

RV 2018

Risco vascular em 2018

síntese de publicações



SPMI NEPRV
NÚCLEO DE ESTUDOS DE
PREVENÇÃO E RISCO VASCULAR

Índice

Introdução	2
Nutrição: Fernando Santos	3
Dislipidemias: João Porto, José Pereira de Moura	19
Diabetes: Francisco Araújo	41
Hipertensão Arterial: Vitória Cunha	58
Acidente Vascular Cerebral: Mª Teresa Cardoso	78
Cardiopatia Isquémica: Pedro von Hafe, Francisco Araújo	102
Insuficiência Cardíaca: Paulo Bettencourt	124
Fibrilação Auricular: Pedro Marques da Silva	142
Tromboembolismo Venoso: João P. Pereira, Francisco Silva	187
Mix: Francisco Araújo, Pedro von Hafe	206

RV 2018

Introdução

A edição de RV 2018, procura manter o espírito da edição do RV 2016/2017.

Um projeto do Grupo de Estudos de Risco e Prevenção Vascular da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, abrangendo múltiplas áreas do risco vascular de uma forma sistematizada, mas sintética de modo a permitir uma atualização de conhecimentos independente e credível.

Agradecemos a colaboração dos Núcleos de Estudos de Doença Vascular Cerebral, de Insuficiência Cardíaca e de Diabetes, que connosco participaram no projecto.

Um agradecimento também e mais uma vez aos laboratórios Menarini pelo apoio à edição.

Um forte abraço e até ao RV 2019

Coordenação:

Francisco Araújo

Pedro Marques da Silva

RV Nutrição 2018

Fernando Santos

Faculdade de Medicina de Coimbra

Introdução: a doença cardiovascular (DCV) continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial e um mau estilo de vida é um seu fator de risco major, tanto mais que incentiva outros fatores de risco igualmente importantes nesta área da patologia, como é o caso da obesidade, HTA e DM2.

Até um passado recente era habitual vermos os trabalhos na área da Nutrição e DCV serem desenvolvidos, centrados num ou outro alimento, num ou outro nutriente ou componente alimentar e, deste modo, nas estratégias de ação clínica partia-se do efeito funcional conhecido do alimento ou nutrientes em causa e criávamos a expectativa de serem atingidos os objetivos pretendidos. Pela experiência acumulada ao longo dos anos e pela disponibilidade crescente de dados oriundos da investigação científica sentimos necessidade de mudar de atitude. A qualidade dum alimento deve ser analisada tendo em conta todos os seus componentes e não somente um ou outro nutriente e quando se propõem alterações, estas têm de ser enquadradas no plano alimentar praticado pela pessoa a quem propomos essas mudanças, para que as expectativas criadas, relativamente a essas alterações, sejam globais, no plano nutricional. É tão importante reduzir a quantidade excessiva dum alimento como verificar qual o alimento que vai compensar essa redução ou, contrariamente, quando se propõe o aumento ou iniciação de consumo dum dado alimento temos de verificar quais os alimentos que poderão ser sacrificados. Ao actuarmos deste modo, estamos a introduzir um novo conceito, o da “Geometria Nutricional”. Trata-se de um conceito difícil de aplicar, mas que é importante fazê-lo, pois se o fizermos, estamos a praticar uma medicina personalizada e a dar um passo decisivo no sentido de vir a praticar uma “medicina de precisão”.

No mesmo sentido podemos dizer que a previsão do risco deve anteceder a prevenção do risco. Esta perspetiva torna a nossa ação mais eficaz porque nos obriga a desenvolver estratégias personalizadas. Neste contexto não devemos esquecer que cerca de metade dos benefícios da prática dumha alimentação saudável estão para além dos seus efeitos nos fatores de risco clássicos, como a dislipidemia, HTA e DM2. Quando estamos a pensar em estratégias de intervenção na área da Nutrição, estas têm de incorporar, simultaneamente, três pensamentos: “o que constitui um plano alimentar nutricionalmente equilibrado”; “quais as consequências da prática dumha alimentação que não atinge o equilíbrio nutricional”; “quais as circunstâncias individuais que conduzem aos desvios de estilo da vida de cada um”. Só assim estamos em condições de, partindo das recomendações estabelecidas, chegar a uma intervenção individual no contexto da prática clínica do dia a dia.

Grande parte destes aspectos estão bem evidenciados no 1º artigo selecionado “Nutrition and Cardiovascular Disease—an Update” e a sua leitura desperta em nós reflexões que nos fazem voltar a discutir consensos conseguidos no passado, nomeadamente no que diz respeito ao colesterol, às gorduras saturadas e ao sal alimentares.

Nutrition and Cardiovascular Disease-an Update

Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS

Curr Atheroscler Rep. 2018 Jan 30;20(2):8

Abstract: this review summarizes recent developments in nutrition and cardiovascular disease (CVD) prevention. Recent Findings: contemporary dietary guidance recommends healthy dietary patterns with emphasis on food-based recommendations because the totality of the diet (i.e., the combinations and quantities of foods and nutrients consumed) is an important determinant of health. In many guidelines, recommendations are still made for saturated fat, added sugar, sodium, and dietary cholesterol because these are over-consumed by many people and are related to chronic disease development. Epidemiological research illustrates the importance of considering the total diet and the interrelatedness of nutrients in a dietary pattern. Traditionally, epidemiological research focused on individual nutrients in isolation, which can result in erroneous conclusions. An example of this, which has led to substantial controversy, is the evidence from studies evaluating the association between saturated fat and CVD without considering the replacement nutrient. Another controversial topic is the relationship between dietary cholesterol and CVD, which is confounded by saturated fat intake. Finally, the totality of evidence shows that high sodium intake is associated with greater CVD risk; however, some epidemiological research has suggested that a low-sodium intake is detrimental, which has caused some controversy. Overall, this reductionist approach has led to a debate about recommendations for saturated fat, cholesterol, and sodium. However, if approaches that accounted for the interrelatedness of nutrients had been taken, it is likely that there would be less controversy about these nutrients. To encourage dietary pattern-based approaches and consideration of total intake, dietary guidelines should emphasize food-based recommendations that meet nutrient targets. Thus, nutrient targets should underpin food-based dietary guidelines, and recommended dietary patterns should comply with nutrient-based targets.

Dietary Patterns in Secondary Prevention of Heart Failure: a Systematic Review

dos Reis PG, Sanches MAK, Ronchi SS, Corrêa SG.

Nutrients. 2018 Jun 26;10(7). pii: E828.

Background: Diet is an important factor in secondary prevention of heart failure (HF) but there is still no consensus as to which dietary model should be adopted by this population. This systematic review aims to clarify the relationship between dietary patterns and secondary prevention in HF.

Methods: We searched the Medline, Embase and Cochrane databases for studies with different dietary patterns and outcomes of secondary prevention in HF. No limitation was used in the search.

Results: 1119 articles were identified, 12 met the inclusion criteria. Studies with Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), Mediterranean, Hyperproteic and Low-carb diets were found. The DASH pattern showed improvement in cardiac function, functional capacity, blood pressure, oxidative stress and mortality. The Mediterranean diet had a correlation with inflammation, quality of life and cardiac function but just on cross-sectional studies. Regarding the Hyperproteic and Low-carb diets only one study was found with each pattern and both were able to improve functional capacity in patients with HF.

Conclusions: DASH pattern may have benefits in the secondary prevention of HF. The Mediterranean diet demonstrated positive correlation with factors of secondary prevention of HF but need more RCTs and cohort studies to confirm these effects. In addition, the Hyperproteic and Low-carb diets, despite the lack of studies, also demonstrated positive effects on the functional capacity in patients with HF.

Comentário: a insuficiência cardíaca é a principal causa de morbidade e mortalidade cardiovascular no mundo ocidental. Apesar dos esforços crescentes para abordar a insuficiência cardíaca com estratégias de maior eficácia, nas vertentes preventiva e terapêutica, que incluem novos fármacos e aplicação de dispositivos, a verdade é que esta entidade nosológica continua com alta prevalência e com mortalidade aos 5 anos a rondar os 50 % o que traduz um comportamento evolutivo pior que o de algumas doenças neoplásicas.

Os doentes com IC apresentam desvios do estado nutricional, em particular a sub-nutrição, que resultam de mecanismos que estão associados à fisiopatologia desta doença e que podem chegar, nos casos mais evoluídos, à caquexia cardíaca que decresce significativamente a qualidade de vida e a sobrevida destes doentes. Faz todo o sentido pensar na importância de incluir na estratégia de abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca, um plano alimentar adequado e a prática de exercício físico regular, pedras basilares do plano de reabilitação cardíaca que é necessário implementar no momento do diagnóstico. Os dados disponíveis acerca da eficácia do regime alimentar praticado sobre a evolução desta entidade clínica, são ainda limitados, tendo em conta os estudos randomizados efetuados até agora, mas são suficientes para podermos estabelecer as características do padrão alimentar que deve ser seguido por estes doentes.

É neste enquadramento que podemos sublinhar o interesse na leitura deste artigo que, para além de nos alertar para esta problemática, dá-nos informações importantes para suportar a nossa decisão quanto ao regime alimentar que deve ser praticado por doentes com insuficiência cardíaca.

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

Manson JE, Cook NR, Lee IM, for the VITAL Research Group.

N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):33-44. Epub 2018 Nov 10.

BACKGROUND It is unclear whether supplementation with vitamin D reduces the risk of cancer or cardiovascular disease, and data from randomized trials are limited.

METHODS We conducted a nationwide, randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D₃ (cholecalciferol) at a dose of 2000 IU per day and marine n-3 (also called omega-3) fatty acids at a dose of 1 g per day for the prevention of cancer and cardiovascular disease among men 50 years of age or older and women 55 years of age or older in the United States. Primary end points were invasive cancer of any type and major cardiovascular events (a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes). Secondary end points included site-specific cancers, death from cancer, and additional cardiovascular events. This article reports the results of the comparison of vitamin D with placebo.

RESULTS A total of 25,871 participants, including 5106 black participants, underwent randomization. Supplementation with vitamin D was not associated with a lower risk of either of the primary end points. During a median follow-up of 5.3 years, cancer was diagnosed in 1617 participants (793 in the vitamin D group and 824 in the placebo group; hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.88 to 1.06; $P = 0.47$). A major cardiovascular event occurred in 805 participants (396 in the vitamin D group and 409 in the placebo group; hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.85 to 1.12; $P = 0.69$).

In the analyses of secondary end points, the hazard ratios were as follows: for death from cancer (341 deaths), 0.83 (95% CI, 0.67 to 1.02); for breast cancer, 1.02 (95% CI, 0.79 to 1.31); for prostate cancer, 0.88 (95% CI, 0.72 to 1.07); for colorectal cancer, 1.09 (95% CI, 0.73 to 1.62); for the expanded composite end point of major

cardiovascular events plus coronary revascularization, 0.96 (95% CI, 0.86 to 1.08); for myocardial infarction, 0.96 (95% CI, 0.78 to 1.19); for stroke, 0.95 (95% CI, 0.76 to 1.20); and for death from cardiovascular causes, 1.11 (95% CI, 0.88 to 1.40). In the analysis of death from any cause (978 deaths), the hazard ratio was 0.99 (95% CI, 0.87 to 1.12). No excess risks of hypercalcemia or other adverse events were identified.

CONCLUSIONS Supplementation with vitamin D did not result in a lower incidence of invasive cancer or cardiovascular events than placebo. (Funded by the National Institutes of Health and others; VITAL ClinicalTrials.gov number, NCT01169259.)

Comentário: verifica-se uma tendência crescente para incluir na rotina da prática clínica diária a determinação dos níveis séricos de vitamina D o que tem feito aumentar consequentemente as prescrições de suplementos dessa vitamina D. Os dados disponíveis são insuficientes para dar suporte a esse tipo de atitude, mas isso não invalida a necessidade de identificar os indivíduos em risco através dos dados da história clínica, particularmente os seus antecedentes, a idade, estilo de vida e a existência de sintomas indicadores de défice de vitamina D e nestes indivíduos pedir esse doseamento com posterior decisão sobre a prescrição de suplementos.

Esta onda de interesse que se desenvolveu em torno desta temática faz sentido tendo em conta o conhecimento que temos da existência de receptores de vitamina D em vários tecidos o que fez levantar a hipótese de efeitos benéficos que a manutenção de níveis séricos adequados dessa vitamina se possa fazer a outros níveis para além do ósseo, porque aqui os resultados estão consolidados. É neste contexto que podemos enquadrar a necessidade de procurar evidência desses eventuais benefícios da suplementação em vitamina D em diferentes áreas da patologia e o estudo VITAL é um exemplo disso.

O estudo VITAL ao mostrar que o suplemento de altas doses de vitamina D não resulta numa incidência mais baixa de eventos cardiovasculares quando comparado com placebo contraria as informações contidas nos estudos ecológicos que mostraram que nas regiões com maior exposição solar as taxas de mortalidade

cardiovascular eram menores que nas regiões onde a exposição era baixa e nos estudos observacionais onde foram mostrados que níveis séricos baixos de vitamina D se associavam a risco aumentado para doenças cardiovasculares.

Os resultados destes estudos ecológicos e observacionais pareceram-nos plausíveis tanto mais que já era do nosso conhecimento, nessa altura, a existência de receitores de vitamina D em vários tecidos. Ora acontece que esta contradição existente entre as conclusões do estudo VITAL por um lado e as conclusões dos estudos ecológicos e observacionais por outro, podem ser aparentes se considerarmos que os níveis séricos baixos de vitamina D encontrados nos grupos de maior incidência de doenças cardiovasculares não é um fator de risco mas sim um marcador de risco. De facto, a baixa exposição solar e consequente baixo nível sérico de vitamina D está geralmente associado a níveis baixos de atividade física e níveis aumentados de tecido adiposo ectópico que, estes sim, são fatores de risco incontestáveis para doenças cardiovasculares.

Esta é mais uma situação onde a eficácia da estratégia de prevenção passa pela adoção de estilos de vida saudáveis e não pelo recurso a suplementos.

Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators

Lancet. 2018 Nov 24;392(10161):2288-2297

Summary: background Dietary guidelines recommend minimising consumption of whole-fat dairy products, as they are a source of saturated fats and presumed to adversely affect blood lipids and increase cardiovascular disease and mortality. Evidence for this contention is sparse and few data for the effects of dairy consumption on health are available from low-income and middle-income countries. Therefore, we aimed to assess the associations between total dairy and specific types of dairy products with mortality and major cardiovascular disease.

Methods: the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study is a large multinational cohort study of individuals aged 35–70 years enrolled from 21 countries in five continents. Dietary intakes of dairy products for 136 384 individuals were recorded using country-specific validated food frequency questionnaires. Dairy products comprised milk, yoghurt, and cheese. We further grouped these foods into whole-fat and low-fat dairy. The primary outcome was the composite of mortality or major cardiovascular events (defined as death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, stroke, or heart failure). Hazard ratios (HRs) were calculated using multivariable Cox frailty models with random intercepts to account for clustering of participants by centre.

Findings: between Jan 1, 2003, and July 14, 2018, we recorded 10 567 composite events (deaths [n=6796] or major cardiovascular events [n=5855]) during the 9·1 years of follow-up. Higher intake of total dairy (>2 servings per day compared with no intake) was associated with a lower risk of the composite outcome (HR 0·84, 95% CI 0·75–0·94; ptrend=0·0004), total mortality (0·83, 0·72–0·96; ptrend=0·0052), non-cardiovascular mortality (0·86, 0·72–1·02; ptrend=0·046), cardiovascular mortality (0·77, 0·58–1·01; ptrend=0·029), major cardiovascular disease (0·78,

0·67–0·90; $p_{trend}=0\cdot0001$), and stroke (0·66, 0·53–0·82; $p_{trend}=0\cdot0003$). No significant association with myocardial infarction was observed (HR 0·89, 95% CI 0·71–1·11; $p_{trend}=0\cdot163$). Higher intake (>1 serving vs no intake) of milk (HR 0·90, 95% CI 0·82–0·99; $p_{trend}=0\cdot0529$) and yogurt (0·86, 0·75–0·99; $p_{trend}=0\cdot0051$) was associated with lower risk of the composite outcome, whereas cheese intake was not significantly associated with the composite outcome (0·88, 0·76–1·02; $p_{trend}=0\cdot1399$). Butter intake was low and was not significantly associated with clinical outcomes (HR 1·09, 95% CI 0·90–1·33; $p_{trend}=0\cdot4113$).

Interpretation: dairy consumption was associated with lower risk of mortality and major cardiovascular disease events in a diverse multinational cohort.

Comentários: uma associação inversa entre consumo de laticínios e DCV tem vindo a ser referida em vários estudos epidemiológicos, mas, apesar disso, a imprensa, sobretudo a generalista, continua a prejudicar a reputação deste alimento sublinhando o efeito nefasto da gordura saturada que ele contém. Começa a aparecer alguma evidência científica de que a gordura saturada presente no leite possa não ser tão prejudicial para a saúde cardiovascular, mas, enquanto esperamos por mais dados a este respeito, podemos evitar a ingestão desse nutriente através do consumo de laticínios magros. Para além disto, há a sublinhar a presença de muitos nutrientes no leite que estão referenciados como importantes na gestão de diversos fatores de risco para as DCV, como é o caso do cálcio, vitamina D, potássio, magnésio, fósforo, proteínas e ácidos gordos.

Reforçamos a importância de se analisar os alimentos através de todos os nutrientes de que são portadores e, através do conhecimento que temos sobre os mecanismos que cada um desses nutrientes desencadeia, fazermos a antevisão dos efeitos da sua ingestão regular na prevenção das doenças que queremos evitar ou reduzir. Esta realidade é abordada neste estudo multinacional e prospetivo que incluiu 136.384 participantes de 21 países de 5 continentes, publicado no Lancet em novembro de 2018, onde foi verificada uma associação inversa entre o consumo total de laticínios e a mortalidade e eventos de doença cardiovascular.

Ceramide Remodelling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality

Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, et al

J Am Heart Assoc. 2018 May 3;7(10).

Background: recent studies suggest that circulating concentrations of specific ceramide species may be associated with coronary risk and mortality. We sought to determine the relations between the most abundant plasma ceramide species of differing acyl chain lengths and the risk of coronary heart disease (CHD) and mortality in community-based samples.

Methods and Results: we developed a liquid chromatography/mass spectrometry assay to quantify plasma C24:0, C22:0, and C16:0 ceramides and ratios of these very-long-chain/long-chain ceramides in 2642 FHS (Framingham Heart Study) participants and in 3134 SHIP (Study of Health in Pomerania) participants. Over a mean follow-up of 6 years in FHS, there were 88 CHD and 90 heart failure (HF) events and 239 deaths. Over a median follow-up time in SHIP of 5.75 years for CHD and HF and 8.24 years for mortality, there were 209 CHD and 146 HF events and 377 deaths. In meta-analysis of the 2 cohorts and adjusting for standard CHD risk factors, C24:0/C16:0 ceramide ratios were inversely associated with incident CHD (hazard ratio per average SD increment, 0.79; 95% confidence interval, 0.71–0.89; $P<0.0001$) and inversely associated with incident HF (hazard ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.61–1.00; $P=0.046$). Moreover, the C24:0/C16:0 and C22:0/C16:0 ceramide ratios were inversely associated with all-cause mortality (C24:0/C16:0: hazard ratio, 0.60; 95% confidence interval, 0.56–0.65; $P<0.0001$; C22:0/C16:0: hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval, 0.60–0.70; $P<0.0001$).

Conclusions: the ratio of C24:0/C16:0 ceramides in blood may be a valuable new biomarker of CHD risk, HF risk, and all-cause mortality in the community.

Ceramides as Novel Disease Biomarkers

Kurz J, Parnham MJ, Geisslinger G, Schiffmann S.

Trends Mol Med. 2019 Jan;25(1):20-3

Ceramides are sphingolipids and integral components of the eukaryotic cell membrane. Apart from providing structural integrity, ceramides have also been shown to act as second messengers in cell signalling processes. In recent publications, ceramide modulation has been reported in pathological conditions such as cancer, diabetes, Alzheimer's disease (AD), coronary artery disease (CAD), multiple sclerosis (MS), as well as depression. Ceramides or ceramide panel combinations have been proposed as specific disease biomarkers that could be detected in diseased tissue, synovial fluid, cerebrospinal fluid (CSF), and blood. This article reviews ceramide modulation in a selection of different diseases and the potential use of ceramides as biomarkers in diagnostics, determination of disease stage and personalized medicine

Comentário: quando constatamos que cerca de metade dos benefícios da prática de uma alimentação saudável estão para além dos seus efeitos nos fatores de risco clássicos para as doenças cardiovasculares, como a dislipidemia, HTA e DM2, é natural que se procurem novos fatores ou marcadores de risco, para que uma vez identificados e conhecidos os mecanismos do seu envolvimento no processo aterosclerótico, este possa ser contrariado levando assim ao aumento da eficácia de prevenção da doença.

É neste contexto que podemos enquadrar o interesse crescente que tem sido dado, nos últimos anos, às ceramidas que Summers, num seu artigo publicado em 2017, apelidou de “novo colesterol”. As ceramidas pertencem a uma classe de lípidos, as esfingosinas, cujo catabolismo está associado ao do colesterol, embora o mecanismo exato desta interação não seja conhecido, sabemos que têm sido encontrados agregados de lipoproteínas ricas em ceramidas nas placas de ateroma,

do mesmo modo que acontece em relação ao colesterol. Estudos recentes revelaram que os níveis de ceramidas circulantes se relacionam com eventos cardiovasculares, como o EAM e o AVC. Grandes estudos populacionais demonstraram que as ceramidas estão associadas a eventos cardiovasculares maior em indivíduos aparentemente saudáveis e estudos adicionais mostraram associações entre as ceramidas plasmáticas e a insulinorresistência, pelo que foi sem surpresa que soubemos que a Clínica Mayo introduziu recentemente um teste diagnóstico que quantifica ceramidas plasmáticas no sentido de identificar doentes em risco para eventos cardíacos adversos major.

Enquanto aguardamos mais investigação a este respeito, nomeadamente, estudos epidemiológicos e o desenvolvimento de técnicas de quantificação das ceramidas compatíveis com a sua aplicação na prática clínica, devemos reforçar as recomendações sobre a importância de ter um estilo de vida adequado, sublinhando o papel nefasto do consumo de gorduras saturadas e gorduras-trans e a falta de exercício físico nos níveis de ceramidas plasmáticas. Neste ponto de vista podemos considerar as ceramidas como uma ligação entre certos excessos alimentares e as doenças cardiovasculares. Os grandes fornecedores de gorduras trans são os alimentos processados pela indústria alimentar e daí a importância de alertarmos as pessoas para ganharem o hábito de ler e interpretar o rótulo das embalagens, antes de decidir a sua aquisição.

Finalmente, é pertinente referir um trabalho, publicado na Circulation em 2017, onde é documentado a associação positiva entre os níveis plasmáticos de ceramidas e a incidência de doenças cardiovasculares e também conclui que a Dieta Mediterrânea é um padrão alimentar que pode mitigar os efeitos deletérios de níveis plasmáticos elevados de ceramidas nas DCV.

Can resveratrol supplement change inflammatory mediators? A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials

Haghishatdoost F, Hariri M.

Eur J Clin Nutr. 2018 Jul 16. doi: 10.1038/s41430-018-0253-4.

Background Resveratrol as a polyphenolic compound might be able to reduce inflammatory mediators. Change in inflammatory state is identified by the measurement of inflammatory mediators such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and C-reactive protein (CRP). The objective of this study is to conduct a systematic review and metaanalysis on randomized controlled trials that assessed the effect of resveratrol on concentration of serum inflammatory mediators.

Method Systematic search was performed up to October 2017 using ISI web of science, PubMed, Scopus, EMBASE, and Google scholar. Weighted mean difference was estimated either by subtracting baseline values from post-intervention value or as the post-intervention values. Fixed effect model was applied to analyze data where heterogeneity was <25%; otherwise, random effects models were applied. The protocol was registered with PROSPERO (No. CRD42018085098).

Results The meta-analysis and systematic review considered 15 trials, involving 658 adults aged 18–75 years. Resveratrol significantly reduced serum CRP levels ($WMD=-0.54$; 95% CI: $-0.78, -0.30$; $I^2 =77.7\%$; $P<0.0001$), but it had no significant effect on serum IL-6 ($WMD=-0.06$; 95% CI: $-0.27, 0.14$; $I^2=62.0\%$; $P=0.005$) and TNF- α levels ($WMD=-0.20$; 95% CI: $-0.55, 0.16$; $I^2 =87.2\%$; $P<0.0001$). Resveratrol intake reduced TNF- α in young subjects ($WMD=-0.34$; 95% CI: $-0.57, -0.12$; $I^2 =60.5\%$; $P=0.038$) and obese individuals ($WMD=-1.52$; 95% CI: $-2.87, -0.16$; $I^2=74.1\%$; $P=0.004$).

Conclusion The analysis indicated possible decreasing effect of resveratrol on CRP, but it might not be able to change IL-6 and TNF- α concentrations. More studies, separately on males and females with obesity, and varied age, are necessary.

Cardiovascular effects of flavonoids

Sanchez M, Romero M, Gómez-Guzman M, Tamargo J, Pérez-Vizcaino F, Duarte J

Curr Med Chem. 2018 Dec 19.

Abstract: Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of death worldwide, especially in Western society. Flavonoids are a large group of polyphenolic compounds widely distributed in plants, present in considerable amount in fruit and vegetable. Several epidemiological studies found an inverse association between flavonoids intake and mortality by CVD. The antioxidant effect of flavonoids was considered the main mechanism of action of flavonoids and other polyphenols.

In recent years, the role of modulation of signaling pathways by direct interaction of flavonoids with multiple protein targets, namely kinases, has been increasingly recognized and involved in their cardiovascular protective effect. There are strong evidences, in *in vitro* and animal experimental models, that some flavonoids induce vasodilator effects, improve endothelial dysfunction and insulin resistance, exert platelet antiaggregant and atheroprotective effects, and reduce blood pressure. Despite interacting with multiple targets, flavonoids are surprisingly safe. This article reviews the recent evidences about cardiovascular effects that support a beneficial role of flavonoids on CVD and the potential molecular targets involved.

Comentário: as DCV continuam na liderança das causas de morte da nossa população e têm na aterosclerose a sua principal causa. Esta tem na sua evolução o envolvimento de diversos fatores de risco, a maioria dos quais são sensíveis à alimentação e exercício físico, pelo que as estratégias nutricionais são cruciais na promoção da saúde e na prevenção das doenças crónicas como é a aterosclerose. Esta realidade tem sido comprovada ao longo das últimas décadas através de estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais e, nestes últimos anos, tem surgido grandes proporções de dados de investigação com enfoque em alimentos específicos, nutrientes e compostos bioativos que incluem factos epidemiológicos, possíveis mecanismos de ação que, por sua vez, sustentam recomendações com vista à redução da prevalência das DCV.

É o caso dos compostos fenólicos, cujo interesse na prevenção das doenças crónicas relacionadas com a aterosclerose é indiscutível, através de mecanismos identificados que conduzem a efeitos anti-oxidantes, anti-inflamatórios, antiagregantes plaquetares, anti-hipertensivos, entre outros. Uma das consequências deste progresso foi o aparecimento no mercado de inúmeros suplementos destinados a combater o stress oxidativo e suas consequências e a adesão do consumidor tem sido enorme, desregrado, sem critério de decisão, em grande parte devido às campanhas de marketing, pouco claras e por vezes envolvendo instituições de índole científica. Não podemos esquecer que a relação dose/resposta entre os suplementos e as doenças crónicas é mal conhecida e os estudos de intervenção usam, geralmente doses farmacológicas e não doses fisiológicas e os resultados têm mostrado que as intervenções em populações que apresentam défice nutricional produzem benefícios claros, enquanto que nas populações bem nutritas os resultados não mostram esses benefícios e, por vezes, resultam prejuízos claros.

É necessário sublinhar que quando queremos controlar o stress oxidativo através da ingestão de alimentos estamos a proporcionar maior variedade de polifenóis, para além de permitir o sinergismo entre nutrientes presentes nesses mesmos alimentos, como é o caso das fibras que ao influenciarem a microbiota vão permitir maior eficácia metabólica dos polifenóis aumentando a biodisponibilidade destes que é geralmente baixa. Com o recurso aos suplementos não se conseguem estes benefícios e se esse recurso for feito sem critério adequado há o risco de excesso de ingestão de antioxidantes que poderão causar perturbações no metabolismo do ferro, das hormonas tiroideias, para além das interações com os fármacos que estão a ser utilizados em simultâneo. Os profissionais de saúde devem desenvolver esforços no sentido de inverter esta situação de excesso de recurso aos suplementos antioxidantes, fazendo da alimentação equilibrada e prática regular de exercício físico o pilar principal da estratégia de prevenção das DCV, reservando o uso de suplementos para as situações em que se verifique risco aumentado de défice nutricional associado a desvios alimentares e sedentarismo continuado e essa suplementação só deverá ser mantida enquanto durarem esses défices.

RV Dislipidemias 2018

João Porto – Consulta de ATS do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da UC

José Pereira de Moura – Consulta de ATS do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da UC

Introdução: este ano continuamos na edição do YB Risco Vascular de 2018 a partilhar alguns dos artigos publicados em revistas de reconhecida credibilidade científica tais como a Curr Opin Lipidol, o European Heart Journal, a Atherosclerosis, o NEJM, a JAMA e o BMJ. Apesar da boa evolução na mortalidade de causa vascular nestes últimos anos em Portugal, fruto de diversas políticas de saúde e do aparecimento e disponibilidade de armas terapêuticas cada vez mais potentes e eficazes no combate dos principais fatores de risco vascular, a morbimortalidade vascular continua a ser um flagelo de saúde pública em número de mortes e de redução de anos de vida saudável no nosso país, como aliás em todos os países ditos desenvolvidos. Assim parece-nos da maior importância esta revisão do estado da arte sobre as dislipidemias, a sua fisiopatologia e as diferentes abordagens terapêuticas.

Nas próximas páginas chamamos a atenção para:

A capacidade dos inibidores da PCSK9 em reduzir os níveis da Lp(a) e os seus possíveis mecanismos de ação, bem como a confirmação da sua eficácia não só na redução de eventos coronários e cerebrovasculares mas também a nível da doença arterial periférica. O Odyssey veio demonstrar a eficácia do alirocumab na redução de eventos vasculares isquémicos em indivíduos com doença coronária.

O papel da Lp(a) no desenvolvimento de doença aterosclerótica nos indivíduos mais jovens e o papel da flora microbiana intestinal no controlo dos níveis séricos de diversas lipoproteínas, particularmente das VLDL e HDL, serão focados também.

Aborda-se ainda novas formas de cálculo do C-LDL, reforçando-se a necessidade de tratar mesmo indivíduos de baixo risco, para os quais há hoje em dia técnicas de diagnóstico mais fidedignas, além de novos alvos terapêuticos no controlo da dislipidemia, como o Cholesteryl ester transfer protein inhibition, a ANGPTL3 e a apoC3, através da utilização de anticorpos e de terapêutica com oligonucleotidos antisense.

Finalmente, revê-se o papel dos ácidos gordos n-3 na prevenção primária e secundária, chamando particular atenção para o REDUCE-IT em que o ácido eicosapentanoico conseguiu reduzir os eventos vasculares em indivíduos com doença vascular ou com elevado risco e a relação entre a doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD) e a aterosclerose e o envolvimento das células estreladas hepáticas, dos macrófagos e das células sinusoidais endoteliais hepáticas (LSEC) no desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Key aspects of PCSK9 inhibition beyond LDL lowering

Ramin-Mangata S, Blanchard V, Lambert G

Current Opinion in Lipidology: 2018; 29 (6): 453–458

Purpose of review: our primary objective is to review the most recent findings on the biology of PCSK9 and on two key aspects of PCSK9 inhibition beyond LDL control of great clinical relevance: the regulation of lipoprotein (a) circulating levels by PCSK9 inhibitors and the putative diabetogenic effects of these novel therapies.

Recent findings The reality of two distinct extracellular and intracellular pathways by which PCSK9 decreases the abundance of the LDLR at the surface of many cell

types, most importantly hepatocytes, has recently been established. In contrast, the exact mechanisms by which PCSK9 inhibitors lower the circulating levels of lipoprotein (a) remain a point of major dispute. Despite strong indications from genetic studies that PCSK9 inhibition should increase diabetes risk, no such effect has been observed in clinical trials, and in-vitro and in-vivo studies do not clarify this issue.

Summary: the trafficking pathways by which PCSK9 enhance LDLR degradation via the endolysosomal extracellular route or via the Golgi–lysosomal intracellular route remain to be fully elucidated. The mechanisms by which PCSK9 inhibitors reduce lipoprotein (a) also merit additional research efforts. The role of PCSK9 on glucose metabolism should likewise be studied in depth.

Comentários: a PCSK-9 liga-se ao recetor LDL conduzindo à sua degradação lisosómica. É impedindo esta ligação que os inibidores desta proteína induzem um aumento da expressão dos recetores LDL a nível da superfície celular e uma redução significativa dos níveis séricos das LDL. Ao contrário das Estatinas os inibidores da PCSK-9 induzem reduções significativas dos níveis séricos da Lp(a). Neste artigo discute-se qual o mecanismo pelo qual estes fármacos conseguem a redução dos níveis da Lp(a), nomeadamente se a sua ação será através de um aumento do seu catabolismo ou de uma redução da sua produção. Discute-se também se será através dos recetores LDL ou de outros recetores que os inibidores da PCSK-9 exerçerão a sua ação. Uma outra problemática abordada neste artigo é o da potencial associação destes fármacos com o aparecimento da diabetes. Ao aumentar a expressão dos recetores LDL na superfície celular, tal como as Estatinas, os autores interrogam-se sobre se os inibidores da PCSK-9 induzirão um maior risco de diabetes. Variantes genéticas a nível da HMGCR e da PCSK-9 associadas a reduções dos níveis do CLDL induziram um maior risco de desenvolvimento da diabetes. Diversas hipóteses fisiopatológicas são avançadas para explicar uma possível relação entre a inibição da PCSK-9 e o metabolismo glucídico, mas em ensaios clínicos a inibição farmacológica desta proteína não aumentou o risco de diabetes.

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators

November 29, 2018 N Engl J Med 2018; 379:2097-2107

BACKGROUND Patients who have had an acute coronary syndrome are at high risk for recurrent ischemic cardiovascular events. We sought to determine whether alirocumab, a human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 (PCSK9), would improve cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome in patients receiving high-intensity statin therapy.

METHODS We conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 18,924 patients who had an acute coronary syndrome 1 to 12 months earlier, had a low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level of at least 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter), a non–high-density lipoprotein cholesterol level of at least 100 mg per deciliter (2.6 mmol per liter), or an apolipoprotein B level of at least 80 mg per deciliter, and were receiving statin therapy at a high-intensity dose or at the maximum tolerated dose. Patients were randomly assigned to receive alirocumab subcutaneously at a dose of 75 mg (9462 patients) or matching placebo (9462 patients) every 2 weeks. The dose of alirocumab was adjusted under blinded conditions to target an LDL cholesterol level of 25 to 50 mg per deciliter (0.6 to 1.3 mmol per liter). The primary end point was a composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization.

RESULTS The median duration of follow-up was 2.8 years. A composite primary end-point event occurred in 903 patients (9.5%) in the alirocumab group and in 1052 patients (11.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.93; $P<0.001$). A total of 334 patients (3.5%) in the alirocumab group and 392 patients (4.1%) in the placebo group died (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.73 to 0.98). The absolute benefit of alirocumab with respect to the composite primary

end point was greater among patients who had a baseline LDL cholesterol level of 100 mg or more per deciliter than among patients who had a lower baseline level. The incidence of adverse events was similar in the two groups, with the exception of local injection-site reactions (3.8% in the alirocumab group vs. 2.1% in the placebo group).

CONCLUSIONS Among patients who had a previous acute coronary syndrome and who were receiving high-intensity statin therapy, the risk of recurrent ischemic cardiovascular events was lower among those who received alirocumab than among those who received placebo. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; ODYSSEY OUTCOMES ClinicalTrials.gov number, NCT01663402.)

Comentários: sucedendo no tempo ao Fourier, o Odyssey veio demonstrar que em indivíduos com doença coronária e medicados de uma forma intensiva com estatinas, a associação do alirocumab reduziu significativamente o endpoint primário. Os critérios lipídicos de inclusão foram sobreponíveis aos do Fourier, C-LDL > 70 mg/dL mas no presente estudo todos os doentes tinham tido eventos coronários enquanto que o Fourier incluiu indivíduos com doença coronária, cerebral isquémica e arterial periférica. O alirocumab foi bem tolerado, não havendo diferenças na incidência de queixas musculares, neurocognitivas ou cerebrais hemorrágicas relativamente ao placebo. Com este estudo ao serem atingidos níveis de CLDL inferiores a 30 mg/dl ficou mais uma vez demonstrada a premissa “the less the better”.

Low-Density Lipoprotein Cholesterol lowering with Evolocumab and outcomes in patients with Peripheral Artery Disease: insights from the FOURIER Trial

Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al

Circulation 2018; 137 (4): 338-350

BACKGROUND: The PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor evolocumab reduced low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). We investigated the efficacy and safety of evolocumab in patients with peripheral artery disease (PAD) as well as the effect on major adverse limb events.

METHODS: FOURIER was a randomized trial of evolocumab versus placebo in 27564 patients with atherosclerotic disease on statin therapy followed for a median of 2.2 years. Patients were identified as having PAD at baseline if they had intermittent claudication and an ankle brachial index of <0.85 or if they had a prior peripheral vascular procedure. The primary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospital admission for unstable angina, or coronary revascularization. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. An additional outcome of interest was major adverse limb events defined as acute limb ischemia, major amputation, or urgent peripheral revascularization for ischemia.

RESULTS: Three thousand six hundred forty-two patients (13.2%) had PAD (1505 with no prior myocardial infarction or stroke). Evolocumab significantly reduced the primary end point consistently in patients with PAD (hazard ratio [HR] 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66–0.94; $P=0.0098$) and without PAD (HR 0.86; 95% CI, 0.80–0.93; $P=0.0003$; P interaction=0.40). For the key secondary end point, the HRs were 0.73 (0.59–0.91; $P=0.0040$) for those with PAD and 0.81 (0.73–0.90; $P<0.0001$) for those without PAD (P interaction=0.41). Because of their higher risk, patients

with PAD had larger absolute risk reductions for the primary end point (3.5% with PAD, 1.6% without PAD) and the key secondary end point (3.5% with PAD, 1.4% without PAD). Evolocumab reduced the risk of major adverse limb events in all patients (HR, 0.58; 95% CI, 0.38–0.88; P=0.0093) with consistent effects in those with and without known PAD. There was a consistent relationship between lower achieved low-density lipoprotein cholesterol and lower risk of limb events (P=0.026 for the beta coefficient) that extended down to <10 mg/dL. CONCLUSIONS: Patients with PAD are at high risk of cardiovascular events, and PCSK9 inhibition with evolocumab significantly reduced that risk with large absolute risk reductions. Moreover, lowering of low-density lipoprotein cholesterol with evolocumab reduced the risk of major adverse limb events.

Comentários: A presença de doença arterial periférica (DAP) constitui uma expressão fenotípica muito relevante na população com atherosclerose e doença multivasculares. Estes doentes, particularmente os que têm DAP sintomática, têm um risco muito elevado de eventos cardiológicos, nomeadamente infarto do miocárdio e AVC. Contudo, até à data têm havido poucos estudos com estes doentes, sendo desconhecido o impacto da redução do C-LDL nos doentes com PAD sem outro evento vascular prévio. Além disso, os estudos em regra focam-se nos eventos vasculares maiores (MACE) e não incluem os eventos vasculares a nível do território vascular periférico (MALE). O estudo FOURIER, que já nos tinha trazido evidência científica relevante nesta nova era dos inibidores da PCSK-9, incluiu uma percentagem importante de doentes com DAP e sem infarto ou AVC prévios, e nestes doentes o evolocumab reduziu significativamente os eventos cardiológicos, com uma redução de 6.3% no risco absoluto em 2.5 anos. Este facto não se tinha verificado antes com outras terapêuticas hipolipemiantes, o que torna o estudo FOURIER ainda mais marcante na área da doença aterosclerótica, pois para além dessa importante redução dos eventos cardiológicos, houve também redução dos eventos a nível arterial periférico. Confirma-se assim a importância da redução do C-LDL para níveis muito baixos como terapêutica preventiva em doentes com doença arterial periférica sintomática, mesmo não tendo doença coronária ou cerebrovascular.

Genetics of familial hypercholesterolemia: a tool for development of novel lipid lowering pharmaceuticals?

Volta A, Hovingh GK, Grefhorst A

Curr Opin Lipidol 2018; 29:80–86

Familial hypercholesterolemia is characterized by high LDL cholesterol and an elevated risk to develop coronary heart disease. Mutations in LDL receptor-mediated cholesterol uptake are the main cause of familial hypercholesterolemia. However, multiple mutations in various other genes are also associated with high LDL cholesterol and even familial hypercholesterolemia. Thus, pharmaceuticals that target these genes and proteins might be attractive treatment options to reduce LDL cholesterol. This review provides an overview of the recent developments and clinical testing of such pharmaceuticals.

Recent findings: About 80 genes are associated with hypercholesterolemia but only pharmaceuticals that inhibit cholesteryl ester transfer protein (CETP), angiopoietin-related protein 3 (ANGPTL3), and apolipoprotein C-III (apoC-III) have recently been tested in clinical trials. Inhibition of CETP and ANGPTL3 lowered LDL cholesterol. ANGPTL3 inhibition had the largest effect and was even effective in familial hypercholesterolemia patients.

The effect of apoC-III inhibition on LDL cholesterol is not conclusive.

Summary: Of the many potential pharmaceutical targets involved in LDL cholesterol, only a few have been studied so far. Of these, pharmaceuticals that inhibit CETP or ANGPTL3 are promising novel treatment options to reduce LDL cholesterol but the effect of apoC-III inhibition requires more research.

Comentários: sabe-se que no metabolismo lipídico estão envolvidos diversos genes e proteínas por eles codificadas, tendo alguns deles já sido alvo da abordagem farmacológica no sentido de interferir no metabolismo lipídico e no processo de aterosclerose.

Os inibidores da Cholesteryl ester transfer protein inhibition (CETP) demonstraram aumentar os níveis séricos do CHDL e reduzir os do CLDL. Os primeiros ensaios com estes fármacos, nomeadamente o torcetrapib, o dalcetrapib e o evacetrapib foram precocemente interrompidos por, apesar dos efeitos lipídicos favoráveis, não reduzirem os eventos vasculares ou, no caso do primeiro, aumentar a sua prevalência.

A ANGPTL3 é um membro da família das seven angiopoietin-related proteins, implicadas no metabolismo lipídico, inibindo a lipoproteína lipase (LPL). Quer estudos genéticos em indivíduos com perda de função da ANGPTL3 quer a sua inibição farmacológica, através de anticorpos ou de terapêutica com oligonucleotidos antisense, viram os níveis séricos de triglicerídeos, do CLDL e do CHDL reduzidos. As mesmas abordagens terapêuticas reduziram igualmente os níveis séricos de PCSK9 sugerindo que a sua acção se poderá também exercer através da inibição desta última proteína. A apoC3 inibe a LPL e a hidrólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Estudos genéticos demonstraram que mutações com perda de função da apoC3 se associaram a reduções dos níveis de triglicerídeos e do risco vascular.

O volanesorsen é um oligonucleotideo antisense anti apoC3 capaz de reduzir os níveis séricos desta apoproteína e dos triglicerídeos e o gencabeno, que se admite reduzir a expressão hepática do mRNA apoC3 reduziu igualmente os níveis séricos dos triglicerídeos.

Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer – The VITAL Study

Manson AE, Cook NR, Lee IM for the VITAL Study Group

N Engl J Med 2019; 380:23-32

Background: higher intake of marine n-3 (also called omega-3) fatty acids has been associated with reduced risks of cardiovascular disease and cancer in several observational studies. Whether supplementation with n-3 fatty acids has such effects in general populations at usual risk for these end points is unclear.

Methods: we conducted a randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D3 (at a dose of 2000 IU per day) and marine n-3 fatty acids (at a dose of 1 g per day) in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer among men 50 years of age or older and women 55 years of age or older in the United States. Primary end points were major cardiovascular events (a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes) and invasive cancer of any type. Secondary end points included individual components of the composite cardiovascular end point, the composite end point plus coronary revascularization (expanded composite of cardiovascular events), site-specific cancers, and death from cancer. Safety was also assessed. This article reports the results of the comparison of n-3 fatty acids with placebo.

Results: a total of 25,871 participants, including 5106 black participants, underwent randomization. During a median follow-up of 5.3 years, a major cardiovascular event occurred in 386 participants in the n-3 group and in 419 in the placebo group (hazard ratio, 0.92; 95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.06; $P=0.24$). Invasive cancer was diagnosed in 820 participants in the n-3 group and in 797 in the placebo group (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.93 to 1.13; $P=0.56$). In the analyses of key secondary end points, the hazard ratios were as follows: for the expanded composite end point of cardiovascular events, 0.93 (95% CI, 0.82 to 1.04); for total myocardial infarction, 0.72 (95% CI, 0.59 to 0.90); for total stroke, 1.04 (95% CI, 0.83

to 1.31); for death from cardiovascular causes, 0.96 (95% CI, 0.76 to 1.21); and for death from cancer (341 deaths from cancer), 0.97 (95% CI, 0.79 to 1.20). In the analysis of death from any cause (978 deaths overall), the hazard ratio was 1.02 (95% CI, 0.90 to 1.15). No excess risks of bleeding or other serious adverse events were observed.

Conclusions: supplementation with n-3 fatty acids did not result in a lower incidence of major cardiovascular events or cancer than placebo. (Funded by the National Institutes of Health and others; VITAL ClinicalTrials.gov number, NCT01169259.)

Comentários: há poucos estudos sobre os efeitos dos ácidos gordos n-3 na prevenção primária da doença cardiovascular na população geral, selecionada apenas por critérios de idade e não com base na existência de fatores de risco tais como a diabetes ou a dislipidemia. Neste estudo de prevenção primária a suplementação com 1G/dia de ácidos gordos n-3 durante uma média de 5,3 anos, não reduziu significativamente a incidência do endpoint primário, um composto de enfarte agudo do miocárdio, AVC e morte por causas vasculares nem a incidência de doença neoplásica maligna. Uma análise dos componentes do endpoint primário sugere uma redução do risco de enfarte agudo do miocárdio no grupo de doentes suplementados com os ácidos gordos n-3.

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. The REDUCE-IT Trial

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, for the REDUCE-IT Investigators

November 10, 2018, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

BACKGROUND Patients with elevated triglyceride levels are at increased risk for ischemic events. Icosapent ethyl, a highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester, lowers triglyceride levels, but data are needed to determine its effects on ischemic events.

METHODS We performed a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving patients with established cardiovascular disease or with diabetes and other risk factors, who had been receiving statin therapy and who had a fasting triglyceride level of 135 to 499 mg per deciliter (1.52 to 5.63 mmol per liter) and a low-density lipoprotein cholesterol level of 41 to 100 mg per deciliter (1.06 to 2.59 mmol per liter). The patients were randomly assigned to receive 2 g of icosapent ethyl twice daily (total daily dose, 4 g) or placebo. The primary end point was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or unstable angina. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

RESULTS A total of 8179 patients were enrolled (70.7% for secondary prevention of cardiovascular events) and were followed for a median of 4.9 years. A primary end-point event occurred in 17.2% of the patients in the icosapent ethyl group, as compared with 22.0% of the patients in the placebo group (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 0.83; $P < 0.001$); the corresponding rates of the key secondary end point were 11.2% and 14.8% (hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.65 to 0.83; $P < 0.001$). The rates of additional ischemic end points, as assessed according to a prespecified hierarchical schema, were significantly lower in the icosapent ethyl group than in the placebo group, including the rate of cardiovascular death (4.3% vs. 5.2%; hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.98; $P = 0.03$). A larger percentage of

patients in the icosapent ethyl group than in the placebo group were hospitalized for atrial fibrillation or flutter (3.1% vs. 2.1%, P = 0.004). Serious bleeding events occurred in 2.7% of the patients in the icosapent ethyl group and in 2.1% in the placebo group (P = 0.06).

CONCLUSIONS Among patients with elevated triglyceride levels despite the use of statins, the risk of ischemic events, including cardiovascular death, was significantly lower among those who received 2 g of icosapent ethyl twice daily than among those who received placebo. (Funded by Amarin Pharma; REDUCE-IT ClinicalTrials.gov number, NCT01492361.)

Comentários: O risco de eventos vasculares permanece alto nos indivíduos com e sem doença prévia e medicados com estatinas. Nestes indivíduos os níveis elevados de triglicerídeos constituem um marcador independente do risco de eventos isquémicos, demonstrado por estudos epidemiológicos e de randomização mendeliana. Diversos fármacos como os fibratos e a niacina, apesar da redução significativa dos níveis dos triglicerídeos não conseguiram reduzir significativamente o número de eventos.

Este estudo ao utilizar um éster do ácido eicosapentanoico (EPA) associado à estatina conseguiu reduzir significativamente os endpoints primário e secundário comparativamente à estatina combinada com placebo.

O efeito do EPA não terá sido apenas devido à redução dos triglicerídeos, mas provavelmente a outros efeitos metabólicos, anti-trombóticos e estabilizadores de membrana. Relativamente aos efeitos secundários associados ao EPA, estes foram semelhantes aos do placebo, excepto uma maior incidência de eventos hemorrágicos e de fibrilação e flutter auriculares existentes no grupo do EPA.

Non-parenchymal hepatic cell lipotoxicity and the coordinated progression of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis

Peters KM, Wilson RB, Borradaile NM

Current Opinion in Lipidology: October 2018 ;29 (5):417–422

Purpose of review Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) appears to be independently associated with the development of atherosclerosis. The biological mechanisms underlying this association are complex, and likely involve liver-resident cell types other than hepatocytes. Thus, we review recent evidence that non-parenchymal hepatic cell responses to lipid excess contribute to the pathogenesis of both NAFLD and atherosclerosis.

Recent findings Significant independent associations between NAFLD and atherosclerosis have been identified through cross-sectional studies and meta-analyses. Mechanistic studies in cell cultures and in rodent models suggest that liver-resident macrophages, activated hepatic stellate cells (HSC) and liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) mount lipotoxic responses under NAFLD conditions which can contribute to the progression of both NAFLD and atherosclerosis.

Summary Non-parenchymal hepatic cell types exhibit some similarity in their responses to lipid excess, and in their pathogenic mechanisms, which likely contribute to the coordinated progression of NAFLD and atherosclerosis. In response to lipotoxic conditions, macrophages, Kupffer cells and HSC initiate robust inflammatory responses, whereas LSEC generate excess reactive oxygen species (ROS). The extent to which inflammatory cytokines and ROS produced by non-parenchymal cells contribute to the progression of both NAFLD and atherosclerosis warrants further investigation.

Comentários: A doença hepática gorda não alcoólica (NAFLD) e a aterosclerose são duas condições frequentemente associadas, particularmente na síndrome metabólica. Admite-se que a NAFLD contribua fisiopatologicamente para o desenvolvimento da aterosclerose. Os mecanismos responsáveis por esta associação são complexos, envolvendo a insulinorresistência, uma alteração do metabolismo das lipoproteínas pelos hepatócitos e dislipidemia e a inflamação crónica dos hepatócitos como resposta às altas concentrações dos ácidos gordos.

Este artigo procura demonstrar o envolvimento de outras células hepáticas que não os hepatócitos, tais como as células estreladas hepáticas, os macrófagos e as células sinusoidais endoteliais hepáticas (LSEC) no desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Em condições de lipotoxicidade características da NAFLD, os macrófagos produzem diversas interleucinas tais como IL-1 β , IL-6 e TNF- α que se sabe estarem envolvidos na progressão da aterosclerose. O TNF- α induz a expressão do PCSK9 e com ele o aumento dos níveis do CLDL. Também as células estreladas hepáticas quando expostas a altas concentrações de ácidos gordos produzem interleucinas pró-inflamatórias. Por seu lado as LSEC frente a altas concentrações dos ácidos gordos produzem superóxido que inativa o óxido nítrico aumentando assim a agressão oxidativa. Estes mecanismos poderão estar subjacentes à associação da NAFLD e da aterosclerose.

Impact of novel Low-Density Lipoprotein-Cholesterol assessment on the utility of secondary Non-High-Density Lipoprotein-C and Apolipoprotein B targets in selected worldwide dyslipidemia guidelines

Sathyakumar V, Park J, Quispe R et al

Circulation 2018; 138 (3): 244-254

BACKGROUND: Selected dyslipidemia guidelines recommend non-high-density lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C) and apolipoprotein B (apoB) as secondary targets to the primary target of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C). After considering 2 LDL-C estimates that differ in accuracy, we examined: (1) how frequently non-HDL-C guideline targets could change management; and (2) the utility of apoB targets after meeting LDL-C and non-HDL-C targets.

METHODS: We analyzed 2518 adults representative of the US population from the 2011 to 2012 National Health and Nutrition Examination Survey and 126092 patients from the Very Large Database of Lipids study with apoB. We identified all individuals as well as those with high-risk clinical features, including coronary artery disease, diabetes mellitus, and metabolic syndrome who met very high- and high risk guideline targets of LDL-C <70 and <100 mg/dL using Friedewald estimation (LDL-CF) and a novel, more accurate method (LDL-CN). Next, we examined those not meeting non-HDL-C (<100, <130 mg/dL) and apoB (<80, <100 mg/dL) guideline targets. In those meeting dual LDL-C and non-HDL-C targets (<70 and <100 mg/dL, respectively, or <100 and <130 mg/dL, respectively), we determined the proportion of individuals who did not meet guideline apoB targets (<80 or <100 mg/dL).

RESULTS: A total of 7% to 9% and 31% to 36% of individuals had LDL-C <70 and <100 mg/dL, respectively. Among those with LDL-CF <70 mg/dL, 14% to 15% had non-HDL-C ≥100 mg/dL, and 7% to 8% had apoB ≥80 mg/dL. Among those with LDL-CF <100 mg/dL, 8% to 10% had non-HDL-C ≥130 mg/dL and 2% to 3% had apoB ≥100 mg/dL. In comparison, among those with LDL-CN <70 or 100 mg/dL, only ≈2% and ≈1% of individuals, respectively, had non-HDL-C and apoB values above guideline

targets. Similar trends were upheld among those with high-risk clinical features: \approx 0% to 3% of individuals with LDL-CN <70 mg/dL had non-HDL-C \geq 100 mg/dL or apoB \geq 80 mg/dL compared with 13% to 38% and 9% to 25%, respectively, in those with LDL-CF <70 mg/dL. With LDL-CF or LDL-CN <70 mg/dL and non-HDL-C <100 mg/dL, 0% to 1% had apoB \geq 80 mg/dL. Among all dual LDL-CF or LDL-CN <100 mg/dL and non-HDL-C <130 mg/dL individuals, 0% to 0.4% had apoB \geq 100 mg/dL. These findings were robust to sex, fasting status, and lipid-lowering therapy status.

CONCLUSIONS: After more accurately estimating LDL-C, guideline-suggested non-HDL-C targets could alter management in only a small fraction of individuals, including those with coronary artery disease and other high-risk clinical features. Furthermore, current guideline-suggested apoB targets provide modest utility after meeting cholesterol targets.

Comentários: Hoje em dia usamos cada vez mais a medição do colesterol não-HDL como medida adicional do risco cardiovascular, quando não conseguimos atingir o nível-alvo do colesterol-LDL, que continua a ser o principal objetivo.

Este artigo aborda o interesse que existe desde há algum tempo em definir uma nova forma de cálculo do C-LDL mais objetiva, de modo a definir um valor de C-LDL mais real e fidedigno. Deste modo, esta nova forma de cálculo do C-LDL foi desenvolvida e está já implementada em vários laboratórios, principalmente nos EUA. Sucedeu que quando é aplicada, após se atingir o alvo do C-LDL verifica-se que o valor do C-não-HDL está quase sempre dentro dos objetivos, assim como os valores de apoproteína B. É por isso sugerido que na prática clínica, e em contraste com o que está recomendado pela maioria das guidelines, após se definir com precisão o valor de C-LDL e conseguir atingi-lo, torna-se menos relevante a necessidade de atingir objetivos a nível do C-não-HDL e da apoproteína B, reforçando ainda mais a importância do C-LDL.

Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-Year risk of atherosclerotic cardiovascular disease

Abdullah SM, Defina LF, Leonard D et al

Circulation 2018: 138 (21) :2315-2325

BACKGROUND: The associations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with cardiovascular disease (CVD) and coronary heart disease mortality in an exclusively low estimated 10-year risk group are not well delineated. We sought to determine the long-term associations of various LDL-C and non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) thresholds and CVD and coronary heart disease mortality in a large, low 10-year risk cohort.

METHODS: The study sample included participants of the CCLS (Cooper Center Longitudinal Study) without a history of CVD or diabetes mellitus and defined as low risk (<7.5%) for 10-year atherosclerotic CVD events at baseline based on Pooled Cohort Risk Assessment Equations. The associations of fasting LDL-C and non-HDL-C with CVD mortality were tested with Cox proportional hazards models.

RESULTS: In 36375 participants (72% men, median age 42) followed for a median of 26.8 years, 1086 CVD and 598 coronary heart disease deaths occurred. Compared with LDL-C <100 mg/dL, LDL-C categories 100 to 129 mg/dL, 130 to 159 mg/dL, 160 to 189.9 mg/dL, and ≥190 mg/dL were associated with a significantly higher risk of CVD death, with hazard ratios of 1.4 (95% CI, 1.1–1.7), 1.3 (95% CI, 1.1–1.6), 1.9 (95% CI, 1.5–2.4), and 1.7 (95% CI, 1.3–2.3), and mean reductions in years free of CVD death of 1.8, 1.1, 4.3, and 3.9, respectively. After adjustment for atherosclerotic CVD risk factors, LDL-C categories 160 to 189 mg/dL and ≥190 mg/dL remained independently associated with CVD mortality, with hazard ratios of 1.7 (95% CI, 1.4–2.2) and 1.5 (95% CI, 1.2–2.1), respectively. In multivariable-adjusted models using non-HDL-C <130 mg/dL as the reference, non-HDL-C 160 to 189 mg/dL, 190 to 219 mg/dL, and ≥220 mg/dL were significantly associated with CVD

death, with hazard ratios of 1.3 (95% CI, 1.1–1.6), 1.8 (95% CI, 1.4–2.2), and 1.5 (95% CI, 1.2–2.0), respectively. Restricting the cohort to those with 10- year risk <5% did not diminish the associations of LDL-C and non-HDL-C with CVD mortality.

CONCLUSIONS: In a low 10-year risk cohort with long-term follow-up, LDL-C and non-HDL-C ≥ 160 mg/dL were independently associated with a 50% to 80% increased relative risk of CVD mortality. These findings may have implications for future cholesterol treatment paradigms.

Comentários: A maioria dos ensaios clínicos que avaliam a terapêutica hipolipemiante em prevenção primária focam-se nos grupos de risco intermédio ou elevado, havendo pouca evidência científica nos grupos de baixo risco. Para estes, ou seja, para a maioria da população em geral, as guidelines anteriores recomendavam objetivos de 190 mg/dl, eventualmente 160 mg/dl.

Este artigo foca-se numa coorte com um número robusto de indivíduos, os quais têm um risco de doença cardiovascular aterosclerótica a 10 anos inferior a 7.5%, tendo-se demonstrado que valores de C-LDL > 160 mg/dl estavam associados com maior doença CV e maior mortalidade.

Esta associação tornou-se mais relevante quando o seguimento foi além do período tradicional de 10 anos, sendo também pertinente nos doentes com risco a 10 anos ainda mais baixo, nomeadamente < 5%. Torna-se assim justificável o paradigma de estabelecer em definitivo o valor de 160 mg/dl como alvo para todos os doentes de baixo risco.

High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome

Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A et al

Atherosclerosis 2018; 269 (1): 29-34

Background and aims: High levels of lipoprotein(a) [Lp(a)] are associated with increased risk of acute coronary syndrome (ACS). We explored whether Lp(a) exhibits a stronger association with premature ACS.

Methods: A case-control study was conducted; 1457 patients with a history of ACS (54.8 ± 13 years, 86% males) and 2090 age-sex matched adults free of cardiovascular disease were enrolled. Bio-clinical characteristics [risk factors, low-density lipoprotein-cholesterol, Lp(a)] were derived through standard procedures.

Results: A 10 mg/dL increase in Lp(a) was associated with 4% (95% CI, 1.01 to 1.02) higher likelihood of having ACS in younger (<45 years) and 2% (95% CI, 1.01 to 1.02) higher likelihood in middle-aged (45-60 years) individuals. Adjusting for common risk factors, elevated Lp(a), i.e. >50 mg/dL, was still associated with increased likelihood of ACS in younger adults (<45 years) (OR ≥ 2.88 , 95% CI, 1.7 to 4.6) and in middle aged ones (45 and 60 years) (OR ≥ 2.06 , 95% CI, 1.4 to 3.2), but not in older participants (>60 years) (OR ≤ 1.31 , 95% CI, 0.8 to 2.4).

Conclusions: Lp(a) seems to be an independent risk factor for ACS in individuals <45 years, and high Lp(a) levels increase by 3 folds the risk for ACS. The association is preserved but is less in middle-aged individuals (45-60 years) and is abolished >60 years.

Comentários: Os síndromes coronárias agudos (SCA) atingem em regra indivíduos em idade avançada, contudo tem-se verificado cada vez mais a sua ocorrência em indivíduos mais jovens, estimando-se que 2 a 10% dos indivíduos com SCA tenham menos de 45 anos. O perfil global de risco nestes indivíduos é diferente, e para além dos múltiplos fatores genéticos e ambientais envolvidos desconhece-se o

mecanismo patogénico exato. Este artigo aborda o papel que a lipoproteína (a) pode ter nesse mecanismo, uma vez que se supõe que o seu potencial aterogénico e trombogénico possa ser maior nos indivíduos jovens.

O estudo apresentado consegue estabelecer uma associação entre o aumento dos níveis de Lp(a) com a probabilidade de ter um SCA, sendo essa associação mais forte nos jovens e não se verificando nos idosos. Até à data poucos estudos tinham demonstrado que o potencial aterogénico da Lp(a) era mais evidente nos indivíduos jovens, o que reforça a importância deste artigo e contribui para a melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à ocorrência de SCA nesta faixa etária.

New methods to image unstable atherosclerotic plaques

Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR

Atherosclerosis 2018; 272: 118-128

Atherosclerotic plaque rupture is the primary mechanism responsible for myocardial infarction and stroke, the top two killers worldwide. Despite being potentially fatal, the ubiquitous prevalence of atherosclerosis amongst the middle aged and elderly renders individual events relatively rare. This makes the accurate prediction of MI and stroke challenging.

Advances in imaging techniques now allow detailed assessments of plaque morphology and disease activity. Both CT and MR can identify certain unstable plaque characteristics thought to be associated with an increased risk of rupture and events. PET imaging allows the activity of distinct pathological processes associated with atherosclerosis to be measured, differentiating patients with inactive and active disease states. Hybrid integration of PET with CT or MR now

allows for an accurate assessment of not only plaque burden and morphology but plaque biology too.

In this review, we discuss how these advanced imaging techniques hold promise in redefining our understanding of stable and unstable coronary artery disease beyond symptomatic status, and how they may refine patient risk-prediction and the rationing of expensive novel therapies.

Comentários: A doença cardiovascular aterosclerótica continua a ser uma das principais causas de morte a nível mundial, sendo focada na formação de placas de atherosclerose nos vários territórios vasculares. Sabe-se que não é o número de placas que está na origem dos eventos, mas sim o facto de serem instáveis e poderem sofrer rotura. Logo, tem grande interesse o desenvolvimento de métodos não invasivos que possam detetar essas placas instáveis, identificando assim os indivíduos em que é mais importante adotar uma estratégia terapêutica mais agressiva.

Neste artigo faz-se uma curta revisão sobre a fisiopatologia da atherosclerose e descrevem-se as várias técnicas imagiológicas de avaliação das placas de atherosclerose, não só da sua dimensão (ex: score de cálcio por TAC), mas também da sua morfologia (ex: ecografia endovascular, angiografia de contraste por TAC ou RMN), determinante para saber se as placas são instáveis e têm risco de rotura.

Destaca-se o papel da PET com integração híbrida, que permite pela primeira vez avaliar efetivamente a atividade da doença aterosclerótica: já havia alguma evidência com o uso de 18F-FDG, um marcador comprovado de inflamação vascular, mas, entretanto, surgiram novos e promissores marcadores, tais como o 18 f-NaF, o DOTATATE-Gallium 68, o 18 F-FCH e outros.

Conclui-se que as novas tecnologias permitem cada vez mais avaliar as características da placa e a atividade da doença aterosclerótica.

RV 2018 DIABETES

Francisco Araújo

Hospital Beatriz Ângelo

Introdução:

Mais um ano em que foi avassaladora a informação que advém de estudos de segurança cardiovascular, com a publicação do CARMELINA (iDDP4), HARMONY (aGLP1) e DECLARE (iSGLT2).

É inexorável o avanço nos últimos anos e as recomendações atuais passam muito pela individualização terapêutica. Longe vão os tempos de metformina para os gordos e o resto logo se vê; e já não são só os alvos terapêuticos que são definidos consoante as características individuais; a opção terapêutica passa a ser definida por complicações ou comorbilidades específicas (doença cardiovascular estabelecida, insuficiência cardíaca, doença renal). Estes novos “determinantes terapêuticos” aliam-se a outros que já conhecíamos, como o risco de hipoglicemias, a influência no peso ou o fator económico.

Mas o caminho para a medicina de precisão é longo e muito há para reconhecer. O estudo de Alqvist et al é uma pedrada no charco, já que nos permite classificar a diabetes sob um novo prisma que pode condicionar ações mais precoces e intensivas nos fenótipos mais graves da doença, ou uma atitude mais conservadora e expectante nas formas mais ligeiras..

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al

Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Mar 1. pii: S2213-8587(18)30051-2.

Background: diabetes is presently classified into two main forms, type 1 and type 2 diabetes, but type 2 diabetes in particular is highly heterogeneous. A refined classification could provide a powerful tool to individualize treatment regimens and identify individuals with increased risk of complications at diagnosis.

Methods: we did data-driven cluster analysis (k-means and hierarchical clustering) in patients with newly diagnosed diabetes ($n=8980$) from the Swedish All New Diabetics in Scania cohort. Clusters were based on six variables (glutamate decarboxylase antibodies, age at diagnosis, BMI, HbA1c, and homoeostatic model assessment 2 estimates of β -cell function and insulin resistance) and were related to prospective data from patient records on development of complications and prescription of medication. Replication was done in three independent cohorts: the Scania Diabetes Registry ($n=1466$), All New Diabetics in Uppsala ($n=844$), and Diabetes Registry Vaasa ($n=3485$). Cox regression and logistic regression were used to compare time to medication, time to reaching the treatment goal, and risk of diabetic complications and genetic associations.

Findings: we identified five replicable clusters of patients with diabetes, which had significantly different patient characteristics and risk of diabetic complications. In particular, individuals in cluster 3 (most resistant to insulin) had significantly higher risk of diabetic kidney disease than individuals in clusters 4 and 5, but had been prescribed similar diabetes treatment. Cluster 2 (insulin deficient) had the highest risk of retinopathy. In support of the clustering, genetic associations in the clusters differed from those seen in traditional type 2 diabetes.

Interpretation: we stratified patients into five subgroups with differing disease progression and risk of diabetic complications. This new substratification might

eventually help to tailor and target early treatment to patients who would benefit most, thereby representing a first step towards precision medicine in diabetes.

Comentário: o início da era da medicina de precisão na diabetes?

O estudo de Alqvist define seis variáveis (anticorpos GAD, idade do diagnóstico, IMC, HbA1c, função da célula B e insulinorresistência) para caracterizar 5 subtipos de diabetes. A função da célula B e insulinorresistência foram calculadas pelo índice HOMA através do doseamento de péptido - C, algo que é possível de fazer em qualquer laboratório de referência. São definidos assim:

Grupo 1, SAID - Severe Autoimmune Diabetes (6% doentes): surge em idade jovem, geralmente magros, com mau controlo metabólico, insulodeficiência e AC GAD +. Corresponde aos doentes com diabetes tipo1 (GAD +, péptido C < 0,3 nmol/L) e LADA (GAD +, péptido C ≥ 0,3 nmol/L).

Grupo 2, SIDD - Severe Insulin Deficient Diabetes (17,5 % casos): sobreponível ao grupo1 , com anticorpos negativos

Grupo 3, SIRD - Severe Insulin Resistant Diabetes (15,3%): obesos com insulinorresistência grave avaliadas pelo índice HOMA2-IR. A ocorrência de complicações renais foi elevada.

Grupo 4, MOD - Mild Obesity Related Diabetes (21,6% casos): também obesos, mas sem insulinorresistência grave e com expressão ligeira da doença.

Grupo 5, MARD - Mild Age Related Diabetes (39,1 % casos, o mais prevalente): surge em idades mais avançadas e com distúrbios metabólicos ligeiros.

Esta classificação permitiu salientar três grupos com formas de apresentação grave da doença. O grupo 1 que corresponde aos doentes com diabetes tipo1 e LADA, e os grupos 2 e 3 previamente integrados no bolo da diabetes tipo2, mas em que mecanismos fisiopatológicos distintos podem implicar opções terapêuticas dirigidas. Foi notária, por exemplo, a baixa utilização de metformina nos doentes do grupo 3 com insulinorresistência, provavelmente os que beneficiariam mais deste fármaco.

Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

Lean MJ, Leslie WS, Barnes AC et al

The Lancet 2018; 391: 541–551, 10 February 2018

Type 2 diabetes is a chronic disorder that requires lifelong treatment. We aimed to assess whether intensive weight management within routine primary care would achieve remission of type 2 diabetes.

Methods: we did this open-label, cluster-randomised trial (DiRECT) at 49 primary care practices in Scotland and the Tyneside region of England. Practices were randomly assigned (1:1), via a computer-generated list, to provide either a weight management programme (intervention) or best-practice care by guidelines (control), with stratification for study site (Tyneside or Scotland) and practice list size (>5700 or ≤ 5700). Participants, carers, and research assistants who collected outcome data were aware of group allocation; however, allocation was concealed from the study statistician. We recruited individuals aged 20–65 years who had been diagnosed with type 2 diabetes within the past 6 years, had a body-mass index of 27–45 kg/m², and were not receiving insulin. The intervention comprised withdrawal of antidiabetic and antihypertensive drugs, total diet replacement (825–853 kcal/day formula diet for 3–5 months), stepped food reintroduction (2–8 weeks), and structured support for long-term weight loss maintenance. Co-primary outcomes were weight loss of 15 kg or more, and remission of diabetes, defined as glycated haemoglobin (HbA1c) of less than 6·5% (<48 mmol/mol) after at least 2 months off all antidiabetic medications, from baseline to 12 months. These outcomes were analysed hierarchically. This trial is registered with the ISRCTN registry, number 03267836.

Findings: between July 25, 2014, and Aug 5, 2017, we recruited 306 individuals from 49 intervention (n=23) and control (n=26) general practices; 149 participants per group comprised the intention-to-treat population. At 12 months, we recorded weight loss of 15 kg or more in 36 (24%) participants in the intervention group and

no participants in the control group ($p<0.0001$). Diabetes remission was achieved in 68 (46%) participants in the intervention group and six (4%) participants in the control group (odds ratio 19·7, 95% CI 7·8–49·8; $p<0.0001$). Remission varied with weight loss in the whole study population, with achievement in none of 76 participants who gained weight, six (7%) of 89 participants who maintained 0–5 kg weight loss, 19 (34%) of 56 participants with 5–10 kg loss, 16 (57%) of 28 participants with 10–15 kg loss, and 31 (86%) of 36 participants who lost 15 kg or more. Mean bodyweight fell by 10·0 kg (SD 8·0) in the intervention group and 1·0 kg (3·7) in the control group (adjusted difference -8·8 kg, 95% CI -10·3 to -7·3; $p<0.0001$). Quality of life, as measured by the EuroQol 5 Dimensions visual analogue scale, improved by 7·2 points (SD 21·3) in the intervention group, and decreased by 2·9 points (15·5) in the control group (adjusted difference 6·4 points, 95% CI 2·5–10·3; $p=0.0012$). Nine serious adverse events were reported by seven (4%) of 157 participants in the intervention group and two were reported by two (1%) participants in the control group. Two serious adverse events (biliary colic and abdominal pain), occurring in the same participant, were deemed potentially related to the intervention. No serious adverse events led to withdrawal from the study. Interpretation: our findings show that, at 12 months, almost half of participants achieved remission to a non-diabetic state and off antidiabetic drugs. Remission of type 2 diabetes is a practical target for primary care.

Comentário: o difícil será resistir à cura.

Não dever ser fácil convencer doentes com diagnóstico de diabetes há menos de 6 anos, sem grandes complicações a cumprir pelo menos 3 meses de dieta rigorosa com cerca de 800 calorias/dia, e andar 15000 passos por dia... Apenas 20% dos doentes elegíveis aceitaram participar no estudo, mas nos que participaram, a taxa de desistência foi surpreendentemente baixa (17%), ao que não deve ser alheia a motivação ligada à melhoria da qualidade de vida reportada pelos doentes.

Ao fim de 12 meses, 24% dos doentes do grupo de intervenção (nenhum no placebo) tinha perdido mais de 15 kgs e quase metade (46%) atingiu os critérios de remissão ($A1c < 6,5\%$ sem medicação antidiabética), mas no grupo que perdeu mais de 15 kgs a taxa de remissão foi de 86%.

O critério de 6,5% de A1c é defendida por alguns autores como sendo apenas uma remissão parcial, sendo completa apenas para valores < 5,7%. Seria também interessante perceber quanto tempo demora o período de remissão já que os dados foram disponibilizados apenas para um ano de seguimento.

Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Obesity

Fisher DP, Johnson E, Haneuse S et al

JAMA. 2018;320(15):1570-1582.

Objective: to investigate the relationship between bariatric surgery and incident macrovascular (coronary artery disease and cerebrovascular diseases) events in patients with severe obesity and type 2 diabetes.

Design, Setting, and Participants: in this retrospective, matched cohort study, patients with severe obesity (body mass index ≥ 35) aged 19 to 79 years with diabetes who underwent bariatric surgery from 2005 to 2011 in 4 integrated health systems in the United States ($n = 5301$) were matched to 14 934 control patients on site, age, sex, body mass index, hemoglobin A1c, insulin use, observed diabetes duration, and prior health care utilization, with follow-up through September 2015. Exposures: Bariatric procedures (76% Roux-en-Y gastric bypass, 17% sleeve gastrectomy, and 7% adjustable gastric banding) were compared with usual care for diabetes.

Main Outcomes and Measures: multivariable-adjusted Cox regression analysis investigated time to incident macrovascular disease (defined as first occurrence of coronary artery disease [acute myocardial infarction, unstable angina, percutaneous coronary intervention, or coronary artery bypass grafting] or cerebrovascular events [ischemic stroke, hemorrhagic stroke, carotid stenting, or carotid endarterectomy]). Secondary outcomes included coronary artery disease and cerebrovascular outcomes separately.

Results: among a combined 20 235 surgical and nonsurgical patients, the mean (SD) age was 50 (10) years; 76% of the surgical and 75% of the nonsurgical patients were female; and the baseline mean (SD) body mass index was 44.7 (6.9) and 43.8 (6.7) in the surgical and nonsurgical groups, respectively. At the end of the study period, there were 106 macrovascular events in surgical patients (including 37 cerebrovascular and 78 coronary artery events over a median of 4.7 years; interquartile range, 3.2-6.2 years) and 596 events in the matched control patients (including 227 cerebrovascular and 398 coronary artery events over a median of 4.6 years; interquartile range, 3.1-6.1 years). Bariatric surgery was associated with a lower composite incidence of macrovascular events at 5 years (2.1% in the surgical group vs 4.3% in the nonsurgical group; hazard ratio, 0.60 [95% CI, 0.42-0.86]), as well as a lower incidence of coronary artery disease (1.6% in the surgical group vs 2.8% in the nonsurgical group; hazard ratio, 0.64 [95% CI, 0.42-0.99]). The incidence of cerebrovascular disease was not significantly different between groups at 5 years (0.7% in the surgical group vs 1.7% in the nonsurgical group; hazard ratio, 0.69 [95% CI, 0.38-1.25]).

Conclusions and Relevance: in this observational study of patients with type 2 diabetes and severe obesity who underwent surgery, compared with those who did not undergo surgery, bariatric surgery was associated with a lower risk of macrovascular outcomes. The findings require confirmation in randomized clinical trials. Health care professionals should engage patients with severe obesity and type 2 diabetes in a shared decision-making conversation about the potential role of bariatric surgery in the prevention of macrovascular events.

Comentário: a cirurgia bariátrica tem sido defendida desde os anos 90 (sobretudo por cirurgiões é certo) como uma possível cura para a diabetes tipo2. Apesar da melhoria reconhecida no controlo glicémico e na resistência à insulina, demora o consenso na comunidade médica, eventualmente ainda pelas dúvidas trazidas pelo registo histórico de complicações das primeiras técnicas cirúrgicas, entretanto abandonadas.

Este estudo que apresentamos tem algumas limitações: é retrospectivo e não houve aleatorização dos doentes, pelo que estudos comparando terapêutica médica com cirúrgica são necessários. Mas o caminho é longo e esta análise vem dar força aos resultado do estudo STAMPEDE (NEJM 2107; 376:641-51) que apresentámos na edição de 2017 e em que, em doentes com IMC médio de 37, a estratégia combinada de cirurgia bariátrica e terapêutica médica intensiva teve melhores resultados a 5 anos do que a terapêutica médica isolada.

Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.

The Lancet:2018; 392 (10157): 1519-1529

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists differ in chemical structure, duration of action, and in their effects on clinical outcomes. The cardiovascular effects of once-weekly albiglutide in type 2 diabetes are unknown. We aimed to determine the safety and efficacy of albiglutide in preventing cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke.

We did a double-blind, randomised, placebo-controlled trial in 610 sites across 28 countries. We randomly assigned patients aged 40 years and older with type 2 diabetes and cardiovascular disease (at a 1:1 ratio) to groups that either received a subcutaneous injection of albiglutide (30–50 mg, based on glycaemic response and tolerability) or of a matched volume of placebo once a week, in addition to their standard care.

Investigators used an interactive voice or web response system to obtain treatment assignment, and patients and all study investigators were masked to their treatment allocation. We hypothesised that albiglutide would be non-inferior to placebo for the primary outcome of the first occurrence of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, which was assessed in the intention-to-treat population. If non-inferiority was confirmed by an upper limit of the 95% CI for a hazard ratio of less than 1·30, closed testing for superiority was prespecified.

10 793 patients were screened and 9463 participants were enrolled and randomly assigned to groups: 4731 patients were assigned to receive albiglutide and 4732 patients to receive placebo. On Nov 8, 2017, it was determined that 611 primary endpoints and a median follow-up of at least 1·5 years had accrued, and participants returned for a final visit and discontinuation from study treatment; the last patient visit was on March 12, 2018. These 9463 patients, the intention-to-treat population, were evaluated for a median duration of 1·6 years and were assessed for the primary outcome.

The primary composite outcome occurred in 338 (7%) of 4731 patients at an incidence rate of 4·6 events per 100 person-years in the albiglutide group and in 428 (9%) of 4732 patients at an incidence rate of 5·9 events per 100 person-years in the placebo group (hazard ratio 0·78, 95% CI 0·68–0·90), which indicated that albiglutide was superior to placebo ($p<0\cdot0001$ for non-inferiority; $p=0\cdot0006$ for superiority). The incidence of acute pancreatitis (ten patients in the albiglutide group and seven patients in the placebo group), pancreatic cancer (six patients in the albiglutide group and five patients in the placebo group), medullary thyroid carcinoma (zero patients in both groups), and other serious adverse events did not

differ between the two groups. There were three (<1%) deaths in the placebo group that were assessed by investigators, who were masked to study drug assignment, to be treatment-related and two (<1%) deaths in the albiglutide group.

In patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, albiglutide was superior to placebo with respect to major adverse cardiovascular events. Evidence-based glucagon-like peptide 1 receptor agonists should therefore be considered as part of a comprehensive strategy to reduce the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.

Comentário: a surpresa do ano. Um estudo “esquecido” pela própria companhia GSK, que abandonou a área da Diabetes como prioritária, e não comercializará o albiglutide, mas que pelo facto do Harmony estar a decorrer, assumiu o compromisso de terminar o estudo cumprindo os “mínimos”.

O albiglutide é de todos os análogos GLP1 , o menos eficaz na redução da glicémia, o que por si só constitui um handicap para o fármaco. Mas no Harmony houve apesar de tudo uma diferença de 0,5% de A1c entre grupos e muito mais doentes a iniciar insulina no grupo placebo (13%), que com albiglutide (6%). Efeitos pleiotrópicos são também apontados justificando o benefício dos aGLP1: efeito anti aterosclerótico, melhorias no peso e na pressão arterial, efeito sobre a disfunção endotelial...

Não sabemos ao certo onde está o segredo da receita, mas outro detalhe surge em comum nos ensaios com resultados positivos; são os estudos em população com mais de eventos os que têm demonstrado mais benefício e o Harmony com uma duração de 1,6 anos apenas, registou uma taxa de eventos no grupo placebo, bem superior ao que ocorreu no LEADER, no SUSTAIN ou no ESXCEL.

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators

DOI: 10.1056/NEJMoa1812389, NEJM November 10, 2018

BACKGROUND The cardiovascular safety profile of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2 that promotes glucosuria in patients with type 2 diabetes, is undefined.

METHODS We randomly assigned patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease to receive either dapagliflozin or placebo. The primary safety outcome was a composite of major adverse cardiovascular events (MACE), defined as cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke. The primary efficacy outcomes were MACE and a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. Secondary efficacy outcomes were a renal composite ($\geq 40\%$ decrease in estimated glomerular filtration rate to <60 ml per minute per 1.73 m^2 of body-surface area, new end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes) and death from any cause.

RESULTS We evaluated 17,160 patients, including 10,186 without atherosclerotic cardiovascular disease, who were followed for a median of 4.2 years. In the primary safety outcome analysis, dapagliflozin met the prespecified criterion for noninferiority to placebo with respect to MACE (upper boundary of the 95% confidence interval [CI], <1.3 ; $P < 0.001$ for noninferiority). In the two primary efficacy analyses, dapagliflozin did not result in a lower rate of MACE (8.8% in the dapagliflozin group and 9.4% in the placebo group; hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.84 to 1.03; $P = 0.17$) but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (4.9% vs. 5.8%; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95; $P = 0.005$), which reflected a lower rate of hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.61 to 0.88); there was no between-group difference in cardiovascular death (hazard ratio, 0.98; 95% CI, 0.82 to 1.17). A renal event

occurred in 4.3% in the dapagliflozin group and in 5.6% in the placebo group (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.67 to 0.87), and death from any cause occurred in 6.2% and 6.6%, respectively (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.82 to 1.04). Diabetic ketoacidosis was more common with dapagliflozin than with placebo (0.3% vs. 0.1%, P = 0.02), as was the rate of genital infections that led to discontinuation of the regimen or that were considered to be serious adverse events (0.9% vs. 0.1%, P<0.001).

CONCLUSIONS In patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with dapagliflozin did not result in a higher or lower rate of MACE than placebo but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, a finding that reflects a lower rate of hospitalization for heart failure. (Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 ClinicalTrials.gov number, NCT01730534.)

Comentário: um estudo enorme, englobando tantos doentes como o EMPA REG e o CANVAS juntos. Com uma população maioritariamente e prevenção primária e com um relativo baixo risco de eventos. A mortalidade cardiovascular no grupo placebo foi cerca de um terço da que ocorreu no EMPA REG o que denota bem esta diferença, mas também é verdade que no subgrupo de doentes em prevenção secundária também não houve redução do mortalidade.

Além da segurança o que sobressai mais no estudo é a confirmação dos resultados na prevenção de hospitalização por insuficiência cardíaca e o benefício marcado nos end points renais sugerindo um efeito de classe para os SGLT2 nestas complicações tão graves e intimamente ligadas ao doente com diabetes.

O facto da maioria da população do DECLARE não ter ainda complicações major, coloca estes fármacos com um papel importante como modificadores do curso natural da doença, tal como as estatinas e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona fizeram no passado.

Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk - The CARMELINA Randomized Clinical Trial

Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, for the CARMELINA Investigators

JAMA. doi:10.1001/jama.2018.18269 Published online November 9, 2018.

IMPORTANCE Type 2 diabetes is associated with increased cardiovascular (CV) risk. Prior trials have demonstrated CV safety of 3 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors but have included limited numbers of patients with high CV risk and chronic kidney disease.

OBJECTIVE To evaluate the effect of linagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, on CV outcomes and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes at high risk of CV and kidney events.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Randomized, placebo-controlled, multicenter noninferiority trial conducted from August 2013 to August 2016 at 605 clinic sites in 27 countries among adults with type 2 diabetes, hemoglobin A1c of 6.5% to 10.0%, high CV risk (history of vascular disease and urine-albumin creatinine ratio [UACR] >200mg/g), and high renal risk (reduced eGFR and micro- or macroalbuminuria). Participants with end-stage renal disease (ESRD) were excluded. Final follow-up occurred on January 18, 2018.

INTERVENTIONS Patients were randomized to receive linagliptin, 5mg once daily ($n = 3494$), or placebo once daily ($n = 3485$) added to usual care. Other glucose-lowering medications or insulin could be added based on clinical need and local clinical guidelines.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary outcome was time to first occurrence of the composite of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Criteria for noninferiority of linagliptin vs placebo was defined by the upper limit of

the 2-sided 95%CI for the hazard ratio (HR) of linagliptin relative to placebo being less than 1.3. Secondary outcome was time to first occurrence of adjudicated death due to renal failure, ESRD, or sustained 40% or higher decrease in eGFR from baseline.

RESULTS Of 6991 enrollees, 6979 (mean age, 65.9 years; eGFR, 54.6 mL/min/1.73m²; 80.1% with UACR >30mg/g) received at least 1 dose of study medication and 98.7% completed the study. During a median follow-up of 2.2 years, the primary outcome occurred in 434 of 3494 (12.4%) and 420 of 3485 (12.1%) in the linagliptin and placebo groups, respectively, (absolute incidence rate difference, 0.13 [95%CI, -0.63 to 0.90] per 100 person-years) (HR, 1.02; 95% CI, 0.89-1.17; P < .001 for noninferiority). The kidney outcome occurred in 327 of 3494 (9.4%) and 306 of 3485 (8.8%), respectively (absolute incidence rate difference, 0.22 [95%CI, -0.52 to 0.97] per 100 person-years) (HR, 1.04; 95%CI, 0.89-1.22; P = .62). Adverse events occurred in 2697 (77.2%) and 2723 (78.1%) patients in the linagliptin and placebo groups; 1036 (29.7%) and 1024 (29.4%) had 1 or more episodes of hypoglycemia; and there were 9 (0.3%) vs 5 (0.1%) events of adjudication-confirmed acute pancreatitis.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among adults with type 2 diabetes and high CV and renal risk, linagliptin added to usual care compared with placebo added to usual care resulted in a noninferior risk of a composite CV outcome over a median 2.2 years.

Comentários: mais um estudo a demonstrar a segurança cardiovascular dos iDDP4..

Algum benefício na progressão da macroalbuminúria, 14% vs placebo, pode saber a pouco, mas é interessante num fármaco que como sabemos não tem ajuste de dose para a doença renal. A linagliptina não demonstrou, contudo, benefício no endpoint combinado para a doença renal. Todavia, três quartos dos doentes incluídos tinham doença renal crónica (43% com clearance menor que 45 mL/min). Este parece ter sido um fator determinante para o elevado risco de eventos verificado, pelo que o CARMELINA é o estudo de segurança cardiovascular com iDDP4 em que a população estudada tinha maior risco cardiovascular.

Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al

European Journal of Heart Failure (2018) doi:10.1002/ejhf.1170

The coexistence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure (HF), either with reduced (HFrEF) or preserved ejection fraction (HFpEF), is frequent (30–40% of patients) and associated with a higher risk of HF hospitalization, all-cause and cardiovascular (CV) mortality. The most important causes of HF in T2DM are coronary artery disease, arterial hypertension and a direct detrimental effect of T2DM on the myocardium. T2DM is often unrecognized in HF patients, and vice versa, which emphasizes the importance of an active search for both disorders in the clinical practice.

There are no specific limitations to HF treatment in T2DM. Subanalyses of trials addressing HF treatment in the general population have shown that all HF therapies are similarly effective regardless of T2DM. Concerning T2DM treatment in HF patients, most guidelines currently recommend metformin as the first-line choice. Sulphonylureas and insulin have been the traditional second- and third-line therapies although their safety in HF is equivocal. Neither glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, nor dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors reduce the risk for HF hospitalization. Indeed, a DPP4 inhibitor, saxagliptin, has been associated with a higher risk of HF hospitalization. Thiazolidinediones (pioglitazone and rosiglitazone) are contraindicated in patients with (or at risk of) HF.

In recent trials, sodium–glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, empagliflozin and canagliflozin, have both shown a significant reduction in HF hospitalization in patients with established CV disease or at risk of CV disease. Several ongoing trials should provide an insight into the effectiveness of SGLT2 inhibitors in patients with HFrEF and HFpEF in the absence of T2DM.

Comentário: a insuficiência cardíaca é o elefante solto na sala no que concerne à diabetes. Isto deve-se aos resultados equívocos com as glitazonas e com a saxagliptina, contrariados pela consistência dos resultados com os iSGLT2 com reduções de hospitalizações por IC entre os 22 e os 36% consoante a população estudada. Em 2018 podemos dizer que estes fármacos previnem o aparecimento de IC, já que a população de base nos estudos raramente excedia os 10% de IC conhecida. Várias questões se levantam.. Qual o grau de IC sub-diagnosticada nestes estudos? Qual o efeito que os fármacos no grupo placebo podem ter para a diferença nos resultados? Qual o mecanismo protector: hemodinâmico, metabólico, ambos? E podem estes fármacos ser utilizados em populações não diabéticas? E serão tão eficazes na IC com fração preservada como na reduzida? Estudos mecanísticos e em população com IC (com e sem diabetes) estão à porta e poderão trazer respostas para estas dúvidas.

Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD

Duarte R, Melo M, Nunes JS, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2

Revista Portuguesa de Diabetes 2018; 13 (4): 154-180

Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al

Diabetologia 2018 Dec;61(12):2461-2498

The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes convened a panel to update the prior position statements, published in 2012 and 2015, on the management of type 2 diabetes in adults. A systematic evaluation of the literature since 2014 informed new recommendations. These include additional focus on lifestyle management and diabetes self-management education and support. For those with obesity, efforts targeting weight loss, including lifestyle, medication and surgical interventions, are recommended. With regards to medication management, for patients with clinical cardiovascular disease, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist with proven cardiovascular benefit is recommended. For patients with chronic kidney disease or clinical heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease, an SGLT2 inhibitor with proven benefit is recommended. GLP-1 receptor agonists are generally recommended as the first injectable medication.

Comentário: aprofundando a ideia de individualização terapêutica, as recomendações nacionais, da ADA e da EASD, caminham no sentido da criação de fenótipos que incluem condicionalismos económicos, a necessidade de perda de peso ou o risco de hipoglicemia. Incorporam também os resultados dos ensaios clínicos que fomos conhecendo nos últimos anos. Como determinantes principais na escolha do fármaco a associar à metformina surgem agora a presença de doença cardiovascular estabelecida, a doença renal crónica e a insuficiência cardíaca. Os inibidores da SGLT-2 e os análogos da GLP-1 são as classes de referência neste contexto e estes últimos são agora preferidos à insulina dentro dos fármacos injetáveis.

A dieta mediterrânica surge com destaque e a cirurgia bariátrica e estratégias intensivas como o estudo DiRECT que aqui salientámos, são também foco de atenção.

É dado ainda enfase à necessidade de envolver o doente nos processos de decisão sobre quais as estratégias terapêuticas a tomar, de forma a aumentar a adesão terapêutica, reduzir as complicações da doença e melhorar a qualidade de vida.

RV Hipertensão 2018

Vitória Cunha

Hospital Garcia de Orta

Introdução: foi mais um ano cheio de novidades, claramente lideradas pelas aclamadas guidelines europeias. Principal factor de risco cardiovascular, contribuinte major para a morbi-mortalidade mundial, e problema major de saúde pública como a OMS lhe chamou em 2013, a Hipertensão Arterial continua a ter uma lista infinidável de artigos a toda a hora, tornando difícil de escolher quais os fundamentais para os leitores com agenda mais preenchida se focarem.

Tentou-se aqui fazer uma breve revisão dos que pecaram por excelência ou diferença, ou por abordarem temáticas que não podem ser esquecidas na prática clínica. Ficam sempre demasiadas leituras por rever, há vários autores perdidos nas entrelinhas, grandes ensaios que passaram em editoriais ou pequenos estudos clínicos que se esqueceram do primeiro semestre do ano. Ainda assim, reler os presentes artigos já será uma boa tarefa para reflectir nas poucas novidades desta área tão vasta, mas sempre crescente e com pormenores a afinar.

Há alguns fármacos e novas classes terapêuticas em estudo, que se optou por deixar de parte por agora, visto que os trabalhos são muito poucos, embora curiosos, mas poderão ser objecto de uma próxima abordagem. Há também a temática do microbioma e da microbiota intestinal e risco cardiovascular, que não queria deixar de mencionar. Mas a vastidão de artigos publicados na área não facilitou a escolha de um só merecedor de entrar neste top, e é uma área muito interessante que ainda terá muito para explorar a breve e médio prazo.

Espero que as próximas páginas sejam bom ponto de partida a estimular leituras mais profundas.

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

Williams B, Mancia G, Spiering W, for the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021-3104

Changes in recommendations:

Treatment thresholds: • High-normal BP (130–139/85–89 mmHg): Drug treatment may be considered when CV risk is very high due to established CVD, especially CAD. • Treatment of low-risk grade 1 hypertension: In patients with grade 1 hypertension at low–moderate-risk and without evidence of HMOD, BP-lowering drug treatment is recommended if the patient remains hypertensive after a period of lifestyle intervention. • Treatment in older patients: BP-lowering drug treatment and lifestyle intervention is recommended in fit older patients (>65 years but not >80 years) when SBP is in the grade 1 range (140–159 mmHg), provided that treatment is well tolerated.

BP treatment targets: • it is recommended that the first objective of treatment should be to lower BP to <140/90 mmHg in all patients and, provided that the treatment is well tolerated, treated BP values should be targeted to 130/80 mmHg or lower in most patients. • In patients <65 years it is recommended that SBP should be lowered to a BP range of 120–129 mmHg in most patients • In older patients (>65 years), it is recommended that SBP should be targeted to a BP range of 130–139 mmHg. • An SBP target range of 130–139 mmHg is recommended for people older than 80 years, if tolerated.

Initiation of drug treatment: it is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in a SPC. The exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg).

Resistant hypertension: the recommended treatment is the addition of low-dose spironolactone to existing treatment, or the addition of further diuretic therapy if intolerant to spironolactone, with either eplerenone, amiloride, higher-dose thiazide/thiazide-like diuretic or a loop diuretic, or the addition of bisoprolol or doxazosin

Comentário: não há Year Book sem guidelines do ano, e toda a expectativa criada à volta das europeias vinha muito no seguimento da publicação dos americanos em 2017, tendo em linha de conta os achados do já quase velhinho SPRINT, a controvérsia na definição, os alvos ambiciosos, e todo o debate que se gerou à volta do sobrediagnóstico e sobretratamento.

Expectativas à parte – talvez ficando aqui um pouco de conservadorismo atribuído – a evidência é a base da ciência, e como tal penso que a Sociedade Europeia consegue trazer novidades suficientes que nos desviam de discussões “menores”, como se descrevem de seguida.

O papel atribuído à AMPA e à MAPA faz jus aos trabalhos realizados nestas áreas e salienta a importância da sua realização a praticamente todos os indivíduos. Os limites para início terapêutico mantiveram-se para a população geral nos 140/90 (mais conservador para idosos e mais agressivos para indivíduos de elevado risco). Os idosos devem ser tratados não só com base na idade cronológica, mas sim biológica, e relembra-se o conceito de fragilidade. O início de tratamento com base nas combinações fixas para quase todos os doentes (excepto idosos frágeis e HTA grau 1 de baixo risco), e pela primeira vez referindo especificamente combinações triplas como opção a seguir no algoritmo. Alvos terapêuticos mais simples: 140/90 para todos se tolerado, e mais agressivo para 130/80 nos menores de 65 anos; a recomendação geral é não reduzir a sistólica abaixo dos 120mmHg.

Este documento continua a ser bastante completo, com evidência robusta, e nas áreas em que as decisões ficam mais cinzentas, estas também são devidamente revistas e comentadas.

É para ler e reler.

European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018

Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, on behalf of Members of the ESH Working Group on Interventional Treatment of Hypertension.

J Hypertens. 2018 Oct;36(10):2042-2048

This ESH update was deemed necessary with the publication of new results of sham-controlled randomized blinded prospective trials with renal denervation (RDN). Proof of concept studies and first randomized trials (some were sham-controlled) displayed discrepant results about the efficacy of RDN. Three sham-controlled randomized trials of the 2.0 generation yielded now similarity in the average blood pressure decrease following RDN. Reduction of ambulatory blood pressure was approximately 5 to 7 mmHg and of office blood pressure 10 mmHg. Such a decrease in blood pressure by pharmacologic therapy has been found to be associated with lower incidence of cardiovascular events in particular with respect to heart failure and stroke by roughly 25%. Nevertheless, some questions about renal denervation are unanswered. The heterogeneity of the blood pressure-lowering response point to the clinical need to identify predictors for efficacy, and questions on long-term safety could not have been answered due to the short duration of the sham-controlled randomized clinical trials.

Comentário: esta publicação surgiu como necessidade de esclarecer a posição da Sociedade Europeia de Hipertensão (SEH) face à desnervação renal (DNR), uma vez que houve 3 novos trabalhos nesta área em 2017 e 2018 que pelo timing de publicação, não foram considerados na redação das últimas guidelines (europeias nem americanas).

Neste artigo, este grupo de trabalho da SEH contextualiza o procedimento e o seu mecanismo fisiopatológico, e relembra os grandes estudos sobre DNR (Symplicity 1,

2 e 3,e o DENER-HTN), nomeadamente as suas limitações e motivação para os últimos trabalhos.

São descritos o Radiance HTN-Solo, o Spyral HTN-OFF MED e o Spyral hTN-on MED, todos eles com um desenho sham-controlled e duplamente cegos, contribuindo para ultrapassar algumas das limitações dos estudos prévios. O curioso é que todos os doentes suspenderam terapêutica 4 semanas antes da randomização, para analisar a verdadeira capacidade da DNR em reduzir a PA em doentes naïve de fármacos. Eram obviamente indivíduos de baixo risco cardiovascular. Os 3 estudos não são comparáveis head-to-head, mas os resultados da redução da PA e segurança comparando com sham procedure foram consistentes nas várias populações.

A PA no grupo tratado com DNR reduziu em cerca de 10/5 mmHg, provando biologicamente a eficácia do procedimento e o contributo da enervação renal aferente e eferente – predominantemente de origem simpática – na fisiopatologia da hipertensão. A resposta individual foi obviamente variável, provando também que os diferentes mecanismos para a HTA têm diferentes predominâncias em diferentes indivíduos – a DNR apenas se dirige a um dos vários mecanismos reguladores implicados na PA, à semelhança das diferentes classes farmacológicas antihipertensoras.

De salientar que o perfil de segurança foi excelente, mas ainda assim tem de haver um follow-up mais prolongado para que os resultados ganhem mais projecção. Visto que os autores se focaram essencialmente nos valores de PA, o significado clínico no que respeita a eventos, a morbilidade e mortalidade cardiovascular, também fica por estimar, e até agora pode apenas ser transposto pela redução em mmHg da PA para a % de eventos previstos com a mesma.

Assim, apesar de terem trazido resultados promissores, os autores relembram que tem de haver estudos mais prolongados, se possível com recurso a testes fisiológicos para confirmar uma ablação renal de sucesso e completa, e com menos heterogeneidade nas respostas individuais. Mantém-se assim a posição das guidelines de 2018, em não recomendar de momento este tipo de técnicas em geral para o tratamento da HTA – ficam reservadas para ensaios clínicos.

Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. The HARMONY Trial

Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A et al

Hypertension 2018; 72:870-873

Some data suggest that nocturnal dosing of antihypertensive agents may reduce cardiovascular outcomes more than daytime dosing. This trial was designed to evaluate whether ambulatory blood pressure monitoring levels differ by timing of drug dosing.

Patients aged 18 to 80 years with reasonably controlled hypertension ($\leq 150/\leq 90$ mm Hg) on stable therapy of ≥ 1 antihypertensive agent were recruited from 2 centers in London and Thessaloniki. Patients were randomized to receive usual therapy either in the morning (6 am-11 am) or evening (6 pm-11 pm) for 12 weeks when participants crossed over to the alternative timing for a further 12 weeks. Clinic blood pressures and a 24-hour recording were taken at baseline, 12, and 24 weeks and routine blood tests were taken at baseline. The study had 80% power to detect 3 mm Hg difference in mean 24-hour systolic blood pressure ($\alpha=0.05$) by time of dosing. A 2-level hierarchical regression model adjusted for center, period, and sequence was used.

Of 103 recruited patients (mean age, 62; 44% female), 95 patients (92%) completed all three 24-hour recordings. Mean 24-hour systolic and diastolic blood pressures did not differ between daytime and evening dosing. Similarly, morning and evening dosing had no differential impact on mean daytime (7 am-10 pm) and night-time (10 pm-7 am) blood pressure levels nor on clinic levels. Stratification by age ($\leq 65/\geq 65$ years) or sex did not affect results. In summary, among hypertensive patients with reasonably well-controlled blood pressure, the timing of antihypertensive drug administration (morning or evening) did not affect mean 24-hour or clinic blood pressure levels.

Comentário: neste estudo, Poulter, Savopoulos e colegas, vêm despertar de novo a velha controvérsia entre a toma medicamentosa de manhã versus à noite. Embora apenas com 103 doentes repartidos entre dois centros de Excelência de Hipertensão (um em Londres e um em Tessalónica), e olhando apenas para a diferença no controlo da pressão arterial (PA) nas 24h (PA sistólica nas 24h, sistólica e diastólica médias diurna e nocturna, e sistólica e diastólica médias de consulta), conseguiram demonstrar que não houve diferença entre o timing de administração da terapêutica antihipertensora (manhã versus noite) no controlo da PA.

O estudo está desenhado de forma relativamente simples e estruturada, os doentes são randomizados 12 semanas para a toma medicamentosa toda de manhã ou toda à noite, e nas 12 semanas seguintes trocam o horário de toma. Comentários no próprio artigo comparando-se com o estudo MAPEC, relembram que neste último os doentes não tinham a PA controlada previamente sob 3 fármacos tomados de manhã, e foram randomizados para continuar a receber os fármacos todos de manhã ou tomar 2 de manhã e um à noite; após 3 meses houve redução na PA e nos eventos cardiovasculares. Por outro lado, no HARMONY, os agentes eram todos administrados de manhã ou todos à noite.

Para além de ser um estudo com poucos doentes, há alguns factores importantes que podem ter contribuído para os resultados: os doentes estavam bem controlados previamente, e apenas sob <2 fármacos, e eram acompanhados em centros de excelência, e por conseguinte pelo menos em teoria seguirão as melhores práticas, com recurso a fármacos eficazes, com bom controlo nas 24h, de toma única diária e longa duração de ação. Na verdade, alguns dos factores devemos relembrar como fundamentais na prática clínica diária para um sucesso terapêutico, como o caso de serem doentes já à partida com boa taxa de adesão terapêutica, com MAPAs também realizados com elevada taxa de sucesso.

Os resultados são apenas aplicáveis a doentes caucasianos (nos 103, apenas 2 eram negros), com bom controlo tensional prévio, mas deixam o novo desafio para voltar a questionar esta temática. Está em curso o estudo TIME, que pretende avaliar o impacto dos fármacos tomados de manhã ou à noite nos eventos cardiovasculares maior.

ESH Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies

van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019 Jan 1;5(1):37-46

Hypertensive emergencies are those situations where very high blood pressure (BP) values are associated with acute organ damage, and therefore, require immediate, but careful, BP reduction. The type of acute organ damage is the principal determinant of: (i) the drug of choice, (ii) the target BP, and (iii) the timeframe in which BP should be lowered. Key target organs are the heart, retina, brain, kidneys, and large arteries. Patients who lack acute hypertension-mediated end organ damage do not have a hypertensive emergency and can usually be treated with oral BP-lowering agents and usually discharged after a brief period of observation.

Comentário: aqui surge uma interessante revisão da Task Force, que por força da falta de guidelines formais ou evidência sólida nesta matéria, resolveu delinear um consenso das definições e abordagens mais importantes no que diz respeito às emergências hipertensivas.

Este documento revê muito bem as definições conhecidas, estratifica a abordagem terapêutica no que respeita aos timings da redução da pressão arterial nos diferentes contextos, a abordagem diagnóstica complementar, o tipo de fármacos a usar em cada um (e porquê), com ênfase para alguns dos erros frequentemente cometidos – como é o caso do uso da nifedipina de acção rápida, que deve ser preterida – e tece ainda algumas considerações sobre o seguimento destes doentes. De certa forma é desvalorizada o conceito de “urgência hipertensiva”, e “crise hipertensiva”, para que as emergências hipertensivas tenham a merecida dedicação. É salientado ainda que apesar dos avanços terapêuticos, a prevalência destas situações praticamente não mudou, o que nos remete para uma reflexão para o trabalho do dia-a-dia.

Inclui tabelas e algoritmos de abordagem que são muito facilitadores da revisão do texto, e acaba por ser um documento muito interessante para rever esta temática.

A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension

Dimou C, Antza C, Akrivos E

J Hum Hypertens. 2018 Dec 5. doi: 10.1038/s41371-018-0138-y

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are drugs commonly used for the treatment of hypertension. However, studies on their comparative efficacy have not been extensively investigated.

The current systematic review and network meta-analysis studied the comparative efficacy of the two antihypertensive treatment categories in reducing blood pressure, mortality, and morbidity in essential hypertension patients. A literature search was carried out in Medline and Cochrane Central Register of Controlled Trials for placebo- and active-controlled, double-blind randomized clinical trials, which had reported blood pressure effects, mortality, and/or morbidity. Blood pressure results were found in 30 studies with 7370 participants and 8 studies with 25,158 participants with mortality/morbidity results included in the analysis.

The two drug classes had similar effectiveness in lowering systolic (weighted mean difference (WMD): 0.59, 95% CI: -0.21 to 1.38) and diastolic blood pressure (WMD: 0.62, 95% CI: -0.06 to 1.30), all-cause mortality (risk ratio (RR)): 0.96, 95% CI 0.80 to 1.14), cardiovascular mortality (RR: 0.87, 95% CI 0.67 to 1.14), fatal and non-fatal myocardial infarction (RR: 1.02, 95% CI 0.75 to 1.37) and stroke (RR: 1.13, 95% CI 0.87 to 1.46). Angiotensin-converting enzyme inhibitors were more helpful in the prevention and/or the hospitalization for heart failure than angiotensin receptor blockers (RR: 0.71, 95% CI 0.54 to 0.93). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers were similarly effective in decreasing blood pressure, mortality, and morbidity in essential hypertension. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were more protective in the advancement and/or

hospitalization of the hypertensive patient for heart failure than angiotensin receptor blockers.

Comentário: entre tantos estudos publicados no último ano a comparar IECAs e ARAs, o que este tem de particular interesse é o facto de ser uma revisão sistemática e uma metaanálise sobre a eficácia comparativa dos IECAs e dos ARAs em reduzir a pressão arterial, e em prevenir eventos em doentes hipertensos. Para isso fizeram uma extensa pesquisa de trabalhos publicados desde 1990, de ensaios randomizados duplamente cegos, em indivíduos adultos, com pelo menos 4 semanas de duração de tratamento e com comparação directa entre IECAs e ARAs. Mesmo as terapêuticas adicionadas tinham de ser as mesmas e nas mesmas doses. Nesta análise estão incluídos 30 estudos, envolvendo mais de 7300 participantes e com heterogeneidade não significativa entre os grupos sob IECA e os grupos sob ARA.

As conclusões não diferem muito dos grandes trabalhos de 2018 que compararam estas duas classes farmacológicas, mas a metodologia aplicada é o que salienta este artigo e acaba por nos dar um olhar um pouco diferente sobre o mesmo. Os autores concluíram que o efeito na redução da pressão arterial de ambas as classes é semelhante, bem como a mortalidade global, a mortalidade cardiovascular, o enfarte agudo do miocárdio e o AVC. A única diferença relevante encontrada dá vantagem aos IECAs no que respeita à prevenção do agravamento da insuficiência cardíaca e/ou hospitalização do hipertenso por insuficiência cardíaca descompensada, quando comparando com os ARAs.

Uma das limitações foi não terem conseguido relacionar com as co-morbilidades dos indivíduos, mas com os objectivos estabelecidos, seria algo mais difícil de atingir com mais homogeneidade entre os grupos. Acaba por remeter para mais investigação na área, mas é uma leitura muito interessante sobre a temática.

Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: a Scientific Statement from the American Heart Association

Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, on behalf of the American Heart Association

Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-e90

Resistant hypertension (RH) is defined as above-goal elevated blood pressure (BP) in a patient despite the concurrent use of 3 antihypertensive drug classes, commonly including a long-acting calcium channel blocker, a blocker of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker), and a diuretic. The antihypertensive drugs should be administered at maximum or maximally tolerated daily doses. RH also includes patients whose BP achieves target values on ≥4 antihypertensive medications. The diagnosis of RH requires assurance of antihypertensive medication adherence and exclusion of the "white-coat effect" (office BP above goal but out-of-office BP at or below target). The importance of RH is underscored by the associated risk of adverse outcomes compared with non-RH.

This article is an updated American Heart Association scientific statement on the detection, evaluation, and management of RH. Once antihypertensive medication adherence is confirmed and out-of-office BP recordings exclude a white-coat effect, evaluation includes identification of contributing lifestyle issues, detection of drugs interfering with antihypertensive medication effectiveness, screening for secondary hypertension, and assessment of target organ damage. Management of RH includes maximization of lifestyle interventions, use of long-acting thiazide-like diuretics (chlorthalidone or indapamide), addition of a mineralocorticoid receptor antagonist (spironolactone or eplerenone), and, if BP remains elevated, stepwise addition of antihypertensive drugs with complementary mechanisms of action to lower BP. If BP remains uncontrolled, referral to a hypertension specialist is advised.

Comentário: este artigo é interessante, porque apesar de ser um scientific statement da Associação Americana, e com todas as particularidades que poderíamos agora discutir p. ex. relativamente às guidelines publicadas anteriormente pela mesma associação, é uma das revisões mais extensas publicadas nos últimos tempos sobre a temática da HTA resistente.

Aborda a temática da detecção, com óbvio foco na exclusão de HTA pseudo-resistente, a avaliação do doente e a abordagem terapêutica, com as linhas farmacológicas mais adequadas. Aborda também a implicação prognóstica, as características dos doentes, incluído genética e farmacogenética, passa pela problemática da adesão terapêutica e intervenções para a sua melhoria, e até mesmo a técnica de medição da PA (erros) e a diferenciação com o efeito da bata branca. Há também uma revisão das causas secundárias, e a abordagem inclui a farmacológica e a não farmacológica.

Acaba por ser uma boa revisão sobre a HTA resistente, que continua a ser um tema que todos devem actualizar com frequência na sua prática clínica.

Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension

Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al

J Hypertens. 2018 Jun;36(6):1222-1236

Whether isolated systolic hypertension in the young (ISHY) implies a worse outcome and needs antihypertensive treatment is still a matter for dispute. ISHY is thought

to have different mechanisms than systolic hypertension in the elderly. However, findings from previous studies have provided inconsistent results.

From the analysis of the literature, two main lines of research and conceptualization have emerged. Simultaneous assessment of peripheral and central blood pressure led to the identification of a condition called pseudo or spurious hypertension, which was considered an innocent condition. However, an increase in pulse wave velocity has been found by some authors in about 20% of the individuals with ISHY. In addition, obesity and metabolic disturbances have often been documented to be associated with ISHY both in children and young adults.

The first aspect to consider whenever evaluating a person with ISHY is the possible presence of white-coat hypertension, which has been frequently found in this condition. In addition, assessment of central blood pressure is useful for identifying ISHY patients whose central blood pressure is normal. ISHY is infrequently mentioned in the guidelines on diagnosis and treatment of hypertension.

According to the 2013 European Guidelines on the management of hypertension, people with ISHY should be followed carefully, modifying risk factors by lifestyle changes and avoiding antihypertensive drugs. Only future clinical trials will elucidate if a benefit can be achieved with pharmacological treatment in some subgroups of ISHY patients with associated risk factors and/or high central blood pressure.

Comentário: muitos dirão que não precisaríamos de todo de incluir este artigo num top 10 do ano. Mas o que tem de interessante, é que a Sociedade Europeia de Hipertensão se deu ao trabalho de fazer um position paper sobre a temática da Hipertensão Sistólica Isolada do Jovem, uma entidade que tanto reconhecemos na consulta, mas que nem sempre valorizamos adequadamente em luz da pouca evidência existente.

Na verdade, acaba por ser um artigo algo complexo nas suas descrições dos vários estudos existentes, em especial quando confronta os mecanismos propostos e a

teoria da entidade inocente versus verdadeira HTA a valorizar. São revistos vários achados ao longo dos anos e dos estudos, e as trajectórias da PA e da pressão de pulso (PP) ao longo da idade dos indivíduos. No que respeita aos mecanismos, são revistas as teorias da circulação hipercinética e transição hemodinâmica, a da regulação do sistema nervoso autonómico, rigidez arterial (e diferenciação com HTA sistólica isolada do idoso) ...

Entre tanta incerteza, diria que o destaque está, pelo menos por agora para nós, clínicos, em, na população jovem, valorizar a automedicação da pressão arterial (AMPA) e se necessário recorrer a MAPA, e ter em conta as co-morbilidades e factores de risco cardiovascular, para excluir o efeito de bata branca e decidir o tipo de abordagem terapêutica (farmacológica ou não) nestes indivíduos. Há papel para a avaliação da pressão aórtica central, mas ainda assim os comentários actuais ficam para a clínica mais provavelmente disponível para a maioria de nós. As conclusões são extensas, latas, e com muitas dúvidas à mistura, mas reforçam a necessidade de mais investigação nesta área, que pode ter implicações relevantes no futuro cardiovascular dos indivíduos mais jovens.

Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al

N Engl J Med 2018;378:1509-20

Background: evidence for the influence of ambulatory blood pressure on prognosis derives mainly from population-based studies and a few relatively small clinical investigations. This study examined the associations of blood pressure measured in the clinic (clinic blood pressure) and 24-hour ambulatory blood pressure with all-cause and cardiovascular mortality in a large cohort of patients in primary care.

Methods: we analyzed data from a registry-based, multicenter, national cohort that included 63,910 adults recruited from 2004 through 2014 in Spain. Clinic and 24-hour ambulatory blood-pressure data were examined in the following categories: sustained hypertension (elevated clinic and elevated 24-hour ambulatory blood pressure), "white-coat" hypertension (elevated clinic and normal 24-hour ambulatory blood pressure), masked hypertension (normal clinic and elevated 24-hour ambulatory blood pressure), and normotension (normal clinic and normal 24-hour ambulatory blood pressure). Analyses were conducted with Cox regression models, adjusted for clinic and 24-hour ambulatory blood pressures and for confounders.

Results: during a median follow-up of 4.7 years, 3808 patients died from any cause, and 1295 of these patients died from cardiovascular causes. In a model that included both 24-hour and clinic measurements, 24-hour systolic pressure was more strongly associated with all-cause mortality (hazard ratio, 1.58 per 1-SD increase in pressure; 95% confidence interval [CI], 1.56 to 1.60, after adjustment for clinic blood pressure) than the clinic systolic pressure (hazard ratio, 1.02; 95% CI, 1.00 to 1.04, after adjustment for 24-hour blood pressure). Corresponding hazard ratios per 1-SD increase in pressure were 1.55 (95% CI, 1.53 to 1.57, after adjustment for clinic and daytime blood pressures) for night-time ambulatory

systolic pressure and 1.54 (95% CI, 1.52 to 1.56, after adjustment for clinic and night-time blood pressures) for daytime ambulatory systolic pressure. These relationships were consistent across subgroups of age, sex, and status with respect to obesity, diabetes, cardiovascular disease, and antihypertensive treatment. Masked hypertension was more strongly associated with all-cause mortality (hazard ratio, 2.83; 95% CI, 2.12 to 3.79) than sustained hypertension (hazard ratio, 1.80; 95% CI, 1.41 to 2.31) or white-coat hypertension (hazard ratio, 1.79; 95% CI, 1.38 to 2.32). Results for cardiovascular mortality were similar to those for all-cause mortality.

Conclusions: ambulatory blood-pressure measurements were a stronger predictor of all-cause and cardiovascular mortality than clinic blood-pressure measurements. White-coat hypertension was not benign, and masked hypertension was associated with a greater risk of death than sustained hypertension.

Comentários: Seguindo alguns pontos salientados nas guidelines mais recentes da Sociedade Europeia, este artigo vem reforçar a importância da valorização da MAPA no diagnóstico e tratamento dos hipertensos. Apesar da base teórica já ser conhecida, tem sido apenas baseada em estudos populacionais, pelo que este estudo multicêntrico, clínico, pragmático e da “vida real”, vem trazer um reforço positivo interessante. A análise de mortalidade é sobre uma população bastante significativa – 66.636 indivíduos adultos – de um registo nacional espanhol, e com um seguimento de 4.7 anos. A metodologia parece sólida, as características base dos indivíduos são as que encontramos na prática clínica embora apenas tenha incidido sobre caucasianos.

A conclusão foi de que a medição da PA através da MAPA – em particular na PA sistólica – foi mais preditora de eventos e mortalidade cardiovascular do que a medição no consultório, e a HTA de bata branca e a mascarada têm maior risco de morte que a HTA sustida. É de ressalvar como fundamental, os achados da HTA mascarada como tendo sido o fenótipo de maior risco, o que nos remete para um alerta aos doentes que se apresentam com factores de risco e lesão de órgão-alvo, e aparentes valores normais no consultório – a estes a MAPA deve sem dúvida ser requisitada, visto o atraso no diagnóstico ter implicações prognósticas importantes.

Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study

BMJ 2018; 363 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4209>

Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al

Objective To determine whether the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), compared with use of angiotensin receptor blockers, is associated with an increased risk of lung cancer.

Design Population based cohort study. **Setting** United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. **Participants** A cohort of 992 061 patients newly treated with antihypertensive drugs between 1 January 1995 and 31 December 2015 was identified and followed until 31 December 2016.

Main outcome measures Cox proportional hazards models were used to estimate adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals of incident lung cancer associated with the time varying use of ACEIs, compared with use of angiotensin receptor blockers, overall, by cumulative duration of use, and by time since initiation.

Results: the cohort was followed for a mean of 6.4 (SD 4.7) years, generating 7952 incident lung cancer events (crude incidence 1.3 (95% confidence interval 1.2 to 1.3) per 1000-person years). Overall, use of ACEIs was associated with an increased risk of lung cancer (incidence rate 1.6 v 1.2 per 1000-person years; hazard ratio 1.14, 95% confidence interval 1.01 to 1.29), compared with use of angiotensin receptor blockers. Hazard ratios gradually increased with longer durations of use, with an association evident after five years of use (hazard ratio 1.22, 1.06 to 1.40) and peaking after more than 10 years of use (1.31, 1.08 to 1.59). Similar findings were observed with time since initiation.

Conclusions: in this population based cohort study, the use of ACEIs was associated with an increased risk of lung cancer. The association was particularly elevated among people using ACEIs for more than five years. Additional studies, with long term follow-up, are needed to investigate the effects of these drugs on incidence of lung cancer.

Comentário (F. Araújo): um terreno pantanoso e perigoso. É bem sabido que os estudos de fase IV e observacionais são importantes para reconhecer potenciais complicações de um medicamento. Na farmacovigilância, os efeitos carcinogénicos são por vezes reconhecidos muitos anos após a introdução de medicamentos no mercado e os ensaios clínicos (cada vez mais curtos) não têm um período temporal que nos permita ter conclusões definitivas. É sabido que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) produzem elevações nos níveis de bradicinina e de substância P, que já foram relacionadas com o desenvolvimento da neoplasia do pulmão. Neste estudo o risco de cancro do pulmão aumentou em 14% nesta população de quase um milhão de hipertensos, mas no doentes medicados com IECAs há mais de 10 anos o incremento de risco foi de 31%. Pelo contrário, uma exposição temporal inferior a 5 anos, não conferia risco acrescido comparativamente aos antagonistas do receptor da angiotensina (ARA). Isto poderia explicar porque é que as metaanálises existentes (que englobam geralmente estudos com duração inferior a cinco anos) não demonstram risco aumentado de cancro.

Outros factores confundentes que neste estudo não foram avaliados, foram a história familiar de cancro do pulmão, a exposição a asbestos e outros factores de risco, e a situação socioeconómica. A polémica é maior quando existem reports da FDA, que refere um risco acrescido de cancro do pulmão também com os ARA, inconsistentes com outras avaliações publicadas quer com IECAs quer com ARAs. Para já, e face ao benefício notável quer no controlo da hipertensão arterial, quer na utilização dos IECAs no pós enfarte, na insuficiência cardíaca, na nefroprotecção, parece-nos completamente prematuro entrar em alarmismos que poderão ter consequências graves nos nossos doentes. Mas é um assunto extremamente relevante e a seguir de perto..

Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: An observational cohort study.

Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al.

Ann Intern Med. 2018;169(4):224-232.

Background: Women with a history of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are nearly twice as likely to develop cardiovascular disease (CVD) as those who are normotensive during pregnancy. However, the emergence of CVD risk factors after HDP is less well-understood.

Objective: To identify associations between HDP and maternal CVD risk factors and chart the trajectory of risk factor development after pregnancy.

Design: Observational cohort study. **Setting:** United States. **Participants:** 58 671 parous NHS II (Nurses' Health Study II) participants who did not have CVD or risk factors of interest at baseline.

Measurements: Women were followed for self-reported physician diagnosis of chronic hypertension and hypercholesterolemia and confirmed type 2 diabetes mellitus (T2DM) from their first birth through 2013; mean follow-up ranged from 25 to 32 years across these end points. Multivariable Cox proportional hazards models estimated hazard ratios (HRs) and 95% CIs, with adjustment for prepregnancy confounders.

Results: Compared with women who were normotensive during pregnancy, those with gestational hypertension (2.9%) or preeclampsia (6.3%) in their first pregnancy had increased rates of chronic hypertension (HRs, 2.8 [95% CI, 2.6 to 3.0] and 2.2 [CI, 2.1 to 2.3], respectively), T2DM (HRs, 1.7 [CI, 1.4 to 1.9] and 1.8 [CI, 1.6 to 1.9], respectively), and hypercholesterolemia (HRs, 1.4 [CI, 1.3 to 1.5] and 1.3 [CI, 1.3 to 1.4], respectively). Although these women were more likely to develop CVD risk factors throughout follow-up, the relative risk for chronic hypertension was

strongest within 5 years after their first birth. Recurrence of HDP further elevated risks for all end points. Limitation: Participants self-reported HDP.

Conclusion: Women with HDP in their first pregnancy had increased rates of chronic hypertension, T2DM, and hypercholesterolemia that persisted for several decades. These women may benefit from lifestyle intervention and early screening to reduce lifetime risk for CVD.

Comentário (Pedro von Hafe): as mulheres com distúrbios hipertensivos da gravidez (DHG) apresentam um maior risco de hipertensão arterial crónica, diabetes tipo 2 e dislipidemia. A associação dos DHG com o desenvolvimento de doença cardiovascular tem sido evidenciada de uma forma robusta, mas a associação com os vários factores de risco cardiovascular é menos forte, já que pode haver vários factores de confundimento.

Neste grande estudo, as mulheres com história de DHG apresentavam um risco duas a três vezes maior de desenvolver hipertensão arterial crónica, diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia quando comparadas com as mulheres normotensas na gravidez mesmo ajustando para variáveis como a obesidade.

Esta investigação observacional, longitudinal, prospectiva de uma grande coorte demonstrou de uma forma que, reputo de definitiva, que as mulheres com DHG estão mais sujeitas a desenvolver os factores de risco cardiovascular tradicionais. As mulheres com hipertensão gravídica apresentavam maior risco do que aquelas com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, sendo que as de maior risco foram aquela com história de hipertensão gravídica recorrente.

RV ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL 2018

M^a Teresa Cardoso

Centro Hospitalar Universitário de São João, Faculdade de Medicina do Porto; Núcleo de Estudos da Doença Vascular Cerebral

1,3 milhões de pessoas na Europa sofre todos os anos o seu primeiro AVC. Projeções avançam que o peso global do AVC na Europa aumentará em 35% em 2050 principalmente à custa do envelhecimento da população.

Cada vez é maior a capacidade de intervenção na fase aguda e na prevenção do AVC. Em 2015 a terapêutica endovascular veio associar-se à trombólise como terapêutica de primeira linha no AVC agudo. Tendo sempre como paradigma a importância do tempo na recuperação de tecido viável, assistiu-se ao longo dos últimos anos ao alargamento dos prazos para a trombólise até às 4,5h e para trombectomia até às 24 h. Nesta evolução acrescentou-se à valorização da janela temporal a valorização da janela de perfusão, na qual a evolução enorme da imagiologia teve um grande papel.

A trombectomia, a trombólise e as Unidades de AVC são hoje os pilares no tratamento do AVC agudo. No entanto persiste ainda grande heterogeneidade no nível de cuidados no AVC agudo na Europa, com uma média global de acesso a trombólise e trombectomia muito abaixo do desejado. 7,3% dos AVC isquémicos agudos na Europa recebem trombólise (com variação entre <5% e 15%) e 1,9% recebe trombectomia.

É importante refletir no grande hiato que existe entre o conhecimento atual, expresso nas Recomendações de 2018 para o tratamento precoce do AVC isquémico agudo e a aplicação prática desse conhecimento, expressa no trabalho publicado

sobre “Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries”, que revela os resultados atrás referidos. Com base nestes resultados é necessário desenvolver uma estratégia adaptada à realidade de cada país e integrada numa estratégia comum Europeia para implementação de planos de ação apoiados pelas autoridades de saúde e pelo poder político, para reduzir o peso do AVC na Europa

Para além destas duas publicações de grande relevância foram selecionados os trabalhos que melhor refletem os avanços verificados em 2018, abordando estudos com impacto no tratamento e prevenção do AVC: são apresentados os resultados do estudo POINT sobre a dupla antiagregação na prevenção da recorrência de AVC, após AIT ou AVC minor e incorporados numa nova recomendação das Guidelines de 2018; são apresentados também os resultados do estudo TIA registry numa análise multicêntrica de grande dimensão do prognóstico do AVC minor e AIT aos 5 anos revelando um risco sustentado e aumentado de recorrência de AVC para além do primeiro ano, o que obriga a uma intensificação continuada na prevenção secundária; é apresentado o estudo WAKE-UP valorizando a imagem como critério de seleção para trombólise no AVC ao acordar; são apresentados os resultados do estudo EXTEND-IA TNK sobre a eficácia de tecneteplase versus alteplase na trombólise pré trombectomia, com maior taxa de recanalização, melhoria no outcome funcional e vantagens práticas por administração em bólus, colocando no horizonte estudos com doses maiores e estudos de fase 3.

São apresentados os resultados do estudo NAVIGATE ESUS revelando a falha da anticoagulação em demonstrar superioridade sobre a aspirina na prevenção de AVC recorrente no AVC embólico de etiologia indeterminada e são discutidos os fatores subjacentes a este resultado.

Finalmente é abordado o encerramento do apêndice auricular e o seu custo eficácia aos 10 anos na prevenção do AVC recorrente na fibrilhação auricular não valvular comparativamente com os anticoagulantes orais, relevando o benefício da compliance no encerramento do apêndice auricular em tratamentos prolongados.

2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al

Stroke. 2018;49:e46-e99.

BACKGROUND AND PURPOSE: the purpose of these guidelines is to provide an up-to-date comprehensive set of recommendations for clinicians caring for adult patients with acute arterial ischemic stroke in a single document. The intended audiences are prehospital care providers, physicians, allied health professionals, and hospital administrators. These guidelines supersede the 2013 guidelines and subsequent updates.

CONCLUSIONS: these guidelines are based on the best evidence currently available. In many instances, however, only limited data exist demonstrating the urgent need for continued research on treatment of acute ischemic stroke.

Comentário: Estas recomendações tão esperadas incorporam uma enorme evolução verificada nos últimos 5 anos no tratamento do AVC agudo. Áreas como a trombectomia, imagem e a prevenção secundária tiveram grandes alterações.

De realçar as recomendações referentes a trombectomia com extensão do tempo de intervenção às 24 h e critérios de elegibilidade. Ficaram, no entanto, em aberto questões como sim ou não para o transporte direto de doentes para centros com capacidade de intervenção endovascular e que algoritmos de avaliação para triagem de doentes para trombectomia deveremos usar.

Surgiram novas recomendações em imagem com tempos definidos para a sua realização, valorização ou não valorização de sinais imanológicos como critérios

para terapêutica de reperfusão, tipo de imagem a realizar e repercussões no tempo de atuação. Uma grande mudança surgiu em Imagiologia com o uso crescente de Angio TAC e com a nova recomendação no sentido da razoabilidade de todos os Centros de AVC primários serem capazes de realizar este exame sem atrasar o início de terapêutica trombolítica. A angio TAC como fonte de informação suficiente, na maioria dos casos, para determinar a elegibilidade para trombectomia ou para impedir transferências fúteis de doentes para um centro com intervenção endovascular. A priorização da angio TAC está bem explícita noutra recomendação sugerindo que a obtenção do valor da creatinina não deve atrasar a realização do exame perante uma provável indicação para trombectomia, dada a baixa incidência de nefropatia de contraste

Foi acrescentada como nova recomendação a dupla antiagregação (aspirina + clopidogrel) começando nas primeiras 24 h prolongando por 21 dias após AVC minor (classe IIa). Entre as múltiplas atualizações e novas recomendações de notar uma maior preocupação no custo eficácia no que toca à avaliação analítica e cardiológica.

Em conclusão estas recomendações representam uma atualização completa no conhecimento nas várias áreas do tratamento do AVC isquémico agudo

Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries

Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, on behalf of the ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care collaborators

European Stroke Journal 2018; 0(0) 1–16.

INTRODUCTION: acute stroke unit care, intravenous thrombolysis and endovascular treatment significantly improve the outcome for patients with ischaemic stroke, but data on access and delivery throughout Europe are lacking. We assessed best available data on access and delivery of acute stroke unit care, intravenous thrombolysis and endovascular treatment throughout Europe.

METHODS: a survey, drafted by stroke professionals (ESO, ESMINT, EAN) and a patient organisation (SAFE), was sent to national stroke societies and experts in 51 European countries (World Health Organization definition) requesting experts to provide national data on stroke unit, intravenous thrombolysis and endovascular treatment rates. We compared both pooled and individual national data per one million inhabitants and per 1000 annual incident ischaemic strokes with highest country rates. Population estimates were based on United Nations data, stroke incidences on the Global Burden of Disease Report.

RESULTS: we obtained data from 44 European countries. The estimated mean number of stroke units was 2.9 per million inhabitants (95% CI 2.3-3.6) and 1.5 per 1000 annual incident strokes (95% CI 1.1-1.9), highest country rates were 9.2 and 5.8. Intravenous thrombolysis was provided in 42/44 countries. The estimated mean annual number of intravenous thrombolysis was 142.0 per million inhabitants (95% CI 107.4-176.7) and 72.7 per 1000 annual incident strokes (95% CI 54.2-91.2), highest country rates were 412.2 and 205.5. Endovascular treatment was provided in 40/44 countries. The estimated mean annual number of endovascular treatments was 37.1 per million inhabitants (95% CI 26.7-47.5) and 19.3 per 1000 annual incident strokes (95% CI 13.5-25.1), highest country rates were 111.5 and 55.9. Overall, 7.3% of incident ischaemic stroke patients received intravenous thrombolysis (95% CI 5.4-9.1) and 1.9% received endovascular treatment (95% CI 1.3-2.5), highest country rates were 20.6% and 5.6%.

CONCLUSION: We observed major inequalities in acute stroke treatment between and within 44 European countries. Our data will assist decision makers implementing tailored stroke care programmes for reducing stroke-related morbidity and mortality in Europe.

Comentário: este trabalho fornece uma ideia global dos padrões de cuidados de saúde no AVC agudo na Europa, e constitui a primeira avaliação a nível Europeu sobre o acesso a Unidades de AVC e terapêutica de fase aguda.

Os dados retirados revelam a existência de uma enorme heterogeneidade na acessibilidade a Unidades de AVC com grande variabilidade das taxas de trombólise e trombectomia entre os vários países Europeus, com valores médios muito abaixo do desejado.

Segundo esta investigação 2/3 dos doentes potencialmente elegíveis para trombólise e 3//4 dos doentes candidatos a trombectomia não receberam tratamento.

Os resultados desta análise, tendo em conta as limitações da mesma, são da maior importância e têm implicações para a futura organização de cuidados no AVC agudo na Europa constituindo um contributo valioso para todas as partes interessadas e responsáveis na elaboração e implementação de estratégias a longo prazo para reduzir mortalidade e morbidade relacionada com o AVC na Europa.

Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators

N Engl J Med 2018; 379:215-25.

BACKGROUND: Combination antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin may reduce the rate of recurrent stroke during the first 3 months after a minor ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). A trial of combination antiplatelet therapy

in a Chinese population has shown a reduction in the risk of recurrent stroke. We tested this combination in an international population.

METHODS: In a randomized trial, we assigned patients with minor ischemic stroke or high-risk TIA to receive either clopidogrel at a loading dose of 600 mg on day 1, followed by 75 mg per day, plus aspirin (at a dose of 50 to 325 mg per day) or the same range of doses of aspirin alone. The dose of aspirin in each group was selected by the site investigator. The primary efficacy outcome in a time-to-event analysis was the risk of a composite of major ischemic events, which was defined as ischemic stroke, myocardial infarction, or death from an ischemic vascular event, at 90 days.

RESULTS: A total of 4881 patients were enrolled at 269 international sites. The trial was halted after 84% of the anticipated number of patients had been enrolled because the data and safety monitoring board had determined that the combination of clopidogrel and aspirin was associated with both a lower risk of major ischemic events and a higher risk of major hemorrhage than aspirin alone at 90 days. Major ischemic events occurred in 121 of 2432 patients (5.0%) receiving clopidogrel plus aspirin and in 160 of 2449 patients (6.5%) receiving aspirin plus placebo (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.95; $P = 0.02$), with most events occurring during the first week after the initial event. Major hemorrhage occurred in 23 patients (0.9%) receiving clopidogrel plus aspirin and in 10 patients (0.4%) receiving aspirin plus placebo (hazard ratio, 2.32; 95% CI, 1.10 to 4.87; $P = 0.02$).

CONCLUSIONS: In patients with minor ischemic stroke or high-risk TIA, those who received a combination of clopidogrel, and aspirin had a lower risk of major ischemic events but a higher risk of major hemorrhage at 90 days than those who received aspirin alone. (Funded by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; POINT ClinicalTrials.gov number, NCT00991029.)

Comentário: o risco de AVC isquémico recorrente nos primeiros 90 dias após AVC minor ouAIT é de cerca de 3 a 15%. A terapêutica antiagregante plaquetária é a

base na prevenção do AVC isquémico recorrente neste grupo de doentes, estando por estabelecer qual o regime antiagregante mais adequado.

O estudo POINT é um estudo prospetivo, internacional multicêntrico randomizado, duplamente cego, controlado que comparou a associação clopidogrel-aspirina com aspirina isolada em doentes com AVC minor ou AIT.

Foram aleatorizados 4881 doentes, em 269 locais, em 10 países, com idade igual a superior a 18 anos, nas primeiras 12h após o evento isquémico agudo, com um score igual ou inferior a 3 na escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ou com AIT de alto risco com um score igual ou superior a 4 no score ABCD2. Foram excluídos os doentes candidatos a trombólise, terapêutica endovascular, endarterectomia ou anticoagulação. Foram excluídas também as estenoses intracranianas graves que tipicamente são duplamente antiagregadas por 3 meses ou mais [SAMMPRIS trial2].

Os resultados deste estudo apontam para uma diminuição do risco de eventos isquémicos major com a dupla antiagregação (clopidogrel e aspirina), mas com um aumento do risco de hemorragia major aos 90 dias, relativamente ao grupo com aspirina isolada.

Numa análise mais detalhada do estudo POINT pode-se constatar que o benefício da dupla antiagregação na prevenção de eventos isquémicos major, foi maior nos primeiros 7 dias e 30 dias enquanto o risco de hemorragia foi maior e de certa forma constante a partir do oitavo dia. Os autores estimam que por cada 1000 doentes tratados com clopidogrel e aspirina durante o período de 90 dias são prevenidos aproximadamente 15 eventos isquémicos e causadas 5 hemorragias major. De realçar que a maior parte dos eventos isquémicos prevenidos foram AVC, e que a maioria das complicações hemorrágicas foram sistémicas, não fatais, e não foram hemorragias intracranianas.

O que o estudo POINT traz de novo comparando com o estudo CHANCE que envolveu apenas a população chinesa é um alargamento dos resultados a uma população mais abrangente (Europeia e Americana) e mais diversificada (10 países) com resultados válidos e generalizáveis. Ambos os estudos demonstraram uma redução

semelhante na recorrência de eventos isquémicos major com dupla antiagregação, mas o estudo CHANCE ao contrário do POINT não demonstrou aumento no risco de hemorragia major.

O que há de diferente nestes dois estudos que possa explicar a diferença nos resultados no que diz respeito ao risco hemorrágico?

O tempo de duração de dupla antiagregação no estudo CHANCE resumiu-se aos primeiros 21 dias (em contraste com os 90 dias no POINT) exatamente no período em que o estudo POINT demonstra maior benefício na prevenção de eventos isquémicos major, tirando assim o máximo proveito da dupla antiagregação concentrada no primeiro mês, com redução de risco hemorrágico que no estudo POINT se verificou estender do oitavo ao nonagésimo dia.

A menor dose inicial de clopidogrel 300mg versus 600mg e o limite a 21 dias versus 90 dias do Point na duração de dupla antiagregação pode ter reduzido o risco de hemorragia, o que associado a diferenças no metabolismo do clopidogrel na população asiática versus não asiática (polimorfismos no gene que codifica CYP2C19 relacionado com metabolismo incompleto do clopidogrel na sua forma ativa) podem explicar esta diferença de resultados quanto ao risco hemorrágico.

A mensagem a reter, partindo da evidência demonstrada nos estudos POINT, CHANCE e SAMMPRIS, é que a combinação aspirina-clopidogrel reduz o risco de AVC isquémico recorrente durante o período de alto risco nas primeiras 3 semanas após o AIT ou AVC isquémico minor não cardioembólico.

De acordo com os resultados do estudo POINT a dupla antiagregação deverá ser confinada aos primeiros 21 dias passando depois a antiagregação simples. Devem ser excluídos os doentes com aumento de risco hemorrágico, microhemorragias cerebrais e história prévia de hemorragia cerebral ou sistémica.

O estudo POINT contribuiu desta forma para um maior conhecimento com dados muito relevantes na prevenção do AVC recorrente.

MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, for the WAKE-UP Investigators

N Engl J Med 2018; 379:611-22.

BACKGROUND: Under current guidelines, intravenous thrombolysis is used to treat acute stroke only if it can be ascertained that the time since the onset of symptoms was less than 4.5 hours. We sought to determine whether patients with stroke with an unknown time of onset and features suggesting recent cerebral infarction on magnetic resonance imaging (MRI) would benefit from thrombolysis with the use of intravenous alteplase.

METHODS: In a multicenter trial, we randomly assigned patients who had an unknown time of onset of stroke to receive either intravenous alteplase or placebo. All the patients had an ischemic lesion that was visible on MRI diffusion-weighted imaging but no parenchymal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), which indicated that the stroke had occurred approximately within the previous 4.5 hours. We excluded patients for whom thrombectomy was planned. The primary end point was favorable outcome, as defined by a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale of neurologic disability (which ranges from 0 [no symptoms] to 6 [death]) at 90 days. A secondary outcome was the likelihood that alteplase would lead to lower ordinal scores on the modified Rankin scale than would placebo (shift analysis).

RESULTS: The trial was stopped early owing to cessation of funding after the enrollment of 503 of an anticipated 800 patients. Of these patients, 254 were randomly assigned to receive alteplase and 249 to receive placebo. A favorable outcome at 90 days was reported in 131 of 246 patients (53.3%) in the alteplase group and in 102 of 244 patients (41.8%) in the placebo group (adjusted odds ratio, 1.61; 95% confidence interval [CI], 1.09 to 2.36; $P = 0.02$). The median score on the modified Rankin scale at 90 days was 1 in the alteplase group and 2 in the placebo

group (adjusted common odds ratio, 1.62; 95% CI, 1.17 to 2.23; P = 0.003). There were 10 deaths (4.1%) in the alteplase group and 3 (1.2%) in the placebo group (odds ratio, 3.38; 95% CI, 0.92 to 12.52; P = 0.07). The rate of symptomatic intracranial hemorrhage was 2.0% in the alteplase group and 0.4% in the placebo group (odds ratio, 4.95; 95% CI, 0.57 to 42.87; P = 0.15).

CONCLUSIONS: In patients with acute stroke with an unknown time of onset, intravenous alteplase guided by a mismatch between diffusion-weighted imaging and FLAIR in the region of ischemia resulted in a significantly better functional outcome and numerically more intracranial hemorrhages than placebo at 90 days. (Funded by the European Union Seventh Framework Program; WAKE-UP ClinicalTrials.gov number, NCT01525290; and EudraCT number, 2011-005906-32.)

Comentário: este estudo da maior importância, aborda o tratamento de um grupo representativo de doentes que constituem 14 a 27% dos AVC, que por serem diagnosticados ao acordar e o tempo de início dos sintomas ser desconhecido, são normalmente excluídos do tratamento trombolítico, tendo apenas alguns, indicação para trombectomia.

O tempo é determinante na elegibilidade dos doentes para os tratamentos de reperfusão no AVC agudo. No que toca a trombólise intravenosa com alteplase as guidelines recomendam a sua administração até às 4,5 h após início dos sintomas, mas com prognóstico tanto mais favorável quanto mais precocemente instituído.

A duração dos sintomas é um parâmetro grosso de reversibilidade do défice isquémico, sendo a diferença entre o volume do tecido isquémico e do tecido enfartado, o chamado padrão de mismatch em imagem, um parâmetro de avaliação melhor e atualmente usado na seleção dos doentes para terapêutica endovascular de reperfusão.

Neste estudo WAKE-UP foi avaliado o benefício da trombólise intravenosa nos doentes com AVC com tempo de início de sintomas desconhecido com base em características imagiológicas na RM sugestivas de enfarte recente com menos de

4,5 h de evolução, com base no mismatch entre as imagens de RM ponderadas por difusão e FLAIR na área de isquemia.

Trata-se de um estudo multicêntrico randomizado duplamente cego e controlado com placebo abrangeu 503 doentes e teve como end point primário a avaliação de prognóstico favorável aos 90 dias definido como um score de 0 a 1 na escala de Rankin modificada.

O prognóstico funcional aos 90 dias foi favorável nos doentes que receberam alteplase tendo ficado livres de défices neurológicos ou incapacidade major numa taxa superior em 11,5% comparando com o grupo placebo. No grupo que fez alteplase verificou-se um número maior de mortes e maior incidência de hemorragia intracraniana sintomática, dados semelhantes a estudos prévios de tratamento trombolítico. A descontinuação precoce do estudo por falta de fundos limitou a interpretação dos resultados de segurança

Neste estudo não foi avaliada a recanalização ou a reperfusão como marcador de eficácia do tratamento, não sendo possível saber, portanto se o benefício clínico nos doentes que fizeram trombólise paralleliza a reperfusão. A exclusão dos doentes com plano de trombectomia limitou também a generalização dos achados.

É importante lembrar que os resultados dos estudos DAWN, CTP e DEFUSE mostraram benefício da trombectomia mecânica em doentes com tempo de início de sintomas desconhecido, AVC grave e oclusão de grandes vasos mas que os seus resultaram só ficaram disponíveis já após o encerramento da randomização no estudo WAKE UP.

O que o estudo WAKE UP demonstrou foi o benefício da trombólise em doentes com AVC minor a moderado com tempo de início desconhecido não elegíveis para tratamento endovascular. A trombólise nestes doentes associou-se a uma maior probabilidade de outcome sem défices neurológicos ou com défices minor aos 90 dias comparando com placebo

Na análise de subgrupos, enfraquecida pelo término prematuro do estudo, não houve evidência de benefício da trombólise em doentes com NIHSS inicial superior a 10, que constituem a maioria dos doentes nos estudos para trombectomia. O

potencial benefício de trombólise intravenosa antes da trombectomia em doentes com tempo de início de sintomas desconhecido, não foi avaliado neste estudo sendo necessários futuros ensaios randomizados.

Este estudo permitiu concluir que nos doentes com AVC agudo com tempo de início dos sintomas desconhecido, com lesão isquémica em RM de difusão, sem FLAIR , a trombólise com alteplase resulta num melhor prognóstico funcional comparativamente ao placebo. A avaliação por RM aplicada neste estudo poderá ser um método de seleção útil para trombólise em doentes que não podem fazer trombectomia

Em conclusão o WAKE-UP é um estudo de grande relevância no tratamento do AVC agudo numa população em que a terapêutica de reperfusão pode resultar numa percentagem relevante de recuperação funcional e para a qual será muito importante investigação adicional.

Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke

Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, for the EXTEND-IA TNK Investigators

N Engl J Med 2018; 378:1573-82.

BACKGROUND: Intravenous infusion of alteplase is used for thrombolysis before endovascular thrombectomy for ischemic stroke. Tenecteplase, which is more fibrin-specific and has longer activity than alteplase, is given as a bolus and may increase the incidence of vascular reperfusion.

METHODS: We randomly assigned patients with ischemic stroke who had occlusion of the internal carotid, basilar, or middle cerebral artery and who were eligible to

undergo thrombectomy to receive tenecteplase (at a dose of 0.25 mg per kilogram of body weight; maximum dose, 25 mg) or alteplase (at a dose of 0.9 mg per kilogram; maximum dose, 90 mg) within 4.5 hours after symptom onset. The primary outcome was reperfusion of greater than 50% of the involved ischemic territory or an absence of retrievable thrombus at the time of the initial angiographic assessment. Noninferiority of tenecteplase was tested, followed by superiority. Secondary outcomes included the modified Rankin scale score (on a scale from 0 [no neurologic deficit] to 6 [death]) at 90 days. Safety outcomes were death and symptomatic intracerebral hemorrhage.

RESULTS: Of 202 patients enrolled, 101 were assigned to receive tenecteplase and 101 to receive alteplase. The primary outcome occurred in 22% of the patients treated with tenecteplase versus 10% of those treated with alteplase (incidence difference, 12 percentage points; 95% confidence interval [CI], 2 to 21; incidence ratio, 2.2; 95% CI, 1.1 to 4.4; $P = 0.002$ for noninferiority; $P = 0.03$ for superiority). Tenecteplase resulted in a better 90-day functional outcome than alteplase (median modified Rankin scale score, 2 vs. 3; common odds ratio, 1.7; 95% CI, 1.0 to 2.8; $P = 0.04$). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 1% of the patients in each group.

CONCLUSIONS: Tenecteplase before thrombectomy was associated with a higher incidence of reperfusion and better functional outcome than alteplase among patients with ischemic stroke treated within 4.5 hours after symptom onset. (Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia and others; EXTEND-IA TNK ClinicalTrials.gov number, NCT02388061.)

Comentário: é conhecida a baixa eficácia da alteplase na reperfusão de grandes coágulos nos doentes com oclusão proximal de grandes artérias intracranianas nas quais a trombectomia tem indicação formal e resultados comprovados. Estes doentes são normalmente submetidos a terapêutica trombolítica com alteplase seguida de intervenção endovascular. Dada a baixa eficácia da alteplase, tem sido proposta a trombectomia imediata ultrapassando a trombólise, mas ainda não se

conseguiu demonstrar a maior eficácia desta abordagem nos vários estudos realizados.

Neste estudo os autores usam um agente trombolítico diferente, a tenecteplase, uma variante geneticamente modificada de alteplase com maior especificidade para a fibrina (que se poderá traduzir em maior atividade trombolítica) e com uma semivida mais longa (permitindo administração por bólus encurtando o tempo para trombectomia) e avaliam comparativamente com a alteplase a incidência de reperfusão vascular e o prognóstico funcional.

EXTEND-IA TNK é um estudo multicêntrico prospetivo, randomizado, que envolve doentes com AVC por oclusão de grandes vasos (artérias carótida interna, cerebral média, basilar) dentro das 4,5h após início de sintomas, elegíveis para trombólise e trombectomia.

A administração de tenecteplase intravenosa resultou numa maior incidência de reperfusão do território vascular ocluído, antes da realização da trombectomia, comparativamente com a alteplase no que diz respeito ao outcome primário. Os doentes no grupo da tenecteplase tiveram um outcome funcional significativamente melhor na análise ordinal da pontuação na escala de Rankin modificada e não se verificaram diferenças significativas na incidência de hemorragia cerebral sintomática ou assintomática.

Foram randomizados doentes no hospital inicial de tratamento o que assegurou uma avaliação precoce para trombólise, incluindo doentes que de outra forma poderiam ser excluídos por avaliação tardia.

A administração de tenecteplase associou-se a uma taxa de recanalização arterial antes do início do procedimento de trombectomia aproximadamente no dobro da verificada com alteplase (22% versus 10%). A reperfusão precoce por trombólise observada em mais 12% dos doentes no grupo tratado com tenecteplase pode ter contribuído para a melhoria no outcome funcional. Não se verificaram, no entanto, diferenças significativas entre os dois grupos na proporção de doentes com independência funcional ou outcome excelente nem na melhoria neurológica inicial (72h). A administração de tenecteplase por bólus tem o benefício prático do tempo

inferior relativamente às perfusões de 60 minutos da alteplase, mas neste estudo não se traduziu em redução do tempo para trombectomia eventualmente relacionado com fatores externos de atraso no transporte inter-hospitalar

No entanto não podemos esquecer que a maioria dos doentes submetido a trombólise IV não consegue reperfusão do vaso ocluído antes da trombectomia. Conseguem-se taxas de recanalização com tenecteplase inferiores a 25% comparando com taxas de recanalização superiores a 80% com trombectomia.

Em curso está um estudo pelos mesmos autores (EXTEND-IA TNK part 2) com doses superiores de tenecteplase e serão necessários estudos de fase 3 para confirmar não inferioridade ou superioridade da tenecteplase versus alteplase em doentes elegíveis para trombectomia. De notar que o estudo NORT-TEST de fase 3 em doentes com AVC leves sem indicação para trombectomia não conseguiu demonstrar superioridade da tenecteplase versus alteplase. Estão em curso mais ensaios em doentes não elegíveis para trombectomia (TASTE e ATTEST2)

Face a estes resultados podemos considerar que a tenecteplase é um excelente candidato para um melhor tratamento trombolítico tendo em conta a taxa de recanalização arterial o seu excelente perfil de segurança e vantagens práticas na administração em bólus quando o tempo e o transporte do doente são críticos no prognóstico do AVC agudo

Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke

Amarenco P, Lavallee PC, Monteiro Tavares L, for the TIA registry.org Investigators

N Engl J Med 2018; 378:2182-90.

BACKGROUND: After a transient ischemic attack (TIA) or minor stroke, the long-term risk of stroke and other vascular events is not well known. In this follow-up to a report on 1-year outcomes from a registry of TIA clinics in 21 countries that enrolled 4789 patients with a TIA or minor ischemic stroke from 2009 through 2011, we examined the 5-year risk of stroke and vascular events.

METHODS: We evaluated patients who had had a TIA or minor stroke within 7 days before enrollment in the registry. Among 61 sites that participated in the 1-year outcome study, we selected 42 sites that had follow-up data on more than 50% of their enrolled patients at 5 years. The primary outcome was a composite of stroke, acute coronary syndrome, or death from cardiovascular causes (whichever occurred first), with an emphasis on events that occurred in the second through fifth years. In calculating the cumulative incidence of the primary outcome and secondary outcomes (except death from any cause), we treated death as a competing risk.

RESULTS: A total of 3847 patients were included in the 5-year follow-up study; the median percentage of patients with 5-year follow-up data per center was 92.3% (interquartile range, 83.4 to 97.8). The composite primary outcome occurred in 469 patients (estimated cumulative rate, 12.9%; 95% confidence interval [CI], 11.8 to 14.1), with 235 events (50.1%) occurring in the second through fifth years. At 5 years, strokes

had occurred in 345 patients (estimated cumulative rate, 9.5%; 95% CI, 8.5 to 10.5), with 149 of these patients (43.2%) having had a stroke during the second through fifth years. Rates of death from any cause, death from cardiovascular causes, intracranial hemorrhage, and major bleeding were 10.6%, 2.7%, 1.1%, and 1.5%,

respectively, at 5 years. In multivariable analyses, ipsilateral large-artery atherosclerosis, cardioembolism, and a baseline ABCD2 score for the risk of stroke (range, 0 to 7, with higher scores indicating greater risk) of 4 or more were each associated with an increased risk of subsequent stroke.

CONCLUSIONS: In a follow-up to a 1-year study involving patients who had a TIA or minor stroke, the rate of cardiovascular events including stroke in a selected cohort was 6.4% in the first year and 6.4% in the second through fifth years. (Funded by AstraZeneca and others.)

Comentário: há poucos estudos na era recente da terapêutica de reperfusão sobre o risco de recorrência de AVC para além do primeiro ano de seguimento nos doentes com AVC minor ou AIT. Estudos prévios envolvendo registo de AVC de centros especializados demonstraram que o risco de recorrência de AVC aumenta nos primeiros 10 dias e se mantém ao longo do primeiro ano.

O TIAregistry.org é uma análise prospectiva baseada no registo de doentes com AVC minor ou AIT recentes, com o objetivo de determinar o prognóstico a curto (3 meses e 1 ano, já publicado) e a longo prazo (5 anos). Nesta análise prospectiva, multicêntrica, com a participação de 21 países, foram incluídos 4789 doentes dos quais 3847 foram seguidos ao longo de 5 anos.

Neste estudo verificou-se um risco de AVC de 9,5 % aos 5 anos aproximadamente o dobro do reportado no 1º ano de seguimento (5,1%) e uma grande percentagem dos AVC, 43,2% recorreram entre o 2º e o 5º ano. Em análise post hoc de risco aos 5 anos, 7,9 % dos doentes tinham défice neurológico com Rankin superior a 1 ou tinham falecido. Estes resultados merecem uma reflexão sobre que alterações na prevenção secundária podem diminuir o risco de AVC e AIT para além do 1º ano.

A população estudada tinha na sua maioria médio a alto risco para AVC e os fatores de risco associados a recorrência de AVC durante este período do 2º ao 5º ano de seguimento foram a aterosclerose de grandes vasos ipsilateral, o cardioembolismo

(principalmente a fibrilação auricular) e score ABCD2 basal igual ou superior a 4. A estenose aterosclerótica ipsilateral conferiu o mais elevado risco de recorrência que se manteve para além do primeiro ano até ao 5º ano. O ABCD 2 score também se associou a aumento do risco ao longo dos 5 anos. A presença de neuroimagem inicial foi apenas preditiva de risco durante o primeiro ano dando lugar à fonte cardioembólica (FA) no 2º ao 5º ano de seguimento.

Em conclusão estamos perante um análise multicêntrica de grande dimensão, do prognóstico do AVC minor e AIT aos 5 anos na era da prevenção intensificada e da terapêutica de reperfusão. A presença de risco sustentado e aumentado de recorrência de AVC aos 5 anos com cerca de 50% dos eventos a ocorrerem do 2º ao 5º ano devem fazer refletir no potencial de redução recorrência através de uma prevenção secundária intensificada e dirigida para os fatores de risco encontrados.

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source

Hart RG, Sharma M, Mundl H, for the NAVIGATE ESUS Investigators

N Engl J Med 2018; 378:2191-201.

BACKGROUND: embolic strokes of undetermined source represent 20% of ischemic strokes and are associated with a high rate of recurrence. Anticoagulant treatment with rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, may result in a lower risk of recurrent stroke than aspirin.

METHODS: we compared the efficacy and safety of rivaroxaban (at a daily dose of 15 mg) with aspirin (at a daily dose of 100 mg) for the prevention of recurrent stroke in patients with recent ischemic stroke that was presumed to be from cerebral embolism but without arterial stenosis, lacune, or an identified cardioembolic source. The primary efficacy outcome was the first recurrence of ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism in a time-to-event analysis; the primary safety outcome was the rate of major bleeding.

RESULTS: a total of 7213 participants were enrolled at 459 sites; 3609 patients were randomly assigned to receive rivaroxaban and 3604 to receive aspirin. Patients had been followed for a median of 11 months when the trial was terminated early because of a lack of benefit with regard to stroke risk and because of bleeding associated with rivaroxaban. The primary efficacy outcome occurred in 172 patients in the rivaroxaban group (annualized rate, 5.1%) and in 160 in the aspirin group (annualized rate, 4.8%) (hazard ratio, 1.07; 95% confidence interval [CI], 0.87 to 1.33; P = 0.52). Recurrent ischemic stroke occurred in 158 patients in the rivaroxaban group (annualized rate, 4.7%) and in 156 in the aspirin group (annualized rate, 4.7%). Major bleeding occurred in 62 patients in the rivaroxaban group (annualized rate, 1.8%) and in 23 in the aspirin group (annualized rate, 0.7%) (hazard ratio, 2.72; 95% CI, 1.68 to 4.39; P<0.001).

CONCLUSIONS: rivaroxaban was not superior to aspirin with regard to the prevention of recurrent stroke after an initial embolic stroke of undetermined source and was associated with a higher risk of bleeding. (Funded by Bayer and Janssen Research and Development; NAVIGATE ESUS ClinicalTrials.gov number, NCT02313909.)

Comentário: presume-se que a maior parte dos AVC criptogénicos sejam embólicos e que apesar do avanço nas técnicas diagnósticas, representam 20% dos AVC isquémicos. O termo ESUS usado para o AVC embólico de etiologia indeterminada descreve o AVC no qual não se conseguiu identificar a fonte embólica, que não é lacunar e que não está associado a estenoses arteriais. Para este grupo de doentes, a aspirina é a terapêutica usada na prevenção da recorrência de AVC.

Este estudo assumindo a etiologia embólica provável do ESUS e a conhecida eficácia da anticoagulação na prevenção do AVC cardioembólico considerou que a anticoagulação poderia ser mais eficaz que a antiagregação na prevenção do AVC recorrente neste grupo de doentes. O NAVIGATE ESUS é um estudo internacional randomizado de fase 3, inclui 7013 doentes de 459 centros, de 31 países com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do rivaroxabano, um inibidor direto do fator Xa, administrado oralmente na dose de 15mg diários comparativamente com a aspirina na dose de 100mg diários na prevenção do AVC recorrente nos doentes com ESUS recente.

Grandes expectativas foram colocadas neste estudo que foi terminado precocemente face à não superioridade do rivaroxabano na prevenção do AVC recorrente associado a um risco superior de hemorragia. Resultados negativos são frequentes em investigação e são tão importantes como os positivos pelas questões que levantam e pela aprendizagem que se faz na análise dos dados. Vários fatores podem ter contribuído para este resultado. A população estudada tinha mais de 49 anos, o que levou à exclusão de doentes mais jovens com mais probabilidade de etiologia não aterosclerótica que potencialmente poderia beneficiar mais de anticoagulação. Neste grupo podem-se incluir os foramen ovale patente (FOP) que nesta população apresentaram uma prevalência inferior à verificada no AVC criptogénico na população em geral. Outro possível fator foi a dose reduzida de rivaroxabano 15mg que pode ter reduzido a eficácia sem alterar o risco de hemorragia.

No entanto os resultados do estudo RESPECT ESUS recentemente apresentados e aguardando publicação, veem corroborar os dados do NAVIGATE ESUS e pela segunda vez a anticoagulação falha em mostrar superioridade relativamente à aspirina na prevenção de AVC recorrente no ESUS. Na análise post hoc de sub grupos parece haver benefício para doentes com mais de 75 anos o que poderá traduzir que a fibrilhação auricular seja o principal fator subjacente face ao conhecido aumento da sua incidência com a idade. Encontra-se em curso o estudo ATTICUS (Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source) que poderá vir a acrescentar dados relevantes no tratamento do ESUS e na reformulação de ensaios futuros com subgrupos de doentes.

Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure with the WATCHMAN Device Compared With Warfarin or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Secondary Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Reddy VY, Akehurst RL, Amorosi SL, et al

***Stroke.* 2018; 49:1464-1470.**

Background and Purpose: once a patient with atrial fibrillation experiences an embolic event, the risk of a recurrent event increases 2.6-fold. New treatments have emerged as viable treatment alternatives to warfarin for stroke risk reduction in secondary prevention populations. This analysis sought to assess the cost-effectiveness of left atrial appendage closure (LAAC) compared with warfarin and the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dabigatran 150 mg, apixaban and rivaroxaban in the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients with a prior stroke or transient ischemic attack.

Methods: a Markov model was constructed using data from the secondary prevention subgroup analyses of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and LAAC pivotal trials. Costs were from 2016 US Medicare reimbursement rates and the literature. The cost-effectiveness analysis was conducted from a US Medicare perspective over a lifetime (20 years) horizon. The model was populated with a cohort of 10 000 patients aged 70 years with a CHA2DS2-VASc score of 7 (annual stroke risk=9.60%) and HAS-BLED score of 3 (annual bleeding risk=3.74%).

Results: LAAC achieved cost-effectiveness relative to dabigatran at year 5 and warfarin and apixaban at year 6. At 10 years, LAAC had more quality-adjusted life years (4.986 versus 4.769, 4.869, 4.888, and 4.810) and lower costs (\$42 616 versus \$53 770, \$58 774, \$55 656, and \$58 655) than warfarin, dabigatran, apixaban, and rivaroxaban, respectively, making LAAC the dominant (more effective and less costly) stroke risk reduction strategy. LAAC remained the dominant strategy over the lifetime analysis.

Conclusions: Upfront procedure costs initially make LAAC higher cost than warfarin and the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, but within 10 years, LAAC delivers more quality-adjusted life years and has lower total costs, making LAAC the most cost-effective treatment strategy for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation.

Comentário: a Fibrilação Auricular não valvular (NVAF) tem sido objeto de ampla investigação ao longo dos últimos anos, quer no que diz respeito ao seu diagnóstico, quer no que toca ao tratamento, com o advento dos anticoagulantes orais não vitamina K, de novos devices para monitorização diagnóstica e de técnicas não invasivas de tratamento.

Apesar dos grandes avanços na terapêutica hipocoagulante com os NOACS a ponderação de risco cardioembólico versus risco hemorrágico leva muitas vezes a decisões difíceis num ou outro sentido em casos complexos de elevado risco embólico e hemorrágico.

Tendo em conta que mais de 90% dos trombos se originam no apêndice auricular esquerdo na NVAF o encerramento do apêndice auricular (LAAC), sem necessidade de hipocoagulação a longo prazo, constitui uma opção terapêutica a considerar na prevenção do AVC. Trata-se de um procedimento endovascular dependente de operador que exige seleção do doente ponderação de complicações, prognóstico a longo prazo e custos.

Esta análise vem avaliar o custo eficácia a longo prazo do encerramento do apêndice auricular relativamente à varfarina, dabigatrano, apixabano e rivaroxabano. Os autores demonstram que embora o procedimento tenha um custo eficácia elevado numa fase inicial, ele torna-se a estratégia com melhor custo eficácia aos 10 anos na prevenção secundária na NVAF, com melhoria associada da qualidade de vida. Esta foi a primeira análise a explorar o custo eficácia da LAAC relativamente aos anticoagulantes orais nos doentes com NVAF com AVC e AIT prévio. Os autores

fornecem dados importantes na seleção da abordagem ótima na prevenção secundária do AVC na FANV

Esta análise mostra que o encerramento do apêndice auricular pode ser uma opção nos doentes com fibrilhação auricular não valvular de alto risco embólico mesmo que com risco de hemorragia baixo a moderado. Sabemos que a FDA aprovou o WATCHMAN como uma opção na prevenção de AVC na FANV em doentes candidatos a hipocoagulação oral, mas com risco hemorrágico elevado na hipocoagulação a longo prazo. O encerramento do apêndice auricular com WATCHMAN tem o benefício inherente da compliance em doentes de alto risco que tem de fazer hipocoagulação a longo prazo e para a qual a sua interrupção pode ter graves repercussões prognósticas

Este estudo tem a limitação de não ser um único estudo randomizado controlado com avaliação de todos os comparadores entre si. Foram usadas comparações indiretas para avaliar efeitos relativos de cada tratamento usado com a varfarina como comparador e os resultados foram extrapolados para os 20 anos a partir de múltiplos estudos com diferentes tempos de follow up. Serão necessários estudos comparativos controlados e randomizados que acrescentem informação aos importantes dados retirados desta análise.

RV Cardiopatia isquémica 2018

Pedro von Hafe: Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Francisco Araújo: Hospital Beatriz Ângelo

Introdução: podemos dizer que o ano de 2018 foi o ano em que de uma forma definitiva se mostrou a falta de relação risco/benefício da utilização da aspirina em prevenção primária, mesmo em diabéticos.

Continua a haver interesse no estudo da melhor abordagem de revascularização em doentes com síndrome coronária agudo, nomeadamente quando se acompanha de choque cardiológico.

As novas formas não invasivas de estudo de anatomia coronária (seja por angiotac ou ressonância magnética nuclear) vão ser um tema cada vez mais presente na avaliação dos doentes com cardiopatia isquémica.

Outra área que continuará a ser tema de investigação será a abordagem da inflamação na doença coronária.

Todos estes avanços, para além das novidades verificadas no tratamento da dislipidemia e dos benefícios cardiovasculares das novas terapêuticas para a diabetes, abordados em outros capítulos, contribuirão para a continuação da redução persistente que se tem verificado na mortalidade por doença das coronárias.

Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)

The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

JACC 2018; 72 (18): 2231 – 64

Studies have shown that myocardial injury, defined by an elevated cardiac troponin (cTn) value, is frequently encountered clinically and is associated with an adverse prognosis. Although myocardial injury is a prerequisite for the diagnosis of MI, it is also an entity in itself. To establish a diagnosis of MI, criteria in addition to abnormal biomarkers are required. Non-ischaemic myocardial injury may arise secondary to many cardiac conditions such as myocarditis, or may be associated with non-cardiac conditions such as renal failure.

Therefore, for patients with increased cTn values, clinicians must distinguish whether patients have suffered a non-ischaemic myocardial injury or one of the MI subtypes. If there is no evidence to support the presence of myocardial ischaemia, a diagnosis of myocardial injury should be made. This diagnosis can be changed if subsequent evaluation indicates criteria for MI. The current Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document reflects these considerations through adhering to the clinical approach of the definition of MI.

Comentário (F Araújo): quando a troponina não chega...

Para distinguir de outra causa de lesão miocárdica, a definição de enfarte requer outra evidência de isquémia, como a presença de alterações electrocardiográficas. A troponina pode estar aumentada em contexto agudo (traumatismo torácico, sepsis, miocardite, procedimentos cardíacos, Takotsubo /stress), sem implicar isquémia cardíaca. Pode também ocorrer de forma latente em doentes com doença renal.

São revistos no artigo os cinco subtipos de enfarte: Tipo 1 – em que há trombose subsequente a ruptura de placa aterosclerótica; a forma de apresentação, com ou sem supra de ST, pode condicionar a estratégia terapêutica; Tipo 2 – ocorre isquémia que não se deve a rotura de placa, mas que é causada por exemplo por hipoxia, no contexto de hipotensão ou anemia (diminuição do aporte de O₂) ou disrritmia (aumento das necessidades de O₂). As consequências destes factores stressores são potenciados pela presença de doença coronária subjacente. A terapêutica é dirigida sobretudo à correção do factor precipitante; Tipo 3 – apresentação como morte súbita cardíaca; Tipo 4- no contexto de angioplastia; Tipo 5 – no contexto de cirurgia de revascularização coronária.

Por último é salientado a existência de um subgrupo de doentes com doença coronária não obstrutiva ou melhor, cujas placas não excedem os 50% que geralmente são o limiar angiográfico para determinar a presença de placas potencialmente oclusivas. Em inglês o acrônimo MINOCA “myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries” designa esta entidade que ocorre mais frequentemente no género feminino e cursa geralmente com enfarte sem supra de ST.

Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al

Lancet 2018; 392: 1036-1046

Aim: The use of aspirin in the primary prevention of cardiovascular events remains controversial. We aimed to assess the efficacy and safety of aspirin versus placebo in patients with a moderate estimated risk of a first cardiovascular event.

Methods: ARRIVE is a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study done in seven countries. Eligible patients were aged 55 years (men) or 60 years (women) and older and had an average cardiovascular risk, deemed to be moderate on the basis of the number of specific risk factors. We excluded patients at high risk of gastrointestinal bleeding or other bleeding, or diabetes. Patients were randomly assigned (1:1) with a computer-generated randomisation code to receive enteric-coated aspirin tablets (100 mg) or placebo tablets, once daily. Patients, investigators, and others involved in treatment or data analysis were masked to treatment allocation. The primary efficacy endpoint was a composite outcome of time to first occurrence of cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, stroke, or transient ischaemic attack. Safety endpoints were haemorrhagic events and incidence of other adverse events, and were analysed in the intention-to-treat population.

Findings: between July 5, 2007, and Nov 15, 2016, 12 546 patients were enrolled and randomly assigned to receive aspirin (n=6270) or placebo (n=6276) at 501 study sites. Median follow-up was 60 months. In the intention-to-treat analysis, the primary endpoint occurred in 269 (4·29%) patients in the aspirin group versus 281 (4·48%) patients in the placebo group (hazard ratio [HR] 0·96; 95% CI 0·81–1·13; p=0·6038). Gastrointestinal bleeding events (mostly mild) occurred in 61 (0·97%) patients in the aspirin group versus 29 (0·46%) in the placebo group (HR 2·11; 95% CI 1·36–3·28; p=0·0007). The overall incidence rate of serious adverse events was similar in both treatment groups (n=1266 [20·19%] in the aspirin group vs n=1311 [20·89%] in the placebo group). The overall incidence of adverse events was similar in both treatment groups (n=5142 [82·01%] vs n=5129 [81·72%] in the placebo group). The overall incidence of treatment-related adverse events was low (n=1050 [16·75%] vs n=850 [13·54%] in the placebo group; p<0·0001). There were 321 documented deaths in the intention-to-treat population (n=160 [2·55%] vs n=161 [2·57%] of 6276 patients in the placebo group).

Interpretation: the event rate was much lower than expected, which is probably reflective of contemporary risk management strategies, making the study more representative of a low-risk population. The role of aspirin in primary prevention among patients at moderate risk could therefore not be addressed. Nonetheless,

the findings with respect to aspirin's effects are consistent with those observed in the previously published low-risk primary prevention studies.

Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus

The ASCEND Study Collaborative Group.

N Engl J Med 2018; 379:1529-1539

Background: Diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular events. Aspirin use reduces the risk of occlusive vascular events but increases the risk of bleeding; the balance of benefits and hazards for the prevention of first cardiovascular events in patients with diabetes is unclear.

Methods: We randomly assigned adults who had diabetes but no evident cardiovascular disease to receive aspirin at a dose of 100 mg daily or matching placebo. The primary efficacy outcome was the first serious vascular event (i.e., myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack, or death from any vascular cause, excluding any confirmed intracranial hemorrhage). The primary safety outcome was the first major bleeding event (i.e., intracranial hemorrhage, sight-threatening bleeding event in the eye, gastrointestinal bleeding, or other serious bleeding). Secondary outcomes included gastrointestinal tract cancer.

Results: A total of 15,480 participants underwent randomization. During a mean follow-up of 7.4 years, serious vascular events occurred in a significantly lower percentage of participants in the aspirin group than in the placebo group (658 participants [8.5%] vs. 743 [9.6%]; rate ratio, 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 0.97; $P=0.01$). In contrast, major bleeding events occurred in 314 participants (4.1%) in the aspirin group, as compared with 245 (3.2%) in the placebo group (rate ratio, 1.29; 95% CI, 1.09 to 1.52; $P=0.003$), with most of the excess being gastrointestinal bleeding and other extracranial bleeding. There was no significant

difference between the aspirin group and the placebo group in the incidence of gastrointestinal tract cancer (157 participants [2.0%] and 158 [2.0%], respectively) or all cancers (897 [11.6%] and 887 [11.5%]); long-term follow-up for these outcomes is planned.

Conclusions: Aspirin use prevented serious vascular events in persons who had diabetes and no evident cardiovascular disease at trial entry, but it also caused major bleeding events. The absolute benefits were largely counterbalanced by the bleeding hazard.

Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly.

McNeill JJ, Nelson MR, Woods RL, et al, for the ASPREE Investigator Group.

N Engl J Med 2018; 379:1519-1528

Background: Aspirin is a well-established therapy for the secondary prevention of cardiovascular events. However, its role in the primary prevention of cardiovascular disease is unclear, especially in older persons, who have an increased risk.

Methods: From 2010 through 2014, we enrolled community-dwelling men and women in Australia and the United States who were 70 years of age or older (or ≥ 65 years of age among blacks and Hispanics in the United States) and did not have cardiovascular disease, dementia, or disability. Participants were randomly assigned to receive 100 mg of enteric-coated aspirin or placebo. The primary end point was a composite of death, dementia, or persistent physical disability; results for this end point are reported in another article in the Journal. Secondary end points included major hemorrhage and cardiovascular disease (defined as fatal coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure).

Results: Of the 19,114 persons who were enrolled in the trial, 9525 were assigned to receive aspirin and 9589 to receive placebo. After a median of 4.7 years of follow-up, the rate of cardiovascular disease was 10.7 events per 1000 person-years in the aspirin group and 11.3 events per 1000 person-years in the placebo group (hazard ratio, 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 1.08). The rate of major hemorrhage was 8.6 events per 1000 person-years and 6.2 events per 1000 person-years, respectively (hazard ratio, 1.38; 95% CI, 1.18 to 1.62; P<0.001).

Conclusions: The use of low-dose aspirin as a primary prevention strategy in older adults resulted in a significantly higher risk of major hemorrhage and did not result in a significantly lower risk of cardiovascular disease than placebo.

Comentários (P. von Hafe): em 2018, três estudos realizados em prevenção primária mostraram que a razão risco-benefício era a favor da não utilização da aspirina. Em todos os ensaios foi utilizada a dose de 100 mg comparada com o placebo. No estudo ARRIVE participaram 12,000 não-diabéticos com pelo menos dois factores de risco cardiovascular. Aos cinco anos a incidência do resultado cardiovascular composto, incluindo enfarte do miocárdio e AVC foi semelhante no grupo aleatorizado para a aspirina e no grupo placebo, mas a hemorragia digestiva foi ligeiramente superior com a aspirina. Portanto a aspirina não oferece um benefício acrescido em doentes não-diabéticos de risco cardiovascular moderado.

O ensaio ASCEND envolveu 15,000 diabéticos. Aos sete anos a incidência de eventos cardiovasculares foi um ponto percentual inferior com a aspirina mas a incidência de hemorragia grave foi um ponto percentual superior.

No estudo ASPREE, participaram 19,000 idosos (média de idades de 74 anos). O resultado principal, sobrevida sem incapacidade, foi semelhante nos dois grupos (10%), mas a hemorragia grave e a mortalidade foram, cada uma, 1 ponto percentual superior com a aspirina.

Os resultados destes três grandes ensaios negativos são, na minha opinião, definitivos. Devemos informar desta evidência os doentes que estão a ser medicados actualmente com aspirina em prevenção primária.

Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events.

Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al, for the CIRT Investigators

N Engl J Med 2018 Nov 10; DOI: 10.1056/NEJMoa1809798

Background: Inflammation is causally related to atherothrombosis. Treatment with canakinumab, a monoclonal antibody that inhibits inflammation by neutralizing interleukin-1 β , resulted in a lower rate of cardiovascular events than placebo in a previous randomized trial. We sought to determine whether an alternative approach to inflammation inhibition with low-dose methotrexate might provide similar benefit.

Methods: We conducted a randomized, double-blind trial of low-dose methotrexate (at a target dose of 15 to 20 mg weekly) or matching placebo in 4786 patients with previous myocardial infarction or multivessel coronary disease who additionally had either type 2 diabetes or the metabolic syndrome. All participants received 1 mg of folate daily. The primary end point at the onset of the trial was a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death. Near the conclusion of the trial, but before unblinding, hospitalization for unstable angina that led to urgent revascularization was added to the primary end point.

Results: The trial was stopped after a median follow-up of 2.3 years. Methotrexate did not result in lower interleukin-1 β , interleukin-6, or C-reactive protein levels than placebo. The final primary end point occurred in 201 patients in the methotrexate group and in 207 in the placebo group (incidence rate, 4.13 vs. 4.31 per 100 person-years; hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 1.16). The original primary end point occurred in 170 patients in the methotrexate group and in 167 in the placebo group (incidence rate, 3.46 vs. 3.43 per 100 person-years; hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.82 to 1.25). Methotrexate was associated with elevations in liver-enzyme levels, reductions in leukocyte counts and hematocrit levels, and a higher incidence of non–basal-cell skin cancers than placebo.

Conclusions: Among patients with stable atherosclerosis, low-dose methotrexate did not reduce levels of interleukin-1 β , interleukin-6, or C-reactive protein and did not result in fewer cardiovascular events than placebo.

Comentários (P von Hafe): a aterosclerose é considerada desde há vários anos como uma doença inflamatória. O primeiro autor deste ensaio, Paul Ridker, é o mesmo do ensaio CANTOS que evidenciou que o canakinumab, um anticorpo que inibe a interleucina-18, pode reduzir a inflamação e os eventos cardiovasculares. Esses resultados fortaleceram o conceito de aterosclerose como doença inflamatória.

O estudo CIRT avaliou 4786 indivíduos com doença cardiovascular estável e diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica e que foram aleatorizados para uma dose baixa de metotrexato ou placebo. A ideia da utilização do metotrexato foi interessante dado o seu efeito anti-inflamatório e o seu baixo custo. No entanto, a utilização do metotrexato não resultou em diminuição da inflamação (avaliada pelas concentrações de interleucina-18, interleucina-6 e proteína C reactiva) e não levou a diminuição dos resultados cardivasculares alocados primariamente.

Este resultado negativo não confirma nem desmente a hipótese inflamatória da aterosclerose. Os autores realçam que no CANTOS foram incluídos doentes com um risco inflamatório basal mais elevado (com valores mais elevados de PCR de alta sensibilidade) que no ensaio CIRT (mediana da PCR 4.2 mg/L no CANTOS vs. 1.6 mg/L no CIRT), e defendem que a terapêutica anti-inflamatória só resultará se houver um estado inflamatório basal elevado e forem usadas terapêuticas eficazes na diminuição dessa inflamação.

Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction.

The SCOT-HEART Investigators.

N Engl J Med 2018; 379:924-933

Background: Although coronary computed tomographic angiography (CTA) improves diagnostic certainty in the assessment of patients with stable chest pain, its effect on 5-year clinical outcomes is unknown.

Methods: In an open-label, multicenter, parallel-group trial, we randomly assigned 4146 patients with stable chest pain who had been referred to a cardiology clinic for evaluation to standard care plus CTA (2073 patients) or to standard care alone (2073 patients). Investigations, treatments, and clinical outcomes were assessed over 3 to 7 years of follow-up. The primary end point was death from coronary heart disease or nonfatal myocardial infarction at 5 years.

Results: The median duration of follow-up was 4.8 years, which yielded 20,254 patient-years of follow-up. The 5-year rate of the primary end point was lower in the CTA group than in the standard-care group (2.3% [48 patients] vs. 3.9% [81 patients]; hazard ratio, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.41 to 0.84; $P=0.004$). Although the rates of invasive coronary angiography and coronary revascularization were higher in the CTA group than in the standard-care group in the first few months of follow-up, overall rates were similar at 5 years: invasive coronary angiography was performed in 491 patients in the CTA group and in 502 patients in the standard-care group (hazard ratio, 1.00; 95% CI, 0.88 to 1.13), and coronary revascularization was performed in 279 patients in the CTA group and in 267 in the standard-care group (hazard ratio, 1.07; 95% CI, 0.91 to 1.27). However, more preventive therapies were initiated in patients in the CTA group (odds ratio, 1.40; 95% CI, 1.19 to 1.65), as were more antianginal therapies (odds ratio, 1.27; 95% CI, 1.05 to 1.54). There were no significant between-group differences in the rates of cardiovascular or noncardiovascular deaths or deaths from any cause.

Conclusions: In this trial, the use of CTA in addition to standard care in patients with stable chest pain resulted in a significantly lower rate of death from coronary heart disease or nonfatal myocardial infarction at 5 years than standard care alone, without resulting in a significantly higher rate of coronary angiography or coronary revascularization.

Comentários (P von Hafe): os resultados aos cinco anos do ensaio SCOT-HEART mostraram a vantagem da abordagem com angiografia coronária por TAC em doentes com angina estável, quando comparada com uma estratégia baseada somente em provas funcionais.

Neste ensaio, a utilização de angiografia coronária por TAC esteve associada a menor mortalidade por doença coronária ou enfarte do miocárdio não-fatal quando comparado com os cuidados médicos habituais isolados, apesar de taxas similares de angiografia coronária ou revascularização aos 5 anos. Esta diferença deve-se provavelmente a diferenças na prescrição de fármacos nos doentes que realizaram a angiotac.

Os resultados sugerem que a realização de angiografia coronária por TAC na abordagem de angina estável leva a prevenção secundária mais agressiva (mais doentes iniciaram terapêuticas preventivas e antianginosas) e melhores resultados, do que a abordagem baseada apenas em provas de esforço funcionais e chamam a atenção para a importância da abordagem agressiva dos doentes de risco.

Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection

Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al

N Engl J Med 2018; 378:345-353 January 25, 2018

Background: acute myocardial infarction can be triggered by acute respiratory infections. Previous studies have suggested an association between influenza and acute myocardial infarction, but those studies used nonspecific measures of influenza infection or study designs that were susceptible to bias. We evaluated the association between laboratory-confirmed influenza infection and acute myocardial infarction.

Methods: we used the self-controlled case-series design to evaluate the association between laboratory-confirmed influenza infection and hospitalization for acute myocardial infarction. We used various high-specificity laboratory methods to confirm influenza infection in respiratory specimens, and we ascertained hospitalization for acute myocardial infarction from administrative data. We defined the “risk interval” as the first 7 days after respiratory specimen collection and the “control interval” as 1 year before and 1 year after the risk interval.

Results: we identified 364 hospitalizations for acute myocardial infarction that occurred within 1 year before and 1 year after a positive test result for influenza. Of these, 20 (20.0 admissions per week) occurred during the risk interval and 344 (3.3 admissions per week) occurred during the control interval. The incidence ratio of an admission for acute myocardial infarction during the risk interval as compared with the control interval was 6.05 (95% confidence interval [CI], 3.86 to 9.50). No increased incidence was observed after day 7. Incidence ratios for acute myocardial infarction within 7 days after detection of influenza B, influenza A, respiratory syncytial virus, and other viruses were 10.11 (95% CI, 4.37 to 23.38), 5.17 (95% CI, 3.02 to 8.84), 3.51 (95% CI, 1.11 to 11.12), and 2.77 (95% CI, 1.23 to 6.24), respectively.

Conclusions: we found a significant association between respiratory infections, especially influenza, and acute myocardial infarction. (Funded by the Canadian Institutes of Health Research and others.)

Comentário (F Araújo): não há dúvidas que um número significativo de enfartes ocorre na sequência de infeções respiratórias. A hipóxia e taquicardia muitas vezes associadas enquadraram-se naquilo que descrevemos como a base para o enfarte tipo 2.

Contudo continua o debate se alguns agentes infecciosos (pelo contexto inflamatório ou outros efeitos mecanísticos por esclarecer) podem desencadear um evento coronário agudo, quer seja por um papel direto na disrupção da placa, pela disfunção endotelial, pela neutralização ou “demonização” das HDL que podem passar a ter efeito pró-aterosclerótico...

Neste estudo, não é claro se foram as formas mais graves de gripe que condicionaram enfarte, mas os doentes afetados eram mais velhos (em média com 77 anos) e tinham com mais frequência diabetes, hipertensão ou dislipidemia. Talvez a conclusão que aqui falta, seja a de salientar a importância da vacinação anti-gripal sistemática em pessoas com doenças crónicas, em particular as que têm patologia cardíaca.

Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas: 15 anos de um registo prospectivo contínuo

Timóteo AT, Mimoso J, em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas

Rev Port Cardiol 2018; 37:575-610

O Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas (SCA) completa agora 15 anos de atividade contínua prospectiva. Descrevemos no presente trabalho os dados gerais obtidos a partir dessa poderosa ferramenta. Incluíram-se até ao momento 45 141 registos, a maioria do sexo masculino (71%), com idade média de 66 anos, com características basais que se têm mantido estáveis. Da população total, 44% são enfartes com elevação do segmento ST (EMCST). Ao longo dos anos verificou-se uma melhoria muito significativa no cumprimento das recomendações internacionais, quer no que diz respeito aos procedimentos de diagnóstico e terapêutica quer na medicação efetuada. Em particular, no que diz respeito ao EMCST, as taxas de reperfusão aumentaram progressivamente, são hoje de 84% e preferencialmente com recurso a angioplastia primária (fibrinólise atualmente em apenas 5,2% dos casos). Pelo contrário, os intervalos temporais no enfarte não se têm modificado significativamente. As melhorias no tratamento têm-se acompanhado por melhoria sustentada da mortalidade intra-hospitalar, que era 6,7% em 2002 e hoje 2,5% na população global. Este registo tem permitido uma análise temporal da abordagem e resultados do tratamento das SCA em Portugal e permite aferir a qualidade dos cuidados.

Comentário (F Araújo): este importante estudo que traduz também o incremento na qualidade de registos já existente em Portugal, evidencia uma evolução positiva dos resultados no período avaliado. O fator de risco mais prevalente foi a hipertensão arterial (64,5%), seguido pela dislipidémia (48,9%), a diabetes mellitus (28,4%) e o tabagismo (25,4%). A taxa de reperfusão é superior a 85% dos casos e a utilização plena da terapêutica médica recomendada na data de alta (dupla antiagregação

plaquetária, anticoagulação parentérica, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, bloqueadores beta e estatinas) melhorou significativamente, com valores na ordem dos 60% desde 2011.

Estes resultados são passíveis ainda de melhoria, em particular no SCA sem supra ST, sobretudo doentes mais frágeis e idosos nos quais o procedimento é por vezes protelado ou substituído por uma estratégia conservadora. A subutilização de scores como o GRACE, o reconhecimento tardio do SCA, dificuldades na articulação entre centros (entre outras causas) poderá explicar porque apenas 38% dos doentes de alto risco isquémico (score GRACE > 140), fazem coronariografia nas primeiras 24 horas como recomendado. Aumenta assim o risco de evolução para enfarte com supra de ST, arritmias, insuficiência cardíaca e óbito.

Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial

Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al

BMJ 2018; 363 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3793> (Published 02 October 2018)

Objective To show that limiting dual antiplatelet therapy (DAPT) to six months in patients with event-free ST-elevation myocardial infarction (STEMI) results in a non-inferior clinical outcome versus DAPT for 12 months.

Design Prospective, randomised, multicentre, non-inferiority trial. **Setting** Patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) and second generation zotarolimus-eluting stent.

Participants Patients with STEMI aged 18 to 85 that underwent a primary PCI with the implantation of second generation drug-eluting stents were enrolled in the trial. Patients that were event-free at six months after primary PCI were randomised at this time point.

Interventions Patients that were taking DAPT and were event-free at six months were randomised 1:1 to single antiplatelet therapy (SAPT) (ie, aspirin only) or to DAPT for an additional six months. All patients that were randomised were then followed for another 18 months (ie, 24 months after the primary PCI).

Main outcome measures The primary endpoint was a composite of all cause mortality, any myocardial infarction, any revascularisation, stroke, and thrombolysis in myocardial infarction major bleeding at 18 months after randomisation.

Results A total of 1100 patients were enrolled in the trial between 19 December 2011 and 30 June 2015. 870 were randomised: 432 to SAPT versus 438 to DAPT. The primary endpoint occurred in 4.8% of patients receiving SAPT versus 6.6% of patients receiving DAPT (hazard ratio 0.73, 95% confidence interval 0.41 to 1.27, P=0.26). Non-inferiority was met (P=0.004 for non-inferiority), as the upper 95% confidence interval of 1.27 was smaller than the prespecified non-inferiority margin of 1.66.

Conclusions DAPT to six months was non-inferior to DAPT for 12 months in patients with event-free STEMI at six months after primary PCI with second generation drug-eluting stents.

6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome : a randomised, open-label, non-inferiority trial.

Hahn JY, Song YB, Oh JH, for the SMART-DATE investigators.

Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1274-1284.

Background: current guidelines recommend dual antiplatelet therapy (DAPT) of aspirin plus a P2Y12 inhibitor for at least 12 months after implantation of drug-eluting stents (DES) in patients with acute coronary syndrome. However, available data about the optimal duration of DAPT in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention are scant. We aimed to investigate whether a 6-month duration of DAPT would be non-inferior to the conventional 12-month or longer duration of DAPT in this population.

Methods: we did a randomised, open-label, non-inferiority trial at 31 centres in South Korea. Patients were eligible if they had unstable angina, non-ST-segment elevation myocardial infarction, or ST-segment elevation myocardial infarction, and underwent percutaneous coronary intervention. Enrolled patients were randomly assigned, via a web-based system by computer-generated block randomisation, to either the 6-month DAPT group or to the 12-month or longer DAPT group, with stratification by site, clinical presentation, and diabetes. The primary endpoint was a composite of all-cause death, myocardial infarction, or stroke at 18 months after the index procedure in the intention-to-treat population. Secondary endpoints were the individual components of the primary endpoint; definite or probable stent thrombosis as defined by the Academic Research Consortium; and Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 2-5 bleeding at 18 months after the index procedure. The primary endpoint was also analysed per protocol.

Findings: between Sept 5, 2012, and Dec 31, 2015, we randomly assigned 2712 patients; 1357 to the 6-month DAPT group and 1355 to the 12-month or longer DAPT group. Clopidogrel was used as a P2Y12 inhibitor for DAPT in 1082 (79.7%)

patients in the 6-month DAPT group and in 1109 (81·8%) patients in the 12-month or longer DAPT group. The primary endpoint occurred in 63 patients in the 6-month DAPT group and in 56 patients in the 12-month or longer DAPT group (cumulative event rate 4·7% vs 4·2%; absolute risk difference 0·5%; upper limit of one-sided 95% CI 1·8%; non-inferiority=0·03 with a predefined non-inferiority margin of 2·0%). Although all-cause mortality did not differ significantly between the 6-month DAPT group and the 12-month or longer DAPT group (35 [2·6%] patients vs 39 [2·9%]; hazard ratio [HR] 0·90 [95% CI 0·57-1·42]; p=0·90) and neither did stroke (11 [0·8%] patients vs 12 [0·9%]; 0·92 [0·41-2·08]; p=0·84), myocardial infarction occurred more frequently in the 6-month DAPT group than in the 12-month or longer DAPT group (24 [1·8%] patients vs ten [0·8%]; 2·41 [1·15-5·05]; p=0·02). 15 (1·1%) patients had stent thrombosis in the 6-month DAPT group compared with ten (0·7%) in the 12-month or longer DAPT group (HR 1·50 [95% CI 0·68-3·35]; p=0·32). The rate of BARC type 2-5 bleeding was 2·7% (35 patients) in the 6-month DAPT group and 3·9% (51 patients) in the 12-month or longer DAPT group (HR 0·69 [95% CI 0·45-1·05]; p=0·09). Results from the per-protocol analysis were similar to those from the intention-to-treat analysis.

Interpretation: the increased risk of myocardial infarction with 6-month DAPT and the wide non-inferiority margin prevent us from concluding that short-term DAPT is safe in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention with current-generation DES. Prolonged DAPT in patients with acute coronary syndrome without excessive risk of bleeding should remain the standard of care.

Comentário (F Araújo): as recomendações sobre a duração da dupla antiagregação após a colocação de stent permanece alvo de debate, quer em doentes com doença coronária estável (\geq 6 meses), quer após síndrome coronária agudo - SCA (\geq 12 meses). Sabemos, contudo, que o risco de trombose é particularmente elevado no primeiro mês e que os stents de última geração têm menos complicações que os utilizados no passado, tal como atesta o baixo número de eventos nestes dois estudos após os seis meses.

Mas o risco hemorrágico também é maior nos primeiros meses e doentes que não têm hemorragia após o primeiro ano, têm um risco baixo de complicações neste âmbito. Julgamos que estes estudos não alteram a estratégia actual de dupla antigregação pelo menos 12 meses após um SCA, mas que, em doentes com risco hemorrágico, podemos restringir essa terapêutica a 6 meses de duração.

Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients with Multivessel Coronary Disease.

Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, et al

J Am Coll Cardiol. 2018 Feb 6;71(5):489-496

BACKGROUND: Patients with prior myocardial infarction (MI) and multivessel coronary disease (MVD) are at high risk for recurrent coronary events.

OBJECTIVES: The authors investigated the efficacy and safety of ticagrelor versus placebo in patients with MVD in the PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) trial.

METHODS: Patients with a history of MI 1 to 3 years before inclusion in the PEGASUS-TIMI 54 trial were stratified in a pre-specified analysis based on the presence of MVD. The effect of ticagrelor (60 mg and 90 mg) on the composite of cardiovascular death, MI, or stroke (major adverse cardiovascular events [MACE]), as well as the composite of coronary death, MI, or stent thrombosis (coronary events), and on TIMI major bleeding, intracranial hemorrhage (ICH), and fatal bleeding were evaluated over a median of 33 months.

RESULTS: A total of 12,558 patients (59.4%) had MVD. In the placebo arm, compared with patients without MVD, those with MVD were at higher risk for MACE (9.37% vs. 8.57%, adjusted hazard ratio [HRadj]: 1.24; $p = 0.026$) and for coronary events (7.67% vs. 5.34%, HRadj: 1.49; $p = 0.0005$). In patients with MVD, ticagrelor reduced the risk of MACE (7.94% vs. 9.37%, HR: 0.82; $p = 0.004$) and coronary events (6.02% vs. 7.67%, HR: 0.76; $p < 0.0001$), including a 36% reduction in coronary death (HR: 0.64; 95% confidence interval: 0.48 to 0.85; $p = 0.002$). In this subgroup, ticagrelor increased the risk of TIMI major bleeding (2.52% vs. 1.08%, HR: 2.67; $p < 0.0001$), but not ICH or fatal bleeds.

CONCLUSIONS: Patients with prior MI and MVD are at increased risk of MACE and coronary events, and experience substantial relative and absolute risk reductions in both outcomes with long-term ticagrelor treatment relative to those without MVD. Ticagrelor increases the risk of TIMI major bleeding, but not ICH or fatal bleeding. For patients with prior MI and MVD, ticagrelor is an effective option for long-term antiplatelet therapy.

Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, for the COMPASS investigators.

Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):205-218.

Background: coronary artery disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide and is a consequence of acute thrombotic events involving activation of platelets and coagulation proteins. Factor Xa inhibitors and aspirin each reduce

thrombotic events but have not yet been tested in combination or against each other in patients with stable coronary artery disease.

Methods: in this multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, outpatient trial, patients with stable coronary artery disease or peripheral artery disease were recruited at 602 hospitals, clinics, or community centres in 33 countries. This paper reports on patients with coronary artery disease. Eligible patients with coronary artery disease had to have had a myocardial infarction in the past 20 years, multi-vessel coronary artery disease, history of stable or unstable angina, previous multi-vessel percutaneous coronary intervention, or previous multi-vessel coronary artery bypass graft surgery. After a 30-day run in period, patients were randomly assigned (1:1:1) to receive rivaroxaban (2·5 mg orally twice a day) plus aspirin (100 mg once a day), rivaroxaban alone (5 mg orally twice a day), or aspirin alone (100 mg orally once a day). Randomisation was computer generated. Each treatment group was double dummy, and the patients, investigators, and central study staff were masked to treatment allocation. The primary outcome of the COMPASS trial was the occurrence of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01776424, and is closed to new participants.

Findings: between March 12, 2013, and May 10, 2016, 27 395 patients were enrolled to the COMPASS trial, of whom 24 824 patients had stable coronary artery disease from 558 centres. The combination of rivaroxaban plus aspirin reduced the primary outcome more than aspirin alone (347 [4%] of 8313 vs 460 [6%] of 8261; hazard ratio [HR] 0·74, 95% CI 0·65-0·86, $p<0\cdot0001$). By comparison, treatment with rivaroxaban alone did not significantly improve the primary outcome when compared with treatment with aspirin alone (411 [5%] of 8250 vs 460 [6%] of 8261; HR 0·89, 95% CI 0·78-1·02, $p=0\cdot094$). Combined rivaroxaban plus aspirin treatment resulted in more major bleeds than treatment with aspirin alone (263 [3%] of 8313 vs 158 [2%] of 8261; HR 1·66, 95% CI 1·37-2·03, $p<0\cdot0001$), and similarly, more bleeds were seen in the rivaroxaban alone group than in the aspirin alone group (236 [3%] of 8250 vs 158 [2%] of 8261; HR 1·51, 95% CI 1·23-1·84, $p<0\cdot0001$). The most common site of major bleeding was gastrointestinal, occurring in 130 [2%] patients who received combined rivaroxaban plus aspirin, in 84 [1%] patients who

received rivaroxaban alone, and in 61 [1%] patients who received aspirin alone. Rivaroxaban plus aspirin reduced mortality when compared with aspirin alone (262 [3%] of 8313 vs 339 [4%] of 8261; HR 0·77, 95% CI 0·65-0·90, p=0·0012).

Interpretation: in patients with stable coronary artery disease, addition of rivaroxaban to aspirin lowered major vascular events, but increased major bleeding. There was no significant increase in intracranial bleeding or other critical organ bleeding. There was also a significant net benefit in favour of rivaroxaban plus aspirin and deaths were reduced by 23%. Thus, addition of rivaroxaban to aspirin has the potential to substantially reduce morbidity and mortality from coronary artery disease worldwide

Comentário (F Araújo): duas subanálises do PEGASUS e do COMPASS que demonstram possíveis benefícios através de duas estratégias distintas. A primeira prolongando a dupla antiagregação em doentes com doença coronária crónica (com ticagrelor + AAS). A segunda adoptando a dupla inibição com anticoagulação em baixa dose e antiagregação (com rivaroxabano + AAS).

Para ambas as estratégias, os doentes com maior risco trombótico, como os doentes com evidência de doença aterotrombótica em vários territórios, são os que beneficiam mais destas as intervenções.

Estes dois estudos enfatizam o carácter geral e polivascular da aterotrombose e o benefício desta “prevenção secundária avançada” para os doentes de risco mais elevado. O risco hemorrágico não é despiciendo para qualquer das opções e deve ser sempre avaliado ao longo do seguimento do doente. Qual das duas estratégias é a melhor, suscita debates apaixonados, mas a dúvida permanece já que as populações avaliadas foram distintas.

RV Insuficiência Cardíaca 2018

Paulo Bettencourt

Faculdade Medicina da Universidade do Porto, Hospital CUF Porto

Introdução: no ano de 2018 obtivemos informação importante sobre a abordagem e terapêutica de doentes com IC. Foram divulgados ensaios com resultados positivos e negativos. Na perspetiva da terapêutica farmacológica o estudo Pioneer-HF e Transition mostrou que o início de tratamento com antagonistas do receptor angiotensina/neprilisina é seguro quando iniciado aquando de um episódio de IC aguda. Estas são evidências que preenchem lacunas da prática clínica relevantes. Também a evidência que o tratamento a longo prazo com este fármaco se associa a ganhos relevantes reforça as recomendações atuais para a terapêutica destes doentes com IC e função sistólica deprimida.

Sublinho a importância do estudo TRED-HF que demonstra a importância de manter a terapêutica em doentes que recuperaram a função com a otimização terapêutica. Este estudo preenche outra lacuna importante da prática clínica para a qual não havia resposta.

Destaco ainda neste ano de 2018 estudos que nos fazem questionar a nossa prática, nomeadamente os aspectos relacionados com consumo de álcool em doentes com IC e disfunção sistólica assim como o consumo de sal.

Certo que este apanhado de artigos relevantes no âmbito da IC pode ajudar a rever aspectos clínicos que poderá ajudar a moldar a nossa prática diária.

Angiotensin – neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure

Velazquez EJ, Morrow DA, Devore AD, for the PIONEER-HF Investigators

N ENGL J MED. 2018 NOV 11. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.

Background: acute decompensated heart failure accounts for more than 1 million hospitalizations in the United States annually. Whether the initiation of sacubitril–valsartan therapy is safe and effective among patients who are hospitalized for acute decompensated heart failure is unknown.

Methods: We enrolled patients with heart failure with reduced ejection fraction who were hospitalized for acute decompensated heart failure at 129 sites in the United States. After hemodynamic stabilization, patients were randomly assigned to receive sacubitril–valsartan (target dose, 97 mg of sacubitril with 103 mg of valsartan twice daily) or enalapril (target dose, 10 mg twice daily). The primary efficacy outcome was the time-averaged proportional change in the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration from baseline through weeks 4 and 8. Key safety outcomes were the rates of worsening renal function, hyperkalemia, symptomatic hypotension, and angioedema.

Results: of the 881 patients who underwent randomization, 440 were assigned to receive sacubitril–valsartan and 441 to receive enalapril. The time-averaged reduction in the NT-proBNP concentration was significantly greater in the sacubitril–valsartan group than in the enalapril group; the ratio of the geometric mean of values obtained at weeks 4 and 8 to the baseline value was 0.53 in the sacubitril–valsartan group as compared with 0.75 in the enalapril group (percent change, -46.7% vs. -25.3%; ratio of change with sacubitril–valsartan vs. enalapril, 0.71; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 0.81; $P < 0.001$). The greater reduction in the NT-proBNP concentration with sacubitril–valsartan than with enalapril was evident as early as week 1 (ratio of change, 0.76; 95% CI, 0.69 to 0.85). The rates of worsening renal function, hyperkalemia, symptomatic hypotension, and angioedema did not differ significantly between the two groups.

Conclusions: among patients with heart failure with reduced ejection fraction who were hospitalized for acute decompensated heart failure, the initiation of sacubitril–valsartan therapy led to a greater reduction in the NT-proBNP concentration than enalapril therapy. Rates of worsening renal function, hyperkalemia, symptomatic hypotension, and angioedema did not differ significantly between the two groups.

Comentário: Ensaio que preenche lacuna importante da prática clínica. Este estudo confirma a observação prévia de um ensaio europeu – Transition, demonstrando a segurança do início de sacubitril/valsartan em doentes com IC aguda ainda hospitalizados. O estudo PIONEER-HF acrescenta informação sobre impacto neuro-humoral do uso de sacubitril/valsartan mostrando um perfil de impacto mais precoce e mais significativo na descida do NT-proBNP.

Estimated 5-Year Number Needed to Treat to Prevent Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization With Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of Data From the PARADIGM-HF Trial.

Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al

JAMA Cardiol. 2018 Nov 28. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3957

IMPORTANCE: The addition of neprilysin inhibition to standard therapy, including a renin-angiotensin system blocker, has been demonstrated to improve outcomes in

patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) compared with standard therapy alone. The long-term absolute risk reduction from angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) therapy, and whether it merits widespread use among diverse subpopulations, has not been well described.

OBJECTIVE: To calculate estimated 5-year number needed to treat (NNT) values overall and for different subpopulations for the Prospective Comparison of ARNI with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) cohort.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Overall and subpopulation 5-year NNT values were estimated for different end points using data from PARADIGM-HF, a double-blind, randomized trial of sacubitril-valsartan vs enalapril. This multicenter, international study included 8399 men and women with HFrEF (ejection fraction, $\leq 40\%$). The study began in December 2009 and ended in March 2014. Analyses began in March 2018. **MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** Cardiovascular death or HF hospitalization, cardiovascular death, and all-cause mortality.

RESULTS: The final cohort of 8399 individuals included 1832 women (21.8%) and 5544 white individuals (66.0%), with a mean (SD) age of 63.8 (11.4) years. The 5-year estimated NNT for the primary outcome of cardiovascular death or HF hospitalization with ARNI therapy incremental to ACEI therapy in the overall cohort was 14. The 5-year estimated NNT values were calculated for different clinically relevant subpopulations and ranged from 12 to 19. The 5-year estimated NNT for all-cause mortality in the overall cohort with ARNI incremental to ACEI was 21, with values ranging from 16 to 31 among different subgroups. Compared with imputed placebo, the 5-year estimated NNT for all-cause mortality with ARNI was 11. The 5-year estimated NNT values were also calculated for other HFrEF therapies compared with controls from landmark trials for all-cause mortality and were found to be 18 for ACEI, 24 for angiotensin receptor blockers, 8 for β -blockers, 15 for mineralocorticoid antagonists, 14 for implantable cardioverter defibrillator, and 14 for cardiac resynchronization therapy.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: The 5-year estimated NNT with ARNI therapy incremental to ACEI therapy overall and for clinically relevant subpopulations of patients with HFrEF are comparable with those for well-established HF therapeutics. These data further support guideline recommendations for use of ARNI therapy among eligible patients with HFrEF.

Comentário: Análise do estudo PARADIGM que sugere uma vantagem do dobro em termos de mortalidade total e cardiovascular deste fármaco versus terapêutica com enalapril. Este estudo enfatiza a necessidade do uso desta terapêutica em doentes com IC e disfunção ventricular e confirma a relevância das recomendações no tratamento destes doentes.

Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial

Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al

Lancet. 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32484-X.

BACKGROUND: Patients with dilated cardiomyopathy whose symptoms and cardiac function have recovered often ask whether their medications can be stopped. The safety of withdrawing treatment in this situation is unknown.

METHODS: We did an open-label, pilot, randomised trial to examine the effect of phased withdrawal of heart failure medications in patients with previous dilated cardiomyopathy who were now asymptomatic, whose left ventricular ejection fraction (LVEF) had improved from less than 40% to 50% or greater, whose left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) had normalised, and who had an N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) concentration less than 250 ng/L. Patients were recruited from a network of hospitals in the UK, assessed at one centre (Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK), and randomly assigned (1:1) to phased withdrawal or continuation of treatment. After 6 months, patients in the continued treatment group had treatment withdrawn by the same method. The primary endpoint was a relapse of dilated cardiomyopathy within 6 months, defined by a reduction in LVEF of more than 10% and to less than 50%, an increase in LVEDV by more than 10% and to higher than the normal range, a two-fold rise in NT-pro-BNP concentration and to more than 400 ng/L, or clinical evidence of heart failure, at which point treatments were re-established. The primary analysis was by intention to treat.

FINDINGS: Between April 21, 2016, and Aug 22, 2017, 51 patients were enrolled. 25 were randomly assigned to the treatment withdrawal group and 26 to continue treatment. Over the first 6 months, 11 (44%) patients randomly assigned to treatment withdrawal met the primary endpoint of relapse compared with none of those assigned to continue treatment (Kaplan-Meier estimate of event rate 45·7% [95% CI 28·5-67·2]; $p=0\cdot0001$). After 6 months, 25 (96%) of 26 patients assigned initially to continue treatment attempted its withdrawal. During the following 6 months, nine patients met the primary endpoint of relapse (Kaplan-Meier estimate of event rate 36·0% [95% CI 20·6-57·8]). No deaths were reported in either group and three serious adverse events were reported in the treatment withdrawal group: hospital admissions for non-cardiac chest pain, sepsis, and an elective procedure.

INTERPRETATION: Many patients deemed to have recovered from dilated cardiomyopathy will relapse following treatment withdrawal. Until robust predictors of relapse are defined, treatment should continue indefinitely.

Comentário: este estudo é, na minha opinião, um dos mais relevantes para os clínicos que lidam com doentes com IC. É reconhecido atualmente que até um terço dos doentes com IC e disfunção sistólica recuperaram a função ventricular e ficam assintomáticos.

Não existia até agora informação de qualidade que ajudasse os clínicos a decidir qual a melhor estratégia para estes doentes. O estudo TRED-HF mostra claramente que estes doentes têm grande benefício em manter a terapêutica dirigida para a IC. Estes resultados preenchem uma lacuna muito importante na orientação e manejo destes doentes.

Reduced Salt Intake for Heart Failure. A Systematic Review

Mahtani KR, Heneghan C, Onakpoya I, et al

JAMA Intern Med. 2018;178(12):1693-1700.

Importance: recent estimates suggest that more than 26 million people worldwide have heart failure. The syndrome is associated with major symptoms, significantly increased mortality, and extensive use of health care. Evidence-based treatments influence all these outcomes in a proportion of patients with heart failure. Current management also often includes advice to reduce dietary salt intake, although the benefits are uncertain.

Objective: to systematically review randomized clinical trials of reduced dietary salt in adult inpatients or outpatients with heart failure.

Evidence Review: several bibliographic databases were systematically searched, including the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, and CINAHL. The methodologic quality of the studies was evaluated, and data associated with primary outcomes of interest (cardiovascular-associated mortality, all-cause mortality, and adverse events, such as stroke and myocardial infarction) and secondary outcomes (hospitalization, length of inpatient stay, change in New York Heart Association [NYHA] functional class, adherence to dietary low-salt intake, and changes in blood pressure) were extracted.

Findings: of 2655 retrieved references, 9 studies involving 479 unique participants were included in the analysis. None of the studies included more than 100 participants. The risks of bias in the 9 studies were variable. None of the included studies provided sufficient data on the primary outcomes of interest. For the secondary outcomes of interest, 2 outpatient-based studies reported that NYHA functional class was not improved by restriction of salt intake, whereas 2 studies reported significant improvements in NYHA functional class.

Conclusions and Relevance: limited evidence of clinical improvement was available among outpatients who reduced dietary salt intake, and evidence was inconclusive for inpatients. Overall, a paucity of robust high-quality evidence to support or refute current guidance was available. This review suggests that well-designed, adequately powered studies are needed to reduce uncertainty about the use of this intervention.

Melhor que um comentário vale a pena ler o pequeno editorial...

Sodium Restriction in Heart Failure: Too Much Uncertainty—Do the Trials

Yancy CW

JAMA Intern Med. 2018;178(12):1700-1701.

We have long treated the dictum to restrict sodium intake in heart failure as a pillar of best practices and a sacrosanct edict that populates the core database for all physicians treating cardiovascular disease. Guidelines have mandated empirical thresholds that are to be respected, and consensus statements from leading organizations further make the case for sodium restriction as a basic tenet of good cardiovascular care. However, like many other dogmatic statements that were fully embedded in cardiovascular medicine—for example, suppression of premature ventricular contractions, avoidance of β -blockers in left ventricular dysfunction, and use of hormone replacement therapy in women at risk for cardiovascular disease—the time has now come for sodium restriction in heart failure to be critically reevaluated.

There is simply too much uncertainty for a conviction we hold as truth. At a minimum, rigorous testing in well-performed randomized clinical trials is needed. There should be only 1 goal: valid evidence leading to a much more informed position, actionable guidelines, and personalized implementation.

Association of Alcohol Consumption After Development of Heart Failure With Survival Among Older Adults in the Cardiovascular Health Study

Sadhu JS, Novak E, Mukamal KJ, et al

JAMA Netw Open. 2018;1(8):e186383.

Importance: more than 1 million older adults develop heart failure annually. The association of alcohol consumption with survival among these individuals after diagnosis is unknown.

Objective: to determine whether alcohol use is associated with increased survival among older adults with incident heart failure.

Design, Setting, and Participants: this prospective cohort study included 5888 community-dwelling adults aged 65 years or older who were recruited to participate in the Cardiovascular Health Study between June 12, 1989, and June 1993, from 4 US sites. Of the total participants, 393 individuals had a new diagnosis of heart failure within the first 9 years of follow-up through June 2013. The study analysis was performed between January 19, 2016, and September 22, 2016.

Exposures: alcohol consumption was divided into 4 categories: abstainers (never drinkers), former drinkers, 7 or fewer alcoholic drinks per week, and more than 7 drinks per week.

Primary Outcomes and Measures: participant survival after the diagnosis of incident heart failure.

Results: among the 393 adults diagnosed with incident heart failure, 213 (54.2%) were female, 339 (86.3%) were white, and the mean (SD) age was 78.7 (6.0) years. Alcohol consumption after diagnosis was reported in 129 (32.8%) of the participants. Across alcohol consumption categories of long-term abstainers, former drinkers, consumers of 1-7 drinks weekly and consumers of more than 7 drinks weekly, the percentage of men (32.1%, 49.0%, 58.0%, and 82.4%, respectively; $P < .001$ for trend), white individuals (78.0%, 92.7%, 92.0%, and 94.1%, respectively, $P < .001$ for trend), and high-income participants (22.0%, 43.8%, 47.3%, and 64.7%, respectively; $P < .001$ for trend) increased with increasing alcohol consumption. Across the 4 categories, participants who consumed more alcohol had more years of education (mean, 12 years [interquartile range (IQR), 8.0-10.0 years], 12 years [IQR, 11.0-14.0 years], 13 years [IQR, 12.0-15.0 years], and 13 years [IQR, 12.0-14.0 years]; $P < .001$ for trend). Diabetes was less common across the alcohol consumption categories (32.1%, 26.0%, 22.3%, and 5.9%, respectively; $P = .01$ for trend). Across alcohol consumption categories, there were fewer never smokers (58.3%, 44.8%, 35.7%, and 29.4%, respectively; $P < .001$ for trend) and

more former smokers (34.5%, 38.5%, 50.0%, and 52.9%, respectively; $P = .006$ for trend). After controlling for other factors, consumption of 7 or fewer alcoholic drinks per week was associated with additional mean survival of 383 days (95% CI, 17-748 days; $P = .04$) compared with abstinence from alcohol. Although the robustness was limited by the small number of individuals who consumed more than 7 drinks per week, a significant inverted U-shaped association between alcohol consumption and survival was observed. Multivariable model estimates of mean time from heart failure diagnosis to death were 2640 days (95% CI, 1967-3313 days) for never drinkers, 3046 days (95% CI, 2372-3719 days) for consumers of 0 to 7 drinks per week, and 2806 (95% CI, 1879-3734 days) for consumers of more than 7 drinks per week ($P = .02$). Consumption of 10 drinks per week was associated with the longest survival, a mean of 3381 days (95% CI, 2806-3956 days) after heart failure diagnosis.

Conclusions and Relevance: these findings suggest that limited alcohol consumption among older adults with incident heart failure is associated with survival benefit compared with long-term abstinence. These findings suggest that older adults who develop heart failure may not need to abstain from moderate levels of alcohol consumption.

Comentário: no âmbito da IC, como em muitas outras áreas, muita da nossa ação clínica advém de dogmas sem demonstração de evidência. O consumo de álcool em doentes com IC é atualmente fortemente desaconselhado com base em opinião de especialistas. De facto, o efeito tóxico do álcool sobre o miocárdio é reconhecido assim como a miocardiopatia de etiologia alcoólica. Este estudo numa população idosa com IC põe em causa este axioma, sugerindo que o consumo moderado de álcool se associa a uma significativa de sobrevida. Estes resultados são relevantes podendo ajudar a moldar a nossa prática ainda mais tendo em conta o nosso contexto sociocultural.

Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment.

Med Clin (Barc). 2018 Nov 12. pii: S0025-7753(18)30569-4.

Llacer P, Bayés-Genís A, Núñez J.

In recent years, we have seen a great interest in the search for new biomarkers in heart failure (HF), fundamentally in the field of diagnosis, prognosis, monitoring and as a therapeutic guide. However, most of them do not meet the required criteria for daily clinical practice. The carbohydrate antigen 125 (CA 125) is the mucin 16 glycoprotein (MUC16) antibody, and its use has been restricted to the therapeutic monitoring of ovarian cancer; however, its elevation is confirmed in other non-tumour processes such as HF. In this last scenario, CA 125 is synthesised by serous epithelial cells in response to congestion and/or inflammatory stimuli.

In recent years, increasing evidence has emerged suggesting that plasma levels of this glycoprotein could be useful as a biomarker in HF. CA 125 levels correlate with clinical, haemodynamic and echocardiographic parameters related to the severity of the disease, as well as being independently associated with mortality or readmission due to HF. From the clinical perspective, CA 125 provides information on the degree of extravascular congestion present in HF. Recent evidence consistently shows that its kinetics after admission due to decompensation offer an excellent predictive capacity for adverse events and to guide treatment, mainly diuretic. These qualities make it an ideal candidate for use in evolutionary monitoring and to guide depletive treatment in HF.

Comentário: Em 2018, houve como em anos anteriores, vasta publicação em biomarcadores na IC. Destaquei este artigo de uma revista que apesar de ter um factor de impacto relativamente baixo tem divulgado estudos importantes na IC. Nessa perspetiva esta revisão sobre CA 125 na IC é relevante. Ela faz-nos uma

atualização sobre o uso deste promissor biomarcador na IC tendo esta sido realizada pelos principais investigadores nesta área. É um biomarcador ao qual vale a pena estarmos atentos, principalmente no contexto da IC aguda.

Real-world presentation with heart failure in primary care: do patients selected to follow diagnostic and management guidelines have better outcomes?

Bottle A, Kim D, Aylin PP, Majeed FA, Cowie MR, Hayhoe B

Open Heart. 2018 Nov 10;5(2):e000935.

Objective: to describe associations between initial management of people presenting with heart failure (HF) symptoms in primary care, including compliance with the recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), and subsequent unplanned hospitalisation for HF and death.

Methods: this is a retrospective cohort study using data from general practices submitting records to the Clinical Practice Research Datalink. The cohort comprised patients diagnosed with HF during 2010-2013 and presenting to their general practitioners with breathlessness, fatigue or ankle swelling.

Results: 13 897 patients were included in the study. Within the first 6 months, only 7% had completed the NICE-recommended pathway; another 18.6% had followed part of it (B-type natriuretic peptide testing and/or echocardiography, or specialist referral). Significant differences in hazards were seen in unadjusted analysis in favour of full or partial completion of the NICE-recommended pathway. Covariate adjustment attenuated the relations with death much more than those for HF admission. Compared with patients placed on the NICE pathway, treatment with

HF medications had an HR of 1.16 (95% CI 1.05 to 1.28, p=0.003) for HF admission and 1.03 (95% CI 0.90 to 1.17, p= 0.674) for death. Patients who partially followed the NICE pathway had similar hazards to those who completed it. Patients on no pathway had the highest hazard for HF admission at 1.30 (95% 1.18 to 1.43, p<0.001) but similar hazard for death.

CONCLUSIONS: Patients not put on at least some elements of the NICE-recommended pathway had significantly higher risk of HF admission but non-significant higher risk of death than other patients had.

Comentário: estudo muito interessante que nos traz evidência do mundo real. E demonstrado a necessidade de abordar os doentes com IC de uma forma integrada. Neste estudo os doentes que tendo sido identificados como tendo IC mas não beneficiaram da uma abordagem clínica integrada com objetivo de beneficiarem das terapêuticas que beneficiam o prognóstico tiveram morbilidade bastante mais significativa. Estes resultados enfatizam a necessidade da abordagem integral doentes com IC.

Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction.

Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al

Int J Cardiol. 2018 Nov 15;271:132-139

Background: comorbidities play a major role in heart failure. Whether prevalence and prognostic importance of comorbidities differ between heart failure with

preserved ejection fraction (HFpEF), mid-range (HFmrEF) or reduced ejection fraction (HFrEF) is unknown.

Methods: patients from index ($n = 2516$) and validation cohort ($n = 1738$) of The BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF) were pooled. Eight non-cardiac comorbidities were assessed; diabetes mellitus, thyroid dysfunction, obesity, anaemia, chronic kidney disease (CKD, estimated glomerular filtration rate $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$), COPD, stroke and peripheral arterial disease. Patients were classified based on ejection fraction. The association of each comorbidity with quality of life (QoL), all-cause mortality and hospitalisation was evaluated.

Results: Patients with complete comorbidity data were included ($n = 3499$). Most prevalent comorbidity was CKD (50%). All comorbidities showed the highest prevalence in HFpEF, except for stroke. Prevalences of HFmrEF were in between the other entities. COPD was the comorbidity associated with the greatest reduction in QoL. In HFrEF, almost all were associated with a significant reduction in QoL, while in HFpEF only CKD and obesity were associated with a reduction. Most comorbidities in HFrEF were associated with an increased mortality risk, while in HFpEF only CKD, anaemia and COPD were associated with higher mortality risks.

Conclusions: the highest prevalence of comorbidities was seen in patients with HFpEF. Overall, comorbidities were associated with a lower QoL, but this was more pronounced in patients with HFrEF. Most comorbidities were associated with higher mortality risks, although the associations with diabetes were only present in patients with HFrEF.

Comentário: observação que enfatiza a necessidade de abordagem holística dos doentes com IC. Mais uma vez é descrita a elevada carga de doença em doentes com IC. Neste estudo é verificado a existência de um número significativo de co-morbididades independentemente da função ventricular e demonstrado, numa cohort contemporânea, a associação das co-morbididades à qualidade de vida e mortalidade.

Physical Activity, Fitness, and Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, et al

JACC Heart Fail. 2018 Dec;6(12):975-982

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is common, increasing in prevalence, and refractory to available pharmacotherapies. Our understanding of HFpEF has evolved from a disorder of diastolic dysfunction to a constellation of physiologic impairments that lead to elevated left ventricular filling pressures and exercise intolerance. Accordingly, the therapeutic and preventive focus has shifted to identifying lifestyle factors that may have more pleiotropic effects on the pathophysiological mechanisms that define HFpEF. Recent studies have demonstrated that physical inactivity, low fitness, and obesity are potential modifiable targets for prevention as well as management of HFpEF. In this review, we have discussed the emerging epidemiological, mechanistic, and clinical evidence that support the role of these lifestyle factors as key determinants of development and progression of HFpEF. We also summarize the available evidence and major knowledge gaps with regard to developing exercise training and weight loss as unique and effective therapeutic strategies for management of HFpEF.

Comentário: a atividade física / exercício físico tem demonstrado benefício em doentes com IC e disfunção sistólica. Atualmente existe interesse em compreender se o exercício pode ter benefício em doentes com função sistólica preservada. Esta revisão aborda o potencial do exercício físico nestes doentes assim como da obesidade e a sua abordagem.

Utilization of Palliative Care in Patients Hospitalized with Heart Failure: A Contemporary National Perspective.

Alqahtani F, Balla S, Almustafa A, Sokos G, Alkhouri M

Clin Cardiol. 2018 Nov 17. doi: 10.1002/clc.23119.

Background: Despite advances in therapy, heart failure (HF) patients have significant symptom burden, and poor quality of life. However, data on palliative care (PC) utilization in this population are scarce. We sought to assess national trends in PC utilization in patients admitted with acute HF.

Methods: Adults hospitalized with HF without acute coronary syndrome were identified in the National inpatient sample. Palliative care was identified using ICD-9-CM-Code V66.7. Trends in PC utilization, its predictors and its association with length-of-stay and cost were assessed.

Results: A total of 939,680 HF patients were hospitalized with HF between 2003 and 2014. Of those, 1.2% received PC during the hospitalization, with an upward trend in the use of PC over time (0.12% in 2003 to 3.6% in 2014, $p<0.001$). Compared with patients who did not receive PC, those who had PC were older (79 ± 12 vs. 69 ± 16 years), and had higher prevalence of Caucasian race (73.4% vs. 51.8%), coronary disease (45.6% vs. 39.3%), chronic renal disease (79.3% vs. 42.8%), and pulmonary hypertension (28.3% vs. 15.1%) ($p<0.001$). In-hospital mortality (35.2% vs. 2.2%), length-of-stay (9 ± 13 days vs. 6 ± 6 , $p<0.001$), cost (\$19,984 \pm 42,922 vs.. \$11,921 \pm 18175), and non-home discharges (46% vs. 19.2%) ($p<0.001$) were higher in the PC group. In-hospital mortality in PC group trended downward over time (69% in 2003 vs. 29% in 2014, $p<0.001$).

Conclusion: Palliative care is being utilized in an increasing but overall small number of patients hospitalized with HF. Further research is needed to identify the optimal role and timing of PC in HF patients.

Comentário: a necessidade de incluir os Cuidados Paliativos na abordagem dos doentes com IC é consensual e está já espelhada em várias recomendações. A sensibilização e formação dos clínicos nesta área é um dos aspetos relevantes no futuro próximo. Esta observação descreve a ainda baixa taxa de utilização de cuidados paliativos em doentes com IC. Contudo deve ser frisado que a não intervenção formal da organização – cuidados paliativos, não implica que os doentes não tenham beneficiado de ações paliativas. Este artigo sublinha a relevância dos cuidados paliativos no âmbito da IC área a qual devemos estar atentos.

RV Fibrilação Auricular 2018

Pedro Marques da Silva

Núcleo de Investigação Arterial, Medicina 4, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE (Pólo Hospital de Santa Marta)

“Não cabe admitir mais causas para as ocorrências naturais do que aquelas que são a um só tempo verdadeiras e suficientes para explicar os seus fenómenos. É com esse intuito que os filósofos dizem que a natureza nada faz em vão [...], pois a natureza apraz-se com a simplicidade não afeta a pompa de causas supérfluas”

Newton, 1687

No contexto da fibrilação auricular (FA) e da sua abordagem clínica, os tempos atuais estão muito mais calmos, mais definidos e mais intuídos [Kautzner J, Calkins H, Steffel J. Eur Heart J. 2019 Jan 2] A crer num estudo do Reino Unido, os anticoagulantes orais diretos (ACOD) não vitamínicos K modificaram – de forma definitiva – a prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) e do tromboembolismo sistémico (TES) na FA [Cowan JC, et al., Eur Heart J. 2018; 39(32): 2975-83]. Neste estudo “do mundo real”, de 2006 a 2016, o número de doentes com FA conhecida aumentou linearmente (prevalência: 1,29% vs. 1,71%) e, paralelamente (previsivelmente?!) acumularam também os internamentos hospitalares por AVC arrolados à FA por 100 000 doentes (de 80/semana em 2006 para 98 até 2011, após o que abrandou para 86/semana em 2016. Ao mesmo tempo, neste mesmo período (em particular entre 2011 a 2016), o uso de anticoagulantes orais (ACO) nos doentes com $CHA_2DS_2-VASc > 2$ passou de 48,0% para 78,6% (e – dito assim – o uso de antiagregantes plaquetários caiu de 42,9% para 16,1%). A inserção dos ACOD nas diversas diretrizes e no repositório terapêutico “comum” – a par com o aporte da

informação e do ensino, assim como a progressiva tomada de consciência da sua efetividade – foi acompanhada pela redução consistente dos eventos (“endpoints” clínicos. Os autores aventam que se o uso de ACO tivesse mantido os números de 2009, em 2015-16 teriam ocorrido mais 4 068 IC 95%: 4 046-4 089) AVC. Por isso, faz sentido a prevenção cardiovascular (CV)... Por isso, é um imperativo a existência e o trabalho sustentado do Núcleo de Estudos de Risco e Prevenção Vascular da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

Em Portugal, e de acordo com o estudo Safira, publicado este ano, a prevalência global estimada de FA de, numa população de 7 500 indivíduos ≥ 65 anos, foi de 9,0% (semelhante nos homens [8,9%] e nas mulheres [9,1%]); a prevalência estimada estratificada pela idade foi de 6,8% entre os 65-69 anos, 11,1% nos septuagenários e 15,2% nos doentes ≥ 80 anos [Monteiro P; em nome dos investigadores do estudo Safira. Rev Port Cardiol. 2018; 37(4): 307-13]. Curiosamente (com um CHA₂DS₂-VASc mediano de 3,5 ± 1,2), 56,3% dos doentes com FA já conhecida não fazia ACO – 29,8% estavam só com antiagregantes plaquetários – e 43,7% estavam anticoagulados (65,7% com antivitamínicos K [AVK] e 34,3% com ACOD).

De 2000 a 2013, já depois da introdução no mercado farmacêutico português do dabigatrano, do rivaroxabano e do apixabano, ainda que a varfarina tenha continuado a ser o ACO mais usado, houve também aumento acentuado do consumo dos “novos” (à altura!) anticoagulantes orais (especialmente no fim de 2011 com o aumento das indicações terapêuticas dos ADOC na FA não valvular [FAnv]). A quota de utilização de ACOD, em Portugal, foi semelhante à da Dinamarca e Noruega e superior à da Suécia e Inglaterra. Os encargos do Serviço Nacional de Saúde com os ACO, em 2013, alcançaram ≈ 16,8 M€ (disponível em: www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_Anticoagulantes_05012015.pdf /c8c00f82-0541-4bcf-9eb2-80db9f569f99). Em 2016, os anticoagulantes representavam 7,8% da quota de mercado (com uma variação homóloga, que compara este valor com o mesmo período do ano anterior, de 27,0%) [APIFARMA, 2016].

Este ano este tópico é cotejado em 3 aspectos essenciais, que dominaram as publicações científicas: o enunciado de diversas diretrizes e orientações, os estudos

da vida real (cada vez mais frequentes, cada vez mais relevantes!) e, finalmente, os estudos de intervenção, naturalmente que, agora, centrados em questões mais particulares. Em paralelo, merece leitura atenta um documento de consenso, publicado este ano, que, ao admitir que, para além da ACO, a atual abordagem terapêutica da FA não demonstrou um impacto consistente na mortalidade ou na redução de eventos CV adversos, pretende conceptualizar, estruturar e definir potenciais novas estratégias do tratamento da FA [Kotecha D, Breithardt G, Camm A, et al., Europace. 2018; 20(3): 395-407], que passam, necessariamente, pelo recurso a novas abordagens, novas tecnologias e definição de cuidados estruturados e integrados que possam melhorar a fenotipagem clínica ou resultar na melhor seleção de tratamento e estratificação terapêutica.

1. Diretrizes e orientações

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, for the ESC Scientific Document Group.

Eur Heart J. 2018; 39(16): 1330-93.

The current manuscript is the second update of the original Practical Guide, published in 2013 [Heidbüchel et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625–651; Heidbüchel et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17: 1467–1507]. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with atrial fibrillation (AF) and have emerged as the preferred choice, particularly in patients

newly started on anticoagulation. Both physicians and patients are becoming more accustomed to the use of these drugs in clinical practice. However, many unresolved questions on how to optimally use these agents in specific clinical situations remain. The European Heart Rhythm Association (EHRA) set out to coordinate a unified way of informing physicians on the use of the different NOACs. A writing group identified 20 topics of concrete clinical scenarios for which practical answers were formulated, based on available evidence. The 20 topics are as follows i.e., (1) Eligibility for NOACs; (2) Practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (3) Ensuring adherence to prescribed oral anticoagulant intake; (4) Switching between anticoagulant regimens; (5) Pharmacokinetics and drug–drug interactions of NOACs; (6) NOACs in patients with chronic kidney or advanced liver disease; (7) How to measure the anticoagulant effect of NOACs; (8) NOAC plasma level measurement: rare indications, precautions, and potential pitfalls; (9) How to deal with dosing errors; (10) What to do if there is a (suspected) overdose without bleeding, or a clotting test is indicating a potential risk of bleeding; (11) Management of bleeding under NOAC therapy; (12) Patients undergoing a planned invasive procedure, surgery or ablation; (13) Patients requiring an urgent surgical intervention; (14) Patients with AF and coronary artery disease; (15) Avoiding confusion with NOAC dosing across indications; (16) Cardioversion in a NOAC-treated patient; (17) AF patients presenting with acute stroke while on NOACs; (18) NOACs in special situations; (19) Anticoagulation in AF patients with a malignancy; and (20) Optimizing dose adjustments of VKA. Additional information and downloads of the text and anticoagulation cards in different languages can be found on an EHRA website (www.NOACforAF.eu).

Comentário: O simples enunciado dos 20 tópicos designados para discussão e proposição elucidativa na prática clínica reforça a importância deste documento. A ler. Os autores são os primeiros a reconhecer que, atualmente, “tanto os médicos como os doentes começam a estar familiarizados” com este novo grupo de ACO, “no entanto, muitas questões ainda não estão concluídas”, de modo a otimizar a sua eficácia e segurança (efetividade clínica), particularmente em contextos terapêuticos mais específicos e singulares.

Um exemplo estruturante: os ACOD – anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K – estão aprovados na prevenção do AVC e do embolismo sistémico nos adultos com FAnv, termo que, durante algum tempo, gerou confusão, ao reconhecer-se que a FA associada a doença valvular tinha sido, desde logo, um critério de exclusão explícito nos diversos estudos de fase III. FAnv – termo, aliás, suprimido das últimas orientações clínicas da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) sobre a abordagem clínica do doente com FA [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-962], substituído por “doença cardíaca valvular subjacente” – traduz a FA que é diagnosticada na ausência de uma prótese mecânica valvular cardíaca ou de estenose mitral moderada a grave (geralmente de origem reumática).

Por tudo isto, recentemente [Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Europace. 2017; 19: 1757-8] foi proposta uma nova classificação funcional EHRA (Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial): os doentes com FA e valvulopatia subjacente – EHRA tipo 1 – que obrigam a ACO com um AVK (varfarina ou acenocumarol), em particular aqueles com estenose mitral moderada a grave reumática e prótese valvular mecânica; e os doentes com doença valvular cardíaca EHRA tipo 2 cuja prevenção do tromboembolismo no contexto de FA pode ser feita com um AVK ou com um ACOD e que abrangem, essencialmente, os doentes com todas as outras estenoses/insuficiências valvulares nativas ou com plastia da válvula mitral (comissurotomia mitral percutânea), bioprótese e implantação transcateter da válvula aórtica (TAVI) – doentes incluídas, de forma diversa, nos estudos de fase III e onde os ACOD demonstraram uma eficácia e segurança relativa comparável à varfarina.

2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions

Lip GYH, Collet JP, Haude M, for the ESC Scientific Document Group.

Europace. 2018 Jul 21. doi: 10.1093/europace/euy174.

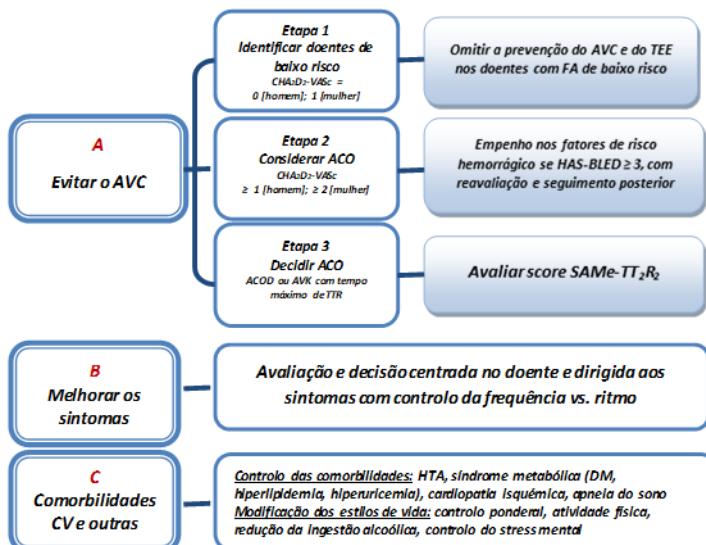
In 2014, a joint consensus document dealing with the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (AF) patients presenting with acute coronary syndrome (ACS) and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions was published, which represented an effort of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Since publication of this document, additional data from observational cohorts, randomized controlled trials, and percutaneous interventions as well as new guidelines have been published. Moreover, new drugs and devices/interventions are also available, with an increasing evidence base. The approach to managing AF has also evolved towards a more integrated or holistic approach. In recognizing these advances since the last consensus document, EHRA, WG Thrombosis, EAPCI, and ACCA, with additional contributions from HRS, APHRS, Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), proposed a focused update, to include the new data, with the remit of comprehensively reviewing the available evidence and publishing a focused update consensus document on the management of antithrombotic therapy in AF patients presenting with ACS and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions, and providing up-to-date consensus recommendations for use in clinical practice.

Comentário: a abordagem clínica e terapêutica da FA evoluiu, de forma imperativa, para uma abordagem integrada, mais holística, escorada num tripé frequentemente referido como “via ABC” (Atrial fibrillation Better Care): evitar o AVC com a ACO, atuar, de forma ativa, suportada na melhor evidência científica, no controlo e tratamento dos fatores de risco CV e comorbilidades associadas (e.g. mudanças no estilo de vida, hipertensão arterial, apneia do sono, isquemia cardíaca, entre outras) e melhorar o tratamento dos sintomas (e.g. controlo da frequência [FC] vs. ritmo), com uma tomada de decisão centrada no doente (Figura 1). A este propósito reconheçamos que, apesar da precisão da melhor evidência científica, esta é comumente exígua para a decisão centrada no doente, porque carece, muitas vezes, do encadeamento biopsicossocial do doente e da doença – que contextualiza a decisão clínica – e da competência (e da melhor maneira de o conseguir) em transmitir a informação ao doente, de modo a almejar a aderência ao tratamento e o atingimento dos objetivos desejavelmente pretendidos. Na tomada de decisão partilhada médicos e doentes cooperam e diligenciam juntos na identificação e na abordagem da situação clínica (maximizando objetivos e benefícios para o doente, tanto nos objetivos terapêuticos que lhe são sugeridos como no apreço pela sua qualidade de vida), subentendendo que os cuidados de saúde propostos (e providos) assentam na melhor prática suportada pela evidência (e pelo o ajuste da sua aplicação apropriada) e tomam em devida conta a realidade do dia-a-dia do doente e a experiência emocional vivenciada da doença e do tratamento. Por isso, o objetivo último da tomada partilhada e informada de decisões não é persuadir o doente a escolher um ACO específico, mas sim obter a melhor integração dos benefícios e riscos potenciais conhecidos da ACO na vida e nas precedências do doente.

De acordo, este documento é, pois, um excelente complemento das orientações previamente sugeridas, focando os doentes com FA e síndrome coronária aguda (SCA) ou submetidos a intervenção coronária percutânea (PCI). Sublinhemos, entretanto, o que já temos como adquirido [Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. Eur Heart J. 2018; 39(16): 1330-93]: a adição do ácido acetilsalicílico (aspirina) e/ou de um inibidor P2Y₁₂ aos ACO aumenta substancialmente o risco de hemorragia (e deve ser evitado se não há uma indicação clara para a antiagregação plaquetária); as recomendações da ESC declararam abertamente que a duração da

antiagregação plaquetária dupla (DAPT) não depende do tipo de stent, mas do contexto e da situação clínica do doente; os ensaios clínicos (aleatorizados; RCT) com stents revestidos (DES) sugerem que o encurtamento da terapêutica antiplaquetária (1 mês após a implantação seletiva do stent ou 6 meses na SCA) é segura e eficaz nos doentes com risco elevado de hemorragia e/ou idosos (sem descurar a necessidade de controlar os fatores potencialmente reversíveis, ampliadores do risco hemorrágico, presentes); a par disso, devem ser mantidas (ou implementadas) as medidas redutoras do risco de hemorragia nos doentes com SCA (dose baixa de aspirina [75-100 mg], especialmente quando combinada com um inibidor da P2Y₁₂, recurso a DES da nova geração de modo a minimizar a duração da DAPT ou tripla, e dar preferência a abordagem radial nos procedimentos intervencionais). Entretanto, proponho-vos a leitura deste documento... Vale a pena!

Figura 1. A via “ABC” e “Birmingham 3-step” na abordagem da FA e na prevenção do AVC



Adaptado de Li Y-G, Lip GYH. Int J Cardiol. 2018 Sep 19. pii: S0167-5273(18)32178-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.057. Abreviaturas: ACO, anticoagulação oral; AVC, acidente vascular cerebral; AVK, antivitamínicos K; CV, cardiovascular(es); DM, diabetes; HTA, hipertensão arterial; SAMe-TT₂R₂, (Sex, Age, Medical history, Treatment of interaction medication, Tobacco use, Race); TEE, tromboembolismo sistémico; TTR, tempo de intervalo terapêutico.

2. Estudos da vida real na FA

Nos últimos anos tem-se conseguido um melhor conhecimento sobre a FA e a melhor compreensão acerca da epidemiologia e fisiopatologia do AVC e tromboembolismo. A este propósito atrevo-me a alvitrar a leitura de uma revisão muito recente acerca do estado protrombótico na FA (de clara natureza multifatorial, para o qual, a par das alterações hemodinâmicas – estase sanguínea na aurícula esquerda e no respetivo apêndice auricular –, contribuem as alterações (anatómicas e estruturais) na parede e as perturbações da coagulação) [Khan AA, Lip GYH. Cardiovasc Res. 2019; 115(1): 31-45]. Entretanto, são cada vez mais frequentes os registros nacionais e internacionais que, a par dos estudos da vida real, procuram avaliar se a prática clínica está de acordo com as diretrizes sublinhadas sobre FA e adicionar (e aquilatar) dados sobre o uso e a efetividade terapêutica com novos ACO [Mazurek M, Huisman MV, Lip GYH. Am J Med. 2017; 130(2): 135-45; Calkins H, Gliklich RE, Leavy MB, et al. Heart Rhythm. 2019; 16(1): e3-e16]

Reconheçamos, os dados da prática clínica – “da vida real” – revestem-se de especial importância nos dias de hoje e complementam, de forma indispensável, a melhor medicina baseada na evidência (de natureza diversa – Quadro I). A evidência é necessária – ninguém duvida –, mas é, frequentemente, insuficiente para, face a um doente (“aquele doente”) em particular uma tomada de decisão sustentada. Partilhar com o doente a decisão é agregar à prática médica as suas perspetivas, crenças, expectativas e objetivos na vida, na saúde e na doença. É também comunicar e reconhecer os benefícios, bem como os danos potenciais, os custos e os inconvenientes que uma opção – qualquer que ela seja! – tem para o doente e, em última análise, para a melhor aplicabilidade da evidência disponível.

Quadro I. Vantagens e desvantagens dos estudos clínicos aleatorizados (RCT) e dos estudos da vida real

	<i>RCT</i>	<i>Estudos da vida real</i>
<i>Vantagens</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Desenho experimental rigoroso ■ Aleatorização ■ Ocultação ("cego") ■ Controlado ■ Métodos de análise rigorosos 	<ul style="list-style-type: none"> ■ População não selecionada ■ Com a terapêutica habitual ("padrão") Consulte as habituals ■ Aderência naturalista ao(s) tratamento(s) ■ Viabilidade logística e ética ■ Capacidade de apreciação de esquemas terapêuticos mais complexos ■ Útil na deteção de efeitos laterais raros ou tardios ■ Conformação à prática clínica ■ Longa duração
<i>Desvantagens</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Doentes selecionados ■ Viés de definição e monitorização ■ Custos e limitações económicas ■ Restrições logísticas e éticas ■ Inadequação ocasional a esquemas terapêuticos mais complexos ■ Inapropriado para a avaliação "completa" dos efeitos adversos ■ Curta duração 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Falta da seleção de doentes condicionadora de fatores de confusão ■ Sem aleatorização ou ocultação ■ Viés residual de monitorização ■ Confundível por indicação ■ Limitações económicas e problemas logísticos ■ Viés de fatores concorrentes de mortalidade

Adaptado de Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014; 27(2): 129-38.

Por isso, são importantes os dados da vida real...

Por um lado, porque pretender replicar a universalidade clínica da utilização do novo medicamento e, por outro lado, porque robustecem a confiança do clínico e do doente. Além disso, cada vez mais os Sistemas de Saúde tendem a escorar as suas decisões de viabilidade e investimento económico com base nesta dimensão de evidência que trespassa pelos estudos observacionais (incluindo os estudos de segurança pós-autorização ou de fase IV), os registos de carácter prospectivo ou retrospectivo e as análises de bases de dados (Quadro II), condicionando – obrigatoriamente – a apreciação criteriosa da validade de cada uma destas análises ao nosso dispor. O cuidado metodológico é fundamental e deve ser o mais completo possível sobre todas as perspetivas.

Quadro II. Tipos e características dos principais de estudos da vida real, incluindo a fonte de dados e suas aplicações em estudos de efetividade

Tipo	Características	Aplicação
▪ Bases de dados	– Análise transversal ou longitudinal dos dados previamente coletados	Análise retrospectiva de dados sobre vários tópicos
▪ Inquéritos populacionais	– Pesquisa, estado de saúde do doente e avaliação de opinião	Estudos epidemiológicos.
▪ Revisões do prontuário do doente	– Avaliação profunda dos dados previamente coletados, particularmente focados no diagnóstico e tratamento.	Avaliação da abordagem da doença no planeamento de diretrizes
▪ Registos	– Registo médico da instituição de todos os doentes tratados por uma doença específica	Análise da experiência/abordagem/ mudanças do centro médico no tratamento de uma doença
▪ Dados observacionais	– Recolha prospectiva ou retrospectiva de dados, geralmente em coortes populacionais, durante um período longo de acompanhamento	Avaliação da eficácia da intervenção médica, incluindo a segurança e tolerabilidade (perfil de efeitos adversos)
▪ Ensaios pragmáticos	– Avaliação os resultados de um tratamento no contexto prática clínica da vida real	Comparação das intervenções em circunstâncias clínicas de rotina

Adaptado de Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014; 27(2): 129-38.

Eis alguns exemplos dos múltiplos estudos da vida real publicados em 2018...

Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care.

Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J.

BMJ. 2018; 362: k2505. doi: 10.1136/bmj.k2505. Erratum in: *BMJ.* 2018; 363: k4413. doi: 10.1136/bmj.k4413

Objective: To investigate the associations between direct oral anticoagulants (DOACs) and risks of bleeding, ischaemic stroke, venous thromboembolism, and all cause mortality compared with warfarin.

Design: Prospective open cohort study. SETTING: UK general practices contributing to QResearch or Clinical Practice Research Datalink.

Participants: 132 231 warfarin, 7744 dabigatran, 37 863 rivaroxaban, and 18 223 apixaban users without anticoagulant prescriptions for 12 months before study entry, subgrouped into 103 270 patients with atrial fibrillation and 92 791 without atrial fibrillation between 2011 and 2016.

Main Outcome Measures: Major bleeding leading to hospital admission or death. Specific sites of bleeding and all cause mortality were also studied.

Results: In patients with atrial fibrillation, compared with warfarin, apixaban was associated with a decreased risk of major bleeding (adjusted hazard ratio 0.66, 95% confidence interval 0.54 to 0.79) and intracranial bleeding (0.40, 0.25 to 0.64); dabigatran was associated with a decreased risk of intracranial bleeding (0.45, 0.26 to 0.77). An increased risk of all cause mortality was observed in patients taking rivaroxaban (1.19, 1.09 to 1.29) or on lower doses of apixaban (1.27, 1.12 to 1.45). In patients without atrial fibrillation, compared with warfarin, apixaban was associated with a decreased risk of major bleeding (0.60, 0.46 to 0.79), any gastrointestinal bleeding (0.55, 0.37 to 0.83), and upper gastrointestinal bleeding (0.55, 0.36 to 0.83); rivaroxaban was associated with a decreased risk of intracranial bleeding (0.54, 0.35 to 0.82). Increased risk of all cause mortality was observed in patients taking rivaroxaban (1.51, 1.38 to 1.66) and those on lower doses of apixaban (1.34, 1.13 to 1.58).

Conclusions: overall, apixaban was found to be the safest drug, with reduced risks of major, intracranial, and gastrointestinal bleeding compared with warfarin. Rivaroxaban and low dose apixaban were, however, associated with increased risks of all cause mortality compared with warfarin.

Comentário: sumariando... Os ACOD, de uma forma geral, estão associados a um risco menor de hemorragia [Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Lancet. 2014; 383: 955-62; Li YG, Pastori D, Lip GYH. Ann Med. 2018; 50: 1-15] – em particular de hemorragia intracraniana (HIC) (que, aliás quando ocorre, assume uma menor gravidade) [Inohara T, Xian Y, Liang L, et al. JAMA. 2018; 319: 463-73] – que a

varfarina nos doentes com ou sem FA (FA), mas aparentemente – eu diria, paradoxalmente, contrariando os dados de todas as meta-análises realizadas! – com um aumento potencial risco de mortalidade (de acordo com este estudo observacional).

Com recurso a 2 bases de dados de cuidados primários do Reino Unido (sendo este um dos primeiros aspetos a que temos de estar atentos na sua análise – ver quadro III), foram avaliados, entre 2011 e 2016, cerca de 200 000 adultos, cerca de 50% com FA, com uma 1^a prescrição de ACO (varfarina vs. ACOD, exceto edoxabano). Em comparação com a varfarina, o apixabano esteve arrolado a uma redução do risco de hemorragia major (-34-40%) nos doentes sem FA; na FA, tanto o apixabano como o dabigatran concederam uma redução do risco de HIC, partilhado, aliás pelo rivaroxabano (tendo também havido uma redução do risco de hemorragia gastrointestinal [GI] com o apixabano); a redução da dose de apixabano (< 10 mg/dia) – confirmado dados anteriores – condicionou um aumento do risco de mortalidade de 27-34%, também constatada com o rivaroxabano (19-50%), tanto em doentes com ou sem FA.

Anotemos algumas das limitações e de potenciais fatores de confusão que perpassam este estudo: a possibilidade de uma prescrição preferencial de ACOD a doentes com maior risco de hemorragia ou com indicações clínicas “particulares” (viés de indicação); recurso a medicação concomitante (favorecedora de interações medicamentosas significativas); a falta de informação sobre a adesão do tratamento (uma limitação relevante) – podendo levar a possíveis erros de nota da exposição; e, finalmente, o ano de introdução no estudo (influindo nas variações das taxas de resultados durante o estudo e no equilíbrio da prescrição entre os diferentes ACO).

Quadro III. Estratégias de superação as limitações dos estudos da vida real

Problema ou limitação	Proposta de solução	Complementaridades por RCT
▪ Défices na seleção de doentes por fatores de confusão	Definição a priori de um desenho crítico estrito	▪ Rigoroso desenho do estudo experimental
▪ Défice de aleatorização	Exposição correta, precisa e confiável dos resultados seguindo declarações apropriadas, com recurso – sempre que indicado – a ajustamentos a fatores condicionantes, a análises de sensibilidade ou a scores de propensão (propensity score)	▪ Aleatorização (distribuição casual dos doentes incluídos)
▪ Ausência de ocultação		▪ Análise rigorosa metodológica
▪ Viés residual de monitorização	Análise dependente do tempo	▪ Desenho do estudo e metodologia rigorosa
▪ Viés de imortalidade (ou de sobrevivência)*		
▪ Confundível por indicação	Scores de propensão (propensity score)	▪ Aleatorização e ocultação

Adaptado de Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014; 27(2): 129-38. Nota: * Criado, nos estudos observacionais, quando há um período de tempo durante o qual o resultado de interesse para uma das coortes não pode ocorrer, acabando por poder influenciar os resultados em favor de um dos grupos de tratamento [Lévesque LE, et al. *BMJ.* 2010; 340: b5087. doi: 10.1136/bmj.b5087].

*Uma palavra para relembrar um tema tremendamente importante: a redução off-label da dose dos ACOD na prática diária. Muito frequentemente, os clínicos parecem mais inquietados com o risco de hemorragia do que o de AVC isquémico/TES, incitando a uma redução (não indicada) da dose (e, por vezes, da FC) prescrita. No registo ORBIT-AF II (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation phase II), 9,4% dos doentes auferiram uma dose reduzida de ACOD, que esteve associada a um aumento da hospitalização (HR, 1,26 [1,07-1,50]). A eficácia e segurança bem estabelecida destes ACO devem desalentar os médicos a recorrer a doses off-label de ACOD, a menos que estejam comprovadamente presentes critérios que o justifiquem (a evidência disponível sugere que não há uma vantagem clara na segurança, mas há comprovadamente mais resultados clínicos adversos) [Li Y-G, Lip GYH. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 19].*

Neste contexto em particular, neste estudo, apesar de em comparação com a varfarina, o apixabano estar associado a um risco menor de hemorragia major, a redução da dose de apixabano condicionou um risco maior de mortalidade. Nos doentes com FA, tanto a dose baixa (< 10 mg/dia) como a dose mais alta (\geq 10 mg/dia) de apixabano estiveram acomunadas a um risco menor de hemorragias graves e a dose baixa de dabigatrano (< 300 mg/dia) esteve associado a um menor risco de HIC, mas, tanto com a dose menor de apixabano como o rivaroxabano (< 20 mg/dia) andaram associados a maior mortalidade. Nos doentes sem FA, a dose maior de apixabano esteve ligada a uma redução de risco de hemorragia major e GI, a dose maior de rivaroxabano (\geq 20 mg/dia) a uma diminuição do risco de HIC e – em todos os casos – as doses mais baixas dos 3 ACOD a maior mortalidade.

As razões destes dados não são completamente claras – recordemos os já assinalados fatores de confusão potenciais – mas é possível conceptualizar que as doses mais baixas sejam preferencialmente usadas em doentes com maior fragilidade clínica ou com situações clínicas mais complexas e, consequentemente, com maior risco de hemorragia e de mortalidade.

Ah o doente renal!... O problema constante da abordagem da FA no doente com doença renal crónica (DRC). A eficácia e a segurança (a efetividade) da ACO estão intimamente confrontadas com a função renal e com a existência de DRC (em particular com os ACOD: a eliminação de todos eles – alternando entre 27% a 80% – é influenciada pelo grau de excreção renal. Nos doentes com DRC a varfarina pode diminuir o risco de AVC/TES \approx 30% e de morte \approx 35% [Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al., Chest. 2016; 149: 951-9]. Os ACOD, em análises de subgrupos, tiveram uma eficácia no mínimo similar (com um perfil de segurança superior) à varfarina nos doentes com DRC ligeira a moderada (não omitindo que nos RCT com os ACOD foram excluídos todos doentes com uma taxa de depuração da creatinina $[ClCr] < 30$ ml/min ou, no caso do apixabano < 25 ml/min).

Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care.

Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, et al

BMJ. 2018; 360: k342. doi: 10.1136/bmj.k342.

OBJECTIVE: To assess the association between anticoagulation, ischaemic stroke, gastrointestinal and cerebral haemorrhage, and all cause mortality in older people with atrial fibrillation and chronic kidney disease.

DESIGN: Propensity matched, population based, retrospective cohort analysis from January 2006 through December 2016. **SETTING:** The Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre database population of almost 2.73 million patients from 110 general practices across England and Wales.

PARTICIPANTS: Patients aged 65 years and over with a new diagnosis of atrial fibrillation and estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <50 mL/min/1.73m², calculated using the chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine equation. Patients with a previous diagnosis of atrial fibrillation or receiving anticoagulation in the preceding 120 days were excluded, as were patients requiring dialysis and recipients of renal transplants.

INTERVENTION: Receipt of an anticoagulant prescription within 60 days of atrial fibrillation diagnosis.

MAIN OUTCOME MEASURES: Ischaemic stroke, cerebral or gastrointestinal haemorrhage, and all cause mortality.

RESULTS: 6977 patients with chronic kidney disease and newly diagnosed atrial fibrillation were identified, of whom 2434 were on anticoagulants within 60 days of diagnosis and 4543 were not. 2434 pairs were matched using propensity scores by exposure to anticoagulant or none and followed for a median of 506 days. The crude rates for ischaemic stroke and haemorrhage were 4.6 and 1.2 after taking anticoagulants and 1.5 and 0.4 in patients who were not taking anticoagulant per

100 person years, respectively. The hazard ratios for ischaemic stroke, haemorrhage, and all cause mortality for those on anticoagulants were 2.60 (95% confidence interval 2.00 to 3.38), 2.42 (1.44 to 4.05), and 0.82 (0.74 to 0.91) compared with those who received no anticoagulation.

CONCLUSION: Giving anticoagulants to older people with concomitant atrial fibrillation and chronic kidney disease was associated with an increased rate of ischaemic stroke and haemorrhage but a paradoxical lowered rate of all cause mortality. Careful consideration should be given before starting anticoagulants in older people with chronic kidney disease who develop atrial fibrillation. There remains an urgent need for adequately powered randomised trials in this population to explore these findings and to provide clarity on correct clinical management.

Comentário: assestemos na ambivalência das conclusões deste estudo retrospectivo: os idosos com DRC e FA que iniciaram ACO registaram um aumento do risco de AVC (e de hemorragia), mas, paradoxalmente, uma redução do risco de mortalidade. Recorrendo a uma base de dados de Cuidados Primários (Quadro II) do, os investigadores combinaram 2400 idosos com DRC e FA recém-diagnosticada que iniciaram ACO (numa janela temporal de 60 dias após o diagnóstico de FA) – varfarina em 72% dos doentes, seguido de rivaroxabano e apixabano – com um coorte semelhante que não fez ACO. Após \pm 17 meses de acompanhamento, na população global, sobrevieram um total de 6,4% AVC isquémicos, 1,6% de eventos hemorrágicos e, 29% mortes. Após uma análise multivariada, a ACO esteve ligada a uma duplicação do risco de AVC ou hemorragia, mas também uma diminuição em 18% no risco de mortalidade.

Curiosamente, um outro estudo foi também publicado nos doentes com doença renal terminal (DRT) submetidos a dialise [Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Circulation. 2018; 138(15): 1519-29 Errata em: Circulation. 2018; 138(15): e425. Circulation. 2018; 138(15): e424]. De acordo com as diretrizes europeias de 2016 [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-962], 1/8 doentes em diálise tem FA (taxa de incidência: 2,7/100 doentes-ano) e a presença

da FA está ligada a um maior risco de mortalidade. Apesar da ausência de RCT nesta população, e depois de uma atenta avaliação de risco-benefício (e – ainda factível! – aplicação do score CHA₂DS₂-VASc) – reconheçamos que os AVK estão associados a um risco neutro ou aumentado de AVC e a um franco incremento da hemorragia. Admite-se, apesar disso, que o recurso a (pelo menos alguns...) ACOD possa ser possível (apesar de, na Europa, nenhum deles estar aprovado para o uso em doentes dialisados).

Atualmente, os modelos farmacológicos são as únicas certezas sobre o uso dos ACOD nos doentes com ClCr < 30 ml/min. É muito útil, a propósito, de uma revisão recente sobre a ACO nos doentes com FA e disfunção renal [Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Nat Rev Nephrol. 2018; 14(5): 337-51]. Na Europa, a redução e ajuste de dose está aprovada para o rivaroxabano, apixabano e edoxabamo nos doentes com FAnv com ClCr 15-29 ml/min (com exclusão dos doentes em diálise). Nos EUA, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou a dose 75 mg duas vezes ao dia para o dabigatranato, nos doentes com FA com ClCr 15-29 ml/min e de 5 mg duas vezes ao dia para o apixabano nos doentes com doença renal terminal em diálise (quadro IV). Reafirmando estes dados – e, aparentemente, os lícitos dos modelos PK/PD da FDA – neste estudo [Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Circulation. 2018; 138(15): 1519-29. Errata em: Circulation. 2018; 138(15): e425. Circulation. 2018; 138(15): e424] o risco de AVC/TEE foi, globalmente (N = 25 523 doentes com DRT em diálise) de 11,9 por 100 pessoas-ano e comparável com o apixabano ou a varfarina. No entanto, o apixabano esteve relacionado a um menor risco de hemorragia grave (razão de risco [HR] de 0,72) e, após uma análise de sensibilidade, a dose de 5 mg bid (em latim “bis in die”, 2 vezes ao dia) de apixabano determinou um risco menor de eventos tromboembólicos que a redução da dose a metade (que foi avaliada em 56% dos 2 351 doentes que iniciaram o ACOD). De notar que este estudo observacional retrospectivo, bem desenhado, comprova que os scores tradicionais depreciam o alto risco tromboembólico na FA com DRT e que – apesar da evidência limitada de dados de eficácia e segurança – a ACO é uma prática tendencialmente crescente neste grupo de doentes. No entanto, reconheçamos que, apesar destes resultados parecerem persuasivos, são, naturalmente, insuficientes para justificar o uso rotineiro da ACO na prevenção do AVC/TEE nos doentes com FA e DRT. Aguardemos os novos estudos. No entanto, a quase totalidade dos RCT em curso nesta população

(e.g. AVKDIAL, AXADIA e RENAL-AF) são de segurança e, consequentemente, não foram adequadamente desenhados para ajuizar a eficácia e segurança comparativa da ACO. A sentença permanece nos estudos observacionais bem desenhados com AVK e ACOD que, apesar das suas naturais limitações, sejam capazes de delinear a eficácia e segurança comparada das diferentes estratégias terapêuticas em causa. Entretanto, é indispensável avaliar judiciosa e detalhadamente o perfil de risco do doente, selecionar cuidadosamente os doentes que vão iniciar ACO e monitorizar atentamente os doentes e o tratamento, entretanto, instituído.

Quadro IV. Seleção do anticoagulante oral mais adequado nos doentes com FA e DRC

Fármaco (excreção renal*)	ClCr (ml/min)†				Doença renal terminal em terapêutica de substituição renal
	≥ 50	30-49	15-29	< 15	
Classe preferida	ACOD	ACOD	AVK ou ACOD	AVK ou ACOD (cuidados acrescidos)	AVK ou ACOD (cuidados acrescidos)
■ AVK					
			Manter TTR ≥ 70%		
	150 mg 2 x dia ou 110 mg				
	2 x dia se idade		USA: 75 mg 2 x dia		
■ Dabigatranato (80%)	≥ 80 anos ou com verapamilo ou risco de hemorragia		Outras regiões: contraindicação		Contraindicação
■ Rivaroxabano (35%)	20 mg toma única diária, com as refeições	15 mg toma única diária, com as refeições			Contraindicação
■ Apixabano (27%)	5 mg 2 x dia ou 2,5 mg 2 x dia se ≥ 2 dos critérios: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg e sCr ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l)	2,5 mg 2 x dia	USA: 5 mg 2 x dia Outras regiões: contraindicação		
■ Edoxabano (50%)	60 mg toma única diária ou 30 mg toma única diária se ≥ 2 dos critérios peso ≤ 60 kg, ClCr 30-50 ml/min e uso concomitante com verapamilo, dronedarona ou quinidina	30 mg toma única diária			Contraindicação

*Adaptado de Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Nat Rev Nephrol. 2018; 14(5): 337-51, com base nas diretrizes de 2014 da American Heart Association, American College of Cardiology e Heart Rhythm Society e de 2016 da ESC e do guia prático de 2015 da European Heart Rhythm Association sobre o uso dos ACOD na FA. Abreviaturas e notas: ACOD, anticoagulantes orais diretos; AVK, antivitamínicos K (varfarina e acenocumarol); ClCr, taxa de depuração de creatinina; DRC, doença renal crônica; FA, fibrilação auricular; sCr, creatinina sérica; TTR, tempo no intervalo terapêutico; * fração da dose absorvida; b† avaliado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.*

Todos estamos conscientes dos diversos fatores de risco modificáveis favorecedores do desenvolvimento futuro de FA (e.g. idade, hipertensão arterial e enfarte do miocárdio, insuficiência e doença valvular cardíaca, DRC, obesidade e diabetes [DM], apneia do sono, entre outros) [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-962.; Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. Europace. 2017; 19(2): 190-225; Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Circ Res. 2017; 120(9): 1501-17] e do impacto potencial das intervenções possíveis dirigidas à prevenção e redução da enorme carga de doença que lhe está associada.

Curiosamente, entre os fatores de risco está a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), especialmente na presença de FEV₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) < 60% [Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Eur Respir J 2003; 21(6): 1012-6]. Este ano um estudo chama a atenção para a associação da asma brônquica com o maior risco de FA [Cepelis A, Brumpton BM, Malmo V, et al. JAMA Cardiol. 2018; 3(8): 721-8]. Após um período de acompanhamento médio de ± 55 000 adultos (11% com antecedentes de asma) 4% desenvolveu FA. Após uma análise multivariada, os asmáticos detiveram um risco 27% maior de FA – que atingiu os 76% nos doentes com asma não controlada (com sintomas diurnos > 2 x/semana; limitação das atividades diárias; Sintomas noturnos ou ao despertar; e, necessidade de medicação de alívio sintomático > 2 x/semana) – do que os indivíduos sem antecedentes de asma. Além disso, os doentes com asma parcialmente controlada (com 1 ou 2 das supracitadas características) ou não controlada (com 3 ou 4 dos caracterizantes) registaram um aumento do risco de FA de 40% e 74%, respectivamente, ao contrário dos doentes com asma controlada (em que, aparentemente, não houve um aumento do risco). De notar que não se reconheceu qualquer evidência clara de relação potencial com o uso de β2-agonistas de curta (salbutamol, terbutalina,

procaterol) ou longa duração de ação (formoterol, salmeterol), pelo que, no futuro, esta relação deve ser reavaliada, afirmada ou infirmada, de modo a clarificar potenciais mecanismos e a justificar (ou não) a avaliação metódica de possíveis fatores de risco de FA nos doentes adultos com asma.

Uma referência a um tema que parece, por vezes, descurado: o risco tromboembólico da FA ocorre no contexto do tempo cirúrgico de uma cirurgia extracardíaca. Situando: a FA é relativamente frequente após uma cirurgia cardíaca (podendo ocorrer em 15 a 45% dos doentes) e está associada ao aumento do tempo de hospitalização e a maiores taxas de complicações e mortalidade. Pode também sobrevir no pós-operatório de qualquer outra grande cirurgia, especialmente nos idosos, no entanto, o seu tratamento – prevenção do seu surgimento (e.g. com bloqueadores beta-adrenérgicos ou amiodarona) e eventual ACO (devendo, nestes casos, a indicação e o tempo de introdução tem, obrigatoriamente, em conta o risco de hemorragia pós-operatória) – é praticada à imagem dos estudos apurados em doentes submetidos a cirurgia cardíaca sendo evidente a falta de evidência nos restantes contextos [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-962]. Este ano novos dados vêm a reforçar que o risco tromboembólico da FA, no contexto perioperatório de cirurgia não cardíaca é comparável ao da FAnv “clássica” valvular, não perioperatória [Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(17): 2027-36].

Com base neste estudo “da vida real” 6 048 doentes (0,4%) de, aproximadamente, 1,5 milhões de indivíduos submetidos a cirurgia não cardíaca (entre 1996 a 2015) desenvolveram FA de novo perioperatório (POAF) durante a hospitalização (mais comumente após cirurgia torácica/pulmonar, abdominal e vascular); 3 830 doentes foram equiparados e ajustados (por idade, sexo, data do FA índice e fatores clínicos) com mais de 15 000 doentes com FAnv e a ACO usada em 24% dos doentes com POAF e 43% da FAnv. A taxa “bruta” de tromboembolismo nos 2 grupos foi similar (32 e 30 eventos por 1 000 pessoas-ano, respetivamente), tal como a redução obtida nas taxas de tromboembolismo com a ACO ($\approx 50\%$). Reconhecendo o carácter retrospectivo dos dados – e da possibilidade de persistirem vieses não assinalados – o estudo sugere que a POAF – situação que parece ser relativamente comum – está arrrolada a um prognóstico (e.g. risco de AVC/TEE) análogo ao da FAnv e que, apesar

de ser menos prescrita, a ACO tem também uma eficácia (e efetividade terapêutica) similar. Surpreendente – e que merece reflexão atenta – é o número baixo de doentes com FAn anticoagulados (43%), razão, aliás, suplementar para os cuidados estatísticos que o trabalho deve merecer (particularmente quando se opta por avaliar taxas brutas, número de eventos ocorridos num determinado período de tempo, influenciado, por exemplo, pelas características e estrutura da população estudada)

E ainda acerca de associações, de relações e afinidades...

Association of metabolic syndrome with non-thromboembolic adverse cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation.

Polovina M, Hindricks G, Maggioni A, et al

Eur Heart J. 2018; 39(45): 4030-9.

Aims: Evidence suggests an excess risk of non-thromboembolic major adverse cardiac events (MACE) associated with atrial fibrillation (AF), particularly in individuals free of overt coronary artery disease (CAD). Metabolic syndrome (MetS) increases cardiovascular risk in the general population, but less is known how it influences outcomes in AF patients. We aimed to assess whether MetS affects the risk of MACE in AF patients without overt CAD.

Methods and Results: This prospective, observational study enrolled 843 AF patients (mean-age, 62.5 ± 12.1 years, 38.6% female) without overt CAD. Metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program. The 5-year composite MACE included myocardial infarction (MI), coronary revascularization, and cardiac death. Metabolic syndrome was present in 302 (35.8%) patients. At 5-year follow-up, 118 (14.0%) patients experienced MACE (2.80%/year). Metabolic syndrome conferred a multivariable adjusted hazard ratio (aHR) of 1.98 for MACE [95% confidence interval (CI), 1.23-3.16; P = 0.004], and for

individual outcomes: MI (aHR, 2.00; 95% CI, 1.69-5.11; P < 0.001), revascularization (aHR, 2.33; 95% CI, 1.40-3.87; P = 0.001), and cardiac death (aHR, 2.59; 95% CI, 1.25-5.33; P = 0.011). Following the propensity score (PS)-adjustment for MetS, the association between MetS and MACE (PS-aHR, 1.87; 95% CI, 1.21-3.01; P = 0.012), MI (PS-aHR, 1.72; 95% CI, 1.54-5.00; P = 0.008), revascularization (PS-aHR, 2.18; 95% CI, 1.69-3.11; P = 0.015), and cardiac death (PS-aHR, 2.27; 95% CI, 1.14-5.11; P = 0.023) remained significant.

Conclusion: Metabolic syndrome is common in AF patients without overt CAD, and confers an independent, increased risk of MACE, including MI, coronary revascularization, and cardiac death. Given its prognostic implications, prevention and treatment of MetS may reduce the burden of non-thromboembolic complications in AF.

Comentário: em 2016, um artigo [Gómez-Outes A, Lagunari-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(23): 2508-21] chamava a atenção que, após a avaliação de mais de 71 600 doentes de 4 RCT (134 046 doentes-anos de acompanhamento) e um total de 6 206 óbitos (9%), a taxa de mortalidade ajustada foi de 4,72%/ano (intervalo de confiança de 95% [IC]: 4,19-5,28). A morte de causa cardíaca ocorreu em 46% dos doentes com FA, enquanto os óbitos por AVC não-hemorrágico/TEE e hemorragia representaram 5,7% e 5,6% da mortalidade total, respetivamente. E concluíam os autores que “nos ensaios contemporâneos na FA, a maioria das mortes é de causa cardíaca, enquanto o AVC e a hemorragia representaram apenas um pequeno subconjunto de óbitos”. Esta mesma ideia prevalece neste estudo observacional, prospectivo, num coorte de doentes com síndrome metabólica (SMet, definida de acordo com os critérios do NCEP¹) “da vida real” com FA, sem doença coronária.

¹ De acordo com o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), a síndrome metabólica é definida por ≥ 3 dos seguintes critérios: perímetro da cintura ≥ 88 cm nas mulheres e ≥ 102 cm nos homens; triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl (1,7mmol/l ou tratamento instituído para hipertrigliceridemia; HDL-C plasmático < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) nas mulheres e < 40 mg/dl (1,04mmol/l) nos homens; glicemia em jejum ≥100 mg/dl (5,6mmol/l) ou tratamento com antidiabéticos; e pressão arterial ≥ 130/80 mmHg ou com medicamentos antihipertensores.

Como conclusão, neste coorte de 843 doentes com FA, a SMet foi muito prevalente (afetando ½ dos doentes, o 35,8%) e este grupo específico, ao fim de 5 anos, tive uma taxa significativamente maior (~ duplicação do risco relativo, 3 eventos/100 doentes-ano) do objetivo composto (enfarte do miocárdio [EM] fatal/não fatal, revascularização coronária ou morte cardíaca), independentemente dos elementos individuais. Atualmente é cada vez mais firme a convicção que os mecanismos fisiopatológicos presentes e concomitantes na FA são bem mais complexos e abarcam a disfunção endotelial, a perturbação da reserva de fluxo coronário, a presença de um estado pró-trombótico, isquemia de necessidade, o embolismo coronário que, interagindo, estendem o risco de EM para além do conferido pela aterotrombose coronária, tão prevalente (curiosamente nestes casos, o enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST [NSTEMI] é mais comum que o enfarte com elevação do ST [STEMI]). A coexistência de SMet e FA parece, pois, agravar a importância da aterotrombose e potenciar outros mecanismos latentes subjacentes de EM e obrigar a (re)pensar as Intervenções terapêuticas, além da ACO, inevitáveis na limitação supletiva da mortalidade na FA.

Entretanto, as recomendações de 2016 da ESC [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-962] chamava a atenção para a importância do rastreio diagnóstico oportunista da FA e, neste sentido, para a utilidade – quase intuitiva – da palpação periférica do pulso ou para a realização de um eletrocardiograma (ECG) em indivíduos de risco (ou, acrescentaria, no uso de monitor oscilométrico de determinação da pressão arterial equipado com um algoritmo específico para a deteção de FA) Foi, pois, com alguma perplexidade que constatámos que a US Preventive Services Task Force (USPSTF) conclui que as evidências atuais eram insuficientes para avaliar o equilíbrio de benefícios e danos do rastreio eletrocardiográfico de FA.

Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.

US Preventive Services Task Force

JAMA. 2018; 320(5): 478-84. doi: 10.1001/jama.2018.10321.

IMPORTANCE: Atrial fibrillation is the most common type of cardiac arrhythmia (irregular heartbeat), and its prevalence increases with age, affecting about 3% of men and 2% of women aged 65 to 69 years and about 10% of adults 85 years and older. Atrial fibrillation is a major risk factor for ischemic stroke, increasing risk of stroke by as much as 5-fold. Approximately 20% of patients who have a stroke associated with atrial fibrillation are first diagnosed with atrial fibrillation at the time of stroke or shortly thereafter.

OBJECTIVE: To issue a new US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendation on screening for atrial fibrillation with electrocardiography (ECG).

EVIDENCE REVIEW: The USPSTF reviewed the evidence on the benefits and harms of screening for atrial fibrillation with ECG in adults 65 years and older, the effectiveness of screening with ECG for detecting previously undiagnosed atrial fibrillation compared with usual care, and the benefits and harms of anticoagulant or antiplatelet therapy for the treatment of screen-detected atrial fibrillation in older adults.

FINDINGS: Most older adults with previously undiagnosed atrial fibrillation have a stroke risk above the threshold for anticoagulant therapy and would be eligible for treatment. Anticoagulant therapy is effective for stroke prevention in symptomatic persons with atrial fibrillation and high stroke risk. However, the USPSTF found inadequate evidence to determine whether screening with ECG and subsequent treatment in asymptomatic adults is more effective than usual care. At the same time, the harms of diagnostic follow-up and treatment prompted by abnormal ECG results are well established and include misdiagnosis and invasive testing. Given these uncertainties, it is not possible to determine the net benefit of screening with ECG.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION: The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for atrial fibrillation with ECG. (I statement).

Comentário: a incidência de FA continua a aumentar, de forma consistente, em todo o mundo e uma das razões assenta, definitivamente – pelo menos em alguns países e regiões continentais – na cada vez maior esperança de vida, onde se aduz como um importante preditor independente de morbidade e mortalidade. Dados deste ano do Framingham Heart Study confirmam que o risco de FA ao longo da vida aumenta à medida que se agrava – a par da idade – a carga total de fatores de risco acumulados [Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. BMJ. 2018; 361: k1453].

Foram estudados 5 338 participantes (subdivididos em idades de índice de 55, 65 ou 75 anos) do Framingham Heart Study de modo a estabelecer a associação entre a carga de fatores de risco – agrupados por categorias (ótimo, limiar e elevado) – e o risco temporal ao longo da vida de FA (com um acompanhamento até os 95 anos), tendo em conta um agregado de reconhecidos fatores de risco para a ocorrência “de novo” de FA: pressão arterial, hábitos tabáquicos e consumo de álcool, índice de massa corporal, DM e história de insuficiência cardíaca ou de EM. Análises estatísticas que tiveram em contas as causas concorrentiais de morte, o risco ao longo da vida para AF, aos 55 anos, foi de 37% (e de 23% nos indivíduos com um perfil ideal da fatores de risco). Curiosamente, à medida que um indivíduo transitava de um risco tido como ótimo para marginal e, em seguida, para elevado, o risco de ocorrência de FA também variava (33% no perfil de risco limiar e de 38% no elevado). A obesidade foi o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de AF ao longo da vida e os homens apresentaram um risco temporal maior de FA do que as mulheres. Mais uma vez é claro que o risco de progressão para FA depende com o nível de controlo dos fatores de risco e que a prevenção primária e o controlo iterado desses mesmos fatores de risco podem atenuar substancialmente – mas não eliminá-lo totalmente – o risco de FA ao longo da vida.

Também aqui perdura um risco persistente (residual) que temos de ter em conta. Por exemplo, os fatores genéticos. Nas últimas décadas tem crescido a nossa

compreensão acerca da biologia genómica e da ratificação da suscetibilidade genética à FA, tendo sido identificados cerca de 30 loci genéticos associados a esta arritmia, a maioria dos quais arrolados em processos previamente não valorizados ou desconhecidos [Bapat A, Anderson CD, Ellinor PT, Lubitz SA. Heart. 2018; 104(3): 201-6; Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Circ Res. 2017; 120(9): 1501-17]. No início do milénio, foram assinalas as primeiras formas familiares, raras, de FA e os loci mapeados para 10q22-24, 6q14-16 e 11p15-5. Consequentemente, estudos de base populacional provaram que a história familiar de FA está associada a um incremento de 40% do risco de parentes de 1º grau desenvolverem FA. Posteriormente, estudos clássicos mendelianos e abordagens de genes candidatos permitiram a identificação de mutações genéticas dos canais de K⁺ (ou suas subunidades acessórias) ou do Na⁺, além de variantes genéticas no gene de codificação de proteínas juncionais GJA5 ou a montante do PITX2 localizado no cromossomo 4q25 (o gene Pitx2 codifica um fator de transcrição relevante na organogénesis embrionária dos órgãos assimétrico esquerdos, incluindo o coração). Este ano, com base num estudo de sequenciação genómica, caso-controlo, com coortes de 9 estudos individuais, foi identificada uma mutação no gene da titina (também conhecida como conectina; TTN), proteína envolvida na montagem (reunião) e na função dos sarcómeros, que estáacomunada a um risco 75% maior de início precoce AF em portadores de uma variante com perda de função do TTN (presentes em 2,1% dos casos) [Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al; DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. JAMA. 2018; 320(22): 2354-64. doi: 10.1001/jama.2018.18179]. Anote-se, contudo, que o estudo não fundamenta causalidade (...mas risco) – tal como afirmaram os autores: “devido à baixa frequência das mutações TTN entre os participantes com FA, a implicação primária passa pela compreensão da base mecanicista da FA (sendo possível de admitir que na patogénese da FA possa estar envolvida anomalias das proteínas estruturais ou sarcoméricas cardíacas) e não de fundamento a testes clínicos” – e inclui unicamente ancestrais europeus. A FA é reconhecida, atualmente, como uma condição poligénica, em que ainda há muito para clarificar acerca dos mecanismos e processos que a variação genómica medeia a fisiopatologia e surgimento da FA. Esta percepção será, naturalmente, muito útil à melhor compreensão dos mecanismos da FA e da biologia CV, dando ensejo ao

desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e, talvez, a uma mais precisa abordagem dos doentes.

Quadro V. Características sugestivas de indivíduos de alto risco que podem beneficiar ou têm indicação prioritária para rastreio da FA

-
- | | |
|---|---|
| <i>Características da população</i> | <ul style="list-style-type: none">■ Presença de sintomas (perda de consciência inexplicável, próxima ou imediata, palpitacões)■ Exame físico com pulso irregular ou irregularidade detetável num dispositivo de monitorização da pressão arterial ou wearable■ Risco elevado por fatores relacionados com o estado de saúde (scores CHAD, fatores de risco independentes [índice de massa corporal ou síndrome de apneia-hipopneia do sono])■ Após um AVC criptogénico ou “AVC embólico de origem Indeterminada” (ESUS, Embolic Stroke of Undetermined Source)■ Após a demonstração de FA não sustentada no ecrã de monitorização do ECG (isto é, FA paroxística conhecida)■ Após o tratamento da FA com medicamentos ou pós-ablação■ Condições clínicas de alto risco, incluindo as cardiomiopatias e a doença valvular cardíaca■ Predisposição genética■ Declínio cognitivo |
| <i>Indicação para monitorização da FA</i> | |
-

Adaptado

de Singh N, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2018; 60(4-5): 550-9.

O diagnóstico de FA abrange um amplo e heterogéneo grupo de patologias, de causas subjacentes ou da dimensão da doença (cardiomiopatia) auricular. O diagnóstico electrocardiográfico é um pré-requisito essencial antes do tratamento ser encetado, especialmente nos doentes de alto risco (Quando V), não abrangidos especificamente na recomendação da USPSTF [US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018; 320(5): 478-84. doi: 10.1001/jama.2018.10321]. Neste documento é confundido o termo “oportunístico” – avaliação oportunista das características do pulso periférico no rastreio de um ritmo irregular de FA – com a realização rotineira de um ECG. A avaliação oportunista da FA – tal como foi usado estudo SAFE (Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly) e nas recomendações da ESC – é encarada como uma contrariedade pela USPSTF, que o substitui pelo “impulsionado pela avaliação do pulso” [Freedman B, Schnabel R, Calkins H. JAMA Cardiol. 2018]. Parece comezinho! A partir desta premissa, a USPSTF concluiu que “Poucos dados estão disponíveis acerca... da frequência com que palpação de pulso ou a

auscultação cardíaca são efetivadas nos Estados Unidos". Quer isto dizer que estes aspectos centrais no exame físico deixaram de ser uma prática comum na "consulta de rotina". Apavorante! Em 2017, um relatório da Economist Intelligence Unit, após uma inquirição online a 1 000 médicos dos Cuidados Primários de 20 países, concluiu que, a quinzena precedente, a palpação do pulso ou o ECG, em doentes ≥ 65 anos, só foi realizado em 12% dos indivíduos nos Estados Unidos e em 5% a 19% na Europa Ocidental e na Austrália [The Economist Intelligence Unit. Preventing stroke: uneven progress. The Economist. <https://perspectives.eiu.com/healthcare/policy-approaches-stroke-prevention>. Publicado em 2017 e acedido em 15 de fevereiro de 2018], apesar da provada justificação e da comprovada eficácia e custo-efetividade de 2 gestos tão simples! É provável que o prognóstico, em termos de AVC e morte da FA sintomática, seja comparável ao da FA assintomática – largamente persistente ou com uma significativa carga temporal – detetada "de forma oportunista e ocasional" na avaliação do pulso periférico (ou da leitura de uma tira de ritmo do ECG) [Orchard J, Lowres N, Neubeck L, et al. Int J Epidemiol. 2018; 47(5): 1372-8] e, naturalmente, não pode ser confundida com o diagnóstico da FA paroxística revelada por dispositivos de monitorização a mais longo prazo. De notar que o ECG é um (o) teste de diagnóstico para a FA. Por isso, faz pouco sentido discutir – como o fez a USPSTF – a sensibilidade e especificidade do ECG no rastreio da FA, feita no exame físico (pulso periférico e/ou auscultação cardíaca) ou com recorrendo a uma "simples" tira de ritmo.

Entretanto, a par do ECG, tem havido um progressivo desenvolvimento e aperfeiçoamento de uma infinidade de dispositivos de monitorização (e.g. sensores adesivos únicos ECG, gravador em loop implantável, anexos de smartphones e tecnologia wearable "usável") [Singh N, Chun S, Hadley D, Froelicher V. Prog Cardiovasc Dis. 2018; 60(4-5): 550-9]. Os métodos mais acessíveis de rastrear e diagnosticar a FA são, naturalmente, o ECG de 12 derivações e o ECG ambulatório, mas, atualmente, estão disponíveis múltiplos dispositivos tecnológicos médicos – muito distintos na sensibilidade e especificidade – e que passam, por exemplo, pelos gravadores de eventos, pela telemetria em tempo real e pelos gravadores de circuito (loop) implantáveis. A par destes, os doentes, em particular, e o público, em geral, têm também acesso a uma multiplicidade de opções capazes de avaliar a FC e de reconhecer a ocorrência, episódica ou sustida, de arritmias. Reitero, no entanto, que

a par da utilidade aparente destes instrumentos e da capacidade de melhorar tomada partilhada de decisões (maximizando objetivos e benefícios para o doente), temos de estar atentos assegurar a qualidade dos monitores ritmo, a sua sensibilidade e especificidade, a custo-efetividade de uma abordagem nova e distinta e de impulsionar (e interpretar) novas evidências.

Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial.

Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al

JAMA. 2018; 320(2): 146-55. doi: 10.1001/jama.2018.8102.

IMPORTANCE: Opportunistic screening for atrial fibrillation (AF) is recommended, and improved methods of early identification could allow for the initiation of appropriate therapies to prevent the adverse health outcomes associated with AF.

OBJECTIVE: To determine the effect of a self-applied wearable electrocardiogram (ECG) patch in detecting AF and the clinical consequences associated with such a detection strategy.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: A direct-to-participant randomized clinical trial and prospective matched observational cohort study were conducted among members of a large national health plan. Recruitment began November 17, 2015, and was completed on October 4, 2016, and 1-year claims-based follow-up concluded in January 2018. For the clinical trial, 2659 individuals were randomized to active home-based monitoring to start immediately or delayed by 4 months. For the observational study, 2 deidentified age-, sex- and CHA2DS2-VASc-matched controls were selected for each actively monitored individual.

INTERVENTIONS: The actively monitored cohort wore a self-applied continuous ECG monitoring patch at home during routine activities for up to 4 weeks, initiated either

immediately after enrolling ($n = 1364$) or delayed for 4 months after enrollment ($n = 1291$).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary end point was the incidence of a new diagnosis of AF at 4 months among those randomized to immediate monitoring vs. delayed monitoring. A secondary end point was new AF diagnosis at 1 year in the combined actively monitored groups vs. matched observational controls. Other outcomes included new prescriptions for anticoagulants and health care utilization (outpatient cardiology visits, primary care visits, or AF-related emergency department visits and hospitalizations) at 1 year.

RESULTS: The randomized groups included 2659 participants (mean [SD] age, 72.4 [7.3] years; 38.6% women), of whom 1738 (65.4%) completed active monitoring. The observational study comprised 5214 (mean [SD] age, 73.7 [7.0] years; 40.5% women; median CHA2DS2-VASc score, 3.0), including 1738 actively monitored individuals from the randomized trial and 3476 matched controls. In the randomized study, new AF was identified by 4 months in 3.9% (53/1366) of the immediate group vs. 0.9% (12/1293) in the delayed group (absolute difference, 3.0% [95% CI, 1.8%-4.1%]). At 1 year, AF was newly diagnosed in 109 monitored (6.7 per 100 person-years) and 81 unmonitored (2.6 per 100 person-years; difference, 4.1 [95% CI, 3.9-4.2]) individuals. Active monitoring was associated with increased initiation of anticoagulants (5.7 vs. 3.7 per 100 person-years; difference, 2.0 [95% CI, 1.9-2.2]), outpatient cardiology visits (33.5 vs. 26.0 per 100 person-years; difference, 7.5 [95% CI, 7.2-7.9]), and primary care visits (83.5 vs. 82.6 per 100 person-years; difference, 0.9 [95% CI, 0.4-1.5]). There was no difference in AF-related emergency department visits and hospitalizations (1.3 vs. 1.4 per 100 person-years; difference, 0.1 [95% CI, -0.1 to 0]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Among individuals at high risk for AF, immediate monitoring with a home-based wearable ECG sensor patch, compared with delayed monitoring, resulted in a higher rate of AF diagnosis after 4 months. Monitored individuals, compared with nonmonitored controls, had higher rates of AF diagnosis, greater initiation of anticoagulants, but also increased health care resource utilization at 1 year.

Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch.

Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, et al

JAMA Cardiol. 2018; 3(5): 409-16. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0136.

IMPORTANCE: Atrial fibrillation (AF) affects 34 million people worldwide and is a leading cause of stroke. A readily accessible means to continuously monitor for AF could prevent large numbers of strokes and death.

OBJECTIVE: To develop and validate a deep neural network to detect AF using smartwatch data.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: In this multinational cardiovascular remote cohort study coordinated at the University of California, San Francisco, smartwatches were used to obtain heart rate and step count data for algorithm development. A total of 9750 participants enrolled in the Health eHeart Study and 51 patients undergoing cardioversion at the University of California, San Francisco, were enrolled between February 2016 and March 2017. A deep neural network was trained using a method called heuristic pretraining in which the network approximated representations of the R-R interval (ie, time between heartbeats) without manual labeling of training data. Validation was performed against the reference standard 12-lead electrocardiography (ECG) in a separate cohort of patients undergoing cardioversion. A second exploratory validation was performed using smartwatch data from ambulatory individuals against the reference standard of self-reported history of persistent AF. Data were analyzed from March 2017 to September 2017.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The sensitivity, specificity, and receiver operating characteristic C statistic for the algorithm to detect AF were generated based on the reference standard of 12-lead ECG-diagnosed AF.

RESULTS: Of the 9750 participants enrolled in the remote cohort, including 347 participants with AF, 6143 (63.0%) were male, and the mean (SD) age was 42 (12) years. There were more than 139 million heart rate measurements on which the

deep neural network was trained. The deep neural network exhibited a C statistic of 0.97 (95% CI, 0.94-1.00; $P < .001$) to detect AF against the reference standard 12-lead ECG-diagnosed AF in the external validation cohort of 51 patients undergoing cardioversion; sensitivity was 98.0% and specificity was 90.2%. In an exploratory analysis relying on self-report of persistent AF in ambulatory participants, the C statistic was 0.72 (95% CI, 0.64-0.78); sensitivity was 67.7% and specificity was 67.6%.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: This proof-of-concept study found that smartwatch photoplethysmography coupled with a deep neural network can passively detect AF but with some loss of sensitivity and specificity against a criterion-standard ECG. Further studies will help identify the optimal role for smartwatch-guided rhythm assessment.

Comentários: eis 2 bons exemplos do que tínhamos insinuado. O 1º destes estudos sugere que o recurso a um “patch” (adesivo) para de monitorização contínua do ECG pode aumentar significativamente a deteção de FA. Cerca de 2 700 adultos com risco acrescido de FA foram aleatorizados para a monitorização imediata vs. tardia (4 meses após a inclusão no estudo) com um “adesivo electrocardiográfico” (autorizado pela FDA); tornando claro, os participantes receberam 2 adesivos, cada um para ser usado durante 14 dias, com um intervalo de 3 meses separados. Os dados captados no “patch” eram, depois, analisados e, no caso de serem detetadas alterações, os resultados eram dados a conhecer aos participantes. Ao fim de 4 meses, a FA foi diagnosticada em 3,9% no grupo de monitorização direta vs. 0,9% na monitorização tardia. Ao fim de 12 meses de acompanhamento, a taxa de deteção de AF nos doentes monitorizados foi mais alta que no grupo controlo (6,7 vs. 2,6 por 100 pessoas-ano). Apesar da pertinência dos resultados ficam por redarguir 2 questões essenciais (aliás, bem aplicadas pelos editorialistas [Peterson ED, Harrington RA. JAMA. 2018; 320(2): 137-8; Steinberg BA, Piccini JP. JAMA. 2018; 320(2): 139-41]): a diagnose mais prematura de FA tem implicações prognósticas (em concreto, melhora os resultados obtidos), a curto e a mais longo prazo? Tendo em conta o financiamento do estudo pela indústria, qual a verdadeira relação de custo-efetividade da monitorização? Expetativas para futuros estudos...

Na mesma linha, o outro estudo procurou analisar e sustentar o potencial dos smartwatches (“relógios inteligentes”, relógios de pulso computadorizados com outras funcionalidades, que os torna comparáveis a assistentes digitais pessoais [PDA] na deteção de FA. Neste sentido, diligenciou-se o aperfeiçoamento e a análise de um modelo de aprendizagem de uma rede neural para detetar a FA, com base na FC e na de contagem de passos de 9 750 indivíduos que participaram no Health eHeart Study, cada um dos quais recebeu um smartwatch. Em 51 doentes submetidos a cardioversão, a sensibilidade (98%) e a especificidade (90%) da técnica excelentes, no entanto, o protótipo teve um desempenho bem menor em 1 617 doentes em ambulatório (com uma sensibilidade – método reflete a eficácia em identificar corretamente aqueles que realmente apresentam a característica de interesse – e especificidade – que reflete a eficiência em identificar corretamente os indivíduos que não apresentam a condição – de 68%). Resta entender o porquê do desacordo do método nas diferentes populações (possivelmente porque no ambulatório, com populações em movimento, há incontáveis dados para interpretação pelo algoritmo que terá dificuldade em diferenciar o ruído de sinais clinicamente relevantes...).

Entretanto, não esqueçamos que um uso mais generalizado destas tecnologias vai, provavelmente, identificar doentes com episódios muito raros de FA e com um perfil de risco muito diferente dos “atuais” doentes FA clínica e para os quais ainda não temos respostas firmes de validação da carga temporal da arritmia e da efetividade dos tratamentos atualmente disponíveis. A incorporação na prática diagnóstica e clínica destas novas ferramentas e tecnologias constitui um desafio, pois abrem atalhos para outros métodos mais eficientes na deteção e diagnóstico, facilitam a fundação de plataformas para a integração local de cuidados, centrados no doente, da FA e das suas complicações potenciais, abreviam as estratégias terapêuticas fundamentadas de (grupo de) doentes mais complexos, aperfeiçoam a relação benefício-risco na prevenção do AVC e do TEE, apuram um controlo mais personalificado da FC, com melhoria do bem-estar, da qualidade de vida e da capacidade funcional do doente e, finalmente, facultam a estratificação da escolha do tratamento de controlo do ritmo que aperfeiçoe o sucesso terapêutico do doente com FA [Kotecha D, Breithardt G, Camm A, Lip GYH et al., Europace. 2018; 20(3): 395-407].

Como exemplo da heterogeneidade clínica (e terapêutica) da FA – aliás motivo de crítica no ano transato [da Silva PM. Núcleo de Estudos de Prevenção e Risco Vascular da Sociedade Portuguesa da Medicina Interna, editor. RV 2016/2017 – Risco Vascular em 2016/2017. Lisboa: SPMI: 171-200] – uma palavra para a FA só diagnosticada depois da ocorrência de um AVC...

Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence.

Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, for the PARADISE Study Group.

Neurology. 2018; 90(11): e924-e931.

OBJECTIVE: To compare the risk of 1-year ischemic stroke recurrence between atrial fibrillation (AF) diagnosed after stroke (AFDAS) and sinus rhythm (SR) and investigate whether underlying heart disease is as frequent in AFDAS as it is in AF known before stroke (KAF).

METHODS: In this retrospective cohort study, we included all ischemic stroke patients admitted to institutions participating in the Ontario Stroke Registry from July 1, 2003, to March 31, 2013. Based on heart rhythm assessed during admission, we classified patients as AFDAS, KAF, or SR. We modeled the relationship between heart rhythm groups and 1-year ischemic stroke recurrence by using Cox regression adjusted for multiple covariates (e.g., oral anticoagulants). We compared the prevalence of coronary artery disease, myocardial infarction, and heart failure among the 3 groups.

RESULTS: Among 23,376 ischemic stroke patients, 15,885 had SR, 587 AFDAS, and 6,904 KAF. At 1 year, 39 (6.6%) patients with AFDAS, 661 (9.6%) with KAF, and 1,269 (8.0%) with SR had recurrent ischemic strokes ($p = 0.0001$). AFDAS-related ischemic

stroke recurrence adjusted risk was not different from that of SR (hazard ratio 0.90 [95% confidence interval 0.63, 1.30]; p = 0.57). Prevalence of coronary artery disease (18.2% vs. 34.7%; p < 0.0001), myocardial infarction (11.6% vs. 20.5%; p < 0.0001), and heart failure (5.5% vs. 16.8%; p < 0.0001) were lower in AFDAS relative to KAF.

CONCLUSIONS: The lack of difference in 1-year ischemic stroke recurrence between AFDAS and SR and the lower prevalence of heart disease in AFDAS compared to KAF suggest that the underlying pathophysiology of AFDAS may differ from that of KAF.

Comentário: pela importância da identificação da FA – como causa pertinente de AVC tromboembólico – e pela proteção que granjeiam estes doentes com a ACO, é frequente (e coerente) recorrer-se à monitorização cardíaca adequada após a ocorrência de um AVC ou de um acidente isquémico transitório (AIT). Este trabalho computou o risco de AVC recorrente nos doentes do Ontario Stroke Registry. Para isso, os doentes foram demarcados em 3 grupos: um com FA já conhecida antes do AVC, outro com FA só diagnosticada após a ocorrência do AVC e um terceiro de participantes em ritmo sinusal (controlo), tendo sido cotejadas as distintas comorbilidades e as decorrentes taxas de AVC ao fim de 1 ano.

No total, foram avaliados 23 376 doentes: 6 904 (29,5%) com FA antecipadamente conhecida; dos restantes, 5 793 doentes foram submetidos a, pelo menos, 24 horas de monitorização cardíaca e 587 (10,1%) tinham FA diagnosticada só após o AVC. Em colação com os doentes que tinham conhecimento prévio de FA, os doentes em que esta só foi diagnosticada, reconhecida, depois do AVC tinham um risco CV muito inferior, com uma menor prevalência de HTA (70% vs. 77%), DM (18% vs. 26%) e dislipidemia (36% vs. 44%) e menos antecedentes de EM (12% vs. 21%) ou de doença coronária (18% vs. 35%) e de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (6% vs. 17%). O risco a 1 ano de AVC recorrente foi, presumivelmente (diríamos nós!), maior nos doentes com FA já patente (9,6%) enquanto foi de 8,0% nos doentes em ritmo sinusal e de 6,6% (inesperadamente!) naqueles em que a FA só foi confirmada depois do presumível evento tromboembólico. Após o ajuste para as variáveis principais (e.g. idade e sexo), os antecedentes de FA conhecida estiveram associados

a um maior risco de AVC (enquanto que os doentes com FA só diagnosticada após o AVC tiveram menos eventos recorrentes).

Este estudo é bem a afirmação da diversidade e dissemelhança tão intrigante desta entidade, especialmente depois da ocorrência de um AVC recente. É possível – tal como sugerem os investigadores – que haja por detrás um mecanismo neurogénico, resultante de um desequilíbrio autonómico, na FA só detetada após o AVC (no caso não tromboembólico a que se associa um risco prévio CV muito diverso e um menor número de comorbilidades). Acatemos com alguma indiscrição a replicação destes dados antes de pautarmos, de algum modo, a modificação de um qualquer paradigma na ACO dos doentes com FA pós-AVC.

Um último estudo da vida real...

Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation.

Shah S, Norby FL, Datta YH, et al

Blood Adv. 2018; 2(3): 200-9.

Randomized clinical trials comparing direct oral anticoagulants (DOACs) to warfarin in cancer patients have not been performed. We evaluated the effectiveness and associated risk of DOACs vs. warfarin, as well as comparisons of DOACs, in a large population of cancer patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). Using the MarketScan databases, we identified 16 096 AF patients (mean age, 74 years) initiating oral anticoagulant and being actively treated for cancer between 2010 and 2014. Anticoagulant users were matched by age, sex, enrollment date, and drug initiation date.

Study end points were identified with diagnostic codes and included ischemic stroke, severe bleeding, other bleeding, and venous thromboembolism (VTE). Cox regression was used to estimate associations of anticoagulants with study end points.

Compared with warfarin, rates of bleeding (hazard ratio [95% confidence interval]) were similar in rivaroxaban (1.09 [0.79, 1.39]) and dabigatran (0.96 [0.72, 1.27]) users, whereas apixaban users experienced lower rates (0.37 [0.17, 0.79]). Rates of ischemic stroke did not differ among anticoagulant users. Compared with warfarin, rate of VTE (hazard ratio [95% confidence interval]) was lower among rivaroxaban (0.51 [0.41, 0.63]), dabigatran (0.28 [0.21, 0.38]), and apixaban (0.14 [0.07, 0.32]) users. In head-to-head comparisons among DOACs, dabigatran users had lower rates of VTE than rivaroxaban users; apixaban users had lower rates of VTE and severe bleeding than rivaroxaban users. In this population of patients with AF and cancer, DOAC users experienced lower or similar rates of bleeding and stroke compared with warfarin users, and a lower rate of incident VTE.

Comentário: quando comparados com a varfarina, nos doentes com cancro e FA, os ACOD colacionaram taxas comparáveis de hemorragia e AVC, com redução do risco de tromboembolismo venoso (TEV). Estes foram os resultados mais significativos: a taxa de AVC foi semelhante com os ACOD (apixabano, dabigatrano e rivaroxabano) vs. varfarina; o TEV foi menos frequente com os ACOD ($P < 0,001$); a taxa de hemorragia major foi menor com o apixabano vs. AVK (HR, 0,37; $P = 0,01$); o AVC isquémico foi mais frequente com dabigatrano do que com rivaroxabano (HR, 7,61; $P = 0,01$), mas a taxa de TEV foi menor (HR, 0,47; $P = 0,06$); e a hemorragia menor com menos comum com o apixabano, assim o TEV, vs. rivaroxabano. De notar que todos os 3 ACOD estudados foram tão eficazes quanto a varfarina na prevenção do AVC (sem aumentarem o risco de hemorragia). Da mesma forma, o TEV foi também menos frequente nos doentes com ACOD. No entanto, o carácter retrospectivo do estudo, a falha de dados importantes e o risco subsequente de viés devem merecer a nossa atenção (e.g. estádio e tipo de cancro, tratamentos [citotóxicos e antineoplásicos] simultâneos, função renal [e sua variação], dose usada de ACO e o tempo de intervalo terapêutico [TTR] para a varfarina), porque não estão

disponíveis neste caso (e em muitos estudos observacionais deste tipo). Entretanto, parece razoável, sempre que possível, a opção pelos ACOD nestes doentes.

3. Estudos de intervenção: prevenção do AVC e para além disso...

Durante 2018, vários ensaios e estudos de intervenção mais ou menos importantes foram publicados (e outros ainda só apresentados) sobre a FA mas, como já salientámos, centrados, agora, em assuntos mais particulares, nomeadamente a ablação (e suas consequências) da FA.

Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure.

Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, for the CASTLE-AF Investigators.

N Engl J Med. 2018; 378(5): 417-27.

BACKGROUND: Mortality and morbidity are higher among patients with atrial fibrillation and heart failure than among those with heart failure alone. Catheter ablation for atrial fibrillation has been proposed as a means of improving outcomes among patients with heart failure who are otherwise receiving appropriate treatment.

METHODS: We randomly assigned patients with symptomatic paroxysmal or persistent atrial fibrillation who did not have a response to antiarrhythmic drugs, had unacceptable side effects, or were unwilling to take these drugs to undergo either catheter ablation (179 patients) or medical therapy (rate or rhythm control) (184 patients) for atrial fibrillation in addition to guidelines-based therapy for heart failure. All the patients had New York Heart Association class II, III, or IV heart failure, a left ventricular ejection fraction of 35% or less, and an implanted

defibrillator. The primary end point was a composite of death from any cause or hospitalization for worsening heart failure.

RESULTS: After a median follow-up of 37.8 months, the primary composite end point occurred in significantly fewer patients in the ablation group than in the medical-therapy group (51 patients [28.5%] vs. 82 patients [44.6%]; hazard ratio, 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.43 to 0.87; P=0.007). Significantly fewer patients in the ablation group died from any cause (24 [13.4%] vs. 46 [25.0%]; hazard ratio, 0.53; 95% CI, 0.32 to 0.86; P=0.01), were hospitalized for worsening heart failure (37 [20.7%] vs. 66 [35.9%]; hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.37 to 0.83; P=0.004), or died from cardiovascular causes (20 [11.2%] vs. 41 [22.3%]; hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.29 to 0.84; P=0.009).

CONCLUSIONS: Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure was associated with a significantly lower rate of a composite end point of death from any cause or hospitalization for worsening heart failure than was medical therapy. (Funded by Biotronik; CASTLE-AF ClinicalTrials.gov number, NCT00643188).

Comentário: apresentado na reunião anual da ESC em 2017, o estudo CASTLE-AF foi, finalmente, publicado. A ICC e a FA coexistem frequentemente, no entanto só recentemente temos algumas indicações terapêuticas que alicerçam a nossa intervenção (e.g. eficácia comparável do controlo do ritmo ao controlo da FC). Desde há alguns anos, vários RCT têm afirmado o benefício clínico da ablação de FA quando confrontada com outras estratégias [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129-200. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;]. Agora, um RCT CASTEL-AF aleatorizou 363 doentes com FA paroxística ou permanente e IC (NYHA classe II-IV e fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] <35%), todos com cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI) ou terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), não respondedores, intolerantes ou que rejeitaram a medicação antiarrítmica, para ablação da FA vs. cuidados convencionais (controlo farmacológico da FA). Após um acompanhamento mediano de 38 meses o objetivo composto primário (mortalidade + hospitalização por IC: 28%

vs. 45%; HR, 0,62 – é necessário tratar 8,3 doentes para prevenir um evento primário) e secundário (mortalidade por todas as causas [13% vs. 25%; RR, 0,53] e mortalidade CV [11% vs. 22%; RR, 0,49]) foi menos atingido com a ablação; além disso, ao fim de 12 meses, a FEVE aumentou 7% com a ablação, mas não se alterou com a abordagem farmacológica isolada e os doentes submetidos a ablação apresentaram 2 vezes maior probabilidade de não terem FA do que os participantes no grupo da terapêutica convencional ao longo dos 5 anos de duração do estudo. De notar que 1,7% dos doentes manifestaram derrame pericárdio com a ablação da FA [Kautzner J, Calkins H, Steffel J. Eur Heart J. 2019] e que o desenho do estudo é aberto (sem o recurso ideal ao grupo sham, simulacro). Assim, em conclusão, acumula-se a evidência de que a ablação da FA diminui as hospitalizações e a mortalidade – pelo menos em doentes idênticos aos do CASTLE-AF –, além de melhorar a FEVE (e possivelmente a tolerância ao esforço). Das indicações – possivelmente mais abrangentes – da ablação nos doentes com IC só ficam excluídos os doentes com comorbilidades múltiplas ou graves e possivelmente também os doentes com FA de longa duração ou com dilatação marcada da aurícula esquerda (para os quais devem ser consideradas outras opções).

Este ano tivemos também a apresentação (Heart Rhythm Society Meeting, Maio de 2018) do estudo CABANA (Catheter ABlation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation), um RCT prospetivo que comparou a ablação por cateter vs. tratamento médico em 2 204 doentes ≥ 65 anos de idade ou < 65 anos com ≥ 1 fatores de risco de AVC [Tofield A. Eur Heart J2018; 39: 2767–8; Kautzner J, Calkins H, Steffel J. Eur Heart J. 2019]. O estudo ainda não está publicado, mas alguns dados foram já motivo de largos comentários, com pontos de vista, nem sempre unânimis e alguns antagónicos [De Vecchis R. CABANA trial: disappointing results? Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; 5(1): 57; Tofield A. The CABANA trial: A first glance at an important study. Eur Heart J. 2018; 39(30): 2767-8; Packer M. The CABANA Trial: an honourable view. Eur Heart J. 2018; 39(30): 2770; Blomström-Lundqvist C. CABANA Trial, another favourable view. Eur Heart J. 2018; 39(30): 2771-2. Kuck KH. CABANA: after all, a positive trial. Eur Heart J. 2018; 39(30): 2771]. Face a esta realidade – e sem a sua publicação não se justifica um comentário!

Entretanto, rememoremos que “FA gera AF”, conceito ainda basilar – talvez cada vez mais! – na compreensão da história natural da progressão da FA (a maior carga de FA determina uma remodelagem progressiva auricular e o aumento da fibrose auricular, que, a mais longo prazo – talvez não tão demorado como se pressupunha! – contribui para a sua persistência e, subsequentemente para as complicações e prognóstico associado. Daí poder-se intuir que a morbimortalidade arrolada à FA é só por si, um motivo fundamentado para se manter o ritmo sinusal. Ficam assim expostos os 2 lados da moeda: por um lado, a justificação para a ablação da FA e os benefícios potenciais (e.g. apesar do reconhecimento da eficácia da ablação no controle sintomático da FA, há que clarificar os possíveis efeitos benéficos da ablação na redução dos eventos gravosos e dispendiosos – tanto em termos pessoais, de qualidade de vida, como económicos e sociais –, até para aclarar razões e divergências dos doentes tratadas com ablação e dos outros só recebedores de tratamento médico – razão, aliás, do já referido estudo CABANA -, também para melhor ajuizar as decisões referentes à ACO contínua nos doentes pacientes com ablações aparentemente bem sucedidas, ou – no extremo – em esclarecer qual o papel da ablação no risco de declínio cognitivo e demência, reconhecidamente acomunado à FA persistente) e, por outro lado, o compreender quais os mecanismos que estão subjacentes ao risco substancial de recorrência de FA, muitas vezes assintomática, após a ablação (classicamente decompostas em recidivas precoces [≤ 3 meses], tardias [> 3 meses e ≤ 1 ano] e muito tardias [> 1 ano], com pressupostos fisiopatológicos e terapêuticos diversos) [Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. Europace. 2018; 20(1): e1-e160].

No CABANA, 2 204 doentes (idade média de 67,5 anos, 37% do sexo feminino, 43% com FA paroxística 57% com FA persistente, 10% das quais com formas de longa duração) foram aleatorizados para ablação por cateter realizada de acordo com as técnicas padrão ($n= 1\,108$) ou terapêutica medicamentosa, com controlo da FC ou ritmo ($n = 1\,096$), além da ACO em todos os doentes que acompanhados durante 5 anos. Além disso, 96% tinham cardiomiopatia, 15% IC e 10% AVC/AIT prévio e, numa pré-especificidade, não houve diferença significativa entre os 2 grupos (8% na ablação vs 9,2% na abordagem farmacológica) tanto no objetivo primário composto (morte, AVC incapacitante, hemorragia grave ou paragem cardíaca) como secundário (que incluiu a mortalidade total: 5,2 vs. 6,1%, respetivamente). O

parâmetro secundário composto de morte ou hospitalização CV favoreceu a ablação (51,7% vs. 58,1%, P = 0,001), que esteve também associada a uma redução na FA (-47%), com 60% dos doentes a permanecerem livres de FA, durante todo o acompanhamento. Portanto, globalmente o estudo foi negativo, ainda que se tenha de ter em conta a alta taxa de cruzamentos (“crossovers”) entre braços (27,5% dos doentes em terapêutica médica acabaram por serem submetidos a ablação e 9,2% aleatorizados para ablação acabaram por não a realizar)

Concluindo, de alguma forma os resultados do CASTLE-AF e do CABANA se suportam as atuais diretrizes confirmado que a ablação melhora significativamente a qualidade de vida, mas não concedem numa abrangência à oportunidade de diminuir a morte, o ACV incapacitante, a hemorragia grave ou a paragem cardíaca. Será a ablação uma forma única de alívio sintomático sem mais? Veremos o que nos espera o futuro... logo ali agora com o estudo EAST (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) ... e possivelmente com desenvolvimentos vindouros nas técnicas e nas abordagens. Por exemplo, 2 olhares que se perspetivam. Por um lado, o estudo POWDER AF (PulmOnary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation) [Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Eur Heart J 2018; 39(16): 1429-37] avaliou a validade de continuar ou parar a terapêutica antiarrítmica 3 meses após a ablação de FA, mas a recorrência da arritmia foi muito superior quando a terapêutica foi interrompida (2,7% vs. 16,9%), donde se certifica que a etiopatogenia da FA é complexa e a ablação por cateter só por si não pode controlar todos os decursos; por outro lado, e afirmando –de novo – a importância “do mundo real” [Pallisgaard JL, Gislason GH, Hansen J, et al. Eur Heart J. 2018; 39(6): 442-9], o acompanhamento de um coorte dinamarquês (n = 5 420), entre 2005 e 2014, de doentes com FA após a 1ª ablação apreçou a evolução temporal da taxa recidiva, tendo verificado que a recidiva de FA, 1 ano após a ablação, diminuiu de 45% em 2005-2006 para 31% em 2013-2014, sendo a revivência mais frequente nas mulheres, nos doentes com duração da FA < 2 anos, nos doentes hipertensos e nos submetidos a cardioversão no 1º ano após a ablação. Um contemplar confiante faz pressupor que a eficácia parece perseverar ao longo do tempo (e que é fundamental perseverar na modificação possível dos fatores de risco para FA).

E para terminar 1 artigo candente – aceitem-no como chamada de atenção! –, mas sem grandes comentários...

Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation.

Lopes RD, Rordorf R, de Ferrari GM, for the ARISTOTLE Committees and Investigators.

J Am Coll Cardiol. 2018; 71(10): 1063-74.

BACKGROUND: Digoxin is widely used in patients with atrial fibrillation (AF).

OBJECTIVES: The goal of this paper was to explore whether digoxin use was independently associated with increased mortality in patients with AF and if the association was modified by heart failure and/or serum digoxin concentration.

METHODS: The association between digoxin use and mortality was assessed in 17,897 patients by using a propensity score-adjusted analysis and in new digoxin users during the trial versus propensity score-matched control participants. The authors investigated the independent association between serum digoxin concentration and mortality after multivariable adjustment.

RESULTS: At baseline, 5,824 (32.5%) patients were receiving digoxin. Baseline digoxin use was not associated with an increased risk of death (adjusted hazard ratio [HR]: 1.09; 95% confidence interval [CI]: 0.96 to 1.23; $p = 0.19$). However, patients with a serum digoxin concentration ≥ 1.2 ng/ml had a 56% increased hazard of mortality (adjusted HR: 1.56; 95% CI: 1.20 to 2.04) compared with those not on digoxin. When analyzed as a continuous variable, serum digoxin concentration was associated with a 19% higher adjusted hazard of death for each 0.5-ng/ml increase ($p = 0.0010$); these results were similar for patients with and without heart failure. Compared with propensity score-matched control participants, the risk of death (adjusted HR: 1.78; 95% CI: 1.37 to 2.31) and sudden death (adjusted HR: 2.14; 95% CI: 1.11 to 4.12) was significantly higher in new digoxin users.

CONCLUSIONS: In patients with AF taking digoxin, the risk of death was independently related to serum digoxin concentration and was highest in patients with concentrations ≥ 1.2 ng/ml. Initiating digoxin was independently associated with higher mortality in patients with AF, regardless of heart failure.

Comentário: acerca do uso da digoxina concluiria, citando os autores do estudo, este fármaco ““deve ser usado com cuidado... e de preferência ser evitado se os sintomas podem ser aliviado com outros tratamentos”, que o editorial reforçava citando editorialista comenta: “Talvez seja hora de deixar a dedaleira no jardim”.

“Não é coisa fácil de decidir se a nossa época se caracteriza pelo excesso ou pela míngua da crença”

Carlos Drummond de Andrade (1952)

até porque...

“O que provoca inconstância é a constatação de que os prazeres presentes são falsos aliada à falta da constatação de que os prazeres ausentes são vãos”

Pascal (1662)

RV Tromboembolismo Venoso 2018

João Pacheco Pereira:

Assistente Hospitalar Graduado Hospital Beatriz Ângelo (HBA); Membro do Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT)

Francisco Gonçalves da Silva:

Assistente Graduado Sénior. Chefe de Serviço Hospital de Egas Moniz (HEM) – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO) - Coordenador da Consulta de Doenças Tromboembólicas do HEM

Comentário: a doença tromboembólica venosa continua a ser a terceira causa de morte cardiovascular em todo o mundo, mesmo depois de ser cada vez mais diagnosticada e também ser cada vez melhor abordada na sua globalidade.

No que respeita aos subgrupos de doentes com Embolia Pulmonar de alto risco e risco intermédio-alto, (ambos com maior probabilidade de morte), a terapêutica fibrinolítica continua a ser a solução mais consensual e globalmente disponível. Para aqueles que apresentam limitação ou contraindicação à sua administração por via sistémica, a utilização de doses reduzidas e administradas por cateter local, (associada a métodos mecânicos) tem vindo a ser realizada cada vez mais com mais frequência.

Se 2017 foi o ano de afirmação dos anticoagulantes diretos no tratamento do TEV na generalidade dos doentes, 2018 fica marcado pelo surgir de evidência na sua utilização em doentes com doença oncológica activa. A utilização destes fármacos na profilaxia do TEV em doentes oncológicos de ambulatório que vão iniciar quimioterapia ainda não é recomendada de forma genérica, mas alguns estudos nesta área, vieram trazer informação importante na seleção dos candidatos indicados que beneficiarão desta abordagem.

Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment

Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS

JAMA. 2018 Oct 16;320(15):1583-1594. doi: 10.1001/jama.2018.14346.

OBJECTIVE: To summarize the advances in diagnosis and treatment of VTE of the past 5 years.

EVIDENCE REVIEW: A systematic search was conducted in EMBASE Classic, EMBASE, Ovid MEDLINE, and other nonindexed citations using broad terms for diagnosis and treatment of VTE to find systematic reviews and meta-analyses, randomized trials, and prospective cohort studies published between January 1, 2013, and July 31, 2018. The 10th edition of the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy Guidelines was screened to identify additional studies. Screening of titles, abstracts, and, subsequently, full-text articles was performed in duplicate, as well as data extraction and risk-of-bias assessment of the included articles.

FINDINGS: Thirty-two articles were included in this review. The application of an age-adjusted D-dimer threshold in patients with suspected PE has increased the number of patients in whom imaging can be withheld. The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria safely exclude PE when the pretest probability is low. The introduction of direct oral anticoagulants has allowed for a simplified treatment of VTE with a lower risk of bleeding regardless of etiology or extent of the VTE (except for massive PE) and has made extended secondary prevention more acceptable. Thrombolysis is best reserved for patients with massive PE or those with DVT and threatened limb loss. Insertion of inferior vena cava filters should be avoided unless anticoagulation is absolutely contraindicated in patients with recent acute VTE. Graduated compression stockings are no longer recommended to treat DVT but may be used when acute or chronic symptoms are present. Anticoagulation may no longer be indicated for patients with isolated distal DVT at low risk of recurrence.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Over the past 5 years, substantial progress has been made in VTE management, allowing for diagnostic and therapeutic strategies tailored to individual patient characteristics, preferences, and values.

Comentário: excelente revisão, actualizada e objetiva que sumariza a melhor e mais recente evidência nos temas do diagnóstico e tratamento do TEV. Salienta a necessidade de utilização criteriosa do D-dímero (ajustado à idade), que permite a dispensa da realização de métodos de imagem numa maior percentagem de doentes com baixa probabilidade de pre-teste de Embolia Pulmonar. Aborda todos os aspectos relevantes relacionados com a utilização dos anticoagulantes diretos, nomeadamente a simplificação dos esquemas terapêuticos e a possibilidade de realizar extensão da profilaxia com estes fármacos. Finalmente, refere-se também à evidência mais relevante nas áreas dos filtros na veia cava inferior, na utilização das meias de compressão elástica e na abordagem da TVP distal. No fundo, uma síntese fiável das melhores e mais recentes práticas nesta área.

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al

J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023

Purpose: venous thromboembolism (VTE) is common in patients with cancer. Long-term daily subcutaneous low molecular weight heparin has been standard treatment for such patients. The purpose of this study was to assess if an oral factor

Xa inhibitor, rivaroxaban, would offer an alternative treatment for VTE in patients with cancer.

Patient and Methods In this multicenter, randomized, open-label, pilot trial in the United Kingdom, patients with active cancer who had symptomatic pulmonary embolism (PE), incidental PE, or symptomatic lower-extremity proximal deep vein thrombosis (DVT) were recruited. Allocation was to dalteparin (200 IU/kg daily during month 1, then 150 IU/kg daily for months 2-6) or rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, then 20 mg once daily for a total of 6 months). The primary outcome was VTE recurrence over 6 months. Safety was assessed by major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding (CRNMB). A sample size of 400 patients would provide estimates of VTE recurrence to within \pm 4.5%, assuming a VTE recurrence rate at 6 months of 10%.

Results: a total of 203 patients were randomly assigned to each group, 58% of whom had metastases. Twenty-six patients experienced recurrent VTE (dalteparin, n = 18; rivaroxaban, n = 8). The 6-month cumulative VTE recurrence rate was 11% (95% CI, 7% to 16%) with dalteparin and 4% (95% CI, 2% to 9%) with rivaroxaban (hazard ratio [HR], 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.99). The 6-month cumulative rate of major bleeding was 4% (95% CI, 2% to 8%) for dalteparin and 6% (95% CI, 3% to 11%) for rivaroxaban (HR, 1.83; 95% CI, 0.68 to 4.96). Corresponding rates of CRNMB were 4% (95% CI, 2% to 9%) and 13% (95% CI, 9% to 19%), respectively (HR, 3.76; 95% CI, 1.63 to 8.69).

Conclusion Rivaroxaban was associated with relatively low VTE recurrence but higher CRNMB compared with dalteparin.

Comentário: o SELECT-D foi um estudo piloto que aleatorizou 406 doentes consecutivos com cancro conhecido e TEV para rivaroxabano ou dalteparina. O endpoint primário foi TEV recorrente, definido como TVP proximal ou EP sintomática/incidental aos 6 meses de seguimento, e os endpoints secundários

incluíram hemorragia major e eventos hemorrágicos não-major clinicamente relevantes.

O plano estatístico deste estudo piloto foi o de recrutar 530 doentes para permitir a estimativa da recorrência de TEV de cerca de 8% do IC de 95%, mas devido ao lento recrutamento de meta de acúmulo foi reduzido para 400. Além disso, os investigadores planearam uma segunda aleatorização posterior de mais 6 meses entre rivaroxabano ou placebo para doentes selecionados, mas esta ideia acabaria por ser abandonada por ausência de doentes que cumprissem os critérios. Foram recrutados 406 doentes (predominantemente ECOG PS 0-1,), mais de 90% com tumores sólidos (58% dos quais metastáticos; cerca de 25% com cancro gástrico ou colorretal), e metade dos pacientes com TEV sintomático.

Aos 6 meses de follow up, 4% dos doentes no grupo do rivaroxabano teve TEV recorrente versus 11% no grupo da dalteparina (HR 0,43; IC95% 0,19-0,99). As taxas cumulativas de hemorragia major foram de 6% com rivaroxabano e 4% com a dalteparina (HR 1,83; IC95% 0,68-4,96). Nos doentes com cancro esofágico ou gastroesofágico, a taxa de hemorragia major foi mais frequente no grupo do rivaroxabano do que no grupo da dalteparina (36% versus 11%). As hemorragias não-major clinicamente relevantes foram mais frequentes com rivaroxabano do que com dalteparina (13% versus 4%).

Os autores concluem que entre os doentes com TEV associado ao cancro, o rivaroxabano é uma alternativa segura e eficaz à HBPM, com ressalvas em torno do risco hemorrágico, principalmente em doentes com cancro de esófago. O SELECT-D contribuiu para incrementar a evidência que apoia uso de DOACs em doentes com TEV associado ao cancro.

Juntamente com o ensaio Hokusai VTE Cancer estes dois estudos forneceram evidência da eficácia e segurança destes agentes no tratamento do TEV associado ao cancro, e sugerem que podem ser alternativas razoáveis à HBPM, até aqui, considerada a terapêutica padrão.

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, for the AVERT Investigators

N Engl J Med. 2018 Dec 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468

BACKGROUND: Patients with active cancer have an increased risk of venous thromboembolism, which results in substantial morbidity, mortality, and health care expenditures. The Khorana score (range, 0 to 6, with higher scores indicating a higher risk of venous thromboembolism) has been validated to identify patients with cancer at elevated risk for this complication and may help select those who could benefit from thromboprophylaxis.

METHODS: We conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial assessing the efficacy and safety of apixaban (2.5 mg twice daily) for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer who were at intermediate-to-high risk for venous thromboembolism (Khorana score, ≥ 2) and were initiating chemotherapy. The primary efficacy outcome was objectively documented venous thromboembolism over a follow-up period of 180 days. The main safety outcome was a major bleeding episode.

RESULTS: Of the 574 patients who underwent randomization, 563 were included in the modified intention-to-treat analysis. Venous thromboembolism occurred in 12 of 288 patients (4.2%) in the apixaban group and in 28 of 275 patients (10.2%) in the placebo group (hazard ratio, 0.41; 95% confidence interval [CI], 0.26 to 0.65; $P<0.001$). In the modified intention-to-treat analysis, major bleeding occurred in 10 patients (3.5%) in the apixaban group and in 5 patients (1.8%) in the placebo group (hazard ratio, 2.00; 95% CI, 1.01 to 3.95; $P=0.046$). During the treatment period, major bleeding occurred in 6 patients (2.1%) in the apixaban group and in 3 patients (1.1%) in the placebo group (hazard ratio, 1.89; 95% CI, 0.39 to 9.24).

CONCLUSIONS: Apixaban therapy resulted in a significantly lower rate of venous thromboembolism than did placebo among intermediate-to-high-risk ambulatory patients with cancer who were starting chemotherapy. The rate of major bleeding episodes was higher with apixaban than with placebo. (Funded by the Canadian Institutes of Health Research and Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance; AVERT ClinicalTrials.gov number, NCT02048865.)

Comentário: antes do aparecimento dos DOACS, dois grandes ensaios – SAVE-ONCO e PROTECHT – demonstraram a utilidade da utilização das heparinas de baixo peso molecular na prevenção do TEV associado ao cancro em doentes que iniciavam quimioterapia. Contudo, a redução de risco absoluto foi modesta, o que levou as sociedades científicas a não recomendarem a sua utilização em doentes oncológicos não selecionados.

O estudo AVERT foi conduzido em 13 centros canadianos e envolveu 563 doentes (288 aleatorizados para fazerem apixabano na dose de 2,5mg bid e 275 doentes para fazerem placebo) durante 180 dias. Os doentes foram escolhidos entre aqueles com risco igual ou superior a 2 pontos no score de Khorana. Se por um lado, os resultados em termos de prevenção de eventos TEV foram animadores (4,2% de TEV no grupo apixabano, comparado com 10,2% no grupo placebo), já a taxa de hemorragia maior de 20% no grupo apixabano foi substancial e levanta questões de risco benefício na área da segurança. Este ensaio veio contribuir para a ideia cada vez mais consubstanciada de que quem beneficia da profilaxia em ambulatório são os doentes de risco mais elevado.

A pulmonary embolism response team's initial 20-month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism.

Sista AK, Friedman OA, Dou E, et al

Vasc Med. 2018 Feb;23(1):65-71.

Pulmonary Embolism Response Teams (PERTs) have emerged to provide rapid multidisciplinary assessment and treatment of PE patients. However, descriptive institutional experience and preliminary outcomes data from such teams are sparse. PERT activations were identified through a retrospective review. Only confirmed submassive or massive PEs were included in the data analysis. In addition to baseline variables, the therapeutic intervention, length of stay (LOS), in-hospital mortality, and bleeding rate/severity were recorded.

A total of 124 PERT activations occurred over 20 months: 43 in the first 10 months and 81 in the next 10. A total of 87 submassive (90.8%) and massive (9.2%) PE patients were included. The median age was 65 (51-75 IQR) years. Catheter-directed thrombolysis (CDT) was administered to 25 patients, systemic thrombolysis (ST) to six, and anticoagulation alone (AC) to 54. The median ICU stay and overall LOS were 6 (3-10 IQR) and 7 (4-14 IQR) days, respectively, with no association with any variables except a brain natriuretic peptide (BNP) >100 pg/mL ($p=0.008$ ICU LOS; $p=0.047$ overall LOS). Twelve patients (13.7%) died in the hospital, nine of whom had metastatic or brain cancer, with a median overall LOS of 13 (11-17 IQR) days. There were five major bleeds: one in the CDT group, one in the ST group, and three in the AC group. Overall, (1) PERT activations increased after the first 10 months; (2) BNP >100 pg/mL was associated with a longer LOS; (3) rates of mortality and bleeding did not correlate with treatment; and (4) the majority of in-hospital deaths occurred in patients with advanced cancer.

Comentário: com a crescente complexidade das possibilidades terapêuticas na Embolia Pulmonar, há cada vez mais a necessidade de respostas integradas e especializadas. O conceito de equipas intra-hospitalares vocacionadas para a abordagem dos doentes com EP de alto risco e risco intermédio-alto, desenvolvida há já alguns anos inicialmente em Boston, tem vindo a demonstrar resultados consistentes e compensatórios. Este artigo relata a experiência de 124 activações durante um período de 20 meses. Nele são descritos os procedimentos, a diferenciação dos elementos e as possibilidades terapêuticas equacionadas.

Prevention of early complications and late consequences after acute pulmonary embolism: Focus on reperfusion techniques

Konstantinides SV, Barco S

Thromb Res. 2018 Apr;164:163-169.

Pulmonary embolism (PE) is a major cause of acute cardiovascular mortality and long-term morbidity. Right ventricular (RV) dysfunction is the key determinant of prognosis in the acute phase of PE, and residual RV dysfunction is associated with the development of post-PE functional impairment, chronic thromboembolic disease, and higher costs of treatment over the long term. Patients with clinically overt RV failure, i.e. hemodynamic collapse at presentation (high-risk PE), necessitate immediate thrombolytic treatment to relieve the obstruction in the pulmonary circulation; surgical or catheter-directed removal of the thrombus can be an alternative option. For patients with a high risk of bleeding or active hemorrhage, or for normotensive patients with intermediate-risk PE, systemic (intravenous) standard-dose thrombolysis is not recommended since the risks of treatment outweigh its benefits. In such cases, rescue thrombolysis should be

considered only if hemodynamic decompensation develops while on heparin anticoagulation. For survivors of acute PE, little is known on the possible effects of thrombolytic treatment on the risk of chronic functional and hemodynamic impairment. Catheter-directed, ultrasound-assisted, low-dose thrombolysis leads to recovery of RV dysfunction, and its safety profile appears promising. However, adequately powered prospective trials focusing on both short- and long-term clinical outcomes are needed to establish novel interventional techniques in the treatment of PE.

Comentário: nesta revisão, Konstantinides descreve os critérios para a utilização de terapêutica fibrinolítica nos doentes com Embolia Pulmonar. Salienta a importância da avaliação da função do ventrículo direito na decisão de actuação e discrimina as várias soluções terapêuticas para doentes com contraindicação ou elevado risco hemorrágico. Depois da utilização de catéteres para remoção/aspiração de trombos, mais recentemente, a junção de métodos fármaco-mecânicos tem vindo a revolucionar esta área terapêutica, com resultados animadores e seguros.

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients

Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al

Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225.

Background: Venous thromboembolism (VTE) is the third most common vascular disease. Medical inpatients, long-term care residents, persons with minor injuries, and long-distance travelers are at increased risk.

Objective: These evidence-based guidelines from the American Society of Hematology (ASH) intend to support patients, clinicians, and others in decisions about preventing VTE in these groups.

Methods: ASH formed a multidisciplinary guideline panel balanced to minimize potential bias from conflicts of interest. The McMaster University GRADE Centre supported the guideline-development process, including updating or performing systematic evidence reviews. The panel prioritized clinical questions and outcomes according to their importance for clinicians and adult patients. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach was used to assess evidence and make recommendations, which were subject to public comment.

Results: The panel agreed on 19 recommendations for acutely ill and critically ill medical inpatients, people in long-term care facilities, outpatients with minor injuries, and long-distance travelers.

Conclusions: Strong recommendations included provision of pharmacological VTE prophylaxis in acutely or critically ill inpatients at acceptable bleeding risk, use of mechanical prophylaxis when bleeding risk is unacceptable, against the use of direct oral anticoagulants during hospitalization, and against extending pharmacological prophylaxis after hospital discharge. Conditional recommendations included not to use VTE prophylaxis routinely in long-term care patients or outpatients with minor VTE risk factors. The panel conditionally recommended use of graduated compression stockings or low-molecular-weight heparin in long-distance travelers only if they are at high risk for VTE.

Comentário: a sociedade Americana de Hematologia teve em conta, na elaboração destas Guidelines, a evidência clínica mais recente que, além de promover as melhores práticas existentes, ajudará a transformar alguns comportamentos no futuro próximo.

Este documento constitui o primeiro de várias recomendações em áreas como o diagnóstico de TEV, a gestão ideal da terapêutica anticoagulante, a trombocitopenia induzida por heparina, o TEV no contexto da gravidez e da criança. Para os anos de 2019 estão previstos documentos acerca do tratamento da TVP e EP, do TEV em doentes oncológicos, Abordagem das Trombofilias e prevenção do TEV em doentes cirúrgicos.

Clinical and economic impact of compression in the acute phase of deep vein thrombosis

Amin EE, Joore MA, Ten Cate H et al

J Thromb Haemost 2018; 16: 1555–63.

Objectives: To investigate the impact of compression therapy in the acute phase of DVT on determinants of the Villalta score, health-related quality of life (HRQOL), and costs.

Patients/Methods: Eight hundred and sixty-five patients with proximal DVT (substudy of the IDEAL DVT study) received, immediately after DVT diagnosis, either no compression, multilayer bandaging, or hosiery. In the acute phase and 3 months after diagnosis, HRQOL was determined by use of the EQ-5D, SF6D, and VEINES-QoL intrinsic method (VEINES-QoLint). At 3 months, signs and symptoms were assessed for the total and separate items of the Villalta score, and healthcare costs were calculated.

Results: The compression groups had lower overall objective Villalta scores than the no-compression group (1.47 [standard deviation (SD) 1.570] and 1.59 [SD 1.64] versus 2.21 [SD 2.15]). The differences were mainly attributable to irreversible skin signs (induration, hyperpigmentation, and venectasia) and pain on calf compression. Subjective and total Villalta scores were similar across groups. Differences in HRQOL were only observed at 1 month; HRQOL was better for hosiery (EQ-5D 0.86 [SD 0.18]; VEINES-QoLInt 0.66 [SD 0.18]) than for multilayer compression bandaging (EQ-5D 0.81 [SD 0.23]; VEINES-QoLInt 0.62 [SD 0.19]). Mean healthcare costs per patient were €417.08 (€354.10 to €489.30) for bandaging, €114.25 (€92.50 to €198.43) for hosiery, and €105.86 (€34.63 to €199.30) for no compression.

Conclusions: Initial compression reduces irreversible skin signs, edema, and pain on calf compression. Multilayer bandaging is slightly more effective than hosiery, but has substantially higher costs, without a gain in HRQOL. From a patient and economic perspective, compression hosiery would be preferred when initial compression is applied. Trial registration: IDEAL DVT study ClinicalTrials.gov number, NCT01429714.

Comentário: o tratamento precoce do TEV com anticoagulação adequada e durante o período de tempo correto, constitui a melhor forma de prevenir a síndrome pós-tombótica (SPT). O uso de métodos de compressão na fase aguda, por rotina, não está recomendado nas guidelines. No entanto, elas deixam a possibilidade de utilização de meias de compressão elásticas (MCE: 20–30 mm Hg ou 30–40 mm Hg) no alívio dos sintomas agudos ou crónicos provocados. Estas recomendações têm por base essencialmente o SOX Trial, que demonstrou que o uso de MCE durante 2 anos consecutivos, em doentes com TVP proximal, não reduzia a incidência da SPT.

Amin et al, realizaram um estudo multicêntrico, com 865 doentes na fase aguda de TEV próximo, em que compararam 3 grupos de doentes, um submetido a intervenção (primeiras 24 horas) com MCE, outro a bandagem e outro sem qualquer método compressivo.

Usando o score de Villalta (cinco sintomas: dor, cãibras, peso nas pernas, parestesias e prurido; seis sinais físicos: edema pré-tibial, pele dura, hiperpigmentação, dor à compressão gemelar, ectasia venosa e eritema) verificaram que ao fim de 3 meses os doentes submetidos a métodos de compressão tinham score de Villalta mais baixo (menos sinais cutâneos, menor edema e menos dor). O método compressivo por bandagem foi ligeiramente mais eficaz que as MCE, principalmente nas TVP ilio-femorais, onde as MCE não foram eficazes. Foi também realizada análise custo-efetividade, tendo os autores concluído que as MCE são cerca de 4xs mais económicas que a bandagem e como tal poderão ser o método compressivo de escolha.

Este estudo tem a seu favor o facto de ser um estudo multicêntrico e com muitos doentes. No entanto, sabe-se que a SPT tem uma incidência de 20 a 50% aos 2 anos e neste estudo os a análise foi realizada aos 3 meses. Por outro lado, existiu uma diferença significativa entre os diferentes grupos em relação à localização da TVP (33,5% nos sem método compressivo com TVP na veia femoral, contra 19% nos da bandagem e 16,6% nos das MCE). Isto poderá ter criado alguma perturbação do estudo.

As MCE e a bandagem podem contribuir para reduzir os sinais e sintomas clínicos da TVP, mas ainda existe alguma incerteza em relação ao seu papel na redução da incidência da SPT. Não podemos esquecer que estes métodos também têm contraindicações, têm custos e são incómodos para os doentes. Parece-me prudente manter as recomendações das guidelines em vigor, que dizem que as MCE não devem ser usadas por rotina na prevenção da SPT, mas poderão ser utilizadas em casos selecionados para reduzir os sintomas clínicos.

High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor

Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, et al

J Thromb Haemost. 2019 Jan;17(1):99-109. Epub 2018 Dec 18.

Background: Coagulation factors are essential for robust clot formation. However, elevated levels of procoagulant factors are associated with an increased risk of venous thrombosis (VT). The precise contribution of these factors to the development of VT is not yet understood.

Objectives: We determined the thrombosis risk for the highest levels of eight selected coagulation factors. Furthermore, we analyzed which of these coagulation factors had the strongest impact on the supposed association.

Methods: We used data of 2377 patients with a first VT and 2940 control subjects in whom fibrinogen, von Willebrand factor (VWF), factor II, FVII, FVIII, FIX, FX and FXI levels were measured.

Results: The odds ratios (ORs) for the various coagulation factor levels (> 99th percentile versus ≤ 25th percentile) varied between 1.8 and 4, except for FVIII (OR 23.0; 95% confidence interval [CI] 14.7–36.0) and VWF (OR 24.0; 95% CI 15.3–37.3). Adjustment for FVIII and VWF in a mediation analysis reduced the risks of the other factors to unity, with the exception of FIX and FXI (remaining ORs between 1.7 and 1.9). Conversely, the ORs for FVIII and VWF levels remained high after adjustment for all other procoagulant factors (FVIII: 16.0; 95% CI 9.7–26.3; VWF: 17.6; 95% CI 10.7–28.8).

Conclusions: Our results imply that the observed relationship between VT and coagulation factor levels can be largely explained by FVIII and VWF. FVIII and VWF levels were also associated with the highest VT risk.

Comentário: os fatores de risco major para TVP são genéticos e adquiridos. A hipofibrinólise parece ser um deles, mas o papel individual das proteínas fibrinolíticas ainda não está esclarecido. A hipercoagulabilidade condiciona perturbação do balanço entre os sistemas procoagulantes e anticoagulantes, aumentando o risco de trombose. As deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina estão fortemente associadas a trombose venosa, mas estas alterações protrombóticas são raras. Sabe-se que níveis elevados do FVIII estão associados a aumento do risco de TEV, mas os estudos que investigam a relação de outros fatores da coagulação, são inconsistentes.

No presente estudo, Rietveld et cols, investigaram o risco de TEV relacionado com oito fatores da coagulação fibrinogénio, von Willebrand factor (vWF), factor II, FVII, FVIII, FIX, FX e FXI, medindo os níveis destes fatores em 2377 doentes com primeiro episódio de TEV, comparando com 2940 pessoas de controlo. Foi determinado o risco de TEV, para cada fator da coagulação e analisada qual destes fatores da coagulação tinha maior impacto na associação com TV.

Verificou-se uma associação positiva com risco de TV para os FVIII e vWF, com “odds ratio” (ORs) para o FVIII de 23.0; 95% de intervalo de confiança 14.7-36.0 e de 24.0; 95% de 95% intervalo de confiança 15.3-37.3, quando comparado com ORs para os restantes fatores variando entre 1.8-4. Após ajuste para todos os outros fatores procoagulantes, o risco associado a estes fatores reduziu-se à unidade, com excepção do FIX e FXI, que se mantiveram entre 1.7-1.8. Os ORs para os FVIII e VWF mantiveram-se elevados após ajuste para todos os outros fatores.

Os autores concluíram que a relação observada entre o TEV e os níveis dos fatores de coagulação é explicada pelos FVIII e vWF e que estes dois também estão associados a risco mais elevado de tromboembolismo. Assim, parece confirmar-se que o risco de TEV está relacionado com o aumento dos níveis dos FVIII e VWF e com a deficiência dos procoagulantes naturais, a proteína C e S e a antitrombina. O papel dos outros fatores de coagulação em relação ao risco de TEV é pouco expressivo.

Impact of anticoagulant choice on hospitalized bleeding risk when treating cancer-associated venous thromboembolism.

Zakai NA, Walker RF, MacLehose RF, Adam TJ, Alonso A, Lutsey PL.

J Thromb Haemost. 2018 Dec;16(12):2403-2412.

Background: Direct acting oral anticoagulants (DOACs) are associated with less bleeding than traditional venous thromboembolism (VTE) treatments in the general population but are little studied in cancer-associated VTE (CA-VTE).

Objective: To determine whether different anticoagulation strategies for CA-VTE have different hospitalized bleeding rates.

Patients/Methods We conducted a retrospective study of patients with CA-VTE, diagnosed between 2011 and 2015, in a large administrative database. Using validated algorithms, we identified 26 894 CA-VTE patients treated with anticoagulants and followed them for hospitalized severe bleeding. Cox models were used to assess bleeding risk, adjusted for age, sex, high dimensional propensity score and frailty.

Results: Over 27 281 person-years of follow-up (median 0.6 years), 1204 bleeding events occurred, for a bleeding rate of 4.4% per patient-year. Bleeding rates varied by cancer type, with the highest rate for upper gastrointestinal cancers (8.6%) and the lowest for breast cancer (2.9%). In Cox models (hazard ratio [HR]; 95% confidence interval [CI]), compared with warfarin, DOACS and low-molecular-weight heparin (LMWH) had similar hazards of bleeding (HR, 0.88; 95% CI, 0.69-1.11 and 0.98; 0.85-1.13). Compared with LMWH, there was no difference in hazard of bleeding with DOACs (0.86; 0.66-1.12). There was heterogeneity in bleeding risk with DOACs by cancer type, with a higher risk of bleeding in upper gastrointestinal cancers and lower risk of bleeding in prostate cancer and hematologic cancers.

Conclusions: In this practice-based sample of CA-VTE patients, DOACs were associated with similar bleeding risks to warfarin and LMWH. These findings suggest a complex association of bleeding risk with anticoagulant choice in cancer patients.

Comentário: os anticoagulantes orais diretos (DOACs) apresentam melhor perfil de segurança que a varfarina, nos doentes não oncológicos com TEV. Sabe-se que os doentes com cancro têm maior risco hemorrágico, no entanto, pouco se sabe em relação ao risco hemorrágico dos diferentes anticoagulantes nos doentes com cancro e TEV associado.

Com este estudo os autores pretendiam saber se o risco de hemorragia em doentes hospitalizados com TEV associado a cancro era diferente consoante o anticoagulante utilizado. Foi realizada uma análise retrospectiva com 26 894 doentes hospitalizados com TEV associado a cancro, durante o internamento e avaliada a incidência de hemorragia e sua relação com o tipo de anticoagulante utilizado e a localização do tumor.

Num “follow up” de cerca de 27 281 pessoas-ano (média 0,6 anos), ocorreram 1204 eventos hemorrágicos, correspondendo a incidência de hemorragia de 4,4% por doente-ano. Comparando a varfarina, os DOACs e a heparina de baixo peso molecular (HBPM), verificou-se que a incidência de hemorragia foi igual, nos 3 grupos de anticoagulantes. Numa outra análise os DOACs, quando comparados com a HBPM também não se verificaram diferenças na incidência de hemorragia. Verificou-se, neste estudo, alguma heterogeneidade com os DOACs em relação ao tipo de tumor e a incidência de hemorragia, sendo o risco mais elevado nos tumores do tubo digestivo superior e menor risco de hemorragia nos tumores da próstata e hematológicos.

Em conclusão o risco de hemorragia em doentes internados com TEV associado a cancro é idêntico, independentemente do tipo de anticoagulação usado. A localização do tumor pode contribuir para a variabilidade na incidência de hemorragia de acordo com o anticoagulante utilizado.

Sulodexide in venous disease

Carroll BJ; Piazza G, Goldhaber SZ

J Thromb Haemost. 2019 Jan;17(1):31-38. (First published: 05 November 2018)

Sulodexide is a glycosaminoglycan extracted from porcine intestinal mucosa. The purpose of this review is to discuss sulodexide's complex pharmacological profile and its clinical applications for venous disease. Sulodexide has wide-ranging biological effects on the vascular system, including antithrombotic, profibrinolytic, anti-inflammatory, endothelial protective and vasoregulatory effects. Sulodexide has emerged as a potential therapeutic option for the management of chronic venous insufficiency, including venous ulceration, and the prevention of recurrent venous thromboembolism, with a low rate of major bleeding complications. Sulodexide's pleiotropic vascular effects may facilitate the management of common venous disorders.

Comentário: a escolha deste artigo em relação ao papel do sulodexide na patologia venosa, sobretudo trombótica, baseou-se no pouco conhecimento que existe sobre esta molécula, com algum ceticismo em relação às suas ações e também pela credibilidade dos seus autores, nesta área. É realizada uma descrição deste glucosaminoglicano, tendo em conta a sua estrutura molecular, composição, farmacologia, efeitos biológicos e aplicação clínica. Os seus efeitos antitrombóticos, anti-fibrinolíticos e anti-inflamatórios, aliados ao possível baixo risco hemorrágico são propriedades que podem ser importantes na abordagem do doente com patologia venosa. Para além do seu papel na insuficiência venosa crónica e ulceração venosa, (recomendado em algumas guidelines), parece ter também ação clínica importante na síndrome pós-trombótica e na prevenção da recorrência de TVP. Os autores concluem que existem dados que suportam os benefícios clínicos do sulodexide na doença venosa crónica, desde a doença varicosa até à ulceração, incluindo os doentes com síndrome pós-trombótica e na redução da recorrência da TVP. Talvez possa ser também uma alternativa à prevenção secundária do TEV, nos doentes que recusam anticoagulação ou nos quais esta está contra-indicada.

RV 2018 Mix

Pedro von Hafe: Hospital de S João

Francisco Araújo: Hospital Beatriz Ângelo

Neste capítulo que intitulamos “Mix”, tentamos chamar a atenção para outros factores que não os chamados factores de risco tradicionais, nomeadamente a hipertensão arterial, dislipidemia ou diabetes. Procuramos chamar a atenção para outros factores relevantes para o risco vascular dos seus doentes e, eventualmente, dar pistas para novas investigações sobre o risco cardiovascular realizadas no nosso país.

É o caso, por exemplo, da relação entre eventos vasculares e variáveis meteorológicas, os factores reprodutivos da mulher, e as doenças inflamatórias crónicas, neste caso o eczema atópico.

Duas novas áreas de desenvolvimento são também citadas: os sobreviventes de cancro em que a doença cardiovascular é muitas vezes desprezada ou preterida por médicos e doentes e a relação entre microbiota e aterosclerose, um admirável mundo novo a explorar.

Association of Weather with Day-to-Day Incidence of Myocardial Infarction. A SWEDEHEART Nationwide Observational Study

Mohammad MA, Koul S, Rylance R, et al.

JAMA Cardiol. 2018;3(11):1081-1089.

Importance: Whether certain weather conditions modulate the onset of myocardial infarction (MI) is of great interest to clinicians because it could be used to prevent MIs as well as guide allocation of health care resources. **Objective:** To determine if weather is associated with day-to-day incidence of MI.

Design Setting, and Participants: In this prospective, population-based and nationwide setting, daily weather data from the Swedish Meteorological and Hydrological Institute were extracted for all MIs reported to the Swedish nationwide coronary care unit registry, Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART), during 1998 to 2013 and then merged with each MI on date of symptom onset and coronary care unit. All patients admitted to any coronary care unit in Sweden owing to MI were included. A total of 280 873 patients were included, of whom 92 044 were diagnosed as having ST-elevation MI. Weather data were available for 274 029 patients (97.6%), which composed the final study population. Data were analyzed between February 2017 and April 2018.

Exposures: The nationwide daily mean air temperature, minimum air temperature, maximum air temperature, wind velocity, sunshine duration, atmospheric air pressure, air humidity, snow precipitation, rain precipitation, and change in air temperature.

Results: In 274 029 patients, mean (SD) age was 71.7 (12) years. Incidence of MI increased with lower air temperature, lower atmospheric air pressure, higher wind

velocity, and shorter sunshine duration. The most pronounced association was observed for air temperature, where a 1-SD increase in air temperature (7.4°C) was associated with a 2.8% reduction in risk of MI (unadjusted incidence ratio, 0.972; 95% CI, 0.967-0.977; $P <.001$). Results were consistent for non-ST-elevation MI as well as ST-elevation MI and across a large range of subgroups and health care regions.

Conclusions and Relevance: In this large, nationwide study, low air temperature, low atmospheric air pressure, high wind velocity, and shorter sunshine duration were associated with risk of MI with the most evident association observed for air temperature.

Comentário (P. von Hafe): algumas variáveis climáticas podem estar associadas ao aumento do risco de enfarte do miocárdio. Os autores usaram dados da meteorologia sueca e de epidemiologia de doença cardíaca e seguiram as associações durante 16 anos. Verificaram que as temperaturas baixas, pressão atmosférica diminuída, velocidade do vento elevada e diminuição de duração do dia (tempo de sol) estavam associados a aumentos ligeiros, mas significativos de risco de enfarte do miocárdio. A associação mais forte foi com a temperatura atmosférica. Os autores referiram que o mecanismo mais provável poderia ser a vasoconstrição associada a temperaturas abaixo de zero graus. De salientar, no entanto, que, para cada doente, o risco absoluto é baixo.

Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study.

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al.

Lancet 2018 392: 2288-2297

Abstract no capítulo Nutrição

Comentário (P. von Hafe): Vários estudos epidemiológicos mostraram, desde há muitos anos, uma associação entre a ingestão de gorduras saturadas e o risco de doença das coronárias, e essa associação tem-se reflectido nas recomendações de dieta, propondo a redução dessa ingestão, incluindo lacticínios gordos. Estes estudos foram efectuados fundamentalmente em países desenvolvidos. Numa das análises do PURE, envolvendo mais de 136.000 participantes a população estudada através de questionários de frequência alimentar foi mais variada, tendo sido incluídos 21 países com um seguimento da coorte de vários anos.

Surpreendentemente, durante nove anos de seguimento, a ingestão mais elevada de lacticínios esteve associada a menor risco do resultado composto de mortalidade total ou eventos cardiovasculares major, mortalidade não-cardiovascular e a maioria dos componentes do composto, excepto enfarte do miocárdio.

Os resultados foram semelhantes para os produtos lácteos gordos ou aqueles com menor teor de gordura. Os resultados mais significativos de redução de risco foram os relativos ao AVC. Os autores salientam que os ácidos gordos dos lacticínios, que contêm ácidos gordos de cadeia média e ramificados podem ter efeitos na saúde diferentes de outras fontes de ácidos gordos saturados, tal como a carne.

**Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke:
Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports.**

Hackshaw A, Morris JK, Boniface S et al.

BMJ 2018; 360: j5855

Objective: To use the relation between cigarette consumption and cardiovascular disease to quantify the risk of coronary heart disease and stroke for light smoking (one to five cigarettes/day).

Design: Systematic review and meta-analysis. Data sources: Medline 1946 to May 2015, with manual searches of references. Eligibility criteria for selecting studies Prospective cohort studies with at least 50 events, reporting hazard ratios or relative risks (both hereafter referred to as relative risk) compared with never smokers or age specific incidence in relation to risk of coronary heart disease or stroke.

Data extraction/synthesis: for each study, the relative risk was estimated for smoking one, five, or 20 cigarettes per day by using regression modelling between risk and cigarette consumption. Relative risks were adjusted for at least age and often additional confounders. The main measure was the excess relative risk for smoking one cigarette per day ($RR_{1_per_day}-1$) expressed as a proportion of that for smoking 20 cigarettes per day ($RR_{20_per_day}-1$), expected to be about 5% assuming a linear relation between risk and consumption (as seen with lung cancer). The relative risks for one, five, and 20 cigarettes per day were also pooled across all studies in a random effects meta-analysis. Separate analyses were done for each combination of sex and disorder.

Results: The meta-analysis included 55 publications containing 141 cohort studies. Among men, the pooled relative risk for coronary heart disease was 1.48 for smoking one cigarette per day and 2.04 for 20 cigarettes per day, using all studies, but 1.74 and 2.27 among studies in which the relative risk had been adjusted for

multiple confounders. Among women, the pooled relative risks were 1.57 and 2.84 for one and 20 cigarettes per day (or 2.19 and 3.95 using relative risks adjusted for multiple factors). Men who smoked one cigarette per day had 46% of the excess relative risk for smoking 20 cigarettes per day (53% using relative risks adjusted for multiple factors), and women had 31% of the excess risk (38% using relative risks adjusted for multiple factors). For stroke, the pooled relative risks for men were 1.25 and 1.64 for smoking one or 20 cigarettes per day (1.30 and 1.56 using relative risks adjusted for multiple factors). In women, the pooled relative risks were 1.31 and 2.16 for smoking one or 20 cigarettes per day (1.46 and 2.42 using relative risks adjusted for multiple factors). The excess risk for stroke associated with one cigarette per day (in relation to 20 cigarettes per day) was 41% for men and 34% for women (or 64% and 36% using relative risks adjusted for multiple factors). Relative risks were generally higher among women than men.

Conclusions: Smoking only about one cigarette per day carries a risk of developing coronary heart disease and stroke much greater than expected: around half that for people who smoke 20 per day. No safe level of smoking exists for cardiovascular disease. Smokers should aim to quit instead of cutting down to significantly reduce their risk of these two common major disorders

Comentário (P. von Hafe): Esta meta-análise salienta, de uma forma que diria surpreendente, que o facto de se fumar um único cigarro por dia, é equivalente a um terço a metade do risco coronário e de AVC associado ao hábito de fumar um maço por dia. Os clínicos devem avisar os fumadores ligeiros deste elevado risco e aconselhar vivamente a abstinência total.

Cardiovascular and neuropsychiatric events after varenicline use for smoking cessation

Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, et al.

Am J Respir Crit Care Med 2018 Apr 1; 197:913.

Rationale: Varenicline aids in smoking cessation but has also been associated with serious adverse events.

Objectives: The aim of this study was to determine the risks of cardiovascular and neuropsychiatric events after varenicline receipt in a real-world setting.

Methods: A population-based, self-controlled risk interval study using linked universal health administrative data from the diverse, multicultural population of Ontario, Canada, was conducted. In two separate analyses, new varenicline users between September 1, 2011 and February 15, 2014 were observed from 1 year before to 1 year after varenicline receipt. The relative incidences of cardiovascular and neuropsychiatric hospitalizations and emergency department visits in the 12 weeks after varenicline receipt (the risk interval) compared with the remaining observation period (the control interval) were estimated in two separate fixed-effect conditional Poisson regressions. Sensitivity analyses tested the robustness of the results.

Measurements and Main Results: Among 56,851 new users of varenicline, 6,317 cardiovascular and 10,041 neuropsychiatric hospitalizations and emergency department visits occurred from 1 year before to 1 year after receipt. The incidence of cardiovascular events was 34% higher in the risk compared with the control interval (relative incidence, 1.34; 95% confidence interval, 1.25–1.44). Findings were consistent in sensitivity analyses, most notably in those without any history of previous cardiovascular disease. The relative incidence of neuropsychiatric events was marginally significant in the primary (relative incidence, 1.06; 95% confidence interval, 1.00–1.13) but not all sensitivity analyses.

Conclusions: Varenicline appears to be associated with an increased risk of cardiovascular but not neuropsychiatric events.

Comentário (P. von Hafe): a vareniclina é um excelente fármaco para a intervenção na cessação tabágica. Alguns ensaios aleatorizados e meta-análises têm levantado a hipótese de a vareniclina poder aumentar o risco cardiovascular.

Este estudo reforça a preocupação sobre o risco cardiovascular acrescido associado ao fármaco, apesar dos riscos absolutos serem pequenos (quatro eventos adversos por 1000 utilizadores de vareniclina durante o intervalo de risco). Não houve excesso de risco de eventos neuropsiquiátricos. Na prática clínica, temos de balancear o risco/benefício do eventual risco cardiovascular com os benefícios evidentes na ajuda à cessação tabágica proporcionada pela vareniclina.

Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): A pragmatic, open-label, randomised controlled trial.

Näslund U, Ng N, Lundgren L, et al.

Lancet 2018 Dec 3; [e-pub].

Background: Primary prevention of cardiovascular disease often fails because of poor adherence among practitioners and individuals to prevention guidelines. We aimed to investigate whether ultrasound-based pictorial information about subclinical carotid atherosclerosis, targeting both primary care physicians and individuals, improves prevention.

Methods: Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA) is a pragmatic, open-label, randomised controlled trial that was integrated within the Västerbotten Intervention Programme, an ongoing population-based cardiovascular disease prevention programme in northern Sweden. Individuals aged 40, 50, or 60 years with one or more conventional risk factors were eligible to participate. Participants underwent clinical examination, blood sampling, and ultrasound assessment of carotid intima media wall thickness and plaque formation. Participants were randomly assigned 1:1 with a computer-generated randomisation list to an intervention group (pictorial representation of carotid ultrasound plus a nurse phone call to confirm understanding) or a control group (not informed). The primary outcomes, Framingham risk score (FRS) and European systematic coronary risk evaluation (SCORE), were assessed after 1 year among participants who were followed up.

Findings: 3532 individuals were enrolled between April 29, 2013, and June 7, 2016, of which 1783 were randomly assigned to the control group and 1749 were assigned to the intervention group. 3175 participants completed the 1-year follow-up. At the 1-year follow-up, FRS and SCORE differed significantly between groups (FRS 1·07 [95% CI 0·11 to 2·03, $p=0\cdot0017$] and SCORE 0·16 [0·02 to 0·30, $p=0\cdot0010$]). FRS decreased from baseline to the 1-year follow-up in the intervention group and increased in the control group ($-0\cdot58$ [95% CI $-0\cdot86$ to $-0\cdot30$] vs $0\cdot35$ [$0\cdot08$ to $0\cdot63$]). SCORE increased in both groups ($0\cdot13$ [95% CI $0\cdot09$ to $0\cdot18$] vs $0\cdot27$ [$0\cdot23$ to $0\cdot30$]).

Interpretation: This study provides evidence of the contributory role of pictorial presentation of silent atherosclerosis for prevention of cardiovascular disease. It supports further development of methods to reduce the major problem of low adherence to medication and lifestyle modification.

Comentário (P. von Hafe): neste estudo aleatorizado, a adesão à terapêutica medicamentosa e de modificação de estilo de vida foi melhor nos doentes que receberam relatórios e representações visuais da sua aterosclerose carotídea e de um gráfico que comparava a idade vascular com a idade cronológica. O score de Framingham e SCORE diminuíram no grupo de intervenção após um ano.

Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: Population based cohort study.

Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, et al.

BMJ 2018; 361:k1786.

Objective: To investigate whether adults with atopic eczema are at an increased risk of cardiovascular disease and whether the risk varies by atopic eczema severity and condition activity over time.

Design: Population based matched cohort study. **Setting:** UK electronic health records from the Clinical Practice Research Datalink, Hospital Episode Statistics, and data from the Office for National Statistics, 1998–2015. **Participants** Adults with a diagnosis of atopic eczema, matched (on age, sex, general practice, and calendar time) to up to five patients without atopic eczema. **Main outcome measures:** Cardiovascular outcomes (myocardial infarction, unstable angina, heart failure, atrial fibrillation, stroke, and cardiovascular death).

Results 387 439 patients with atopic eczema were matched to 1 528 477 patients without atopic eczema. The median age was 43 at cohort entry and 66% were female. Median follow-up was 5.1 years. Evidence of a 10% to 20% increased hazard for the non-fatal primary outcomes for patients with atopic eczema was found by using Cox regression stratified by matched set. There was a strong dose-response relation with severity of atopic eczema. Patients with severe atopic eczema had a 20% increase in the risk of stroke (hazard ratio 1.22, 99% confidence interval 1.01 to 1.48), 40% to 50% increase in the risk of myocardial infarction, unstable angina, atrial fibrillation, and cardiovascular death, and 70% increase in the risk of heart failure (hazard ratio 1.69, 99% confidence interval 1.38 to 2.06). Patients with the most active atopic eczema (active >50% of follow-up) were also at a greater risk of cardiovascular outcomes. Additional adjustment for cardiovascular risk factors as potential mediators partially attenuated the point estimates, though associations persisted for severe atopic eczema.

Conclusions: Severe and predominantly active atopic eczema are associated with an increased risk of cardiovascular outcomes. Targeting cardiovascular disease prevention strategies among these patients should be considered

Comentários (P. von Hafe): O eczema atópico é uma situação inflamatória sistémica. A evidência de que poderá estar associado a um maior risco cardiovascular não é clara. Os investigadores deste estudo compararam 390.000 doentes com eczema atópico com 1.500.000 controlos sem a doença. Após um seguimento médio de cinco anos os doentes com eczema atópico apresentavam um risco relativo aumentado em 17% de desenvolver angina instável e insuficiência cardíaca, após ajustamento para múltiplos factores de risco cardiovascular. Os doentes com eczema atópico grave, considerados como aqueles que necessitavam de imunossupressores, fototerapia ou referenciação, ou aqueles com doença mais prolongada, apresentavam riscos relativos significativamente mais elevados para mortalidade cardiovascular, revascularização coronária, fibrilhação auricular e enfarte do miocárdio, para além de angina instável e insuficiência cardíaca.

Estes resultados são biologicamente plausíveis, dado tratar-se de uma doença inflamatória sistémica tal como a artrite reumatoide ou a psoríase que se sabe estarem associados a um aumento de risco vascular

Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, for the COMPASS Investigators.

Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):219-229

Background Patients with peripheral artery disease have an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Antiplatelet agents are widely used to reduce these complications.

Methods This was a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial for which patients were recruited at 602 hospitals, clinics, or community practices from 33 countries across six continents. Eligible patients had a history of peripheral artery disease of the lower extremities (previous peripheral bypass surgery or angioplasty, limb or foot amputation, intermittent claudication with objective evidence of peripheral artery disease), of the carotid arteries (previous carotid artery revascularisation or asymptomatic carotid artery stenosis of at least 50%), or coronary artery disease with an ankle–brachial index of less than 0·90. After a 30-day run-in period, patients were randomly assigned (1:1:1) to receive oral rivaroxaban (2·5 mg twice a day) plus aspirin (100 mg once a day), rivaroxaban twice a day (5 mg with aspirin placebo once a day), or to aspirin once a day (100 mg and rivaroxaban placebo twice a day). Randomisation was computer generated. Each treatment group was double dummy, and the patient, investigators, and central study staff were masked to treatment allocation. The primary outcome was cardiovascular death, myocardial infarction or stroke; the primary peripheral artery disease outcome was major adverse limb events including major amputation. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01776424, and is closed to new participants.

Findings Between March 12, 2013, and May 10, 2016, we enrolled 7470 patients with peripheral artery disease from 558 centres. The combination of rivaroxaban plus aspirin compared with aspirin alone reduced the composite endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke (126 [5%] of 2492 vs 174 [7%] of 2504; hazard ratio [HR] 0·72, 95% CI 0·57–0·90, $p=0\cdot0047$), and major adverse limb events including major amputation (32 [1%] vs 60 [2%]; HR 0·54 95% CI 0·35–0·82, $p=0\cdot0037$). Rivaroxaban 5 mg twice a day compared with aspirin alone did not significantly reduce the composite endpoint (149 [6%] of 2474 vs 174 [7%] of 2504; HR 0·86, 95% CI 0·69–1·08, $p=0\cdot19$), but reduced major adverse limb events including major amputation (40 [2%] vs 60 [2%]; HR 0·67, 95% CI 0·45–1·00, $p=0\cdot05$). The median duration of treatment was 21 months. The use of the rivaroxaban plus

aspirin combination increased major bleeding compared with the aspirin alone group (77 [3%] of 2492 vs 48 [2%] of 2504; HR 1·61, 95% CI 1·12–2·31, $p=0\cdot0089$), which was mainly gastrointestinal. Similarly, major bleeding occurred in 79 (3%) of 2474 patients with rivaroxaban 5 mg, and in 48 (2%) of 2504 in the aspirin alone group (HR 1·68, 95% CI 1·17–2·40; $p=0\cdot0043$).

Interpretation Low-dose rivaroxaban taken twice a day plus aspirin once a day reduced major adverse cardiovascular and limb events when compared with aspirin alone. Although major bleeding was increased, fatal or critical organ bleeding was not. This combination therapy represents an important advance in the management of patients with peripheral artery disease. Rivaroxaban alone did not significantly reduce major adverse cardiovascular events compared with aspirin alone, but reduced major adverse limb events and increased major bleeding.

Comentário (F. Araújo): apesar de ser apenas uma subanálise, face ao gigantismo do estudo COMPASS, o subgrupo de doentes com doença arterial periférica (DAP) constitui o maior estudo já efetuado na área e pode mudar o tratamento antitrombótico da DAP que desde os anos 90 consiste em monoterapia com aspirina ou clopidogrel. A opção pela dupla proteção vascular com doses baixas de rivaroxabano associado a aspirina, é eficaz na prevenção secundária em doentes com DAP ou cardiopatia isquémica.,

Também o conceito de doença aterotrombótica como doença vascular global está bem patente na redução não só das amputações, mas também de acidente vascular cerebral isquémico, confirmando que a prevenção na aterotrombose não se restringe a um só território vascular. O risco de hemorragia (sobretudo gastrointestinal) é elevado (mesmo quando 70% dos doentes faziam inibidor de bomba de protões) pelo que os doentes deverão ser cuidadosamente selecionados escolhendo os de maior risco trombótico, como os que têm doença polivasicular, diabetes ou compromisso da função renal e afastando aqueles em que o risco hemorrágico é à partida mais elevado.

Em conjunto com a subanálise do Fourier (ver capítulo dislipidemia), estes dois estudos representam uma alternativa de tratamento médico, numa doença muitas vezes subdiagnosticada e subtratada como é a doença arterial periférica.

2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope

Brignole M, Angel M, de Lange FJ for the ESC Scientific Document Group

Eur Heart J. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037

We recognize that one major challenge in syncope management is the reduction of inappropriate admissions and inappropriate use of tests while maintaining the safety of the patient. We give strong focus to pathways and organizational issues ('We have the knowledge; we need to apply it'). In particular, we propose a care pathway for the management of patients with TLOC from their arrival in the emergency department (ED), and give practical instructions on how to set up outpatient syncope clinics (syncope units) aimed at reducing hospitalization, under- and misdiagnoses, and costs.

Comentário (F Araújo): a síncope é uma causa frequente de motivo de observação no serviço de urgência. Sabendo que muitos destes doentes ficam internados, estas novas recomendações trazem de novo um algoritmo para estratificar o risco de complicações, podendo dar alta à maioria dos doentes com sincopes de origem reflexa, situacional ou ortostática. Estes doentes apresentam geralmente pródromos típicos de síncope vaso-vagal, a síncope ocorre após tempo prolongado em pé ou ao levantar, em meio ambiente quente, durante ou após a refeição. O exame objetivo e o ECG costumam ser normais...

Pelo contrário, há características que conferem uma provável associação a doença cardíaca estrutural pelo que os doentes deverão permanecer em vigilância. Estes factores de risco incluem: síncope durante o exercício ou em decúbito, ou que é precedida de palpitações de início súbito, síncope após desconforto torácico, dispneia, cefaleia ou dor abdominal, síncope sem aviso, sem pródromo e história familiar de morte súbita.

Um documento imprescindível face à prevalência da patologia, já que metade das pessoas têm uma síncope ao longo da vida...

Cancer survivors: An expanding population with an increased cardiometabolic risk.

Felicetti F, Fortunati N, Brignardello E.

Diabetes Res Clin Pract. 2018 Feb 21

In the last decades the survival rate of patients diagnosed with cancer - both in childhood and adulthood - significantly improved, leading to a growing number of cancer survivors (CS) within general population. Despite the better survival rate related to the cancer diagnosis, CS show increased mortality and morbidity if compared to non-cancer population, due to the occurrence of health conditions categorized as late effects of previous anticancer treatments. Cardiovascular (CV) diseases are one of the main responsible for this increased morbidity of CS. Besides the direct injury that both chemotherapy and radiotherapy can produce to CV system, in recent years the role of metabolic syndrome in the pathogenesis of CV diseases in CS is emerging. The relationship between anticancer treatments and the development of metabolic alterations is crucial to understand and manage the cardiometabolic risk in CS. The aim of this manuscript is to review the pathophysiological and clinical features of CV risk factors in CS, exploring in more detail certain subgroups of CS (breast cancer, transplanted patients as well as lymphoma survivors) that show peculiar clinical aspects and are burdened by a greater CV risk.

Comentário (F. Araújo): uma área muito interessante e sobre a qual sabemos muito pouco. Aspetos psicológicos, comportamentais, efeitos secundários da terapêutica oncológica... todos contribuem para um maior risco de doença cardiovascular nos sobreviventes de cancro face à população em geral. E estes aspectos são muitas vezes desvalorizados pelo que o subtratamento dos factores de risco cardiovascular modificáveis (dislipidemia, diabetes, hipertensão, sedentarismo) é maior...

The Microbiome and Risk for Atherosclerosis

Komaroff AL

JAMA. Published online May 14, 2018. doi:10.1001/jama.2018.5240

Hot new areas of biomedicine sometimes generate cool skepticism. Little more than a decade ago, investigators proposed that the gut microbiome might be contributing to obesity. Since then, the microbiome has been linked to numerous major diseases, including atherosclerosis, although some have been skeptical about this association.

How could the gut microbiome influence the course of any disease? The central argument is simple and compelling. Humans actually have 2 genomes: human genes and the collective genes (the “microbiome”) of the trillions of microbes (the “microbiota”) that coexist with each human.

Comentário (F. Araújo): duas páginas de pura beleza.

O conhecimento e a arte de simplificar aquilo que é ainda tão complexo e desconhecido. Começa por colocar-nos dúvidas em relação a nós próprios. Afinal não temos um genoma, temos vários dentro de nós que decorrem do microbioma que transportamos pela vida fora. E esse microbioma corresponde também a um segundo sistema endócrino, já que as bactérias produzem proteínas, metabolitos, mediadores de inflamação que podem entrar na nossa circulação e modular para o bem e o para o mal as respostas do nosso organismo.

Por outro lado, quando falamos de microbioma pensamos geralmente apenas nas bactérias. E o que será esse mundo escuro do virooma que transportamos, que influência poderá ter na nossa saúde? O autor revê ainda a relação do microbioma com a aterosclerose os seus factores de risco, desde a diabetes à hipertensão... A não perder..

Associations of Fitness, Physical Activity, Strength, and Genetic Risk with Cardiovascular Disease. Longitudinal Analyses in the UK Biobank Study

Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E.

Circulation. 2018; 137:2583–2591

Background: Observational studies have shown inverse associations among fitness, physical activity, and cardiovascular disease. However, little is known about these associations in individuals with elevated genetic susceptibility for these diseases.

Methods: We estimated associations of grip strength, objective and subjective physical activity, and cardiorespiratory fitness with cardiovascular events and all-cause death in a large cohort of 502 635 individuals from the UK Biobank (median follow-up, 6.1 years; interquartile range, 5.4–6.8 years). Then we further examined these associations in individuals with different genetic burden by stratifying individuals based on their genetic risk scores for coronary heart disease and atrial fibrillation. We compared disease risk among individuals in different tertiles of fitness, physical activity, and genetic risk using lowest tertiles as reference.

Results: Grip strength, physical activity, and cardiorespiratory fitness showed inverse associations with incident cardiovascular events (coronary heart disease: hazard ratio [HR], 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.77–0.81; HR, 0.95; 95% CI, 0.93–0.97; and HR, 0.68; 95% CI, 0.63–0.74, per SD change, respectively; atrial fibrillation: HR, 0.75; 95% CI, 0.73–0.76; HR, 0.93; 95% CI, 0.91–0.95; and HR, 0.60; 95% CI, 0.56–0.65, per SD change, respectively). Higher grip strength and cardiorespiratory fitness were associated with lower risk of incident coronary heart disease and atrial fibrillation in each genetic risk score group ($P_{\text{trend}} < 0.001$ in each genetic risk category). In particular, high levels of cardiorespiratory fitness were associated with 49% lower risk for coronary heart disease (HR, 0.51; 95% CI, 0.38–0.69) and 60% lower risk for atrial fibrillation (HR, 0.40; 95% CI, 0.30–0.55) among individuals at high genetic risk for these diseases.

Conclusions: Fitness and physical activity demonstrated inverse associations with incident cardiovascular disease in the general population, as well as in individuals with elevated genetic risk for these diseases.

Comentário (P. von Hafe): Segundo este estudo longitudinal de cerca de 500.000 participantes, com um seguimento médio de 6 anos, os benefícios da actividade física verificam-se também nos indivíduos de elevado risco genético. Os doentes em elevado risco baseado em estudos genómicos e com aptidão cardiorrespiratória elevada apresentavam, quando comparados com aqueles com baixa aptidão física, uma redução em quase metade no risco de doença das coronárias e em 60% no risco de fibrilhação auricular. Os autores salientam que manter uma boa aptidão física pode compensar o risco genético.

