a retenção de peso pós-parto e a evolução dos fatores de risco cardiovascular ao longo dos primeiros cinco anos após o parto.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo envolvendo 330 mulheres (idade média ~35,7 anos; IMC pré-gestacional ~25,2 kg/m<sup>2</sup>), das quais cerca de metade eram primíparas. As participantes foram avaliadas em termos antropométricos e cardiometabólicos (perfil lipídico, pressão arterial, tolerância à glicose, sensibilidade à insulina/resistência – índices de Matsuda e HOMA-IR –, PCR, adiponectina) aos 1, 3 e 5 anos pós-parto.

As mulheres foram estratificadas de acordo com a variação percentual de peso entre antes da gravidez e cinco anos depois: perda de peso (< 0 %), ganho leve (0–6 %) ou ganho acentuado (≥ 6 %). Curiosamente, aos 1 ano pós-parto, não houve diferenças nos fatores de risco entre os grupos. Contudo, aos 3 e 5 anos, emergiu um perfil cardiovascular adverso de forma progressiva, com agravamento dos vários parâmetros considerados: triglicéridos ( $p = 0,001$ ), HDL ( $p = 0,02$ ), LDL ( $p = 0,01$ ), apolipoproteína B ( $p = 0,003$ ), sensibilidade à insulina (índice de Matsuda;  $p < 0,0001$ ), resistência à insulina (HOMA-IR;  $p < 0,0001$ ), glicemia de jejum ( $p = 0,07$ ) e PCR ( $p = 0,01$ ), nos grupos com **maior retenção de peso**.

Além disso, o ganho de peso ≥ 6 % foi identificado como preditor independente de pré-diabetes ou diabetes aos 5 anos, com odds ratio ajustado de 3,40 (IC 95 %: 1,63–7,09).

Este trabalho traz contribuições valiosas ao reforçar a hipótese de que o peso retido após a gravidez tem impacto clínico significativo sobre a saúde metabólica e cardiovascular das mulheres nos anos subsequentes, sobretudo após o primeiro ano pós-parto. Ressalta-se, contudo, a natureza observacional do estudo e a ausência de avaliação dos padrões dietéticos como limitações importantes.

Em síntese, este estudo contribui de forma relevante para a compreensão de como a retenção de peso no período pós-gestacional pode ser um fator crítico na gênese precoce de riscos cardiovasculares e metabólicos, reforçando a necessidade de estratégias interventivas direcionadas à perda de peso sustentada e à monitorização clínica prolongada.



## Cardiovascular disease in women with early-onset preeclampsia: a matched case control study

P. Domínguez del Olmo, I. Herraiz, et al (2025) . The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 38:1, 2459302, DOI: 10.1080/14767058.2025.2459302

### Abstract

**Objective:** To compare the risk of cardiovascular disease and the occurrence of cardiovascular events in the mid-long term after delivery, between women with and without a history of early-onset preeclampsia. **Methods:** A prospective case-control study has been conducted in Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. 50 women with early-onset preeclampsia (diagnosed < 34+0weeks) who delivered between 2008 and 2017 and a matched group (by age, parity, pregestational body mass index and date of delivery) of 50 women with uncomplicated pregnancies were recruited. In them, a 1-day visit for cardiovascular assessment was performed 3-12years after delivery, consisting of the completion of blood and urine tests including oxidative stress analysis, vascular ultrasound to assess subclinical atherosclerosis and 24-hour blood pressure monitoring. Furthermore, Framingham10 and Framingham30 scales of cardiovascular disease risk were applied. Univariate analysis was used for comparisons, and the Kaplan-Meier method was performed to estimate their survival time until the development of a cardiovascular disease event (chronic hypertension, renal disease, myocardial infarction, thromboembolism and cerebrovascular disease). **Results:** Patients were evaluated at a median of 7.5years (interquartile range, 6.5-9) after delivery. Women with a history of early-onset preeclampsia vs controls showed significantly lower levels of hemoglobin (12.9 vs 13.7g/dL), hematocrit (38.9 vs 40.8%), prothrombin activity (93.1 vs 99.8%), IgA (223.5 vs 279.9mg/dL) and C3 factor (101.0 vs 110.5mg/dL) and prolonged prothrombin time (12.4 vs 11.6s). Early-onset preeclampsia cases showed worse blood pressure control, with higher percentages of over-limit systolic blood pressure (17.9 vs. 11.2%).

### Comentário

O estudo de Domínguez del Olmo et al. vem reforçar a crescente evidência de que a **pré-eclâmpsia de início precoce** (PE precoce) não é apenas uma complicação transitória da gravidez, mas um marcador clínico robusto de risco cardiovascular futuro. Nesta coorte caso-controle, mulheres com antecedentes de PE precoce apresentaram, após um seguimento mediano de 7,5 anos, uma incidência significativamente superior de doença cardiovascular (44% vs. 10% nos controles), sobretudo hipertensão arterial crônica, com risco relativo de 4,7.

Um dos achados mais relevantes prende-se com a discrepância entre a ocorrência real de eventos cardiovasculares e a estimativa de risco obtida através das escalas de Framingham. Apesar de não se terem observado diferenças significativas entre grupos nas estimativas a 10 e 30 anos, a incidência de hipertensão foi superior nas mulheres com antecedentes de PE precoce. Este desfasamento expõe uma limitação dos algoritmos clássicos de predição, que não contemplam fatores obstétricos, deixando de fora uma dimensão crítica da história clínica da mulher.

Adicionalmente, a monitorização ambulatorial da pressão arterial demonstrou piores valores tensionais no grupo PE precoce, sobretudo no período noturno, o que enfatiza a importância de estratégias diagnósticas mais sensíveis nesta população. Alterações subtis em parâmetros hematológicos, imunológicos e da coagulação sugerem ainda a persistência de disfunção endotelial e inflamação crónica, potenciais mecanismos fisiopatológicos que sustentam a associação entre PE precoce e risco cardiovascular a médio prazo.

Do ponto de vista clínico, este trabalho traz implicações diretas: a história obstétrica deve ser integrada rotineiramente na avaliação do risco cardiovascular da mulher. A inclusão da PE precoce como fator de risco independente nos algoritmos preditivos poderá permitir uma identificação mais precoce das mulheres em maior risco, favorecendo intervenções preventivas oportunas.

Em síntese, este estudo confirma que a PE precoce funciona como um marcador de risco cardiovascular, revelando uma vulnerabilidade pré-existente que pode ter permanecido oculta antes da gestação. Ainda que a PE precoce não seja a causa direta do risco cardiovascular, ela pode agir como um gatilho que acelera a manifestação de doenças cardiovasculares mais tarde na vida. Integrar esse conhecimento na prática clínica é fundamental para identificar precocemente mulheres com risco elevado e adotar estratégias preventivas mais eficazes.

Ao prevenir a ocorrência de PE, espera-se possível reduzir a exposição das mulheres a fatores de risco cardiovascular subjacentes, como disfunção endotelial e inflamação crónica, que muitas vezes se manifestam mais tarde em doenças cardiovasculares, seja da mulher, seja da prole.

Em síntese, os estudos analisados, em consonância com as diretrizes mais recentes, deixam claro que a gravidez pode ser entendida como uma “prova de esforço cardiovascular” para a mulher. Complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou retenção ponderal no pós-parto revelam vulnerabilidades metabólicas e vasculares que se projetam para muito além do período gestacional. Incorporar sistematicamente a história obstétrica na avaliação de risco, investir em

equipas multidisciplinares como o *Pregnancy (Heart) Team* e assegurar acompanhamento continuado são passos fundamentais para transformar este conhecimento em prática clínica efetiva, com maior segurança para as grávidas. Falta estabelecer até que ponto, prevenindo os eventos adversos da gravidez, como a pre-eclâmpsia, nas mulheres de alto risco, estamos a prevenir também os eventos futuros. Progressivamente abre-se a oportunidade de antecipar doença, reduzir eventos cardiovasculares futuros e promover uma saúde mais duradoura para a mulher e família.

# Nutrição Clínica

Ricardo Marinho, ULS Santo António

Ana Pessoa, ULS Médio Ave

## Introdução

O ano de 2024 trouxe avanços significativos na compreensão da relação entre nutrição e risco cardiovascular. Os estudos publicados reforçam a importância dos padrões alimentares, do processamento de alimentos e das estratégias de jejum intermitente na prevenção cardiovascular. Paralelamente, emergiram novas evidências sobre componentes específicos da dieta e a aplicação de tecnologias digitais na intervenção nutricional. Este capítulo apresenta uma seleção dos estudos mais relevantes publicados em 2024 e início de 2025, organizados por áreas temáticas principais.

## Padrões Alimentares e Processamento de Alimentos

### **Ultraprocessed or minimally processed diets following healthy dietary guidelines on weight and cardiometabolic health: a randomized, crossover trial**

Samuel J. Dicken , Friedrich C. Jassil, Adrian Brown, Monika Kalis, Chloe Stanley, Chaniqua Ranson, Tapiwa Ruwona, Sulmaaz Qamar, Caroline Buck, Ritwika Mallik, Nausheen Hami, Jonathan M. Bird, Alanna Brown, Benjamin Norton, Claudia A. M. Gandini Wheeler-Kingshott, Mark Hamer, Chris van Tulleken, Kevin D. Hall, Abigail Fisher, Janine Makaronidis & Rachel L. Batterham. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03842-0>

## Abstract

Ultraprocessed food (UPF) consumption is associated with noncommunicable disease risk, yet no trial has assessed its health impact within the context of national dietary guidelines. In a  $2 \times 2$  crossover randomized controlled feeding trial, 55 adults in England (body mass index  $\geq 25$  to  $<40 \text{ kg m}^{-2}$ , habitual UPF intake  $\geq 50\% \text{ kcal day}^{-1}$ ) were provided with two 8-week ad libitum diets following the UK Eatwell Guide: (1) minimally processed food (MPF) and (2) UPF, in a random order. Twenty-eight people were randomized to

MPF then UPF, and 27 to UPF then MPF; 50 participants comprised the intention-to-treat sample. The primary outcome was the within-participant difference in percent weight change (%WC) between diets, from baseline to week 8. Participants were blinded to the primary outcome. MPF (%WC, -2.06 (95% confidence interval (CI), -2.99, -1.13) and UPF (%WC, -1.05 (95% CI, -1.98, -0.13)) resulted in weight loss, with significantly greater %WC on MPF ( $\Delta\%$ WC, -1.01 (95% CI, -1.87, -0.14),  $P = 0.024$ ; Cohen's  $d$ , -0.48 (95% CI, -0.91, -0.06)). Mild gastrointestinal adverse events were common on both diets. Findings indicate greater weight loss on MPF than UPF diets and needing dietary guidance on food processing in addition to existing recommendations.

### **Comentário**

Este estudo randomizado cruzado com 55 adultos ingleses comparou dietas com alimentos ultraprocessados versus minimamente processados, ambas seguindo as diretrizes do Reino Unido (Eatwell Guide). Os resultados demonstraram maior perda de peso (-2,06% vs -1,05%) e melhores parâmetros de composição corporal com a dieta de alimentos minimamente processados. Este é o primeiro ensaio clínico a avaliar o impacto do processamento de alimentos no contexto das recomendações dietéticas nacionais. Os achados reforçam que não basta seguir as recomendações macronutricionais tradicionais - o grau de processamento dos alimentos é um fator independente e relevante para a saúde cardiometabólica. Estes dados apoiam a necessidade de incluir orientações sobre processamento de alimentos nas futuras diretrizes dietéticas.

## Effect of ultra-processed food consumption on male reproductive and metabolic health

Jessica M. Preston, Jo Iversen, Antonia Hufnagel, Line Hjort, Jodie Taylor, Clara Sanchez, Victoria George, Ann N. Hansen, Lars Å. ngquist, Susan Hermann, Jeffrey M. Craig, Signe Torekov, Christian Lindh, Karin S. Hougaard, Marcelo A. No' brega, Stephen J. Simpson, and Romain Barre's.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.08.004>

### Abstract

Consumption of ultra-processed food is associated with increased caloric intake and impaired health. Here, we conducted a nutrition trial (NCT05368194) with controlled,  $2 \times 2$  crossover design and tested whether ultra-processed food impairs reproductive and metabolic fitness, with further aggravation by excess caloric intake. Comparing the response from an unprocessed to ultra-processed diet identified increased body weight and low-density lipoprotein (LDL):high-density lipoprotein (HDL) ratio, independent of caloric load. Several hormones involved in energy metabolism and spermatogenesis were affected, including decreased levels of growth/differentiation factor 15 and follicle-stimulating hormone. Sperm quality trended toward impairment, with a decrease in total motility. Differential accumulation of pollutants between the discordant diets were detected, such as decreased plasma lithium and a trend for increased levels of the phthalate mono (4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate (cxMINP) in serum, following the ultra-processed diet. Alteration in caloric load alone had distinct effects on the measured outcomes. This study provides evidence that consumption of ultra-processed food is detrimental for cardiometabolic and reproductive outcomes, regardless of excessive caloric intake.

### Comentário

Este estudo controlado randomizado com design cruzado  $2 \times 2$  avaliou os efeitos do consumo de alimentos ultraprocessados na saúde metabólica e reprodutiva masculina. Os resultados demonstraram que, independentemente da carga calórica, o consumo de alimentos ultraprocessados levou a aumento do peso corporal e da razão LDL:HDL, diminuição dos níveis de GDF-15 e FSH, e tendência para diminuição da motilidade espermática. Adicionalmente, verificou-se acumulação diferencial de poluentes, incluindo diminuição do lítio plasmático e tendência para aumento dos níveis do ftalato cxMINP. Estes achados reforçam que os efeitos deletérios dos alimentos ultraprocessados vão além do excesso calórico, sugerindo que componentes específicos destes alimentos podem afetar vias hormonais e reprodutivas.



## Jejum Intermitente e Alimentação Restrita no Tempo

### Alternate-day fasting elicits larger changes in fat mass than time-restricted eating in adults without obesity – A randomized clinical trial.

Nina Derron, Andreas T. Güntner, Ines C. Weber, Julia Braun, İlker Ö. Koska, Alaa Othman, Leonie Mönch, Arnold von Eckardstein, Milo A. Puhon, Felix Beuschlein, Michel Hochuli, Nicola Zamboni, Roman Guggenberger, Philipp A. Gerber. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.08.033>

#### Abstract

Intermittent fasting (IF) is a popular nutritional strategy for weight control and improved metabolic health, however it is unclear which type of intermittent fasting is most effective. This randomized trial directly compared short-term alternate-day fasting (ADF) and time-restricted eating (TRE) with controls in adults with overweight or a high normal weight. The aim was to compare the effects of ADF and TRE versus controls regarding whole-body fat mass loss, weight control and cardiometabolic health. In this 4-week, parallel-arm, randomized clinical trial (February 2021 -May 2022), participants aged 18 to 40 years with a body mass index between 23 and 30 kg/m<sup>2</sup> were assigned to ADF (alternating fasting and ad libitum eating days), to TRE (eating only between 12:00 - 20:00, or control (no change in eating times). The primary outcome was change in total fat volume (assessed by whole-body magnetic resonance imaging). Secondary outcomes were subcutaneous and visceral fat mass, body weight, resting metabolic rate, biochemical markers, energy intake, activity energy expenditure and health-related quality of life. Seventy-six participants (mean [(standard deviation) SD] age, 29.6 [5.6] years; body mass index, 25.8 [2.2]; 34 [44%] female) were randomized to ADF (n=26), TRE (n=26), or control (n=24). Seventy-five participants completed the trial (25 in ADF, 26 in TRE, 24 in control). ADF led to a greater reduction in total fat volume than control (mean difference -1059.8 cm<sup>3</sup>, 95% CI: -1380.0 cm<sup>3</sup> to -739.6 cm<sup>3</sup>, p<0.001) and TRE (-695.7 cm<sup>3</sup>, 95% CI: -1013.9 to -377.6 cm<sup>3</sup>, p<0.001). TRE also reduced total fat volume compared to control (-364.0 cm<sup>3</sup>, 95% CI: -621.3 cm<sup>3</sup> to -106.7 cm<sup>3</sup>, p=0.007). Energy intake was reduced by 34% [18%] in ADF, 15% [21%] in TRE and 3% [22%] in control. ADF, but not TRE, reduced visceral fat mass, resting metabolic rate, triiodothyronine and non-HDL cholesterol compared to controls. Only ADF increased activity energy expenditure and health-related quality of life. No serious adverse events occurred. In this randomized clinical trial, ADF was more effective in reducing energy intake than TRE which has

subsequent effects on fat mass and body weight. Only ADF improved several cardiometabolic risk factors.

### **Comentário**

Este ensaio clínico randomizado comparou jejum alternado (ADF) com alimentação restrita no tempo (TRE) durante 4 semanas em adultos sem obesidade. O ADF demonstrou ser mais eficaz que o TRE na redução da massa gorda total (-1059,8 cm<sup>3</sup> vs -695,7 cm<sup>3</sup>), redução da gordura visceral e melhoria de múltiplos parâmetros cardiometabólicos, incluindo triglicéridos circulantes e ácidos gordos saturados. Apenas o ADF melhorou a variabilidade da frequência cardíaca e a diversidade do microbioma intestinal. Estes resultados sugerem que diferentes protocolos de jejum intermitente têm efeitos distintos na composição corporal e saúde metabólica, com o jejum alternado demonstrando benefícios superiores em adultos sem obesidade, possivelmente devido à maior restrição energética.

# Early time-restricted eating with energy restriction has a better effect on body fat mass, diastolic blood pressure, metabolic age and fasting glucose compared to late time-restricted eating with energy restriction and/or energy restriction alone: A 3-month randomized clinical trial

Tanja Cresnovar, Bernarda Habe, Nina Mohorko, Sasa Kenig, Zala Jenko Praznikar, Ana Petelin<sup>\*</sup>  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.04.001>

## Abstract

**Background & aims:** Time-restricted eating (TRE) has attracted increasing attention from researchers and the public. Recent studies suggest that the combination of TRE with energy restriction (ER) may have more favourable effects on both physical and biochemical aspects compared to ER alone. The aim of the present 3-month intervention study was to determine the effects of an 8-h early time-restricted eating and an 8-h late time-restricted eating with ER (eTRE þ ER and lTRE þ ER) compared to 12-h ER alone on body mass and other anthropometric and cardiometabolic risk factors in participants with overweight and obesity.

**Methods:** Participants (n ¼ 108) were allocated to three different groups according to their personal chronotype: eTRE þ ER (37 participants), lTRE þ ER (37 participants) and ER (34 participants). Ninety- three participants completed the entire 3-month intervention (34 in eTRE þ ER, 28 in lTRE þ ER and 31 in ER). Anthropometric and cardiometabolic risk factors were measured at baseline and after 1, 2 and 3 months of the intervention. Sleep quality and quality of life were assessed at baseline and after 3 months of the intervention. ER was determined based on the individual's resting metabolic rate. Effects were analyzed using the per-protocol approach.

**Results:** Results showed a significant time main effect ( $p < 0.001$ ), suggesting a decrease in body mass at the end of the 3-month intervention with a mean loss of 5.0 kg (95 % CI, 5.7, 4.3) for the eTRE þ ER group, 4.4 kg (95 % CI, 5.2, 3.6) for the lTRE þ ER group and 4.3 kg (95 % CI, 5.0, 3.6) for the ER group, with no significant difference between the groups ( $p \geq 0.319$ ). eTRE þ ER had greater improvements in fat mass (1.2 % (95 % CI, 2.1, 0.2),  $p \leq 0.013$ ) and fasting glucose (0.35 mmol/L (95 % CI, 0.63, 0.06),  $p \leq 0.012$ ) than participants in the lTRE þ ER group and greater improvements in fat mass (1.1 % (95 % CI, 2.0, 0.1),  $p \leq 0.022$ ), metabolic age (3 years (95 % CI, 5, 0),  $p \leq 0.028$ ) and diastolic blood pressure (4 mmHg (95 % CI, 8, 0),  $p \leq 0.033$ ) than the participants in the ER group. No significant changes were found between the groups for the other parameters measured.

Conclusions: There was no difference in body mass between the eTRE þ ER, ITRE þ ER and ER groups after 3 months of intervention. However, eTRE þ ER showed a greater benefit for fasting blood glucose, certain anthropometric parameters and diastolic blood pressure compared to ITRE þ ER and/or ER alone. Other anthropometric, biochemical and health-related parameters were not affected by eating window.

### **Comentário**

Este estudo randomizado de 3 meses comparou alimentação restrita no tempo matinal (8:00-16:00), tardia (12:00-20:00) e restrição energética isolada em 93 participantes com excesso de peso. Embora todos os grupos tenham perdido peso de forma semelhante (~4-5 kg), a alimentação restrita matinal demonstrou benefícios superiores na redução da massa gorda (-1,2%), glicemia em jejum (-0,35 mmol/L), idade metabólica (-3 anos) e pressão arterial diastólica (-4 mmHg). Estes achados reforçam o conceito de crononutrição, sugerindo que o momento das refeições é tão importante como a restrição calórica. A sincronização das refeições com os ritmos circadianos naturais, através da concentração da ingestão alimentar nas horas matinais, parece otimizar os benefícios metabólicos.

## Effects of fasting-mimicking diets with low and high protein content on cardiometabolic health and autophagy: A randomized, parallel group study

Lucy Burns, Scott Cooper, Sarir Sarmad, Guido Funke, Antonio Di Mauro, George C. Gaitanos, Kostas Tsintzas. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.08.004>

### Abstract

**Background & aim:** Very low-calorie, fasting-mimicking diets (FMD) have been shown to promote cardiometabolic health and autophagy. However, most studies have focused on low protein diets to stimulate autophagy and reduce ageing-related factors. The aim of this study was to investigate the physiological, metabolic and molecular effects of a 7-day plant-based FMD with low protein/high fat (LP) and high protein/low fat content (HP) in healthy humans and compare those responses to a non- intervention comparator control group.

**Methods:** Forty six healthy men and women were randomly assigned to one of three groups: CONTROL (isoenergetic diet),  $n = 16$  (mean  $\pm$  SD age  $35.0 \pm 9.5$  yrs, BMI  $23.3 \pm 2.7$  kg·m<sup>-2</sup>); LP-FMD (850 Calories per day: 10 % protein/45 % fat),  $n = 15$ , (age  $38.2 \pm 10.7$  yrs, BMI  $23.4 \pm 3.2$  kg·m<sup>-2</sup>); HP-FMD (850 Calories per day: 30 % protein/25 % fat),  $n = 15$ , (age  $41.4 \pm 8.8$  yrs, BMI  $25.1 \pm 3.7$  kg·m<sup>-2</sup>). Blood and faecal sampling, DEXA scans and functional tests of cardiovascular health were performed before and after each 7-day treatment.

**Results:** Both FMDs reduced body weight and fat mass (interaction effects  $P < 0.0001$ ) but only HP-FMD reduced visceral fat mass relative to CONTROL [mean difference (95 % CI):  $-0.09$  ( $-0.15$  to  $-0.03$ ) kg,  $P = 0.006$ ]. Both FMDs reduced fasting plasma glucose by  $\sim 10$  % [LP-FMD:  $-0.41$  ( $-0.80$  to  $-0.02$ ) mmol·L<sup>-1</sup>,  $P = 0.038$ ; HP-FMD:  $-0.46$  ( $-0.74$  to  $-0.17$ ) mmol·L<sup>-1</sup>,  $P = 0.003$ ] and IGF1 by  $\sim 35$  % [LP=FMD:  $-9.0$  ( $-12.4$  to  $-5.5$ ) nmol·L<sup>-1</sup>,  $P < 0.0001$ ; HP-FMD:  $-5.4$  ( $-8.6$  to  $-2.1$ ) nmol·L<sup>-1</sup>,  $P = 0.024$ ] relative to CONTROL. The increase in serum hydroxybutyrate was higher in the LP- than HP-FMD [ $0.64$  ( $0.13$  to  $1.15$ ) mmol·L<sup>-1</sup>,  $P = 0.015$ ]. Heart rate variability ( $P < 0.0001$ ), gut microbiome diversity ( $P = 0.003$ ), circulating triglycerides ( $P = 0.009$ ) and saturated fatty acids ( $P = 0.008$ ) were improved in HP-FMD only. Both FMDs induced autophagy at the molecular level.

**Conclusion:** Both FMDs promoted cardiometabolic health and induction of autophagy, with HP-FMD selectively conferring novel benefits in body composition, circulating lipid profiles, heart rate variability and gut microbiome health. These findings suggest that FMDs with varied

macronutrient compositions could be customised to better align with individual health goals and preferences.

### **Comentário**

Este estudo randomizado avaliou os efeitos de dietas que simulam o jejum com baixo teor proteico/alto teor lipídico (LP-FMD) versus alto teor proteico/baixo teor lipídico (HP-FMD) durante 7 dias. Ambas as dietas induziram perda de peso e melhorias cardiometabólicas significativas, incluindo redução da glicemia em jejum (~10%) e IGF-1 (~35%). Contudo, apenas a HP-FMD reduziu especificamente a gordura visceral (-0,09 kg), melhorou a variabilidade da frequência cardíaca, o perfil lipídico circulante e a diversidade do microbioma intestinal. Ambas as dietas induziram autofagia a nível molecular. Estes resultados sugerem que dietas que simulam o jejum podem ser personalizadas com diferentes composições macronutricionais para atingir objetivos específicos de saúde cardiometabólica.



**Glucosamine supplementation attenuates progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and related comorbidities**

Tom Ryu, Young Chang, Jeong-Ju Yoo, Sae Hwan Lee, Soung Won Jeong, Sang Gyune Kim, Young Seok Kim, Hong Soo Kim, Keungmo Yang, Jae Young Jang.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.02.012>

**Abstract**

**Background & aims:** This study examines the impact of glucosamine on the progression and outcomes of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), and metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease (MetALD) using a large scale cohort. **Methods:** Present study utilized inverse probability of treatment weighting (IPTW) to adjust for confounders in this cohort study. Participants were classified based on glucosamine use, and primary and secondary outcomes included all-cause mortality, liver cirrhosis, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and chronic kidney disease (CKD) incidences. Cox proportional hazards models were used to assess hazard ratios and 95 % confidence intervals. **Results:** We found that glucosamine significantly reduces all-cause mortality in MASLD and MetALD cohorts after IPTW adjustment ( $P < 0.001$ ). Additionally, glucosamine use was associated with lower liver cirrhosis incidence in MASLD both before ( $P = 0.003$ ) and after IPTW adjustment ( $P = 0.046$ ). Glucosamine also decreased cardiovascular disease risk in MASLD ( $P < 0.001$ ) and MetALD ( $P = 0.037$ ) cohorts, though it showed no significant impact on cerebrovascular disease incidence. Furthermore, glucosamine use was associated with a significantly lower incidence of CKD in the MASLD cohort ( $P = 0.034$ ) and the entire cohort ( $P = 0.030$ ), but not in the No steatotic liver disease cohort or MetALD cohort. **Conclusion:** The findings suggest that glucosamine could be a beneficial supplementary therapy for managing steatotic liver diseases, particularly for patients at high risk for cardiovascular and renal complications. Further clinical trials are required to validate these potential benefits.

**Comentário**

Esta análise retrospectiva de uma coorte ampla investigou o impacto da suplementação com glucosamina na progressão da doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD). Os resultados demonstraram que o uso de glucosamina reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas e a incidência de cirrose hepática em doentes com MASLD.

Adicionalmente, verificou-se redução do risco de doença cardiovascular e doença renal crónica. Estes achados são promissores considerando que a MASLD afeta cerca de 25% da população global e está intimamente ligada ao risco cardiovascular. A glucosamina, tradicionalmente usada para saúde articular, emerge como um potencial agente hepatoprotetor e cardioprotetor, possivelmente através dos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores.

## Association between caffeine intake and fat free mass index: a retrospective cohort study

Ya-Lan Tian, Xin Liu, Meng-Yao Yang, Yu-Han Wu, Fu-Qiang Yin, Zhen-Tong Zhang and Chao Zhang.  
<https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2445607>

### Abstract

**Background:** Caffeine, identified as a central nervous system stimulant in foods, beverages (coffee, tea, chocolate), and medications, has been focused on its ergogenic properties, enhancing physical performance. The aim of this study was to investigate the association between the caffeine intake (from coffee) and fat-free mass index (FFMI).

**Materials and Methods:** We carried out a cohort study that included 3,466 women and 3,145 men aged  $\geq 20$  years who were intaking caffeine. Caffeine intake from coffee were obtained from two 24-hour dietary recall interviews. The FFMI was calculated as FFM (kg) divided by height in  $m^2$ . The caffeine intake was classified into quartiles and combined into 4 groups. Multiple linear regression model analysis and multiple logistic regression model analysis were used to assess associations between the caffeine and FFMI adjusted for potential confounders.

**Results:** Among the 2,427 participants, males accounted for 52.4%, and females 47.6%. In multiple linear regression model, Model 1 (unadjusted Model ( $p = 0.041$ )) and Model 2 (adjusted for age, race, and BMI ( $p = 0.006$ )) in women showed a significant relationship between caffeine intake and FFMI. In multivariable models, caffeine intake and FFMI were significantly different ( $p < 0.05$ ). In sex subgroups, among females, each quartile of caffeine intake was positively correlated with FFMI levels in the average FFMI group in Model 3 ( $p < 0.001$ ). In age subgroups, each quartile of caffeine intake was positively correlated with FFMI levels in the average FFMI group in Model 3 for individuals aged 20–40 ( $p = 0.039$ ) and those aged above 40 ( $p = 0.016$ ). In drinking status subgroups, if they drank alcohol, each quartile was positively correlated with FFMI levels in the average FFMI group in Model 3 ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Caffeine intake was mainly positively associated with FFMI, especially in women with above levels of FFMI.

### Comentário

Este estudo de coorte retrospectivo com 6.611 adultos do NHANES (2011-2018) investigou a associação entre ingestão de cafeína (do café) e índice de massa livre de gordura (FFMI). Os resultados demonstraram uma associação positiva entre ingestão de cafeína e FFMI, particularmente em mulheres com níveis médios de FFMI. A análise por subgrupos revelou

associações positivas em indivíduos de 20-40 anos, com mais de 40 anos, e naqueles que consumiam álcool. Estes achados sugerem que a cafeína pode ter efeitos benéficos na manutenção da massa muscular, possivelmente através da estimulação do sistema nervoso central, promoção da oxidação lipídica e otimização do metabolismo energético. Contudo, são necessários estudos longitudinais e ensaios clínicos para estabelecer causalidade.

# Effects of multi-strain probiotics supplementation on body adiposity and metabolic profile in individuals with hypertension and overweight following an energy-restricted diet: A randomized clinical trial

Karine Scanci da Silva Pontes, Marcella Rodrigues Guedes, Priscila Guadagno de Souza, Mario Fritsch Toros Neves Marcia Regina Simas Torres Klein.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.05.005>

## Abstract

**Background & aims:** Recent evidence suggests that gut microbiota has a potential role in the patho- physiology of obesity and other cardiovascular disease (CVD) risk factors, including hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes. However, clinical trials evaluating the effects of probiotics supplementation on these outcomes have found inconsistent results, probably due to the wide heterogeneity in trial designs. In addition, there is a lack of studies investigating whether probiotics can enhance the beneficial effects of caloric restriction in individuals with increased risk of CVD as individuals with hypertension and excess body adiposity. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of multi-strain probiotics supplementation on body adiposity, glycemic homeostasis, lipid profile, and serum adipokine levels in individuals with hypertension and excess body weight following an energy restricted diet.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial was conducted for 12 weeks. Were included 66 individuals aged between 40 and 65 years; both sexes; body mass index (BMI)  $\geq 25$  and  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> and diagnosis of hypertension. Were excluded smokers; individuals using probiotics, prebiotics, symbiotics and antibiotics in the last 3 months; presenting diabetes, chronic kidney disease or liver failure; and pregnant and lactating women. Participants were allocated into 2 groups: group with supplementation of 8 probiotic strains in capsules ( $3 \times 10^{10}$  CFU/day) or control group (placebo capsules). Both groups followed a low-calorie diet. Participants underwent anthropometric, body composition (dual-energy radiological absorptiometry) and biochemical (glucose metabolism, lipid profile, adiponectin, and leptin) evaluation at baseline and at the end of the study.

**Results:** After 12 weeks of intervention, the probiotics group presented: a) reduction of body weight, BMI, circumferences of waist, hip and neck and waist-to-height ratio; b) decrease in total fat mass (kg); and c) reduction of glycated hemoglobin (HbA1c). In the control group, it was observed: a) significant reduction in all anthropometric variables; b) significant reduction in total

fat mass (kg and %), trunk fat mass (kg), visceral fat and load capacity index. In the comparison between groups, there was a higher decrease in HbA1c in the probiotics group ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: Multi-strain probiotics supplementation associated with energy restriction in individuals with excess body weight and hypertension promoted a significant improvement in glucose homeostasis assessed by HbA1c.

### **Comentário**

Este ensaio clínico randomizado, duplamente cego, avaliou os efeitos da suplementação com probióticos multistirpe durante 12 semanas em 66 indivíduos hipertensos com excesso de peso. Embora ambos os grupos tenham perdido peso com a dieta hipocalórica, o grupo dos probióticos demonstrou melhoria significativamente superior na homeostase da glicose, avaliada pela HbA1c. Este estudo é particularmente relevante por se focar numa população de alto risco cardiovascular (hipertensos com excesso de peso) e demonstrar que a modulação do microbioma intestinal pode potenciar os benefícios metabólicos da restrição calórica. Os resultados sugerem que os probióticos podem ser um adjuvante útil na gestão do risco cardiometabólico em populações vulneráveis.



**Impact of malnutrition on in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction and no standard modifiable cardiovascular risk factors**

Yuxiu Yang (MD), Fei Gao (MD), Tao Liu (MD), Jianping Deng (MD), Hong Qiu (PhD), Xiaoteng Ma (MD), Lixia Yang (MD), Zhijian Wang (MD). <https://doi.org/10.1016/j.ijcc.2025.04.016>

**Abstract**

**Background:** Individuals who present with acute myocardial infarction (AMI) in the absence of standard modifiable cardiovascular risk factors (i.e. SMuRF-less) seem to have a significantly increased risk of mortality; however, it remains unclear whether the 'SMuRF paradox' would be influenced by patients' baseline nutritional status.

**Methods:** We consecutively included patients from a multi-center, prospective registry (NCT05337319) from January 2022 to October 2023. Malnutrition was defined via the Nutritional Risk Index. The primary outcome was in-hospital major adverse cardiovascular events (MACEs), which included mortality, cardiac shock, acute congestive heart failure, reinfarction, and stroke.

**Results:** A total of 3753 patients with first-presentation AMI were included, of which 10 % were SMuRF-less and over 21 % were malnourished. SMuRF-less malnourished had the highest MACEs (16.1 %), followed by the SMuRF-less nourished (15.5 %),  $\geq 1$  SMuRFs malnourished (12.1 %), and  $\geq 1$  SMuRFs nourished (5.2 %,  $p < 0.001$ ). With  $\geq 1$  SMuRFs nourished as the reference, SMuRF-less malnourished had the highest increase in MACEs [adjusted OR (95 % CI), 3.385 (2.163–5.298),  $p < 0.001$ ], followed by SMuRF-less nourished group [adjusted OR (95 % CI), 2.460 (1.214–4.985),  $p = 0.012$ ], but only a nonsignificant increase in MACEs was observed in the  $\geq 1$  SMuRFs malnourished [adjusted OR (95 % CI), 1.297 (0.880–1.911),  $p = 0.188$ ]. SMuRF-less was not associated with MACEs in the subgroup of malnourished patients [adjusted OR (95 % CI), 1.931 (0.892–4.178),  $p = 0.095$ ], with a nonsignificant result in interaction analysis ( $p$  for interaction = 0.148).

**Conclusion:** Among patients with first-presentation AMI, malnutrition is prevalent, especially in those SMuRF-less. Compared with those with at least one SMuRF, SMuRF-less patients have a significantly higher risk of in-hospital MACEs irrespective of their nutritional status, while the outcome was the most favorable among  $\geq 1$  SMuRF and nourished patients.

### **Comentário**

Este estudo prospectivo multicêntrico analisou 3.753 doentes com enfarte agudo do miocárdio, focando-se na interação entre ausência de fatores de risco modificáveis (SMuRF-less) e malnutrição (avaliada pelo Nutritional Risk Index). Os resultados revelaram que 21% dos doentes estavam malnutridos, prevalência particularmente elevada nos doentes SMuRF-less. Os doentes SMuRF-less malnutridos apresentaram a maior taxa de eventos cardiovasculares major intra-hospitalares (16,1%), seguidos dos SMuRF-less bem nutridos (15,5%). Estes achados sugerem que a malnutrição é um fator de risco subestimado, particularmente relevante em doentes sem fatores de risco tradicionais. A avaliação nutricional deveria ser rotineiramente incorporada na estratificação de risco de doentes com síndrome coronário agudo.

**AI4Food, a feasibility study for the implementation of automated devices in the nutritional advice and follow up within a weight loss intervention**

Blanca Lacruz-Pleguezuelos, Guadalupe X. Bazan , Sergio Romero-Tapiador , Gala Freixer c, Ruben Tolosana, Roberto Daza, Cristina M. Fernandez-Díaz, Susana Molina, María Carmen Crespo, Teresa Laguna, Laura Judith Marcos-Zambrano, Elena Aguilar-Aguilar , Jorge Fernandez-Cabezas, Silvia Cruz-Gil, Lara P. Fernandez, Ruben Vera-Rodriguez , Julian Fierrez, Ana Ramírez de Molina, Javier Ortega-Garcia, Aythami Morales, Enrique Carrillo de Santa Pau, Isabel Espinosa-Salinas. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.03.003>

**Abstract**

**Background & aims:** The widespread prevalence of NCDs calls for an improvement in their prevention and treatment. Wearable technologies can be an important asset in the development of precision nutrition strategies, for both health professionals and patients. However, their clinical use is hindered by a lack of validation against current methodologies or appropriate tools to deliver nutritional strategies based on their data. Our study includes manual and automatic data capture methods within a weight loss intervention with the aim to create an essential asset for the implementation, validation, and bench- marking of AI-based tools in nutritional clinical practice.

**Methods:** This is a feasibility prospective and crossover controlled trial for weight loss in overweight and obese participants, randomized into two groups: Group 1 used manual data collection methods based on validated questionnaires for the first two weeks; while Group 2 started with automatic data collection methods consisting of wearable sensors. After two weeks, the two groups switched data collection methods. Lifestyle data, anthropometric measurements and biological samples were collected from all participants. **Results:** A total of 93 participants completed the nutritional intervention designed for weight loss, achieving a mean reduction of 2 kg (V1: 84.99 SD  $\pm$  13.69, V3: 82.72 SD  $\pm$  13.32,  $p < 0.001$ ). Significant reductions were observed in body mass index, visceral fat, waist circumference, total cholesterol, and HbA1c levels. The use of electronic devices proved satisfactory among the participants (System Usability Scale score 78.27  $\pm$  12.86). We also report the presence of distinct patient groups based on continuous glucose measurements. **Conclusion:** This study has yielded a large amount of data and has showcased how automatic data collection devices can be employed to gather data in the context

of a nutritional intervention. This will enable the implementation of AI-based tools in nutritional clinical practice.

### **Comentário**

Este estudo de viabilidade randomizado cruzado avaliou a implementação de dispositivos automatizados na orientação nutricional durante uma intervenção de perda de peso com 93 participantes. A intervenção resultou numa perda média de peso de 2 kg, com reduções significativas no IMC, gordura visceral, perímetro abdominal, colesterol total e HbA1c. Os dispositivos eletrónicos demonstraram usabilidade satisfatória (pontuação 78,27±12,86). O estudo identificou grupos distintos de doentes baseados em medições contínuas de glicose, sugerindo potencial para personalização de intervenções. Este trabalho pioneiro demonstra a viabilidade da utilização de inteligência artificial e dispositivos wearables na prática clínica nutricional, abrindo caminho para intervenções mais precisas e monitorizadas em tempo real.

### **Conclusão**

Os estudos de 2024/25 consolidaram conceitos emergentes na nutrição cardiovascular, particularmente a importância do grau de processamento dos alimentos, o potencial terapêutico do jejum intermitente, e a relevância da crononutrição. A evidência científica aponta consistentemente para a superioridade de dietas baseadas em alimentos minimamente processados, independentemente das recomendações macronutricionais tradicionais.

O jejum intermitente emergiu como uma estratégia terapêutica promissora, com diferentes protocolos demonstrando benefícios específicos.

A aplicação de novas tecnologias, incluindo dispositivos wearables e inteligência artificial, mostrou viabilidade na prática clínica, abrindo caminho para intervenções nutricionais mais personalizadas e monitorizadas.

Finalmente, estes estudos reforçam que a nutrição cardiovascular deve adotar uma abordagem holística, considerando não apenas os nutrientes e alimentos isolados, mas os padrões alimentares, o processamento, o momento das refeições, e os determinantes sociais da saúde. A integração destes conceitos nas recomendações clínicas será fundamental para otimizar a prevenção cardiovascular através da nutrição.

# Urgência

Martins Batista, ULS Santa Maria

## One-year outcomes following a hypertensive urgency or emergency

Christos Fragoulis a, Dimitrios Polyzos a, Andreas Mavroudis a, Panagiotis-Anastasios Tsioufis a, Alexandros Kasiakogias a, Ioannis Leontsinis a, Emmanouil Mantzouranis a, Theodoros Kalos a, Athanasios Sakalidis a, John Ntalakouras a, Ioannis Andrikou a, Kyriakos Dimitriadis a, Dimitris Konstantinidis a, Costas Thomopoulos b, Konstantinos Tsioufis a, \* a First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokraton Hospital, 114 Vassilissis Sofias Avenue, 11527 Athens, Greece b Department of Cardiology, Helena Venizelou Hospital, 2 Helena Venizelou Street, 11521 Athens, Greece. *European Journal of Internal Medicine* 120 (2024) 107–113

## Abstract

There are scarce data on the comparative prognosis between patients with hypertensive emergencies (HE), urgencies (HU), and those without HU or HE (HP). Our study aimed to compare cardiovascular (CV) outcomes of HE, HU, and HP during a 12-month follow-up period. The population consisted of 353 consecutive patients presenting with HE or HU in a third-care emergency department and subsequently referred to our hypertension center for follow-up. After both groups completed scheduled follow-up visits, patients with HU were matched one-to-one by age, sex, and hypertension history with HP who attended our hypertension center during the same period. Primary outcomes were 1) a recurrent hypertensive HU or HE event and 2) non-fatal CV events (coronary heart disease, stroke, heart failure, or CV interventions), while secondary outcomes were 1) all-cause death, 2) CV death, 3) non-CV death, and 4) any-cause hospitalization. Events were prospectively registered for all three groups. During the study period, 81 patients were excluded for not completing follow-up. Among eligible patients (HE = 94; HU = 178), a total of 90 hospitalizations and 14 deaths were recorded; HE registered greater CV morbidity when compared with HU (29 vs. 9, HR 3.43, 95 % CI 1.7–6.9,  $p = 0.001$ ), and increased CV mortality (8 vs. 1, HR 13.2, 95 % CI 1.57–110.8,  $p = 0.017$ ). When opposing HU to HP, events did not differ substantially. Cox regression models were adjusted for age, sex, CV and chronic kidney disease, diabetes mellitus, and smoking. During 1-year follow-up, the prognosis

of HU was better than HE but not different compared to HP. These results highlight the need for improved care of HU and HE.

## **Comentário**

Neste estudo, os autores avaliaram 353 pacientes consecutivos que se apresentaram no Serviço de urgência com uma situação de urgência hipertensiva (“hypertensive urgency”, HU) ou emergência hipertensiva (“hypertensive emergency”, HE) e que foram seguidos durante 12 meses. O objectivo foi comparar os desfechos cardiovasculares (CV) entre os três grupos: HE, HU e um grupo controlo de hipertensão sem urgência/emergência (HP).

### **A - Pontos positivos**

Relevância clínica elevada – O tema é extremamente relevante para a prática da urgência: as apresentações de tensão arterial muito elevada, com ou sem dano de órgão-alvo, ocorrem com frequência, e saber o prognóstico a médio prazo ajuda na decisão e no seguimento.

Coorte realista – Trata-se de pacientes consecutivos que foram encaminhados para seguimento numa unidade de hipertensão, o que reflete uma situação relativamente prática do «mundo real».

Avaliação de seguimento de 12 meses – Um seguimento de 12 meses permite observar consequências além da fase imediata da urgência/emergência, o que melhora a compreensão do risco futuro.

Comparação entre diferentes apresentações – A distinção entre urgência hipertensiva, emergência hipertensiva e o grupo controlo (hipertensão sem estas apresentações) permite ver diferenças entre os grupos, o que enriquece o conhecimento sobre risco incremental.

### **B - Limitações**

Causa-efeito não estabelecida – Embora mostre associações entre tipo de apresentação (HU vs HE vs HP) e desfechos, não pode provar causalidade. Fatores de confusão podem existir.

Possível falta de rigor dos dados de dano de órgão de alvo – Na urgência/emergência hipertensiva, a presença de dano de órgão de alvo (como AVC, IAM, dissecção aórtica, etc) é crucial.



Dados apenas até 12 meses – Ainda que seja útil, o seguimento de 12 meses é relativamente curto para algumas consequências de risco CV que poderiam manifestar-se mais tarde.

C - Este estudo traz vários aportes práticos para o serviço de urgência

Reconhecimento do risco diferenciado: Saber que pacientes que se apresentam com emergência hipertensiva (HE) têm pior prognóstico CV dentro de 12 meses reforça a necessidade de considerá-los como de risco elevado. Isso pode motivar uma abordagem mais agressiva ou mais estruturada de seguimento.

Urgência vs emergência: distinção relevante: O facto de distinguir entre urgência hipertensiva (HU) e emergência (HE) ajuda a clarificar que nem todos os casos de PA muito elevada têm o mesmo risco. Assim, no serviço de urgência é crucial documentar dano de órgão ou ausência dele.

Planeamento de seguimento: O estudo sugere que após a alta da urgência, os doentes devem ter seguimento especializado (por exemplo numa unidade de hipertensão ou consulta de alta tensão arterial) para mitigar o risco CV. Isso exige que o serviço de urgência tenha processos de referência e garantia de continuidade de cuidados.

Educação e protocolo no serviço de urgência: O estudo poderá incentivar a criação ou reforço de protocolos que definam claramente: avaliação de dano de órgão, classificação HU vs HE, início/ajuste de terapêutica, alta ou internamento, e plano de alta.

Recursos e priorização: Em ambiente de urgência com elevada carga de trabalho, este tipo de evidência ajuda a priorizar que doentes devem receber maior atenção (por exemplo, aqueles com HE, ou com comorbilidades associadas) e quais podem ser encaminhados de forma mais simples.

## Management of acute ischemic stroke in the emergency department: optimizing the brain

Latha Ganti. International Journal of Emergency Medicine. (2025) 18:7  
<https://doi.org/10.1186/s12245-024-00780-5>

### Abstract

Acute ischemic stroke is a devastating condition that afflicts more than 12 million people every year. Globally, stroke is the 2nd leading cause of death and 3rd leading cause of disability worldwide. While not all patients can avail themselves of existing acute therapies, all patients can benefit from brain optimization measures. This paper details the 12 steps in the management of acute ischemic stroke in the emergency department.

ACUTE ISCHEMIC STROKE CARE MAP	
1	Determine time of onset of symptoms
2	Obtain noncontrast brain CT
3	Calculate NIHSS
4	Check glucose. If <60 mg/dL, give D50
5	Maintain oxygen >94%
6	Check temperature, treat fever
7	Obtain Neurology consult
8	Keep patient NPO, dysphagia screen
9	Give aspirin, unless ICH or true allergy
10	BP: maintain MAP> 100 mmHg with saline or pressors if necessary; do not lower BP unless > 220/110 mmHg unless concurrent emergency or tPA candidate
11	Obtain ancillary testing (labs, ECG)
12	Do not anticoagulate

### Comentário

#### A - Pontos positivos

O artigo aborda um tema de extrema relevância para a urgência: o doente com AVC isquêmico que chega ao serviço de urgência e precisa de decisões rápidas. O autor destaca que globalmente mais de 12 milhões de pessoas por ano têm AVC isquêmico e que muitos não são elegíveis para terapias agudas. O artigo propõe um esquema claro e prático com “12 passos” para a gestão no serviço de urgência. Essa estrutura pode ajudar os médicos da urgência a lembrar etapas críticas (tempo de início dos sintomas, TC sem contraste, escala NIHSS, glicemia, oxigênio, pressão arterial, etc.). Ênfase no conceito de “brain optimisation” – ou seja, mesmo quando o doente não é elegível para terapias de reperfusão (trombólise ou trombectomia), há muitas

intervenções no serviço de urgência que podem fazer diferença (por exemplo controlo glicémico, oxigénio, pressão arterial, tratamento de complicações). O artigo faz referência a guidelines recentes sobre AVC isquémico.

## B - Limitações

As “12 etapas” são bastante gerais e em alguns casos baseadas em recomendações de consenso ou guidelines internacionalizadas, o que significa que a evidência específica de cada passo pode variar em qualidade e contexto. Por exemplo, no controlo rigoroso de glicémia há evidência de que o benefício é limitado. Algumas recomendações são de centros com elevada especialização; o artigo reconhece que nem todos os doentes ou serviços conseguirão implementar tudo. A adaptabilidade para todos os contextos de urgência (nomeadamente em hospitais com menos recursos) pode ser mais difícil.

Em alguns pontos, há menor grau de especificidade: o artigo lista os “passos” mas nem sempre avalia com profundidade o nível de evidência, nem fornece algoritmos detalhados adaptados por recurso ou contexto local. O artigo foca-se na observação inicial na urgência e menos na continuidade de cuidados ou no seguimento pós-agudo, que são críticos no AVC.

## C - Influência na prática clínica no serviço de urgência

Pode servir como check-list ou guia operativo para médicos de urgência que atendem pacientes com AVC isquémico. Ter um “mapa dos 12 passos” ajuda a sistematizar a abordagem.

Poderá melhorar o tempo e a qualidade da avaliação inicial: por exemplo reforçar que “tempo é cérebro” e evitar atrasos. Isso pode levar a redução no tempo porta-agulha ou porta-imagem. Ajuda a reforçar a noção de que mesmo em doentes não elegíveis para reperfusão, há medidas de optimização (controlo glicémico, oxigénio, pressão arterial, investigação de factores de risco) que devem ser ativamente implementadas. Isso pode mudar mentalidades: “se não vai fazer trombolise, então pouco se faz” → “não, ainda temos muito por fazer”.

Pode servir de base para protocolos locais ou “pathways” nos serviços de urgência: por exemplo adaptar os 12 passos à realidade de cada hospital (recursos de TC, acesso a neurologia, transporte para centro de AVC, equipa de enfermagem, alertas de AVC).

## **A mobile application for STEMI care optimization: Pilot implementation project report**

Annapoorna S. Kini, Haydee Garcia, Bernadette Springer, Andriy Vengrenyuk, Derek Pineda, Julianna Bastone, Parasuram Krishnamoorthy, Joseph Sweeny, Bruce J. Darrow, George Dangas, Umesh Gidwani, Yuliya Vengrenyuk, Ugo Ezenkwele, Abraham Warshaw, Jennifer Siller, Kevin W. Chason, Matthew Bai, Jagat Narula. *International Journal of Cardiology* 415 (2024) 132447

### **Abstract**

**Background:** Clinical outcomes of patients presenting with STEMI are significantly improved by reducing time from vessel occlusion to coronary blood flow restoration. In an effort to improve outcomes, we developed a secure mobile application, STEMIcathAID, and designed a pilot project implementing the app into the workflow for STEMI patients transfer. The aim of the study is to assess the impact of the app on key metrics for STEMI transfer before (historic) and after app launch. **Methods:** The pilot project included physicians, nurses and technicians from the Emergency Medicine and Nursing Departments at the referring center, the catheterization laboratory and transfer center. From July 2021 to February 2023, the referring center activated STEMIcathAID alarms in parallel with the previously established STEMI activation with traditional phone call to transfer center. **Results:** One hundred eleven suspected STEMI calls were activated through the app with 66 accepted and 45 rejected cases; thirty-one STEMI cases with available device time were compared with 42 STEMIs activated through the traditional pathway before the app implementation. Median door-to-device time for STEMIcathAID- assisted transfer decreased from 106 to 86 min ( $p < 0.001$ ). The significant improvement, 20 min (19%), of the key metric for interhospital transfer resulted in all STEMI cases meeting the AHA goal of door-to-device time  $\leq 120$  min. In addition, median door-in-door-out time at the referral hospital decreased from 56 to 50 min ( $p = 0.01$ ). **Conclusions:** Implementation of a mobile app into STEMI workflow of a large urban healthcare system significantly improved the quality of care for transfer of STEMI patients. Trial registration: AHA Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease® (GWTG-CAD) registry is a national quality improvement program and is not subject to the institutional review board approval.

### **Comentário**

A - Pontos positivos

O tema é altamente relevante para a urgência e para a cardiologia de intervenção: o estudo foca-se em doentes com EAM com elevação de ST (STEMI) e no importante aspeto da redução dos tempos de reperfusão. Segundo os autores, a implementação de uma aplicação móvel (app) de suporte à ativação e transferência de doentes em STEMI ("STEMIcathAID") reduziu tempos de porta-agulha. O desenho de "antes vs depois" (implementação da app versus via tradicional) permite demonstrar melhoria em métricas operacionais concretas: no estudo piloto, o tempo porta-agulha mediano reduziu de 106 min para 86 min (uma queda de ~20 min ou ~19%) após a introdução da app. O artigo demonstrou também melhoria no tempo porta de entrada-porta de saída no hospital inicial (que transfere para centro PCI): reduziu de 56 min para 50 min ( $p = 0,01$ ) com uso da app. A app integra várias partes do fluxo de cuidado: serviços de urgência, cateterismo, centro de transferências, e equipa de STEMI, o que sugere uma abordagem coordenada e sistémica — o que muitas vezes falha no atendimento ao STEMI. O facto de ser um "relato de implementação de projeto piloto" significa que estamos a ver dados de aplicação real no mundo real (não apenas simulações ou ensaios controlados), o que aumenta a relevância prática para serviços de urgência que querem melhorar processos.

## B - Limitações

Embora mostre melhorias operacionais, o estudo não demonstra dados sobre desfechos clínicos finais como mortalidade, função do ventrículo, ou eventos adversos a longo prazo. O número de casos com tempo de dispositivo disponíveis é relativamente reduzido. Contexto de realização num grande sistema de saúde urbano nos EUA (Mount Sinai Health System, Nova Iorque), com recursos elevados. A implementação e os resultados noutros contextos podem não ser diretamente equivalentes. A app depende de boa infraestrutura tecnológica, integração entre urgência, cateterismo e transferências. Em contextos com menores recursos ou menos integração de sistemas, a implementação pode ser mais difícil. Pode haver questão de seleção ou de "motivação especial" no período de piloto (equipa sensibilizada, maior esforço), o que pode reduzir o efeito replicado quando for implementado como rotina.

## C - Influência na prática clínica no serviço de urgência

O estudo destaca claramente que cada minuto conta no STEMI, e que melhorias nos processos logísticos (ativação de cateterismo, comunicação entre equipas) podem reduzir os tempos de reperfusão. Para o serviço de urgência, a adoção de tecnologias (como apps de ativação, notificações rápidas, alertas integrados) representa uma oportunidade de melhoria de

qualidade: menos atrasos, menos tempo “porta-agulha”, o que se traduz em melhor prognóstico. Pode motivar auditorias de tempos e métricas no serviço de urgência. E a partir das métricas, definir metas de melhoria. Para os serviços de urgência em Portugal, o conceito de “ativação digital” ou “workflow de STEMI otimizado” pode inspirar adaptações locais.



Ana Rita Sanches, ULS Médio Tejo

Carolina Teles, ULS Coimbra

Manuel Gomes, Hospital Tropa Saúde Vila do Conde

## **Life expectancy after an ischemic stroke or transient ischemic attack in older adults - the role of frailty**

Susanna R Prins<sup>1</sup>, Birgit A Damoiseaux-Volman<sup>2</sup>, Judith A van Erkelens<sup>3</sup>, Sarah E Vermeer<sup>4</sup>, Nathalie Van der Velde<sup>5</sup>, Renske M Van den Berg-Vos<sup>6</sup>. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2025 Sep 9;34(11):108448. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108448. Epub ahead of print. PMID: 40935172.

### **Abstract**

**Introduction:** Ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) reduce life expectancy in older adults. The impact of frailty on life expectancy following these events is unclear. **Methods:** This nationwide retrospective cohort study used data from the Dutch health insurance claims database Vektis. We included patients aged  $\geq 70$  with ischemic stroke or TIA in 2018, selecting frail individuals using the U-PRIM frailty index. A non-frail control group was selected using frequency matching on age, sex, and socioeconomic status. Mortality data up to May 2024 provided 5.4-6.4 years of follow-up. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression were used to estimate survival and calculate hazard ratios (HRs) for the association between frailty and mortality. As a secondary outcome, cardiovascular events were assessed. **Results:** Among 16,778 frail and 10,069 non-frail patients, frailty was associated with higher mortality and shorter life expectancy. Mortality in frail vs. non-frail patients was 66 % vs. 55 % after ischemic stroke and 54 % vs. 36 % after TIA. Life expectancy was 3.8 vs. 5.2 years after ischemic stroke and 5.9 vs. >6.4 years after TIA. Adjusted HRs for the association of frailty with mortality were 1.30 after ischemic stroke and 1.72 after TIA. Cardiovascular events were more common in frail patients: 40 % vs. 38 % after ischemic stroke and 18 % vs. 13 % after TIA. **Conclusion:** Frailty is associated with increased long-term mortality and reduced life expectancy after stroke or TIA. These findings may support treatment decisions and advanced care planning.

## Comentário

O artigo em apreço, publicado no *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, baseia-se num estudo levado a cabo nos Países Baixos, em que se avalia o impacto da síndrome de fragilidade do idoso na mortalidade e esperança de vida em doentes vítimas de AVC ou AIT. Para o efeito, usou-se uma base de dados de seguros de saúde que cobre 99% da população, de onde selecionaram todos os cidadãos com mais de 70 anos com registo de AVC ou AIT no ano de 2018. Destes, foram identificados aqueles com fragilidade, recorrendo ao *U-PRIM frailty index*; foi utilizada uma população-controlo (portanto, sem fragilidade identificada) com características demográficas semelhantes. A análise estatística permitiu avaliar as diferenças na sobrevida e na esperança média de vida dos doentes. Relativamente aos resultados, apurou-se que primeiros eventos isquémicos foram menos comuns nos doentes frágeis; por outro lado, a polimedicação e a multimorbilidade eram mais prevalentes na população frágil. Além disso, após 6,4 anos de seguimento, a mortalidade foi mais elevada nos doentes com fragilidade identificada, tanto naqueles com AVC como com AIT. Apenas em doentes acima dos 90 anos não se verificou diferença. Nos doentes frágeis, verificou-se maior ocorrência de novos eventos cardiovasculares, nomeadamente, maior ocorrência de enfarte agudo do miocárdio. Os doentes frágeis com AVC isquémico tiveram uma expectativa de vida de 3,8 anos em comparação com 5,2 anos em indivíduos não frágeis (uma diferença de 1,4 anos ou 27,1%). Nos doentes com AIT, aqueles com fragilidade identificada tiveram uma expectativa de vida de 5,9 anos, enquanto que, no grupo de doentes não frágeis, mais de metade (64%) ainda estava viva aos 6,4 anos, indicando que a expectativa de vida excedeu o período de acompanhamento. Foi possível associar a fragilidade ao aumento da mortalidade. Mesmo com ajustes demográficos, a fragilidade continuou a perfilar-se como um preditor significativo de mortalidade. Os eventos vasculares cerebrais são um marco significativo na trajetória vital de uma pessoa. Neste estudo, estabeleceu-se uma relação robusta entre a síndrome de fragilidade do idoso e o aumento da mortalidade, tanto para o AVC como para o AIT, condicionando a esperança de vida do doente. As guidelines focam-se nas medidas de prevenção secundária, mas não têm em conta as particularidades do idoso frágil, nomeadamente, no que diz respeito à esperança de vida de base. Desta forma, não contemplam a possibilidade de estes tratamentos de prevenção secundária poderem não ter um benefício superior aos riscos ou, até, não terem impacto na esperança de vida para aquele doente identificado como frágil. Com isto, surge o desafio de olhar estes eventos como oportunidades para conhecer os objetivos vitais de cada doente – nomeadamente, do idoso frágil, ajustando as expectativas e incorporando essa informação no seu plano individual e integrado de cuidados.

## **Patient-Centered Adult Cardiovascular Care: A Scientific Statement From the American Heart Association**

Michael J. Goldfarb, MD, MSc, Chair; Martha Abshire Saylor, PhD, RN; Biykem Bozkurt, MD, PhD; Jillianne Code, PhD; Katherine E. Di Palo, PharmD, MBA, MS, FAHA; Angela Durante, PhD, RN; Kristin Flanary, MA; Ruth Masterson Creber, PhD, MSc, RN; Modele O. Ogunniyi, MD, MPH, FAHA; Fatima Rodriguez, MD, MPH, FAHA; Martha Gulati, MD, MS, FAHA, Vice Chair; on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2024;149:e1176–e1188. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001233

### **Abstract**

Patient-centered care is gaining widespread acceptance by the medical and lay communities and is increasingly recognized as a goal of high-quality health care delivery. Patient-centered care is based on ethical principles and aims at establishing a partnership between the health care team and patient, family member, or both in the care planning and decision-making process. Patient-centered care involves providing respectful care by tailoring management decisions to patients' beliefs, preferences, and values. A collaborative care approach can enhance patient engagement, foster shared decision-making that aligns with patient values and goals, promote more personalized and effective cardiovascular care, and potentially improve patient outcomes. The objective of this scientific statement is to inform health care professionals and stakeholders about the role and impact of patient-centered care in adult cardiovascular medicine. This scientific statement describes the background and rationale for patient-centered care in cardiovascular medicine, provides insight into patient oriented medication management and patient-reported outcome measures, highlights opportunities and strategies to overcome challenges in patient-centered care, and outlines knowledge gaps and future directions.

### **Comentário**

O artigo publicado na revista *Circulation* reforça a importância de uma Medicina que coloca a primazia nos cuidados centrados no doente tendo como objetivo o controle de fatores de risco cardiovascular. Relewa a importância de uma comunicação eficaz entre doentes, profissionais de saúde, e família para definir objetivos adequados a cada doente, recorrendo a decisões partilhadas. Dá especial enfoque a que se crie uma relação de confiança, tendo em conta não só

a doença mas "a pessoa" com as suas experiências e contexto psicossocial. Identifica barreiras e propõe uma metodologia para alcançar decisões partilhadas: a partilha de informação, a literacia, a escuta das preferências do doente, a deliberação/discussão, o acordo com a definição dos objetivos e a monitorização / acompanhamento. Para esta monitorização e controlo pode contribuir a tecnologia - "apps", "wearables" ou mesmo a inteligência artificial. Realçam que os cuidados centrados no doente permitem reduzir custos e obter ganhos em saúde.

## **A Digitally-Supported Shared Decision Making Approach for Patients during Cardiac Rehabilitation:a Randomized Controlled Trial**

Kizilkilic ES, Ramakers W, Falter M, Scherrenberg M, Bonneux C, Pieters Z, et al. Eur J Prev Cardiol. 2025;zwaf537. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf537. Online ahead of print.

### **Abstract**

**Background and aims:** The aim of the study is to evaluate the effectiveness of combining center-based cardiac rehabilitation (CR) with shared decision making (SDM) based telerehabilitation (TR) on patients' quality of life, cardiorespiratory fitness, and physical activity level.

**Methods:** A randomized controlled trial (NCT05026957) was conducted with 80 patients with heart disease recruited from Jessa Hospital, Hasselt. Patients were randomized to either a control group receiving standard CR or an intervention group receiving standard CR with additional SDM-based TR via the Shared Heart smartphone application. Primary outcome was quality of life (HeartQoL), while secondary outcomes included cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>peak) and physical activity levels. Data were analyzed using a linear mixed model.

**Results:** The intervention group showed a greater improvement in quality of life (4.15 points, 95% CI: 0.7-7.6;  $p = 0.02$ ), peak oxygen uptake (VO<sub>2</sub>peak) (1.1 ml/kg/min, 95% CI: 0.04-2.1;  $p = 0.04$ ), and number of step count (14 788 more steps/7 days (95% CI: 4,2-25,3;  $p < 0.01$ )) over a 12-week intervention, compared to the control group.

**Conclusions:** This study demonstrated that the addition of SDM-based TR program to center-based CR significantly improved patients' quality of life, cardiorespiratory fitness, physical activity levels compared to center-based CR alone. The Shared Heart study stands out as one of the first to integrate a digitally-supported SDM approach in CR, empowering patients to take an active role in their rehabilitation. Future research should focus on the long-term impact of digital interventions, particularly in reducing adverse cardiovascular events and enhancing patient self-management.

### **Comentário**

Neste artigo, publicado na European Journal of Preventive Cardiology da European Association of Preventive Cardiology, os autores desenvolveram um ensaio clínico controlado aleatorizado, com implementação de metodologia adequada, com o objetivo de avaliar o impacto da abordagem clínica baseada na decisão partilhada ("shared-decision making") suportada por

ferramentas digitais na reabilitação cardíaca convencional, em doentes com patologia cardíaca. Além de reabilitação convencional num centro de Medicina Física e de Reabilitação também realizada pelo grupo de controlo, o grupo de intervenção realizou telereabilitação com utilização de uma aplicação móvel, bem como sessões com médico cardiologista e fisioterapeuta em que se promovia a decisão partilhada no estabelecimento do plano de cuidados e exercícios. Após um período de seguimento de 12 semanas, os autores compararam os grupos relativamente aos vários outcome measures, nomeadamente qualidade de vida pelo HeartQoL (primary outcome), alteração no pico de VO<sub>2</sub> (medido por cardiopulmonary exercise testing), e número total de passos (medido com Fitbit Charge 5). Observou-se que em todos os outcomes houve uma melhoria estatisticamente significativa no grupo de intervenção versus grupo de controlo. Este estudo apresenta algumas limitações, em particular a ausência de dados relativos ao processo específico de decisão partilhada, incluindo medidas de fidelidade, não permitindo estudá-lo de forma independente da utilização da ferramenta digital. No entanto, os resultados revelados por este estudo são representativos da importância da sinergia do elemento humano e eletrónico na construção de decisões que se alinham com os valores das pessoas doentes e que este esforço permite ganhos inequívocos em saúde, nomeadamente na patologia cardiovascular em que a alteração do estilo de vida tem um impacto particularmente significativo. Efetivamente, o envolvimento do doente em todo o processo de decisão terapêutica, através da transmissão adequada de informação clínica pelo médico e outros profissionais de saúde, à identificação dos valores, dúvidas e preocupações do doente concreto, contribui para o abandono do paternalismo médico enquanto estimula a autodeterminação do doente. Este processo de decisão partilhada permite, assim, uma maior personalização dos cuidados prestados e tem demonstrado elevado benefício na adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica, inclusive no processo de reabilitação cardíaca.



José Mariz, ULS Braga

## **Modified Venous Excess Ultrasound: A Dynamic Tool to Predict Mortality in Acute Decompensated Heart Failure**

Saadi MP, Silvano GP, Machado GP, Almeida RF, Scolari FL, Biolo A, Aboumarie HS, Telo GH, Donelli da Silveira A. J Am Soc Echocardiogr. 2025 Aug 22:S0894-7317(25)00469-9. doi: 10.1016/j.echo.2025.08.011. Epub ahead of print. PMID: 40850473.

### **Abstract**

**Background:** Quantifying systemic venous congestion in acute decompensated heart failure (ADHF) is challenging. The Venous Excess Ultrasound (VExUS) score has emerged as a noninvasive tool for assessing venous congestion. Although higher VExUS values are linked to cardiorenal syndrome, its prognostic role in ADHF remains unclear. This study evaluated whether repeated VExUS measurements, obtained at 2 time points, predict in-hospital mortality in ADHF.

**Methods:** In this prospective cohort study, 104 patients with ADHF and left ventricular ejection fraction <50% were admitted to a cardiovascular intensive care unit between October 2022 and January 2024. Modified VExUS was assessed within 24 hours of admission and repeated at 72 hours using a modified protocol (mVExUS).  $\Delta$ VExUS was defined as the 72-hour score minus the baseline score; improvement was defined as  $\Delta$ VExUS  $\geq 1$ . Complementary point-of-care ultrasound (POCUS) parameters and clinical markers of decongestion were also evaluated. Of the total, 97 patients had complete follow-up and were included in the  $\Delta$ VExUS analysis. The primary outcome was in-hospital mortality.

**Results:** Patients with  $\Delta$ VExUS  $\geq 1$  had greater urine output, more pronounced weight loss, and greater reduction in serum creatinine and clinical congestion score (all  $P < .05$ ). In-hospital mortality was significantly lower in patients with mVExUS improvement (11.1% vs 36.4%,  $P = .007$ ).  $\Delta$ VExUS  $\geq 1$  remained independently associated with lower in-hospital mortality after adjustment for clinical and echocardiographic variables (adjusted odds ratio, 0.31; 95% CI, 0.14–0.68;  $P = .004$ ). In multivariable analysis using least absolute shrinkage and selection operator

regression,  $\Delta VExUS$  emerged as an independent predictor of in-hospital mortality (odds ratio, 0.32; 95% CI, 0.13-0.74).

Conclusions: A reduction of  $\geq 1$  point in the mVExUS score over the first 72 hours ( $\Delta VExUS \geq 1$ ) was independently associated with lower in-hospital mortality and was accompanied by favorable clinical and laboratory markers of decongestion. This is the first study to identify  $\Delta VExUS$  as a dynamic prognostic marker in ADHF, reinforcing its value as a practical tool for routine bedside application. These findings support the incorporation of repeated mVExUS assessments into standard practice to enhance risk stratification in patients with ADHF.

### Comentário

Este estudo prospectivo representa um avanço significativo na avaliação da congestão venosa sistémica em doentes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD), tendo em conta que os sinais clínicos de congestão são pouco sensíveis e subjetivos. Assim, veio contribuir para a introdução, com dados objetivos em mundo real, da Ecografia Point-of-Care (POCUS) na avaliação clínica de doentes com ICAD. Este estudo demonstrou, que uma redução dinâmica de pelo menos 1 ponto no score mVExUS nas primeiras 72 horas está independentemente associada a menor mortalidade intra-hospitalar e aos 30 dias. De relevar o carácter prospetivo do estudo que incluiu 104 doentes com ICAD e fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $< 50\%$ , admitidos numa unidade de cuidados intensivos cardiovasculares entre outubro de 2022 e janeiro de 2024. A avaliação mVExUS foi realizada nas primeiras 24 horas e repetida às 72 horas. O Score mVExUS Modificado simplifica o protocolo VExUS original ao focar-se apenas nas veias hepáticas e porta, aspeto relevante para a implementação na prática clínica diária. Os doentes com melhoria do mVExUS ( $\Delta VExUS \geq 1$ ) apresentaram mortalidade intra-hospitalar significativamente inferior (11,1% vs 36,4%,  $P=0,007$ ). Após ajuste multivariável para variáveis clínicas e ecocardiográficas, o  $\Delta VExUS \geq 1$  manteve-se independentemente associado a menor mortalidade (OR ajustado 0,31; IC 95% 0,14-0,68;  $P=0,004$ ). Os doentes com melhoria do mVExUS apresentaram maior débito urinário, perda ponderal mais pronunciada e maior redução na creatinina sérica e no score clínico de congestão (todos  $P<0,05$ ). Um aspeto particularmente interessante é que a evolução da congestão, capturada pelo  $\Delta VExUS$ , emergiu como um preditor mais robusto de outcomes do que o score VExUS basal. Tanto o  $\Delta VExUS$  como o  $\Delta LUS$  (ecografia pulmonar) predisseram independentemente a mortalidade intra-hospitalar, indicando papéis complementares na captura de aspetos distintos da congestão. Para acrescentar robustez neste estudo, foi feita a análise “least absolute shrinkage and selection operator” (LASSO) incluindo

ambos os parâmetros, melhorando a precisão preditiva (AUC=0,91; acurácia=84%). As Implicações Clínicas são i) o mVExUS oferece uma ferramenta objetiva e não invasiva para estratificação de risco dinâmica em doentes com ICAD; ii) a avaliação seriada do mVExUS pode ajudar a orientar a intensidade da terapêutica diurética e identificar precocemente doentes não respondedores; iii) todos os exames foram realizados por médicos internos com apenas 4 horas de formação teórica e prática, demonstrando a viabilidade da implementação do protocolo. As principal limitação do estudo foi a de ter sido realizado num único hospital terciário com UCIC dedicada. Embora todos as avaliações com POCUS tenham sido realizados por operadores treinados com elevada concordância interobservador, a reprodutibilidade em centros com menos experiência em POCUS permanece incerta. Adicionalmente, a população estudada representa um subgrupo de alto risco (FEVE mediana <30%, disfunção biventricular frequente), o que pode ter contribuído para a taxa de mortalidade elevada observada. Estudos multicêntricos maiores são necessários para validar o valor prognóstico da avaliação seriada do mVExUS e explorar o potencial benefício de integrá-lo com outros parâmetros ultrassonográficos para orientar estratégias individualizadas de descongestão na ICAD. A mensagem principal é clara: na insuficiência cardíaca aguda, não basta avaliar quão congestionado o doente está à admissão – é fundamental monitorizar como essa congestão evolui nas primeiras 72 horas.

## Melhores trabalhos Hot Topics 2024

Melhor Poster

**PO 06 - HEMOGRAMA NA PREDIÇÃO DA RECORRÊNCIA VASCULAR PRECOCE APÓS ACIDENTE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT).** Luís Cotrim<sup>1</sup>; Patrícia Canhão<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Hospital de Vila Franca de Xira; <sup>2</sup>Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE / Hospital Pulido Valente

**Introdução:** Após um Acidente Isquémico Transitório (AIT), definido como episódio de disfunção neurológica transitória (< 24 horas) atribuível a causa vascular, existe risco de ocorrência de eventos vasculares, particularmente nos 30 dias seguintes. **Objetivo:** Analisar se os valores do hemograma de doentes com AIT contribuem para identificar doentes com maior risco de ocorrência de um evento vascular (AVC, AIT, enfarte agudo miocárdio ou morte vascular) aos 30 dias. **Métodos:** Estudo de tipo coorte retrospectivo, incluindo doentes de forma consecutiva na Consulta de AIT, referenciados do Serviço de Urgência, entre 2004 e 2011. Efetuou-se uma análise bivariada para avaliar a associação entre os dados do hemograma (hematócrito, hemoglobina, contagem de plaquetas (CP), volume plaquetário médio (VPM), razão VPM/CP, contagem de neutrófilos e linfócitos) e a ocorrência de qualquer evento vascular aos 30 dias. Realizou-se uma análise de regressão logística ajustada para as outras variáveis associadas ao prognóstico. **Resultados:** O estudo incluiu 337 doentes com o diagnóstico de AIT. Verificou-se a ocorrência de 43 eventos vasculares (12,8%, IC 95% 9,7-16,8), a maioria AVC (7,8%, IC 95% 5,4 – 11,2) ou AIT (4,8%, IC 95% 2,9-7,6) até aos 30 dias após AIT. Na análise de regressão logística, observou-se uma relação negativa significativa entre a contagem total de linfócitos e a recorrência de eventos vasculares (Odds ratio (OR) = 0,630, IC 95% 0,405 – 0,981; p=0,041). Embora sem significado estatístico, documentou-se a tendência de uma relação positiva entre o VPM e a recorrência de eventos vasculares (OR=1.332, 95% IC 0.997 - 1.780; p=0.053). **Conclusões:** Este estudo exploratório sugere que marcadores do hemograma, simples de obter na admissão dos doentes com AIT, poderão merecer futura investigação para incorporar escalas ou pontuações de predição de risco precoce em doentes com AIT.

**PO 15 - HIPERTENSÃO E PERFIL CARDIOVASCULAR EM ADULTOS JOVENS.** Tiago Ferreira, Roman Khomynets, Fátima Veloso e Ana Tornada. ULSSM

Doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade no mundo. Estudos recentes mostraram que há uma incidência crescente de DCV em idades mais jovens nas últimas décadas. No entanto, atualmente não existe nenhuma ferramenta para cálculo de risco cardiovascular validada para esta população. O presente estudo, observacional, descritivo e transversal, teve como objetivo caracterizar uma população de adultos jovens que iniciaram seguimento em consulta hospitalar entre 2021 e 2024, quanto ao seu perfil tensional, tendo realizado monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) de 24h, e principais fatores de risco cardiovascular. Foram avaliados 119 doentes consecutivos, com uma média de idade de  $31 \pm 6$  anos, 53% do sexo feminino, sendo a maioria (82%) de raça caucasiana. 13% apresentavam hábitos tabágicos ativos ou progressos, sendo que 34% apresentavam sobrepeso e 31% algum grau de obesidade, segundo o índice de massa corporal. Quanto à hipertensão arterial (HTA), 64% dos doentes encontrava-se a tomar pelo menos 1 classe anti-hipertensora. Dos que não se encontravam a realizar terapêutica, 18,2% apresentavam no MAPA tensão arterial normal-alta, 13,6% apresentavam hipertensão grau I, 2,3% grau II e 2,3% grau III. Relativamente à MAPA, 53,7% dos doentes (medicados e não medicados) apresentavam HTA, 11% apenas durante o período noturno e os restantes durante o período diurno ou nas 24h, e em 29,7% exclusivamente à custa da pressão arterial diastólica. A maioria dos doentes apresentava um padrão dipper (56,3%), 25,2% um padrão não-dipper, e 18,9% extreme-dipper. Relativamente ao perfil lipídico, 57% apresentavam níveis de LDL  $> 100$  mg/dL e 34% entre 70 e 100 mg/dL, sendo que 10% tomava terapêutica anti-dislipidemiante. 4 doentes tinham tido um evento cardiovascular. Este estudo revelou uma prevalência elevada de fatores de risco cardiovascular numa população jovem que frequenta consultas hospitalares especializadas, configurando esta uma oportunidade para abordar de forma holística o doente na quantificação e estimação do risco cardiovascular, e otimizar quer a abordagem não farmacológica, quer a terapêutica farmacológica, de forma a prevenir o desenvolvimento de lesões de órgão-alvo subclínicas, causa de importante morbi-mortalidade. É necessário identificar características de alto risco que prevejam o seu início precoce, e a criação de escalas práticas e acessíveis como o SCORE2, permitindo a estratificação de risco cardiovascular de forma simples e generalizada, contribuindo para a gestão integrada do doente adulto jovem.



**PO 02 - PÓS-ENFARTE NO DÉFICE DE FATOR XI: PONDERAÇÃO ENTRE RISCO E BENEFÍCIO DA DUPLA ANTIAGREGAÇÃO.** Inês Cruz, Beatriz Ribau, Daniela Santos, Adélia Simão e Lêlita Santos.

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Hospitais da Universidade de Coimbra

**Introdução:** O défice de Fator XI (FXI) é um distúrbio da coagulação raro que predispõe à hemorragia e atenua o risco trombótico. Nos indivíduos afetados, a hemorragia é altamente variável, tanto no local como na gravidade e, ao contrário de outros distúrbios, habitualmente não se apresenta espontaneamente nem como hemartrose ou hematomas musculares. A dupla antiagregação após enfarte agudo do miocárdio (EAM) é essencial na prevenção de novos eventos trombóticos, estando habitualmente recomendada durante 12 meses após o evento. Contudo, estes fármacos podem interagir de forma complexa com deficiências congénitas ou adquiridas da coagulação, levando a desafios clínicos importantes. **Descrição do caso:** Mulher, 80 anos, com antecedentes de EAM há 3 meses com doença coronária de 1 vaso e angioplastia da descendente anterior com colocação de 4 stents com fármaco, sob ticagrelor 90mg e aspirina 100mg, apresentava hematoma no cotovelo esquerdo com 6 cm de diâmetro, doloroso à palpação, mas sem limitação dos movimentos, que surgira após esforço físico. Associadamente, evidenciava múltiplas equimoses espontâneas dispersas, em diferentes fases de resolução, que surgiram 1 mês depois do EAM. Da avaliação analítica inicial destaca-se hemoglobina 11.2 mg/dL, plaquetas normais, tempo de protrombina (TP) 11.8 segundos e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (APTT) 42.2 segundos. Adicionalmente, o estudo de coagulação apresentou anticoagulante lúpico negativo; doseamento do Fator VIII 168%, Fator IX 107%, Fator Willebrand Ag 130% e RC 162.8%, e do FXI:C 49.8 %, fazendo o diagnóstico de défice de FXI. Caso discutido com cardiologia e imunohemoterapia, concluindo-se que apesar do risco hemorrágico, a doente deveria manter dupla antiagregação pelo risco muito elevado de novo evento cardiovascular. **Discussão:** O aparecimento de múltiplos hematomas espontâneos após início de dupla antiagregação levantou a suspeita de um distúrbio da coagulação, confirmado pelo défice de FXI. Nestes doentes, a gestão do pós-EAM requer uma abordagem ponderada e individualizada, dada a complexidade do equilíbrio entre o risco de trombose e o risco de hemorragia. Embora a manutenção da dupla antiagregação seja justificada pelo alto risco cardiovascular, é fundamental um acompanhamento minucioso, com avaliação clínica e analítica frequente. Deve ser considerada a passagem a monoterapia antiplaquetar e uso de agentes hemostáticos caso haja hemorragia significativa.