

# RV 2019

## Risco vascular em 2019

síntese de publicações



# **RV 2019**

**Edição:**

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

**Coordenação:**

**Francisco Araújo**

**Apoio:**

**Laboratórios Menarini**

## **Índice**

<b>Introdução</b>	<b>3</b>
<b>Nutrição: Fernando Santos</b>	<b>5</b>
<b>Dislipidemias: João Porto, José Pereira de Moura</b>	<b>21</b>
<b>Diabetes: Joana Louro, Luís Andrade</b>	<b>40</b>
<b>Hipertensão Arterial: Vitória Cunha, Pedro G. Cunha</b>	<b>61</b>
<b>AVC: Mª Teresa Cardoso, Paulo Castro Chaves</b>	<b>83</b>
<b>Cardiopatia Isquémica: Pedro von Hafe, Francisco Araújo</b>	<b>111</b>
<b>Insuficiência Cardíaca: Joana Pimenta, Paulo Bettencourt</b>	<b>128</b>
<b>Fibrilação Auricular: Rodrigo Leão</b>	<b>149</b>
<b>Tromboembolismo Venoso: João P. Pereira, Sérgio Baptista</b>	<b>170</b>
<b>Mix: Francisco Araújo, Pedro von Hafe</b>	<b>192</b>

# **RV 2019**

## ***Introdução: a figura de Pedro Marques da Silva***

*Esta é a primeira edição do nosso year book RV sem a participação do Pedro. Ele tinha um enorme orgulho neste livro. Foi um dos objectivos que traçámos quando criámos o Núcleo de Prevenção e Risco Vascular. A edição de RV 2019, procura manter o espírito do primeiro dia, sintetizando o que de melhor se publica nas diversas áreas do risco vascular, compiladas e comentadas por membros do núcleo ou convidados.*

*Convém recordar que o Pedro foi o nosso primeiro coordenador. E que já muito doente, mantinha planos e uma energia incrível que permitiu que realizássemos a nossa primeira reunião ainda há poucos meses.*

*Especialista em Medicina Interna e Farmacologia clínica, amigo das artes e dos seus amigos, deixou uma importante obra escrita de que as páginas seguintes ainda farão eco.*

*Deixo-vos as palavras que escrevi no dia que partiu, porque mais do que homenagear o médico, o cientista, queremos deixar a memória do Homem Bom que era.*

*O Pedro Marques da Silva servia-nos de referência.*

*No seu amor pela ciência. Sempre curioso, sempre profundo. As suas preleções eram imbatíveis.. Impunham respeito. Acresentava sempre algo ao que sabíamos. Era meticuloso no conteúdo, mas também na forma. Adorava uma discussão clínica e nesse palco era duro, um oponente temível. Terminada a contenda, abria um sorriso franco e estava pronto para uma amena conversa sobre a vida ou sobre o mundo.*

*Também na cultura nos serviu de exemplo. Amante da literatura, declamava poesia com paixão impondo a sua voz forte que o acompanhou sempre. Tinha um gosto musical amplo, que partilhávamos. O Pedro era um grande conhecedor da música urbana do século 20. Tive o gosto de o apresentar a novos sons e sentia um enorme orgulho quando em viagens de carro recentes lhe escolhia uma música para ouvir, e ele, já doente fechava os olhos, saboreava o som e no fim dizia simplesmente: lindo...*

*E era valente. Expunha as suas opiniões e não ocultava as paixões, algo que tanto fazemos. Era transparente e exprimia entre nós o seu amor à Isabel com frequência. Também expressava em público o seu amor a Deus, no meio da ciência, em que a fé raramente é compreendida ou é envergonhadamente escondida.*

*Como bom cristão, gostava de festa e de alegria. Era um comensal de respeito. Comia com gosto e liderava a tertúlia que acompanhava a refeição. Nem o raio do cancro lhe tirou o apetite.*

*Lutou com a doença como tinha lutado toda a vida com uma saúde frágil. Com resiliência, nunca cedendo, sempre com planos para o futuro. Sem revolta. Sem questões. Sempre a olhar em frente.*

*É um exemplo para os médicos mais novos. Escreveu há pouco que os médicos jovens vêm muitas vezes o mundo a preto e branco e que com o tempo surgem vários tons de cinzento nas nossas decisões. Mas ele não era assim.*

*Todo ele era brilho e cor...*

*Francisco Araújo*

# **RV Nutrição 2019**

**Fernando Santos**

**Faculdade de Medicina de Coimbra**

*Introdução: quando analisamos os dados recentes disponíveis sobre o papel das doenças cardiovasculares (DCV) nos problemas de saúde das populações, verificamos que, apesar do progresso realizado no domínio da terapêutica, elas continuam sendo a principal causa de morte e incapacidade nos países desenvolvidos. A nossa preocupação aumenta ainda mais quando constatamos que os países em desenvolvimento têm passado por um aumento acentuado na incidência das DCV nos últimos 25 anos, sendo agora a segunda causa de anos de vida perdidos na maioria desses países devido, em parte, à aquisição dos padrões ocidentais de alimentação. Do conjunto destes factos ressalta a necessidade de construir estratégias mais eficazes para implementar padrões de estilo de vida saudáveis ou táticas de correção de desvios desses padrões nos casos em que estes estejam instalados, no sentido de prevenir e modificar o curso dessa doença generalizada, a Aterosclerose.*

*Um dos maiores erros cometidos ao longo dos últimos anos na divulgação das recomendações foi transmiti-las como um “fenómeno do tudo ou do nada” resultando daí um mal-entendido assumido pela população em geral de que os benefícios saudáveis ocorrem apenas quando a métrica de saúde predefinida é atingida (150 min de exercício de intensidade moderada por semana, ingestão diária de 5 porções de frutas e vegetais, IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, etc.). O que deveremos procurar fazer é conseguir que aconteça em cada indivíduo uma mudança de estilo de vida por pequena que seja e ao analisar os seus efeitos compará-los com os que aconteceriam se não houvesse mudança nenhuma. Deste modo vamos conseguir melhor adesão ao programa de adopção dum estilo de vida saudável, criando condições de o prosseguir no sentido de atingir num futuro relativamente próximo*

*as tais métricas inseridas no conjunto das recomendações propostas pelas diferentes Sociedades Científicas. Haverá melhores resultados porque passamos a privilegiar abordagens personalizadas tendo em conta a realidade de cada um, baseado na identificação de factores genéticos e ambientais associados ao seu estilo de vida. Temos de fazer um grande esforço para conseguirmos fazer uma boa mistura de medicina de precisão e medicina de estilo de vida saudável.*

## **Dietary Intakes and Cardiovascular Health of Healthy Adults in Short, Medium, and Long-Term Whole-Food Plant-Based Lifestyle Program**

**Jakše B, Jakše B, Pinter S, et al**

**Nutrients. 2019 Dec 24;12(1). pii: E55. doi: 10.3390/nu12010055**

**Abstract:** An effective lifestyle strategy to reduce cardiovascular diseases risk (CVD) factors is needed. We examined the effects of a whole-food plant-based (WFPB) lifestyle program on dietary intake and cardiovascular (CV) risk factors in 151 adults (mean 39.6 (SD 12.5) years). Adherence was categorised into short-, medium- and long-term (years: (0.5–<2), (2–<5) and (5–10)), for both genders separately. Dietary intakes were assessed, fasting blood lipids and blood pressure (BP) were measured, and % participants reaching guideline recommended targets for LDL-cholesterol, triglycerides and BP in the primary CVD prevention was assessed. There were no statistically significant differences in intakes of energy and most nutrients among participants (both genders), that were short-, medium- and long term in our program. Diet was mainly composed of unprocessed vegetables/fruits, whole grains, legumes, potatoes, and nuts/seeds. LDL-cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic BP were within targets for: 93%, 97%, 88% and 95% participants, respectively. In females (vs. males), total and HDL-cholesterol were higher (mean): 3.8 (SD 0.7) vs. 3.4 (SD 0.9),  $p = 0.002$  and 1.5 (SD 0.3) vs. 1.1 (SD 0.2) mmol/L,  $p < 0.001$ , systolic BP was lower (113 (SD 11) vs. 120 (SD 10) mmHg,  $p = 0.001$ ), while

there was no difference in diastolic BP (71 (SD 9) vs. 72 (SD 8) mmHg, p = 0.143). More females vs. males reached target triglycerides (99% vs. 91%, p = 0.021) and systolic BP (92% vs. 79%, p = 0.046), while similar females and males reached target LDL-cholesterol (94% vs. 91%, p = 0.500) and diastolic BP (93% vs. 100%, p = 0.107). Participation in our WFPB lifestyle program is associated with favourable dietary intakes, safety markers, and CV risk factor profiles.

*Comentário: trata-se de um estudo de prevenção primária que procurou relacionar a adopção de um estilo de vida constituído por um padrão alimentar preenchido por alimentos com base em plantas (cerca de 90% do VCT) associado a um nível adequado de actividade física (actividade diária espontânea e actividade física programada) e a percentagem de indivíduos de ambos os géneros que atingiram os valores alvo para a pressão arterial e ficha lipídica. Também foi procurado avaliar a influência deste padrão alimentar na ingestão e no estado de saúde cardiovascular, no curto (0,5 a < 2 anos), médio (2 a < 5 anos) e longo prazo (5 a 10 anos). Os seus autores concluíram que a participação neste programa de estilo de vida está associada a uma ingestão alimentar favorável e consequentes perfis de factores e marcadores de risco cardiovascular seguros, não havendo diferenças entre os grupos com tempos de adesão diferentes (curto, médio e longo curso).*

*Estes resultados estão de acordo com outros realizados anteriormente onde ficou demonstrado que as dietas vegetarianas se associam a melhor controlo da PA e do perfil lipídico e consequente redução da mortalidade. No entanto, temos de ter muito cuidado ao transportar este tipo de informação que foi disponibilizado por este estudo para o âmbito da análise com vista à construção de estratégias eficazes de prevenção e controlo das doenças cardiovasculares. Por um lado, não podemos ignorar que as dietas vegetarianas puras não são fáceis de ser praticadas pela maioria da população e, por outro lado, o conceito actual de padrão alimentar de tipo vegetariano inclui um conjunto de propostas variadas que tem como base comum o serem constituídas predominantemente por alimentos baseados em plantas, e baixa frequência de consumo de alimentos de origem animal, como é o*

*caso do regime lacto-vegetariano, o regime lacto-ovo-vegetariano, o regime pescovegetariano.*

*Recentemente foram desenvolvidos estudos tendo em vista a análise dos chamados regimes semi-vegetarianos que são definidos em termos de exclusão de carne vermelha ou de consumo pouco frequente de carne de aves e carne vermelha e que estão muito próximos de certos padrões alimentares omnívoros, como é o caso da chamada Dieta Mediterrânea que tantas provas tem dado de regime alimentar saudável. Vendo o problema com esta amplitude de regimes alimentares temos maior facilidade em sugerir um plano alimentar a cada pessoa com maior probabilidade de proporcionar uma boa adesão e consequentemente mudança para um estilo de vida mais saudável. Naturalmente que temos de incluir nessa análise inicial as possíveis repercussões negativas que podem ter certos regimes alimentares baseados em alimentos de origem vegetal como é o caso da sua influência na uricémia e nos níveis de hemoglobina que, quando presentes, nos obrigam a recorrer a suplementações.*

## **Association of Animal and Plant Protein Intake with All-Cause and Cause-Specific Mortality**

**Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.**

**JAMA Intern Med. 2019 Aug 26. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2806.**

**IMPORTANCE** Epidemiological evidence regarding the long-term effects of higher dietary protein intake on mortality outcomes in the general population is not clear.

**OBJECTIVE** To evaluate the associations between animal and plant protein intake and all-cause and cause-specific mortality.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** This prospective cohort study included 70 696 participants in the Japan Public Health Center–based Prospective Cohort who were aged 45 to 74 years and had no history of cancer, cerebrovascular disease, or ischemic heart disease at study baseline. Data were collected from January 1, 1995, through December 31, 1999, with follow-up completed December 31, 2016, during which 12 381 total deaths were documented. Dietary intake information was collected through a validated food frequency questionnaire and used to estimate protein intake in all participants. Participants were grouped into quintile categories based on their protein intake, expressed as a percentage of total energy. Data were analyzed from July 18, 2017, through April 10, 2019.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** Hazard ratios (HRs) and 95%CIs for all-cause and cause-specific mortality were estimated using Cox proportional hazards regression models with adjustment for potential confounding factors.

**RESULTS** Among the 70 696 participants, 32 201 (45.5%) were men (mean [SD] age, 55.6 [7.6] years) and 38 495 (54.5%) were women (mean [SD] age, 55.8 [7.7] years). Intake of animal protein showed no clear association with total or cause-specific mortality. In contrast, intake of plant protein was associated with lower total mortality, with multivariable-adjusted HRs of 0.89 (95%CI, 0.83-0.95) for quintile 2; 0.88 (95%CI, 0.82-0.95) for quintile 3; 0.84 (95%CI, 0.77-0.92) for quintile 4; and 0.87 (95%CI, 0.78-0.96) for quintile 5, with quintile 1 as the reference category ( $P = .01$  for trend). For cause-specific mortality, this association with plant protein intake was evident for cardiovascular disease (CVD)–related mortality (HRs, 0.84 [95%CI, 0.73-0.96] to 0.70 [95%CI, 0.59-0.83];  $P = .002$  for trend). Isocaloric substitution of 3%energy from plant protein for red meat protein was associated with lower total (HR, 0.66; 95%CI, 0.55-0.80), cancer-related (HR, 0.61; 95%CI, 0.45-0.82), and CVD-related (HR, 0.58; 95%CI, 0.39-0.86) mortality; substitution for processed meat protein was associated with lower total (HR, 0.54; 95%CI, 0.38-0.75) and cancer-related (HR, 0.50; 95%CI, 0.30-0.85) mortality.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this large prospective study, higher plant protein intake was associated with lower total and CVD-related mortality. Although animal protein intake was not associated with mortality outcomes, replacement of red

meat protein or processed meat protein with plant protein was associated with lower total, cancer-related, and CVD-related mortality.

*Comentário: trata-se dum estudo prospectivo que mostra que uma ingestão mais elevada de proteína de origem vegetal está associada a uma mortalidade global e cardiovascular mais baixas. Apesar de constituir mais um dado no sentido da clarificação sobre os efeitos favoráveis da proteína vegetal sobre a saúde populacional, temos de resistir a uma visão binária relativamente ao valor nutricional das proteínas alimentares, animais versus vegetais, pois a diferença entre estes dois tipos de proteínas vai muito para além da sua origem, por diversas razões. Os aminoácidos, seus constituintes, têm funções diferentes e para alguns deles existe uma certa especificidade, como é o caso dos aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina, que contribuem melhor para a síntese das proteínas musculares quando comparados com os restantes aminoácidos. Ora acontece que estes aminoácidos estão mais concentrados nas proteínas de origem animal que nas de origem vegetal. Também há diferenças entre as proteínas no que diz respeito à velocidade de digestão e absorção, levando-nos a distinguir proteínas "rápidas", como é exemplo a proteína do soro do leite e proteínas "lentas", cujo exemplo é a caseína do leite, pelo que as primeiras após a sua ingestão ficam disponíveis para a sua utilização pelo organismo, dum modo mais precoce, o que constitui uma vantagem. Outra diferença entre os dois tipos de proteínas é a presença ou ausência de factores anti-nutricionais, compostos que podem afectar a digestibilidade das proteínas e que têm maior presença nos alimentos fornecedores de proteínas vegetais e incluem os glicosinolatos, inibidores da tripsina, hemaglutininas, taninos, fitatos e gossipol. O grau de digestibilidade de proteínas ingeridas é um marcador de qualidade dos alimentos que os contêm. Naturalmente que é necessário ter presente que as técnicas culinárias aplicadas podem influenciar esse grau de digestibilidade.*

*Pelas razões explanadas e tendo em conta que do plano alimentar praticado devemos fazer uma avaliação global na medida em que deve preencher todas as necessidades nutricionais de cada indivíduo, não vemos razões nem vantagem em excluir completamente qualquer fonte de proteínas animais, devemos antes decidir sobre a quantidade relativa de cada uma delas de modo a suprir as necessidades e,*

*ao mesmo tempo, não influenciar negativamente os factores de risco para as doenças crónicas que queremos controlar, como é o caso das doenças cardiovasculares.*

### **Increased consumption of virgin olive oil, nuts, legumes, whole grains, and fish promotes HDL functions in humans**

Hernández A, Sanllorente A, Castañer O, et al

**Mol Nutr Food Res. 2019 Mar;63(6):e1800847. doi: 10.1002/mnfr.201800847**

**Scope.** To evaluate whether increases in the consumption of cardioprotective food groups (virgin olive oil, nuts, fruits/vegetables, legumes, whole grains, fish, and wine) were associated with improvements in HDL functions in high cardiovascular risk subjects.

**Methods and Results.** We assessed the association between 1 year changes in food group consumption and HDL functionality traits in 296 high cardiovascular risk subjects. Increases in virgin olive oil (10 g/d) and whole grain consumption (25 g/d) were associated with increments in cholesterol efflux capacity (+0.7% –P=0.026– and +0.6% –P=0.017–, respectively). Increases in nut (30 g/d) and legume intake (25 g/d) were linked to increments in paraoxonase-1 activity (+12.2% –P=0.049– and +11.7% –P=0.043–, respectively).

Legume intake increases were also related to decreases in cholesteryl ester transfer protein activity (-4.8%, P=0.028). Fish consumption increments (25 g/d) were associated with increases in paraoxonase-1 activity (+3.9%, P=0.030) and declines in cholesteryl ester transfer protein activity (-1.6%, P=0.021), HDL cholesterol concentrations (-1.1%, P=0.039), and functions related to HDL levels (cholesterol efflux capacity, -1.1%, P=0.010).

**Conclusion.** Increases in the consumption of virgin olive oil, nuts, legumes, whole grains, and fish (achievable through a regular diet) were associated with improvements in HDL functions in high cardiovascular risk subjects

*Comentário: a relação entre a alimentação, HDL e risco cardiovascular é um assunto que tem despertado muito interesse na comunidade científica ao longo das últimas décadas, mas a complexidade desta inter-relação não tem permitido grandes avanços. Os níveis plasmáticos de C-HDL estão inversamente associadas à doença cardiovascular, mas as intervenções farmacológicas no passado, com a niacina e os inibidores da CEPT, com o objectivo de aumentar os níveis plasmáticos do C-HDL, vieram mostrar, nos estudos randomizados então realizados, que os aumentos conseguidos não se fizeram acompanhar de redução dos eventos cardiovasculares. Também na área da alimentação há disponibilidade de dados que são indutores de aparente controvérsia. Uma alimentação rica em gordura saturada está fortemente associada a um aumento de doença cardiovascular, mas também faz aumentar o C-HDL, enquanto que a alimentação com baixa ingestão de gordura faz baixar o C-HDL. Estes factos puseram em causa a velha "hipótese HDL" que os dados de estudos dos últimos anos fizeram substituir pela "hipótese função HDL". Deste modo não basta fazer aumentar o nível do C-HDL, é necessário que este aumento se faça acompanhar de melhoria das funções do HDL pelo que para avaliar esta área de risco, na prática clínica, não é suficiente a medição dos níveis plasmáticos de C-HDL pelo que há que associar determinação de parâmetros avaliadores da função HDL.*

*É neste contexto que podemos sublinhar a importância deste estudo onde os seus autores propuseram avaliar se o aumento do consumo de certos alimentos considerados cardio-protectores estão associados a melhoria de funções do HDL, avaliadas através dos seguintes parâmetros: actividade da paraoxonase-1, capacidade de efluxo de colesterol e actividade do CEPT. Nas conclusões os autores afirmam que a ingestão de azeite virgem, nozes, leguminosas, cereais integrais e peixe, integrados no plano alimentar regular, determinam uma melhoria de funções do HDL.*

*Deste estudo podemos retirar vários ensinamentos, entre os quais podemos destacar:*

*Há capacidade instalada para avaliar diferentes funções do HDL que nos vai permitir fazer uma avaliação efectiva do risco ligado a esta lipoproteína.*

*Foi possível testar a funcionalidade de alimentos chave que compõem a Dieta Mediterrânea.*

*A identificação da funcionalidade destes alimentos permite-nos ter maior capacidade de interpretação da problemática que relaciona a alimentação praticada com o risco cardiovascular.*

*Este estudo constitui mais um testemunho, a juntar a muitos outros e que fazem da Dieta Mediterrânea um plano alimentar saudável.*

## **Energy intake at different times of the day: Its association with elevated total and LDL cholesterol levels**

**Chen H.J., Chuang S.Y., Chang H.Y. , Pan W.H.**

**Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Apr;29(4):390-397.**

**Background and aims:** This study examined the association between macronutrient intake at different times of the day and blood lipid levels.

**Methods and results:** The study was based on the Nutrition and Health Survey in Taiwan, a cross-sectional study of non-institutionalized and non-pregnant healthy adults (19-years-old). A one day (24h) dietary recall assessed participants' food intake. Fasting plasma triglycerides, total cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were determined. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was

estimated based on the Friedewald formula. According to the data of eligible subjects ( $n = 1283$ ), the time of energy intake was categorized into three meal times 0500e0929 (morning), 1130e1329 (noon), and 1730e2029 (evening), along with three snack times 0930e1129 (mid-morning), 1330e1729 (afternoon), and 2030e0459 (night). Energy and macronutrient intake were calculated for the 6 time periods, based on 24 h recall data. An adjusted regression model showed that by transferring 100 kcal intake at night to the morning or noon, LDL cholesterol would be lower by 1.46 (95% CI: 2.42e0.50) and 1.27 mg/dL (95% CI: 2.24e0.30), respectively. Transferring 100 kcal of fat intake at night to earlier periods was associated with a lower LDL cholesterol level, especially transferring to noontime (significantly lower by 5.21 mg/ dL, 95% CI: [7.42e2.99]) and evening (significantly lower by 3.19 mg/dL, 95% CI: [6.29e0.08]).

Conclusions: Total cholesterol and LDL cholesterol had the same pattern of association with the timing of energy intake. The study showed that elevated total and LDL cholesterol were positively associated with night-time energy and fat intake.

*Comentário: trata-se dum estudo transversal que avaliou a associação entre a ingestão de macronutrientes a diferentes horas do dia e os níveis de lipídeos plasmáticos e, utilizando uma metodologia adequada aos objectivos, os autores concluíram que o colesterol total e o colesterol LDL tinham o mesmo padrão de associação com a hora da energia ingerida, havendo uma associação positiva entre os níveis altos de colesterol total e colesterol LDL e a ingestão nocturna de energia e gordura.*

*Este estudo para além da informação que nos dá sobre a influência da hora de ingestão dos alimentos nos níveis dos lipídeos plasmáticos que nos obriga a ter em conta esta realidade sempre que nos debruçamos sobre o modo como deve ser conduzida a elaboração das regras para a prática dum estilo de vida saudável, vem alertar-nos para o facto da fisiologia do metabolismo sofrer oscilações ao longo das 24 horas e que estas resultam da existência, no organismo humano, duma rede*

*reguladora que lhe permite sintonizar a sua fisiologia com os eventos do dia a dia ligados aos ciclos dia/noite, jejum/refeição, repouso/actividade.*

*Já em 1997, E. Van Canter e col. demonstraram que a ingestão da mesma refeição, ao pequeno-almoço, almoço ou jantar, determina resposta glicémica pós-prandial diferente, sendo mais baixa após o pequeno-almoço e mais alta após o jantar. De então para cá a investigação, nesta área, tem evoluído de tal modo que hoje, com os dados que estão disponíveis, é permitido afirmar sem hesitações que “tão importante como o que comemos e a sua quantidade é a hora a que fazemos a sua ingestão”. Comer fora de horas, dum modo sistemático, cria um desalinhamento entre essa rede reguladora, expressa nos ritmos circadianos, e os eventos ligados ao meio ambiente, neste caso o horário das refeições. Desse desalinhamento resulta um risco acrescido para as doenças crónicas. É disto que estamos a falar quando constatamos, através dos estudos, que o trabalho por turnos se associa a um risco aumentado para as DCV, ao proporcionar mais diabetes tipo 2, mais HTA, mais dislipidémia, e também para o cancro.*

*Os mecanismos associados ao desempenho dessa rede reguladora, através do envolvimento de muitos genes, constituem a resposta fisiológica à ingestão dos alimentos que consumimos, a sua quantidade e a hora a que essa ingestão acontece. Da interpretação e aplicação destes conhecimentos emergiu uma nova ciência, a Crono-nutrição, que nos vai permitir, no futuro próximo, encontrar melhores soluções para a prevenção das doenças crónicas, nomeadamente as doenças cardiovasculares e o cancro. Não é menos certo que a procura dessas melhores soluções vai rodear-se de maiores dificuldades pois terá de haver o envolvimento de outras estruturas governamentais e não-governamentais para além daquelas ligadas à saúde. As inovações tecnológicas e consequente evolução das regras do mundo do trabalho vieram impor regimes de trabalho que criam sérios obstáculos ao cumprimento das recomendações avançadas com vista à prática de um estilo de vida saudável, no contexto da Crono-nutrição.*

## **Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk**

**Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán, Garaulet M**

**Nutrients. 2019 Nov 1;11(11). pii: E2624. doi: 10.3390/nu11112624.**

(1) Eating is fundamental to survival. Animals choose when to eat depending on food availability. The timing of eating can synchronize different organs and tissues that are related to food digestion, absorption, or metabolism, such as the stomach, gut, liver, pancreas, or adipose tissue. Studies performed in experimental animal models suggest that food intake is a major external synchronizer of peripheral clocks. Therefore, the timing of eating may be decisive in fat accumulation and mobilization and affect the effectiveness of weight loss treatments.

(2) Results: We will review multiple studies about the timing of the three main meals of the day, breakfast, lunch and dinner, and its potential impact on metabolism, glucose tolerance, and obesity-related factors. We will also delve into several mechanisms that may be implicated in the obesogenic effect of eating late.

Conclusion: Unusual eating time can produce a disruption in the circadian system that might lead to unhealthy consequences.

*Comentário: os autores apresentam uma revisão de múltiplos estudos acerca da hora das três principais refeições, pequeno-almoço, almoço e jantar, e o seu impacto no metabolismo, tolerância à glicose e outros factores relacionados com a obesidade e concluíram que fazer as refeições num horário fora do comum produz uma disruptão no sistema circadiano que poderá ter consequências negativas importantes para a saúde. À luz dos conhecimentos divulgados neste trabalho que enaltecem o papel fulcral do sistema circadiano na fisiologia do metabolismo resultante dos ritmos biológicos dos nossos órgãos, verificamos quão redutor é*

*continuar a divulgar a mensagem de que o controlo ponderal se faz “comendo menos e mexendo-se mais”.*

*É necessário dar valor à Crononutrição envolvendo os conceitos a ela associados na estratégia de abordagem à prevenção e tratamento da Obesidade. Nestas circunstâncias para combatermos a Obesidade e, através dela, os diferentes factores de risco cardiovascular a ela associados, seremos obrigados a privilegiar uma abordagem personalizada, seguindo a tendência actual da prática clínica.*

## **Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis.**

**Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y et al**

**JAMA Cardiol. 2019;4(8):765-775. doi:10.1001/jamacardio.2019.1870**

**IMPORTANCE** Observational studies have reported an association between low serum vitamin D levels and elevated risk of cardiovascular disease (CVD) events, but such studies cannot prove causation because of possible unmeasured confounding.

**OBJECTIVE** We conducted a meta-analysis of randomized clinical trials that tested the association of vitamin D supplementation with reduced CVD events and all-cause mortality.

**DATA SOURCES** Literature search through PubMed, the Cochrane Library, and Embase was completed by 2 reviewers from each database’s inception to December 15, 2018.

**STUDY SELECTION** Inclusion criteria were randomized clinical trials that reported the effect of long-term ( $\geq 1$  year) vitamin D supplementation on CVD events and all-

cause mortality. Studies that did not include cardiovascular outcomes were excluded.

**DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS** Data were abstracted independently by 2 authors. Random-effects models were used to report the risk ratios (RRs) and 95% CIs.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** Major adverse cardiovascular events was the primary outcome, and rates of myocardial infarction, stroke or cerebrovascular accident, CVD mortality, and all-cause mortality were the secondary end points.

**RESULTS** Twenty-one randomized clinical trials were included (including 83 291 patients, of whom 41 669 received vitamin D and 41 622 received placebos). The mean (SD) age of trial participants was 65.8 (8.4) years; 61 943 (74.4%) were female. Only 4 trials had prespecified CVD as a primary end point. Vitamin D supplementation compared with placebo was not associated with reduced major adverse cardiovascular events (RR, 1.00 [95%CI, 0.95-1.06];  $P = .85$ ) nor the secondary end points of myocardial infarction (RR, 1.00 [95%CI, 0.93-1.08];  $P = .92$ ), stroke (RR, 1.06 [95%CI, 0.98-1.15];  $P = .16$ ), CVD mortality (RR, 0.98 [95%CI, 0.90-1.07];  $P = .68$ ), or all-cause mortality (RR, 0.97 [95%CI, 0.93-1.02];  $P = .23$ ). Results were generally consistent by sex, baseline 25-hydroxyvitamin D level, vitamin D dosage, formulation (daily vs bolus dosing), and presence or absence of concurrent calcium administration.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this updated meta-analysis, vitamin D supplementation was not associated with reduced major adverse cardiovascular events, individual CVD end points (myocardial infarction, stroke, CVD mortality), or all-cause mortality. The findings suggest that vitamin D supplementation does not confer cardiovascular protection and is not indicated for this purpose.

## **Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes**

**Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P for the D2d Research Group**

**N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):520-530**

**BACKGROUND** Observational studies support an association between a low blood 25-hydroxyvitamin D level and the risk of type 2 diabetes. However, whether vitamin D supplementation lowers the risk of diabetes is unknown.

**METHODS** We randomly assigned adults who met at least two of three glycemic criteria for prediabetes (fasting plasma glucose level, 100 to 125 mg per deciliter; plasma glucose level 2 hours after a 75-g oral glucose load, 140 to 199 mg per deciliter; and glycated hemoglobin level, 5.7 to 6.4%) and no diagnostic criteria for diabetes to receive 4000 IU per day of vitamin D3 or placebo, regardless of the baseline serum 25-hydroxyvitamin D level. The primary outcome in this time-to-event analysis was new-onset diabetes, and the trial design was event-driven, with a target number of diabetes events of 508.

**RESULTS** A total of 2423 participants underwent randomization (1211 to the vitamin D group and 1212 to the placebo group). By month 24, the mean serum 25-hydroxyvitamin D level in the vitamin D group was 54.3 ng per milliliter (from 27.7 ng per milliliter at baseline), as compared with 28.8 ng per milliliter in the placebo group (from 28.2 ng per millilitre at baseline). After a median follow-up of 2.5 years, the primary outcome of diabetes occurred in 293 participants in the vitamin D group and 323 in the placebo group (9.39 and 10.66 events per 100 person-years, respectively). The hazard ratio for vitamin D as compared with placebo was 0.88 (0.95% confidence interval, 0.75 to 1.04;  $P = 0.12$ ). The incidence of adverse events did not differ significantly between the two groups.

**CONCLUSIONS** Among persons at high risk for type 2 diabetes not selected for vitamin D insufficiency, vitamin D3 supplementation at a dose of 4000 IU per day did not result in a significantly lower risk of diabetes than placebo.

*Comentário: estes dois estudos sobre o efeito da suplementação de vitamina D na prevenção da Diabetes e das Doenças Cardiovasculares inscrevem-se na tentativa que tem vindo a ser desenvolvida no sentido de esclarecer a causalidade da realidade identificada pelos estudos epidemiológicos realizados num passado recente e que destacam a correlação negativa entre os níveis de vitamina D e a incidência de muitas doenças não esqueléticas, incluindo doenças inflamatórias, cancro e distúrbios metabólicos e neurológicos. A maioria dos ensaios clínicos randomizados (RCTs) com suplementação oral de vitamina D, na qual estes dois estudos se incluem, fornecem resultados mistos, são inconclusivos ou negam essa associação. Esta divergência tem de ser ultrapassada pois é importante esclarecer se a vitamina D, perante esta problemática das doenças crónicas, é um factor de risco ou um marcador de risco.*

*Alguns autores, entre os quais Tanguy Chabrol e Didier Wion, sugerem que, na análise desta problemática, se associe ao sistema hormonal da vitamina D, o sistema autacóide que é responsável pela produção, actuação e inactivação da vitamina 1, 25 D a nível de cada um dos tecidos que tem receptores para esta vitamina. Se assim for, obter a adequação da vitamina D a nível plasmático continua a ser necessário, mas não é suficiente, pois é preciso garantir a sua reposição nos diferentes tecidos. Ao admitirmos a coexistência destes dois sistemas que envolvem a vitamina D, endócrino e autacóide, haverá que pensar na possibilidade de desenvolver outros desenhos de estudos que incluam outros parâmetros, para além dos níveis plasmáticos de vitamina 25-D, de modo a poder avaliar a realidade dos tecidos alvo do estudo.*

*Há necessidade de avançar neste domínio, porque é importante controlar o fascínio generalizado que há pelo uso da vitamina D na prevenção de várias doenças crónicas, como a Diabetes Mellitus e as Doenças Cardiovasculares e que tem sido responsável pelo aumento extraordinário, na última década, de pedidos de doseamento plasmático de vitamina D e da sua suplementação oral.*

# **RV 2019 Dislipidemias**

**João Porto**

**José Pereira de Moura**

**Consulta de ATS do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da UC**

*Introdução: Serve este espaço para partilhar alguns dos artigos publicados em 2019 e que para nós vieram trazer mais conhecimento à doença cardiovascular, particularmente na sua vertente preventiva e no que aos lípidos diz respeito. Pela primeira vez estamos a fazê-lo sem a presença física do Pedro e nunca é demais dizer o quanto isso nos dói...*

*Esta nossa revisão inclui artigos sobre terapêuticas, algumas delas inovadoras como o ácido bempedóico em que se demonstrou a sua eficácia e segurança na redução do CLDL, o volanesorsen que vem colmatar uma ausência na terapêutica das grandes hipertrigliceridemias, particularmente nas quilomicronemias, esperando que possa reduzir o risco de pancreatite aguda a elas associado. Ficámos igualmente a saber que numa sub-análise do ODYSSEY o alirocumab foi significativamente mais eficaz na redução de eventos nos indivíduos com elevado risco de score poligénico e que as estatinas apresentam efeitos variáveis nos níveis da Lp(a). Ainda em relação às estatinas verifica-se que as queixas musculares mais frequentes se localizam aos músculos que são mais exercitados. Outros artigos focaram-se em aspectos da fisiopatologia da dislipidemia, desde o papel inibidor da LPL demonstrado pelas angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), podendo estas proteínas ser alvo de terapêuticas específicas, até à mudança da visão quantitativa do CHDL para a valorização das capacidades funcionais das lipoproteínas HDL. Continuando nos mecanismos fisiopatológicos das dislipidemias é realçado o papel da inflamação e dos fármacos anti-inflamatórios no metabolismo lipídico. A relação entre a redução*

*dos níveis séricos dos triglicerídeos e a incidência da doença cardiovascular é analisada numa revisão sistemática de estudos randomizados e controlados e por último avalia-se o papel da epigenética na doença cardiometabólica. Desejamos boas e críticas leituras.*

## **Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol**

**Ray KK, Bays HE, Catapano AL, for the CLEAR Harmony Trial**

**N Engl J Med 2019; 380:1022-1032**

**BACKGROUND** Short-term studies have shown that bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase, reduces levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. Data are limited regarding the safety and efficacy of bempedoic acid treatment in long-term studies involving patients with hypercholesterolemia who are receiving guideline-recommended statin therapy.

**METHODS** We conducted a randomized, controlled trial involving patients with atherosclerotic cardiovascular disease, heterozygous familial hypercholesterolemia, or both. Patients had to have an LDL cholesterol level of at least 70 mg per deciliter while they were receiving maximally tolerated statin therapy with or without additional lipid-lowering therapy. (Maximally tolerated statin therapy was defined as the highest intensity statin regimen that a patient was able to maintain, as determined by the investigator.) Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive bempedoic acid or placebo. The primary end point was safety, and the principal secondary end point (principal efficacy end point) was the percentage change in the LDL cholesterol level at week 12 of 52 weeks.

**RESULTS** The trial involved 2230 patients, of whom 1488 were assigned to receive bempedoic acid and 742 to receive placebo. The mean ( $\pm$ SD) LDL cholesterol level

at baseline was  $103.2 \pm 29.4$  mg per deciliter. The incidence of adverse events (1167 of 1487 patients [78.5%] in the bempedoic acid group and 584 of 742 [78.7%] in the placebo group) and serious adverse events (216 patients [14.5%] and 104 [14.0%], respectively) did not differ substantially between the two groups during the intervention period, but the incidence of adverse events leading to discontinuation of the regimen was higher in the bempedoic acid group than in the placebo group (162 patients [10.9%] vs. 53 [7.1%]), as was the incidence of gout (18 patients [1.2%] vs. 2 [0.3%]). At week 12, bempedoic acid reduced the mean LDL cholesterol level by 19.2 mg per deciliter, representing a change of  $-16.5\%$  from baseline (difference vs. placebo in change from baseline,  $-18.1$  percentage points; 95% confidence interval,  $-20.0$  to  $-16.1$ ;  $P < 0.001$ ). Safety and efficacy findings were consistent, regardless of the intensity of background statin therapy.

**CONCLUSIONS** In this 52-week trial, bempedoic acid added to maximally tolerated statin therapy did not lead to a higher incidence of overall adverse events than placebo and led to significantly lower LDL cholesterol levels.

*Comentário: O ácido bempedóico ao inibir a ATP citrato liase, inibe a síntese do colesterol numa fase mais precoce do que as estatinas. Este hipolipemiantre mostrou-se um fármaco seguro associando-se apenas a uma maior incidência de gota, por redução da eliminação renal do ácido úrico, sendo a mialgia igualmente frequente no grupo do fármaco e do placebo. Esta baixa incidência de efeitos secundários é, pelo menos parcialmente, explicada pela hepatoselectividade do fármaco. Verificou-se um aumento da incidência de neoplasias malignas no grupo do ácido bempedóico, algumas delas diagnosticadas precocemente no decorrer do estudo, não havendo para os autores uma relação causa-efeito. Relativamente à eficácia, quando associado às estatinas o ácido bempedóico reduziu significativamente os níveis do CLDL, do Col ß-HDL, do CT, da apoB e da hsPCR mantendo-se estes efeitos da semana 12 à 52. Aguardam-se os resultados do CLEAR Outcomes em que o ácido bempedóico é administrado em indivíduos com doença ou um alto risco de doença cardiovascular e intolerantes às estatinas.*

## **Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome**

**Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD , for the APPROACH Clinical Trial**

**N Engl J Med 2019; 381:531-542**

**BACKGROUND** Familial chylomicronemia syndrome is a rare genetic disorder that is caused by loss of lipoprotein lipase activity and characterized by chylomicronemia and recurrent episodes of pancreatitis. There are no effective therapies. In an open-label study of three patients with this syndrome, antisense-mediated inhibition of hepatic APOC3 mRNA with volanesorsen led to decreased plasma apolipoprotein C-III and triglyceride levels.

**METHODS** We conducted a phase 3, double-blind, randomized 52-week trial to evaluate the safety and effectiveness of volanesorsen in 66 patients with familial chylomicronemia syndrome. Patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive volanesorsen or placebo. The primary end point was the percentage change in fasting triglyceride levels from baseline to 3 months.

**RESULTS** Patients receiving volanesorsen had a decrease in mean plasma apolipoprotein C-III levels from baseline of 25.7 mg per deciliter, corresponding to an 84% decrease at 3 months, whereas patients receiving placebo had an increase in mean plasma apolipoprotein C-III levels from baseline of 1.9 mg per deciliter, corresponding to a 6.1% increase ( $P<0.001$ ). Patients receiving volanesorsen had a 77% decrease in mean triglyceride levels, corresponding to a mean decrease of 1712 mg per deciliter (19.3 mmol per liter) (95% confidence interval [CI], 1330 to 2094 mg per deciliter [15.0 to 23.6 mmol per liter]), whereas patients receiving placebo had an 18% increase in mean triglyceride levels, corresponding to an increase of 92.0 mg per deciliter (1.0 mmol per liter) (95% CI, -301.0 to 486 mg per deciliter [-3.4 to 5.5 mmol per liter]) ( $P<0.001$ ). At 3 months, 77% of the patients in the volanesorsen group, as compared with 10% of patients in the placebo group, had triglyceride levels of less than 750 mg per deciliter (8.5 mmol per liter). A total of 20 of 33 patients who received volanesorsen had injection-site reactions,

whereas none of the patients who received placebo had such reactions. No patients in the placebo group had platelet counts below 100,000 per microliter, whereas 15 of 33 patients in the volanesorsen group had such levels, including 2 who had levels below 25,000 per microliter. No patient had platelet counts below 50,000 per microliter after enhanced platelet-monitoring began.

**CONCLUSIONS** Volanesorsen lowered triglyceride levels to less than 750 mg per deciliter in 77% of patients with familial chylomicronemia syndrome. Thrombocytopenia and injection-site reactions were common adverse events.

*Comentário: A quilomicronemia familiar é uma doença genética devida à ausência ou redução severa da atividade da lipoproteína lipase (LPL), caracterizando-se por elevados níveis de triglicerídeos plasmáticos, que podem atingir valores de milhares de miligramas por dl. Estes valores plasmáticos conferem um elevado risco de pancreatite aguda, constituindo esta entidade a principal complicação desta dislipidemia. Mutações associadas ao aumento de atividade da Apo CIII, inativadora da LPL, são das principais alterações genéticas associadas à quilomicronemia familiar e neste estudo, o volanesorsen, uma terapêutica anti-sense anti Apo CIII, ao reduzir significativamente esta apoproteína, conseguiu reduções dos triglicerídeos superiores a 70%, trazendo-os para valores inferiores aos habitualmente associados à pancreatite aguda. Verificou-se uma redução igualmente significativa de 45% no Col não HDL. O principal efeito secundário foi a ocorrência de trombocitopenia, controlável com o ajuste da dose e do intervalo da administração do fármaco.*

## **Patients with High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit from Alirocumab Treatment in the ODYSSEY Outcomes Trial**

**Damask A, Steg PG, Schwartz GG, on behalf of the Regeneron Genetics Center and the ODYSSEY OUTCOMES Investigators**

**Circulation. 2019 Nov 11. doi: 10.1161**

**BACKGROUND** Alirocumab, an antibody that blocks proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), was associated with reduced major adverse cardiovascular events (MACE) and death in the ODYSSEY OUTCOMES trial. In this study, higher baseline LDL cholesterol (LDL-C) levels predicted greater benefit from alirocumab treatment. Recent studies indicate high polygenic risk scores (PRS) for coronary artery disease (CAD) identify individuals at higher risk who derive increased benefit from statins. Herein we perform post hoc analyses to determine whether high PRS for CAD identifies higher-risk individuals, independently from baseline LDL-C and other known risk factors, who might derive greater benefit from alirocumab treatment.

**METHODS** ODYSSEY OUTCOMES was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing alirocumab or placebo in 18,924 patients with acute coronary syndrome and elevated atherogenic lipoproteins despite optimized statin treatment. The primary endpoint (MACE) comprised death from CAD, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization. A genome-wide PRS for CAD comprising 6,579,025 genetic variants was evaluated in 11,953 patients with available DNA samples. Analysis of MACE risk was performed in placebo treated patients while treatment benefit analysis was performed in all patients.

**RESULTS** The incidence of MACE in the placebo group was related to PRS for CAD: 17.0% for high PRS patients (>90th percentile) and 11.4% for lower PRS patients ( $\leq$ 90th percentile) ( $p<0.001$ ); this PRS relationship was not explained by baseline LDL-C or other established risk factors. Both the absolute and relative reduction of

MACE by alirocumab compared to placebo was greater in high versus low PRS patients. There was an absolute reduction by alirocumab in high versus low PRS groups of 6.0% and 1.5%, respectively, and relative risk reduction by alirocumab of 37% in the high PRS group (hazard ratio [HR] 0.63; 95% confidence interval [CI] 0.46-0.86;  $p = 0.004$ ) versus 13% reduction in the low PRS group (HR 0.87; 95% CI 0.78-0.98;  $p=0.022$ ; interaction  $p = 0.04$ ).

**CONCLUSIONS** A high PRS for CAD is associated with elevated risk for recurrent MACE after ACS, and larger absolute and relative risk reduction with alirocumab treatment, providing an independent tool for risk stratification and precision medicine.

*Comentário: Numa altura em que é cada vez maior a utilização dos inibidores da PCSK9, a decisão de os prescrever tem ainda alguns condicionantes, tendo em conta o preço, a forma de administração e a disponibilidade, sendo sempre útil a existência de orientações para a prescrição. Não estava claro se os riscos de score poligénico (PRS) para doença coronária se associam à resposta à inibição da PCSK9 em prevenção secundária. Nesta amostra do estudo ODISSEY-OUTCOMES foram aplicados os PRS para estimar a resposta ao tratamento com alirocumab e recorrência de eventos, consoante o nível de risco. Enquanto que no grupo placebo a incidência de eventos major (MACE) foi de 17% para os com PRS elevado e 11.4% para os que tinham PRS mais reduzido, verificou-se no grupo do alirocumab uma redução do risco relativo de MACE de 37% nos doentes com PRS elevado e de 13% nos doentes com PRS baixo. Demonstrou-se assim o potencial dos scores de risco poligénico para redefinir o prognóstico e orientar a decisão terapêutica ao utilizar inibidores da PCSK9 em prevenção secundária.*

## **Statin-induced muscular side effects at rest and exercise – An anatomical mapping**

**Berent T, Berent R, Steiner S, Sinzinger H**

**Atherosclerosis Supplements, 2019; 40: 73-78**

**BACKGROUND AND AIMS** Muscle-related symptoms with or without creatine kinase (CK) elevation are common adverse effects associated with statin use. Symptoms are ranging from benign myalgia to myositis and in rare cases to rhabdomyolysis. The aim was to characterize and describe muscular side effects and create an anatomical frequency mapping.

**METHODS** The prospective observational study was performed at a large lipidology outpatient unit in Vienna. 1111 consecutively admitted patients with muscular side effects on statin monotherapy were included during a 4-year period. Anatomical mapping of the affected muscles, signs and symptoms, the onset of symptoms after starting statin therapy and disappearance after cessation of treatment was assessed.

**RESULTS** In 96.5% of the patients with muscle symptoms, there was no elevation of CK. The anatomical mapping revealed exercised muscles as being mainly affected in 84%. In the upper extremity, symptoms were mainly described at the dominating side. Mostly affected muscles were the pectoral (61.4%), followed by the quadriceps femoris (59.8%), the biceps brachii (54.3%) and the deltoid (22.5%) muscles. The majority of symptoms (76.9%, n = 854) appeared within 29 days. Symptoms disappeared after discontinuation of statin therapy at a mean of 5.4 days.

**CONCLUSIONS** Physical activity seems to be a key trigger for onset of statin-induced muscular side effects. The appearance of symptoms can be symmetrical, asymmetrical, generalized or in isolated muscle groups only. Different statins usually produce similar symptoms, but often some patients tolerate one statin better than another.

*Comentários: As estatinas ocupam hoje em dia um papel fulcral no tratamento das dislipidemias e continuam a ter um impacto irrepreensível no risco cardiovascular. Apesar de terem um bom perfil de segurança na esmagadora maioria dos doentes, os sintomas musculares são uma limitação para alguns, o que pode comprometer o sucesso terapêutico, e nem sempre identificamos a priori quais são os doentes em maior risco. Este estudo prospectivo analisou a incidência de efeitos adversos musculares das estatinas num período de 4 anos e revelou que estes efeitos se relacionam directamente com os músculos que são mais exercitados, surgem essencialmente no primeiro mês de tratamento, desaparecendo com a descontinuação da estatina, e não estão associados à elevação da CK. Parece assim que a principal causa para o desencadeamento de efeitos adversos musculares associado ao uso das estatinas é a actividade física, e que poderá haver melhoria ou melhor tolerabilidade com a mudança de estatina.*

## **New insights into angiopoietin-like proteins in lipid metabolism and cardiovascular disease risk**

**Kersten, Sander**

**Current Opinion in Lipidology 2019;30; 3: 205–211**

**Purpose of review** The angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), consisting of ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8, have gained significant interest for their role as inhibitors of lipoprotein lipase (LPL) and for their potential as therapeutic targets for correcting dyslipidemia. This review provides an overview of the most relevant new insights on the connection between ANGPTLs, plasma lipids, and coronary artery disease.

**Recent findings** Carriers of loss-of-function variants in ANGPTL3 have a reduced risk of coronary artery disease and reduced plasma levels of triglycerides and LDL-C,

while carriers of loss-of-function variants in ANGPTL4 have a reduced risk of coronary artery disease and reduced plasma levels of triglycerides and increased HDL-C. There is evidence that carrier status of ANGPTL4 loss-of-function variants may also influence risk of type 2 diabetes. ANGPTL3 is produced in liver and is released as a complex with ANGPTL8 to suppress LPL activity in fat and muscle tissue. ANGPTL4 is produced by numerous tissues and likely mainly functions as a locally released LPL inhibitor. Both proteins inactivate LPL by catalyzing the unfolding of the hydrolase domain in LPL and by promoting the cleavage of LPL. Antisense oligonucleotide and monoclonal antibody-based inactivation of ANGPTL3 reduce plasma triglyceride and LDL-C levels in human volunteers and suppress atherosclerosis in mouse models.

Summary ANGPTL3/ANGPTL8 and ANGPTL4 together assure the appropriate distribution of plasma triglycerides across tissues during different physiological conditions. Large-scale genetic studies provide strong rationale for continued research efforts to pharmacologically inactivate ANGPTL3 and possibly ANGPTL4 to reduce plasma lipids and coronary artery disease risk.

*Comentário: O grupo de proteínas conhecidas como angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), composto pelas ANGPTL3, ANGPTL4 e ANGPTL8 está envolvido na regulação pós-translacional da lipoproteína lipase (LPL). Estudos no animal e estudos genéticos humanos demonstraram um papel inibidor destas proteínas na atividade da LPL. Particularmente estes últimos demonstraram uma associação entre mutações por perda de função destas proteínas, alterações nos níveis plasmáticos das diversas lipoproteínas e a incidência da doença vascular, traduzindo-se na sua maioria numa redução da doença. Na sequência destes resultados as ANGPTL(s) constituem um alvo terapêutico para o controlo de algumas dislipidemias e da doença vascular aterosclerótica.*

## **From HDL-cholesterol to HDL-function - cholesterol efflux capacity determinants**

Rhainds D, Tardif JC

**Current Opinion in Lipidology, April 2019 (30); 2:101–107**

**INTRODUCTION:** HDL is a highly heterogeneous lipoprotein class consisting of complexes of different sizes, surface charges, lipid compositions and associated proteins. Total HDL can be isolated from plasma by multiple strategies and their subclasses defined by several methods. The prominent function of HDL is its role in the reverse cholesterol transport (RCT) process, by which excess cellular cholesterol from peripheral tissues is exported to small HDL particles, esterified by lecithin: cholesterol acyltransferase to generate larger HDL particles, and transported to the liver and steroidogenic tissues, where it is excreted as bile acids or steroid hormones, respectively. A key step in RCT is cellular cholesterol efflux, which involves multiple pathways including passive diffusion, facilitated and active transport by membrane transporters, such as members of the ABC transporter family, ABCG1 and ABCA1, and scavenger receptor class B, type I (SR-BI). Other established functions of HDL are its anti-inflammatory, antioxidant, vasorelaxant and antithrombotic effects. In this review, we will focus on recent findings regarding the complex relationship between HDL-C and disease risk, as well as on determinants of cholesterol efflux capacity (CEC) of HDL, the in-vitro measure of an individual's HDL ability to accept cholesterol from a donor cell labeled with a cholesterol tracer. We will consider genetic, molecular and pathophysiologic determinants as well as therapeutic interventions, by integrating insights from assays of other HDL functions in the context of each disease. Our final remarks are devoted to the methodology of CEC and future directions.

**CONCLUSION** The cell-based CEC assay is influenced by three main factors: the cholesterol donor cell, the cholesterol tracer and the HDL sample. The assay is not standardized and it is impossible to rigorously compare the results between most studies. Defining which conditions or models are closely related is important to guide our global understanding of the effects of therapeutic interventions. First, two macrophage models, J774 and THP-1 cells, are widely used but have not been

shown to be synonymous. Second, radioactive cholesterol and fluorescent (BODIPY) cholesterol are used but have different properties. Third, apo B-depleted serum or plasma, and occasionally isolated HDL, is used in most assays. We also propose that precipitation reagents may differentially affect apo B-depleted sample behavior during efflux and should not be considered interchangeable. Selection of the assay conditions should be carefully justified by taking into account previous results and study objectives. For instance, protective effects of CEC have been mostly shown with the cAMP-stimulated J774 model [15,16], whereas dissecting pathways involved in efflux could be accomplished with specific cell models expressing ABCA1, ABCAG1 or SR-BI. The CEC assay has gained a unique position in predicting CVD risk in the context of chronic diseases. Additional studies of CEC changes induced in large clinical trials of antidiabetic, anti-inflammatory and lipid-lowering therapies are warranted.

*Comentário: a determinação da concentração plasmática do colesterol associado às HDL e a sua associação à doença vascular aterosclerótica (DVA) tem vindo a conhecer uma interessante evolução. Com efeito se os estudos observacionais epidemiológicos são na sua maioria concordantes num papel protetor de elevados níveis do CHDL relativamente à DVA, a utilização de modelos genéticos Mendelianos, em que se consegue isolar o papel desta fração do colesterol, libertando-o de fatores de confusão habitualmente associados, não confirmam esse papel protetor. Também a significativa elevação farmacológica dos níveis plasmáticos do CHDL demonstrou uma incapacidade de reduzir a ocorrência da DVA. É cada vez mais aceite que é a composição das lipoproteínas HDL, nomeadamente o seu proteoma com mais de 80 proteínas diferentes, que condiciona a sua atividade e particularmente a sua função mais conhecida, o transporte reverso do colesterol. Em vez da determinação da concentração plasmática do CHDL na avaliação do risco vascular, é cada vez mais valorizada a capacidade de efluxo celular do colesterol por estas lipoproteínas. Uma técnica laboratorial que permita a determinação deste processo de uma forma reproduzível, comparável e acessível à clínica constitui um desafio atual.*

## **Inflammatory joint diseases and atherosclerosis. Time to look beyond the 'lipid paradox'**

**Mackey R, Kuller L, Moreland L**

**Curr Op Lipidology 2019 (30); 4: 342–349**

Purpose of review: Uncertainty persists about the contribution of lipids to the increased risk of cardiovascular disease (CVD) among rheumatoid arthritis and other inflammatory joint disease (IJD) patients. In reviewing recent research, we consider potential insights gained by quantifying lipoprotein particles directly, rather than by their lipid content.

Recent findings: Although inflammation often decreases LDL cholesterol (LDL-C), and anti-inflammatory medications often increase LDL-C, both inflammation and anti-inflammatory medications can increase atherogenic Apolipoprotein B (ApoB)-containing lipoprotein particles, attenuated by statins. CVD risk factors, that is, smoking, obesity, ApoB, may increase years prior to IJD diagnosis. Increased risks of nonatherosclerotic myocardial and pulmonary disease, heart failure and mortality may be directly related to disease activity, inflammation, and possibly to HDL particles and function.

Summary: For IJD patients, higher cumulative lifetime exposure to CVD risk factors accelerates atherosclerosis and subsequent CVD risk that is underestimated by current risk factor levels. CVD risk reduction in IJD requires aggressive and earlier reduction in CVD risk factors (ApoB lipoproteins, smoking, hypertension, diabetes, lack of physical activity), in addition to control of disease activity and inflammation. Lipid-lowering medications can attenuate anti-inflammatory medication-induced increases in ApoB and LDL-C, but can also reduce CVD risk due to cumulative lifetime exposure.

*Comentário: as doenças inflamatórias crónicas acompanham-se de alterações no perfil lipídico, com redução do CT, do CLDL e do CHDL e simultaneamente alteração do fenótipo destas lipoproteínas que se transformam em partículas mais pequenas*

*e mais pobres em lípidos. Assim um CLDL baixo, aparentemente conferindo um menor risco cardiovascular, pode na realidade traduzir um risco acrescido por estar subjacente um maior número de lipoproteínas LDL e de outras partículas contendo apo B. Por sua vez os fármacos anti-inflamatórios e modificadores da doença (DMARDs) apresentam diferentes efeitos a nível dos lípidos. Enquanto que a hidroxicloroquina reduz os níveis de CLDL, do CT, dos Triglicerídeos e aumenta os do CHDL, os anti-TNF exercem efeitos contrários, aumentando o CT, o CLDL e os triglicerídeos, reduzindo os níveis do CHDL. Os corticoides por sua vez aumentam o número de lipoproteínas contendo apo B. A prevenção cardiovascular deverá ser uma preocupação nas doenças inflamatórias crónicas e nas suas terapêuticas. As Estatinas podem contribuir para a redução do risco cardiovascular nestas entidades.*

**Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials**

**Marston NA, Giugliano RP, Im KA, et al**

**Circulation 2019; 140:1308–1317**

**BACKGROUND** Randomized trials of therapies that primarily lowered triglycerides have not consistently shown reductions in cardiovascular events.

**METHODS** We performed a systematic review and trial-level meta-regression analysis of 3 classes of lipid-lowering therapies that reduce triglycerides to a greater extent than they do low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): fibrates, niacin, and

marine-derived omega-3 fatty acids. Key inclusion criteria were a randomized controlled trial that reported major vascular events. We also incorporated data from a previous meta-regression of 25 statin trials. The main outcome measure was the risk ratio (RR) for major vascular events associated with absolute reductions in lipid parameters.

**RESULTS** A total of 197 270 participants from 24 trials of nonstatin therapy with 25 218 major vascular events and 177 088 participants from 25 trials of statin therapy with 20 962 major vascular events were included, for a total of 374 358 patients and 46 180 major cardiovascular events. Starting with non-high-density lipoprotein cholesterol, a surrogate for very-low-density lipoproteins and low-density lipoproteins, the RR per 1-mmol/L reduction in non-high-density lipoprotein cholesterol was 0.79 (95% CI, 0.76–0.82;  $P<0.0001$ ; 0.78 per 40 mg/dL). In a multivariable meta-regression model that included terms for both LDL-C and triglyceride (surrogates for low-density lipoproteins and very-low-density lipoproteins, respectively), the RR was 0.80 (95% CI, 0.76–0.85;  $P<0.0001$ ) per 1-mmol/L (0.79 per 40 mg/dL) reduction in LDL-C and 0.84 (95% CI, 0.75–0.94;  $P=0.0026$ ) per 1-mmol/L (0.92 per 40 mg/dL) reduction in triglycerides. REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial) was a significant outlier and strongly influential trial in the meta-regression. When removed, the RRs became 0.79 (95% CI, 0.76–0.83;  $P<0.0001$ ) per 1-mmol/L (0.78 per 40 mg/dL) reduction in LDL-C and 0.91 (95% CI, 0.81–1.006;  $P=0.06$ ) per 1-mmol/L (0.96 per 40 mg/dL) reduction in triglycerides. In regard to omega-3 dose, each 1 g/d eicosapentaenoic acid administered was associated with a 7% relative risk reduction in major vascular events (RR, 0.93 [95% CI, 0.91–0.95];  $P<0.0001$ ), whereas there was no significant association between the dose of docosahexaenoic acid and the relative risk reduction in major vascular events (RR 0.96 [95% CI, 0.89–1.03]).

**CONCLUSIONS** In randomized controlled trials, triglyceride lowering is associated with a lower risk of major vascular events, even after adjustment for LDL-C lowering, although the effect is less than that for LDL-C and attenuated when REDUCE-IT is excluded. Furthermore, the benefits of marine-derived omega-3 fatty acids,

particularly high-dose eicosapentaenoic acid, appear to exceed their lipid-lowering effects.

*Comentário: O risco residual nos doentes que já atingiram os níveis-alvo de C-LDL constitui o próximo desafio na estratégia de redução do risco cardiovascular. Nesta revisão sistematizada e meta-análise, pretendia-se avaliar os efeitos de 3 classes de fármacos hipotrigliceridemiantes na redução do risco cardiovascular. Foram avaliados estudos utilizando fibratos, niacina e ácidos gordos omega-3 marinhos, incluindo estudos randomizados e controlados que reportaram eventos cardiovasculares major (MACE), utilizando ou não estatinas. Os 24 estudos sem estatinas reportaram 25128 MACE, enquanto que os 25 estudos com estatinas observaram 20962 MACE. Por cada redução de 1 mmol/l nos vários parâmetros lipídicos houve redução do risco CV de modo variável, observando-se que o estudo REDUCE-IT teve um forte impacto nesta análise, e que o tipo de ácido gordo omega-3 também foi importante, com maior relevância para o ácido eicosapentanóico (EPA). Os autores concluíram que os RCTs que baixam os triglicerídeos também reduzem os eventos cardiovasculares, mas em menor extensão que o C-LDL. O estudo REDUCE-IT usando 4 g/dia de EPA provou ser uma exceção relativamente aos outros RCTs envolvendo redução de TG, pois uma dose relativamente elevada de EPA parece reduzir o risco de MACE mais do que seria expectável tendo em conta as alterações nos lípidos e nas lipoproteínas.*

## **Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study**

**Silva PM, Aguiar C, Morais J, for the DISGEN-LIPID study Investigators**

**Rev Port Cardiol. 2019 Aug;38(8):559-569**

**Introduction:** Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in Portugal. Hypercholesterolemia has a causal role in atherosclerotic CVD. Guidelines recommend that cardiovascular (CV) risk reduction should be individualized and treatment goals identified. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the primary treatment target.

**Methods:** DISGEN-LIPID was a cross-sectional observational study conducted in 24 centers in Portugal in dyslipidemic patients aged  $\geq 40$  years, on lipid-lowering therapy (LLT) for at least three months and with an available lipid profile in the previous six months.

**Results:** A total of 368 patients were analyzed: 48.9% men and 51.1% women (93.9% postmenopausal), of whom 73% had a SCORE of high or very high CV risk. One quarter had a family history of premature CVD; 31% had diabetes; 26% coronary heart disease; 9.5% cerebrovascular disease; and 4.1% peripheral arterial disease. Mean baseline lipid values were total cholesterol (TC) 189 mg/dl, LDL-C 116 mg/dl, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 53.5 mg/dl, and triglycerides (TG) 135 mg/dl. Women had higher TC ( $p<0.001$ ), LDL-C (non-significant) and HDL-C ( $p<0.001$ ), and lower TG ( $p=0.002$ ); 57% of men and 63% of women had LDL-C $>100$  mg/dl ( $p=0.28$ ), and 58% of men and 47% of women had LDL-C $>70$  mg/dl ( $p=0.933$ ).

**Conclusion:** These observational data show that, despite their high-risk profile, more than half of patients under LLT, both men and women, did not achieve the recommended target levels for LDL-C, and a large proportion also had abnormal HDL-C and/or TG. This is a renewed opportunity to improve clinical practice in CV prevention.

*Comentário (F. Araújo): um pequeno estudo , mas que reflete alguns dados interessantes da nossa prática clínica. O estudo baseou-se no registo de doentes quase todos (73%) com risco elevado ou muito elevado. As estatinas mais usadas (% total/dose média mg) foram: simvastatina (34,5%/21mg), atorva (20%/21mg), rosuva (18%/11). Como fármacos não-estatina foram usados o fenofibrato (11%/111mg) e o ezetimibe (8,4%/9,8mg). Menos de metade dos doentes (37% mulheres e 43% homens atingiram os 100 mg/dL alvo de LDL, e o sucesso foi residual (10-15%) quando se procurou atingir os 70 mg/dL. Algo está mal na nossa estratégia terapêutica. Que resultados obteremos agora que os objectivos são ainda mais ambiciosos na novas guidelines da ESC?*

**Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease:  
Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries.**

**De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, for the EUROASPIRE V collaborators**

**Atherosclerosis. 2019 Jun;285:135-146**

**BACKGROUND AND AIMS:** One of the objectives of the ESC-EORP EUROASPIRE V survey is to determine how well European guidelines on the management of dyslipidaemias are implemented in coronary patients.

**METHODS:** Standardized methods were used by trained technicians to collect information on 7824 patients from 130 centers in 27 countries, from the medical records and at a visit at least 6 months after hospitalization for a coronary event. All lipid measurements were performed in one central laboratory. Patients were divided into three groups: on high-intensity LDL-C-lowering-drug therapy (LLT), on low or moderate-intensity LLT and on no LLT.

**RESULTS:** At the time of the visit, almost half of the patients were on a high-intensity LLT. Between hospital discharge and the visit, LLT had been reduced in intensity or interrupted in 20.8% of the patients and had been started or increased in intensity in 11.7%. In those who had interrupted LLT or had reduced the intensity, intolerance to LLT and the advice of their physician were reported as the reason why in 15.8 and 36.8% of the cases, respectively. LDL-C control was better in those on a high-intensity LLT compared to those on low or moderate intensity LLT. LDL-C control was better in men than women and in patients with self-reported diabetes.

**CONCLUSIONS:** The results of the EUROASPIRE V survey show that most coronary patients have a less than optimal management of LDL-C. More professional strategies are needed, aiming at lifestyle changes and LLT adapted to the need of the individual patient,

*Comentário (F. Araújo): na sua quinta edição desde 1994, o estudo observacional EUROASPIRE continua a mostrar quão frágil é a consistência como tratamos os doentes coronários na Europa. Enormes assimetrias regionais, mas também de género e idade, com as mulheres e jovens a serem tratados menos intensivamente e a atingirem menos vezes os valores alvo. Apenas 23% das mulheres vs 32% nos homens atingiram os 70 mg/dL de LDL. Em relação à terapêutica apenas 8% dos doentes tinham terapêutica de associação com ezetimibe e a utilização de PCSK9 foi quase inexistente. Que 1 em cada cinco doentes, e (apenas) ao fim de 6 meses de um evento coronário, tenha suspenso ou reduzido a medicação hipolipemiante, é triste. Que um terço desses doentes diga que essa mudança foi por indicação de outro médico, é estranho é perturbador.*

# RV 2019 DIABETES

**Joana Louro, Centro Hospitalar do Oeste – Unidade de Caldas da Rainha**

**Luís Andrade, Centro Hospitalar de Gaia-Espinho**

*Introdução: o ano de 2019 foi realmente avassalador na área da diabetes! Os estudos de segurança cardiovascular continuam a ser os atores principais neste grande palco do conhecimento e da inovação, aqui representados pelo REWIND, PIONEER, e CAROLINA. Mas há mais; as múltiplas sub-análises de CVOTs previamente publicados continuam a acrescentar valor e informação. Sem esquecer o primeiro estudo de Outcomes Renais – CREDENCE.*

*Selecionar 10 artigos não é fácil, com a imensidão de publicações nesta área. Pelo caminho ficam vários editoriais, estudos de vida real, pequenos estudos de menor impacto e muitos outros de reflexão de mecanismos fisiopatológicos que estarão subjacentes a todos estes estes fármacos. Uma palavra também para o CONCLUDE (o estudo “head to head” que compara a eficácia e a segurança da Insulina degludec e a Insulina glargina 300 na Diabetes tipo 2) e para os dados não publicados, embora apresentados, da sub-analise por idades do DECLARE, que responde à questão: e o que acontece nos doentes com mais de 75 anos? No entanto, consideramos que esta seleção representa o que de mais importante foi acontecendo no mundo da diabetes no ano 2019. E esperamos que seja, não apenas uma revisão, mas um incentivo para outras leituras. Se tivermos de resumir tantas linhas de ciência escritas por este mundo fora ao longo deste ano, ficam 2 ideias, que são no fundo a fotografia das guidelines publicadas:*

*- A individualização terapêutica segundo a estratificação do risco do doente, muito para além da individualização do alvo glicémico ao qual estivemos tão “agarrados” nos últimos anos, para além da presença ou não de doença cardiovascular estabelecida.*

*- E a absoluta mudança de paradigma na abordagem terapêutica! Substituir fármacos, abandonando a ideia previamente imposta do “add on”, e introduzir/associar fármacos independentemente dos valores da HbA1c.*

## **Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled Trial**

**Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais Gr et al**

**Lancet 2019; 394: 121–30**

**Background:** Three different glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk with high glycated haemoglobin A1c (HbA1c) concentrations. We assessed the effect of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide on major adverse cardiovascular events when added to the existing antihyperglycaemic regimens of individuals with type 2 diabetes with and without previous cardiovascular disease and a wide range of glycaemic control.

**Methods:** This multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial was done at 371 sites in 24 countries. Men and women aged at least 50 years with type 2 diabetes who had either a previous cardiovascular event or cardiovascular risk factors were randomly assigned (1:1) to either weekly subcutaneous injection of dulaglutide (1·5 mg) or placebo. Randomisation was done by a computer-generated random code with stratification by site. All investigators and participants were masked to treatment assignment. Participants were followed up at least every 6 months for incident cardiovascular and other serious clinical outcomes. The primary outcome was the first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes (including unknown causes), which was assessed in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01394952.

**Findings:** Between Aug 18, 2011, and Aug 14, 2013, 9901 participants (mean age 66·2 years [SD 6·5], median HbA1c 7·2% [IQR 6·6–8·1], 4589 [46·3%] women) were enrolled and randomly assigned to receive dulaglutide (n=4949) or placebo (n=4952). During a median follow-up of 5·4 years (IQR 5·1–5·9), the primary composite outcome occurred in 594 (12·0%) participants at an incidence rate of 2·4 per 100 person-years in the dulaglutide group and in 663 (13·4%) participants at an incidence rate of 2·7 per 100 person-years in the placebo group (hazard ratio [HR] 0·88, 95% CI 0·79–0·99;

$p=0.026$ ). All-cause mortality did not differ between groups (536 [10.8%] in the dulaglutide group vs 592 [12.0%] in the placebo group; HR 0.90, 95% CI 0.80–1.01;  $p=0.067$ ). 2347 (47.4%) participants assigned to dulaglutide reported a gastrointestinal adverse event during follow-up compared with 1687 (34.1%) participants assigned to placebo ( $p<0.0001$ ).

**Interpretation:** Dulaglutide could be considered for the management of glycaemic control in middle-aged and older people with type 2 diabetes with either previous cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.

*Comentário (J. Louro): Um estudo que mudou guidelines!*

*Este era o estudo que faltava. Depois do DECLARE, o CVOT dos iSGLT2 – dapaglifozina – em que a população estava maioritariamente em prevenção primária, aguardávamos com expectativa os resultados do REWIND – O CVOT do dulaglutido (agonista do GLP1) com 70% dos doentes em prevenção primária.*

*Como principais pontos diferenciadores, salientar que este estudo foi desenhado diretamente para demonstrar superioridade em relação ao placebo, é o mais longo (5,4 anos), com a maior proporção do género feminino (46%), e com a HbA1c mais baixa no baseline (7,2%).*

*Para além de validar a segurança, dada a durabilidade do estudo, validou a eficácia com uma redução sustentada de glicada em 0,6%, apesar da baixa HbA1c de base. Mas mais importante, o REWIND, numa população com um relativo baixo risco de eventos, revelou superioridade para os 3 MACE, com redução de 12%, sobretudo à custa de uma significativa redução na taxa de AVC (24%), reforçando os dados previamente publicados do SUSTAIN 6.*

*Estes resultados, nesta população específica, prometiam contribuir para uma mudança de paradigma e impunham uma “mexida” nas guidelines! E não nos enganámos...*

## **The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. New Insights From DECLARE-TIMI 58**

**Verma S, McMurray JJV**

**Circulation. 2019; 139:2537–2541**

Diabetes mellitus intersects with cardiovascular disease at every level. Although there has been much focus on understanding atherosclerotic complications, less well appreciated is the relationship between diabetes mellitus and heart failure. In addition to being a key and independent risk factor for the development of heart failure, diabetes mellitus is also one of the most important adverse prognostic factors in those with established heart failure with either reduced or preserved ejection fraction (EF).

Diabetes mellitus is associated with a high prevalence of unrecognized left ventricular diastolic and systolic dysfunction, and it accelerates the development of overt heart failure compared with similar patients without diabetes mellitus. In addition to cardiac predictors such as left ventricular dysfunction, hypertrophy, and coronary artery disease, features of diabetes mellitus associated with the development of heart failure include poor glycemic control, longer duration of diabetes mellitus, insulin treatment, and the presence of microvascular complications, such as retinopathy or nephropathy.

Finally, data from randomized trials and registries remind us that heart failure is numerically nearly as common as ischemic complications in patients with type 2 diabetes mellitus and remains one of the leading causes of hospitalizations in this population. Although conventional risk factor control can reduce ischemic complications, heart failure risk remains a recalcitrant problem in diabetes mellitus for which intensive glycemic control has had little benefit.

*Comentário (J. Louro): O Declare continua a dar cartas!!*

*Não sendo um ensaio clínico, este editorial do Verma, está delicioso e merece uma leitura atenta... Primeiro, porque nos facilita a vida: resume e concentra vários estudos e sub-análises. Depois porque nos oferece uma informação crítica e*

*mastigada. Por ser um editorial, não conseguimos colocar o “abstract” e limitámo-nos a colocar os primeiros parágrafos.*

*Passeia-se pelo grande namoro da Insuficiência Cardíaca com a Diabetes, não esquecendo a importância de um terceiro parceiro: o Rim! Por estas bandas, as relações a 3 correm bem! Enquadra mecanismos fisiopatológicos e termina com duas grandes sub-análises do DECLARE, publicadas também no Circulation: Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus (Kato et al) e Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction (Furtado et al). Não deixam de ser sub-análises, com todas as limitações que extrapolam os endpoints primários, e como tal exige uma leitura critica dos resultados, mas ainda assim são dados muito interessantes de analisar.*

*No primeiro, apesar do discutível cut off selecionado para a diferenciação de IC com fração de ejeção reduzida (FEr) - FE< 45% - vs FE preservada (FEp), concluiu-se que os doentes com FEr são os que mais beneficiaram na redução dos 3 MACE, com particular impacto na redução da mortalidade CV. Mas tão importante como os resultados nos outcomes em si, esta análise permitiu uma fotografia dos doentes com a caracterização dos diferentes fenótipos de IC nesta população, encontrando uma percentagem mais elevada de doentes com FEr do que aquela que seria expectável (24%) e que tradicionalmente não é foco na diabetes.*

*Na segunda sub-análise, a salientar a redução significativa (16%) no MACE nos doentes com EAM prévio, mas não naqueles sem EAM prévio, apesar de terem doença arteriosclerótica estabelecida. Deixa a sugestão de que esta terapêutica pode reduzir eventos coronários em doentes de elevado risco, sobretudo nos que já tiveram um EAM prévio, e sobretudo se tiver sido recente (<2 anos).*

## **Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy**

**Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, for the CREDENCE Trial Investigators**

**N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306**

**BACKGROUND:** Type 2 diabetes mellitus is the leading cause of kidney failure worldwide, but few effective long-term treatments are available. In cardiovascular

trials of inhibitors of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2), exploratory results have suggested that such drugs may improve renal outcomes in patients with type 2 diabetes.

**METHODS:** In this double-blind, randomized trial, we assigned patients with type 2 diabetes and albuminuric chronic kidney disease to receive canagliflozin, an oral SGLT2 inhibitor, at a dose of 100 mg daily or placebo. All the patients had an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 30 to <90 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of body-surface area and albuminuria (ratio of albumin [mg] to creatinine [g], >300 to 5000) and were treated with renin–angiotensin system blockade. The primary outcome was a composite of end-stage kidney disease (dialysis, transplantation, or a sustained estimated GFR of <15 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup>), a doubling of the serum creatinine level, or death from renal or cardiovascular causes. Prespecified secondary outcomes were tested hierarchically.

**RESULTS:** The trial was stopped early after a planned interim analysis on the recommendation of the data and safety monitoring committee. At that time, 4401 patients had undergone randomization, with a median follow-up of 2.62 years. The relative risk of the primary outcome was 30% lower in the canagliflozin group than in the placebo group, with event rates of 43.2 and 61.2 per 1000 patient-years, respectively (hazard ratio, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.82;  $P = 0.00001$ ). The relative risk of the renal-specific composite of end-stage kidney disease, a doubling of the creatinine level, or death from renal causes was lower by 34% (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.81;  $P < 0.001$ ), and the relative risk of end-stage kidney disease was lower by 32% (hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.54 to 0.86;  $P = 0.002$ ). The canagliflozin group also had a lower risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.95;  $P = 0.01$ ) and hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.47 to 0.80;  $P < 0.001$ ). There were no significant differences in rates of amputation or fracture.

**CONCLUSIONS:** In patients with type 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group at a median follow-up of 2.62 years. (Funded by Janssen Research and Development; CREDENCE ClinicalTrials.gov number, NCT02065791.)

*Comentário (J. Louro) : Finalmente o Rim como ator principal!*

*Todos os CVOT's publicados com iSGLT2 já nos tinham mostrado os evidentes benefícios renais desta classe. No entanto, não deixavam de ser endpoints secundários, como tal análises exploratórias, e o RIM merecia o seu papel principal: um estudo projetado especificamente para inscrever pacientes com DRC, não pacientes de alto risco CV. Até porque como já vos dissemos, neste classe farmacológica, o triangulo amoroço Diabetes – Rim – Coração – corre às mil maravilhas. O CREDENCE (canagliflozina) foi o primeiro estudo de outcomes renais da classe publicado. Aguardamos ainda o DAPA-CKD (dapagliflozina) em 2020 e o EMPA-KIDNEY em 2022 (empagliflozina).*

*O estudo começou em 2014 e foi interrompido precocemente pelos resultados esmagadoramente favoráveis da canagliflozina, e foi a primeira vez que isto aconteceu num estudo renal. Os resultados mostraram que a canagliflozina é superior ao placebo na melhoria do controle glicémico e na redução de eventos renais adversos nos doentes com DM2 e DRC estabelecida. A canagliflozina também reduziu os eventos CV nesta população de pacientes. Esses benefícios foram independentes da linha de base da HbA1c. O risco de complicações, incluindo amputação, foi semelhante entre os dois grupos. Todos os pacientes estavam no início do estudo com IECA / ARA.*

*O endpoint primário composto: doença renal terminal (DRT), duplicação da creatinina sérica, morte renal ou cardiovascular (CV), para canagliflozina vs. placebo, foi de 43,2 contra 61,2 por 1.000 pacientes-ano (PY) ( $p = 0,000001$ ).*

*E estes resultados foram mesmo deveras importantes! E tiraram os nefrologistas do sério! Sugerem que a canagliflozina – e quem sabe todos os iSGLT2 – devem considerados de forma rotineira em todos os doentes com DM2 e DRC que já se encontrem previamente medicados com um inibidor do sistema renina-angiotensina, independentemente do seu controlo metabólico... E eventualmente nos não diabéticos também...*

*Há já quem diga, que esta será uma classe farmacológica para outras entidades – IC e DRC – e que também trata a diabetes! Onde chegámos!!*

**2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD**

**Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, for the ESC Scientific Document Group**

**Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323**

For the first time in the history of DM, we have data from several CVOTs that indicate CV benefits from the use of glucose-lowering drugs in patients with CVD or at very high/high CV risk. The results obtained from these trials, using both GLP1-RAs (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, and PIONEER 6) and SGLT2 inhibitors (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and CREDENCE), strongly suggest that these drugs should be recommended in patients with T2DM with prevalent CVD or very high/high CV risk, such as those with target-organ damage or several CVRFs, whether they are treatment naive or already on metformin. In addition, based on the mortality benefits seen in LEADER and EMPA-REG OUTCOME, liraglutide is recommended in patients with prevalent CVD or very high/high CV risk, and empagliflozin is recommended in patients with prevalent CVD, to reduce the risk of death. The recommendation for empagliflozin is supported by a recent meta-analysis which found high heterogeneity between CVOTs in mortality reduction.

The benefits seen with GLP1-RAs are most likely derived through the reduction of arteriosclerosis-related events, whereas SGLT2 inhibitors seem to reduce HF-related endpoints. Thus, SGLT2 inhibitors are potentially of particular benefit in patients who exhibit a high risk for HF. In subjects with newly diagnosed T2DM without CVD and at moderate risk, the results of UKPDS suggest a beneficial effect of metformin in primary prevention. Although the trial-based evidence for metformin monotherapy from UKPDS is not as strong as with the novel drugs tested in recent CVOTs, it is supported by extensive observations from everyday clinical practice. In the recent CVOTs, a majority of patients received metformin before and concurrently with the newer drug under test. However, because metformin was similarly present in the active and placebo groups, it is unlikely to explain the beneficial effects of the newer drugs under test. Thus, the choice of drug to reduce CV events in patients with T2DM should be prioritized based on the presence of CVD and CV risk.

*Comentário (J. Louro): Olha a Bomba! Olha a Bomba!!*

*Não há mesmo “Year Book” sem guidelines! E este ano não faltaram! Nem guidelines, nem polémicas!! E estas guidelines da ESC em parceria (ou não?) com a EASD foram mesmo a bomba! Caíram que nem um tsunami na comunidade científica nacional e internacional, deixando tudo em alvoroço. Polémicas à parte, e foram muitas!, com muita telenovela à mistura relativamente ao*

*contributo/participação dos membros da EASD neste documento, estas orientações saíram mesmo cá para fora, e não há artigo, conferência ou palestra, em que não sejam mencionadas.*

*Vamos por partes nesta análise sumária, deixando uma leitura mais atenta ao vosso cuidado. Pela primeira vez na história da diabetes, a metformina saiu do pódio como tratamento de primeira linha. Os autores consideram que os doentes com DM2 naïves de qualquer fármaco, que tenham ASCVD ou risco CV alto ou muito alto devem iniciar terapêutica com iSGLT2 ou arGLP1 em primeira linha. Ora bem, os diabetologistas não gostaram nada desta posição dos cardiólogos, que destronaram a sua/nossa rainha metformina e assim nasce a polémica... Na realidade, consegue-se perceber o que está no mindset desta posição, e evidentemente prende-se nos resultados dos CVOT's destas 2 classes farmacológicas e na ausência de um ensaio de segurança e eficácia CV com a metformina. Mas igualmente verdade, é que nesses CVOTs 70% dos doentes encontram-se já medicados com metformina, por isso, os resultados são em sentido estrito, apenas válidos com esta terapêutica de base. Por outro lado, a metformina é um fármaco muito barato, seguro e eficaz, com extensa evidência científica, que extravasa também o exclusivo controlo metabólico. E last, but not least, a diabetes será sempre uma doença metabólica, sendo imprescindível o controlo da HbA1c – apesar de toda a sua dimensão cardiovascular e renal – em que as complicações microvasculares não podem ser negligenciadas.*

*Outro aspecto fundamental levantado por estas guidelines é o da individualização terapêutica segundo a estratificação do risco do doente. E parece que definitivamente este será o caminho. Não é, nem pode ser, tudo igual para todos! Mas isto leva-nos a uma outra questão: como fazer de forma correta esta estratificação? A tabela de risco CV apresentada pela ESC baseia-se sobretudo em critérios epidemiológicos. O que na prática engloba quase todos os doentes com DM2 no risco alto ou muito alto. E esta é uma reflexão séria que toda a comunidade científica terá de fazer.*

**2019 update to: 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)**

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al

Diabetologia. 2020 Feb;63(2):221-228

The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes have briefly updated their 2018 recommendations on management of hyperglycaemia, based on important research findings from large cardiovascular outcomes trials published in 2019. Important changes include:

- (1) the decision to treat high-risk individuals with a glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) receptor agonist or sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor to reduce major adverse cardiovascular events (MACE), hospitalisation for heart failure (hHF), cardiovascular death or chronic kidney disease (CKD) progression should be considered independently of baseline HbA1c or individualised HbA1c target;
- (2) GLP-1 receptor agonists can also be considered in patients with type 2 diabetes without established cardiovascular disease (CVD) but with the presence of specific indicators of high risk; and
- (3) SGLT2 inhibitors are recommended in patients with type 2 diabetes and heart failure, particularly those with heart failure with reduced ejection fraction, to reduce hHF, MACE and CVD death, as well as in patients with type 2 diabetes with CKD (eGFR 30 to  $\leq$ 60 ml min $^{-1}$  [1.73 m] $^{-2}$  or urinary albumin-to-creatinine ratio  $>30$  mg/g, particularly  $>300$  mg/g) to prevent the progression of CKD, hHF, MACE and cardiovascular death.

*Comentário (J Louro): Para acabar bem o Ano!!*

*Mesmo para fechar o ano as duas grandes associações científicas ADA e EASD apresentaram o seu update das guidelines! Até porque não podiam deixar a ESC sem resposta... E este corropio de guidelines (bem rico este ano, como vimos!) levá-nos a um outro tema cada vez mais pertinente: a imperiosidade de realizar “live guidelines” – atualizadas em tempo real, à medida que novos resultados são conhecidos, em vez do tradicional update anual... O futuro está mesmo aqui a porta! Deixando mais uma vez uma leitura detalhada ao cuidado de cada um, faremos apenas uma análise reflexiva sobre as mesmas.*

*A metformina continua em primeira linha em monoterapia. Mas sabíamos que os resultados deste ano do REWIND – um estudo com a maioria dos doentes em prevenção primária – teriam de “mexer” com as guidelines! E não nos enganámos. A novidade mesmo foi a saída da HbA1c como o centro da decisão terapêutica: nos*

*doentes com elevado risco ou ASCVD estabelecida, DRC ou IC, independentemente da HbA1c de base ou da individualização do alvo de glicada, as classes preferenciais são os agonistas do GLP1 ou os iSGLT2, fazendo depois uma diferenciação caso o predomínio seja de ASCVD (agGLP1) ou IC/DRC (iSGLT2). Dizem as más línguas, que esta retirada do centro de decisão da HbA1c, faz com que estas guidelines deixem de ser guidelines de tratamento da diabetes, mas antes umas guidelines de abordagem do risco CV... Podemos pensar sobre isto!*

*Mas o grande elo de união às orientações da ESC é mesmo, e mais uma vez, a estratificação do risco de cada doente e a individualização terapêutica de acordo com esse risco. No entanto, estas duas entidades - ADA/EASD - fazem uma estratificação do risco mais baseada na evidencia, menos epidemiológica portanto, e mais fundamentada para a aplicabilidade terapêutica.*

*Estaremos ainda muito longe da medicina de precisão que será seguramente o caminho e o futuro, mas esta individualização terapêutica baseada no risco particular de cada doente, e tão claramente espelhada nestas orientações, é certamente um pequeno grande passo.*

## **Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial.**

**Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, for the VERIFY study group.**

**Lancet. 2019; Oct 26;394(10208):1519-1529.**

**BACKGROUND:** Early treatment intensification leading to sustained good glycaemic control is essential to delay diabetic complications. Although initial combination therapy has been suggested to offer more opportunities than a traditional stepwise approach, its validity remains to be determined.

**METHODS:** Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes (VERIFY) was a randomised, double-blind, parallel-group study of newly diagnosed patients with type 2 diabetes conducted in 254 centres across 34 countries. The study consisted of a 2-week screening visit, a 3-week metformin-alone run-in period, and a 5-year treatment period, which was further split into study periods 1, 2, and 3. Patients aged 18-70 years were included if they had type 2 diabetes diagnosed within 2 years prior to enrolment, and centrally confirmed glycated haemoglobin A1c (HbA1c) of 48-58 mmol/mol (6.5-7.5%) and a body-mass index of 22-40 kg/m<sup>2</sup>. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio either to the early combination treatment group or to the initial metformin monotherapy group, with the help of an interactive response technology system and simple randomisation without stratification. Patients, investigators, clinical staff performing the assessments, and data analysts were masked to treatment allocation. In study period 1, patients received either the early combination treatment with metformin (stable daily dose of 1000 mg, 1500 mg, or 2000 mg) and vildagliptin 50 mg twice daily, or standard-of-care initial metformin monotherapy (stable daily dose of 1000 mg, 1500 mg, or 2000 mg) and placebo twice daily. If the initial treatment did not maintain HbA1c below 53 mmol/mol (7.0%), confirmed at two consecutive scheduled visits which were 13 weeks apart, patients in the metformin monotherapy group received vildagliptin 50 mg twice daily in place of the placebo and entered study period 2, during which all patients received the combination therapy. The primary efficacy endpoint was the time from randomisation to initial treatment failure, defined as HbA1c measurement of at

least 53 mmol/mol (7·0%) at two consecutive scheduled visits, 13 weeks apart from randomisation through period 1. The full analysis set included patients who received at least one randomised study medication and had at least one post-randomisation efficacy parameter assessed. The safety analysis set included all patients who received at least one dose of randomised study medication. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT01528254.

**FINDINGS:** Trial enrolment began on March 30, 2012, and was completed on April 10, 2014. Of the 4524 participants screened, 2001 eligible participants were randomly assigned to either the early combination treatment group ( $n=998$ ) or the initial metformin monotherapy group ( $n=1003$ ). A total of 1598 (79·9%) patients completed the 5-year study: 811 (81·3%) in the early combination therapy group and 787 (78·5%) in the monotherapy group. The incidence of initial treatment failure during period 1 was 429 (43·6%) patients in the combination treatment group and 614 (62·1%) patients in the monotherapy group. The median observed time to treatment failure in the monotherapy group was 36·1 (IQR 15·3-not reached [NR]) months, while the median time to treatment failure time for those receiving early combination therapy could only be estimated to be beyond the study duration at 61·9 (29·9-NR) months. A significant reduction in the relative risk for time to initial treatment failure was observed in the early combination treatment group compared with the monotherapy group over the 5-year study duration (hazard ratio 0·51 [95% CI 0·45-0·58];  $p<0·0001$ ). Both treatment approaches were safe and well tolerated, with no unexpected or new safety findings, and no deaths related to study treatment.

**INTERPRETATION:** Early intervention with a combination therapy of vildagliptin plus metformin provides greater and durable long-term benefits compared with the current standard-of-care initial metformin monotherapy for patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

*Comentário (L. Andrade): o estudo Verify comparou duas estratégias de tratamento em doentes com diagnóstico recente de DM tipo 2: tratamento intensivo com associação dupla vs metformina isoladamente.*

*Os resultados conhecidos até a data, demonstraram que a terapêutica intensiva permitiu um controle metabólico mais duradouro, onde 50% dos doentes apresentaram falência da terapêutica por volta de 63 meses de tratamento*

*comparativamente aos 36 meses observados nos doentes tratados com metformina.*

*Realça-se ainda, que após uma primeira falha no controle metabólico os doente que passaram posteriormente a realizar terapêutica dupla continuaram a ter uma maior probabilidade de uma segunda falência comparativamente aos pacientes que desde uma fase inicial foram tratados com a associação de metformina e vildagliptina.*

*Verificou-se uma redução dos eventos nos doentes tratados de forma intensiva comparativamente aos tratados apenas com metformina (mas sem significado estatístico), dando força à ideia da segurança cardiovascular da intensificação terapêutica desde que seja realizada com terapêuticas que não aumentem o risco de hipoglicemias e com fármacos seguros do ponto de vista cardiovascular. Desta forma o tratamento intensivo permitindo alcançar HbA1c < 7,0-6,5% numa fase inicial da doença permite um melhor e mais duradouro controle metabólico, bem como também é seguro do ponto de vista cardiovascular.*

### **Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes - The CAROLINA Randomized Clinical Trial.**

Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, for the CAROLINA Investigators

JAMA. 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772.

**IMPORTANCE:** Type 2 diabetes is associated with increased cardiovascular risk. In placebo-controlled cardiovascular safety trials, the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin demonstrated noninferiority, but it has not been tested against an active comparator.

**OBJECTIVE:** This trial assessed cardiovascular outcomes of linagliptin vs glimepiride (sulfonylurea) in patients with relatively early type 2 diabetes and risk factors for or established atherosclerotic cardiovascular disease.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Randomized, double-blind, active-controlled, noninferiority trial, with participant screening from November 2010 to December 2012, conducted at 607 hospital and primary care sites in 43 countries involving 6042 participants. Adults with type 2 diabetes, glycated hemoglobin of 6.5% to 8.5%, and elevated cardiovascular risk were eligible for inclusion. Elevated cardiovascular risk was defined as documented atherosclerotic cardiovascular disease, multiple cardiovascular risk factors, aged at least 70 years, and evidence of microvascular complications. Follow-up ended in August 2018.

**INTERVENTIONS** Patients were randomized to receive 5mg of linagliptin once daily ( $n = 3023$ ) or 1 to 4mg of glimepiride once daily ( $n = 3010$ ) in addition to usual care. Investigators were encouraged to intensify glycemic treatment, primarily by adding or adjusting metformin,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, or insulin, according to clinical need.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary outcome was time to first occurrence of cardiovascular death, non fatal myocardial infarction, or nonfatal stroke with the aim to establish non inferiority of linagliptin vs glimepiride, defined by the upper limit of the 2-sided 95.47%CI for the hazard ratio (HR) of linagliptin relative to glimepiride of less than 1.3.

**RESULTS** Of 6042 participants randomized, 6033 (mean age, 64.0 years; 2414 [39.9%] women; mean glycated hemoglobin, 7.2%; median duration of diabetes, 6.3 years; 42% with macrovascular disease; 59% had undergone metformin monotherapy) were treated and analyzed. The median duration of follow-up was 6.3 years. The primary outcome occurred in 356 of 3023 participants (11.8%) in the linagliptin group and 362 of 3010 (12.0%) in the glimepiride group (HR, 0.98 [95.47%CI, 0.84-1.14];  $P < .001$  for noninferiority), meeting the noninferiority criterion but not superiority ( $P = .76$ ). Adverse events occurred in 2822 participants (93.4%) in the linagliptin group and 2856 (94.9%) in the glimepiride group, with 15 participants (0.5%) in the linagliptin group vs 16 (0.5%) in the glimepiride group with adjudicated-confirmed acute pancreatitis. At least 1 episode of hypoglycemic adverse events occurred in 320 (10.6%) participants in the linagliptin group and 1132 (37.7%) in the glimepiride group (HR, 0.23 [95%CI, 0.21-0.26]).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among adults with relatively early type 2 diabetes and elevated cardiovascular risk, the use of linagliptin compared with glimepiride

over a median 6.3 years resulted in a noninferior risk of a composite cardiovascular outcome.

*Comentário (L. Andrade): este estudo multicêntrico duplamente cego numa população em que aproximadamente metade dos doentes com DM2 apresentavam doença macrovascular, comparou a segurança de uma sulfonilureia (glimepirida) com a linagliptina, tendo no estudo Carmelina, esta última demonstrado resultados de segurança cardiovascular e superioridade nos resultados microvasculares comparativamente com o placebo.*

*Apesar do aumento de aproximadamente 4 vezes no risco de hipoglicemias com a glimepirida (37,7% dos doentes tratados com este fármaco apresentaram uma hipoglicemia) comparativamente aos 10,6% nos doentes tratados com linagliptina, ambas as terapêuticas obtiveram resultados semelhantes nos eventos cardiovasculares.*

*Apesar da aparente segurança cardiovascular da glimepirida, o aumento significativo do risco de hipoglicemias é um alerta para uma instituição prudente das sulfonilureias em doentes com elevada fragilidade (incluindo os de muito alto risco cardiovascular) tendo em conta o risco de consequências adversas.*

## **The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study)**

**Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ.**

**Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144**

**OBJECTIVE:** to examine for a legacy effect of early glycemic control on diabetic complications and death.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS:** this cohort study of managed care patients with newly diagnosed type 2 diabetes and 10 years of survival (1997-2013, average follow-up 13.0 years, N = 34,737) examined associations between HbA1c <6.5% , 6.5% to <7.0%, 7.0% to <8.0%, 8.0% to <9.0%, or ≥9.0% for various periods of early exposure (0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6, and 0-7 years) and incident future microvascular (end-stage renal disease, advanced eye disease, amputation) and macrovascular (stroke, heart disease/failure, vascular disease) events and death, adjusting for demographics, risk factors, comorbidities, and later HbA1c.

**RESULTS:** compared with HbA1c <6.5% for the 0-to-1-year early exposure period, HbA1c levels ≥6.5% were associated with increased microvascular and macrovascular events (e.g., HbA1c 6.5% to <7.0% microvascular: hazard ratio 1.204 [95% CI 1.063-1.365]), and HbA1c levels ≥7.0% were associated with increased mortality (e.g., HbA1c 7.0% to <8.0%: 1.290 [1.104-1.507]). Longer periods of exposure to HbA1c levels ≥8.0% ( $\geq 64 \text{ mmol/mol}$ ) were associated with increasing microvascular event and mortality risk.

**CONCLUSIONS:** among patients with newly diagnosed diabetes and 10 years of survival, HbA1c levels  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ ) for the 1st year after diagnosis were associated with worse outcomes. Immediate, intensive treatment for newly diagnosed patients may be necessary to avoid irremediable long-term risk for diabetic complications and mortality.

*Comentário (L. Andrade): este estudo observacional com mais de 34.000 doentes acompanhados durante sensivelmente 13 anos demonstrou que o aumento progressivo da HbA1c acima de 6,5% esteve associado, a médio prazo (vigilância*

*média de 10 anos), à subida das complicações microvasculares, mas também ao aumento progressivo e sustentado das complicações macrovasculares.*

*Este estudo dá mais poder à indicação para o controle metabólico intensivo principalmente numa fase inicial da evolução da DM2, permitindo melhores resultados metabólicos, progressão da disfunção metabólica mais lenta e a um legado de memória cardio-metabólica no doente com DM2.*

## **A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses.**

**Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V.**

**Clin Pharmacol Ther. 2019 May;105(5):1213-1223. doi: 10.1002/cpt.1307.**

Abstract: model-based meta-analysis was used to compare glycemic control, weight changes, and hypoglycemia risk across 24 antihyperglycemic drugs used to treat type 2 diabetes. Electronic searches identified 229 randomized controlled studies comprising 121,914 patients. To ensure fair and unbiased treatment comparisons, the analyses adjusted for important differences between studies, including duration of treatment, baseline glycated hemoglobin, and drug dosages.

At the approved doses, glycemic control was typically greatest with glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs), and least with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Weight loss was highly variable across GLP-1RAs but was similar across sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. Large weight increases were observed with sulfonylureas and thiazolidinediones.

Hypoglycemia risk was highest with sulfonylureas, although gliclazide was notably lower. Hypoglycemia risk for DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, and thiazolidinediones was generally very low but increased slightly for both GLP-1RAs

and metformin. In summary, important differences between and within drug classes were identified.

*Comentário (L. Andrade): nesta análise de 229 estudos controlados randomizados (dados ajustados a duração do tratamento, nível de HbA1c basal e dose dos fármacos) foram analisados 21.914 doentes com DM2 avaliando as diferenças no controle da HbA1c, peso e risco de hipoglicemias de 6 diferentes classes de fármacos não insulínicos utilizados no tratamento do doente com DM2 (iDPP4, agonistas dos receptores GLP1, iSGLT2, Glitazonas, Sulfonilureias e Metformina).*

*Os agonistas dos receptores GLP1 foram a classe com maior diminuição da HbA1c (salientando-se o semaglutide maior redução da HbA1c ~ 1,77%) enquanto os iDPP4 foram a classe que conseguiu menores reduções da HbA1c (0,58-0,72%).*

*Observa-se ainda o potencial na redução do peso onde 3 classes demonstraram capacidade significativa: agonistas dos receptores GLP1 (reduções de 0,4 a 3,8 kg), iSGLT2 (reduções de 1,7 a 2,4 kg) e metformina com reduções de ~ 0,5 kg. As sulfonilureias e as glitazonas, estiveram associadas ao aumento do peso em aproximadamente 2-3 kg.*

*Por último foram distinguidas as classes de antidiabéticos não insulina consoante o potencial de originarem hipoglicemias, com destaque para as sulfonilureias destacando-se a gliclazida dentro desta classe, pelo menor risco de hipoglicemias (risco relativo de hipoglicemias vs placebo: 3,6 gliclazida, 8,9 glimepirida, 10,2 gliburide e 13,9 glipizida).*

*A escolha da terapêutica antidiabética deverá ser individualizada e personalizada permitindo alcançar a maior redução da HbA1c sem risco de hipoglicemias, optimizar outros factores de risco como o peso, a pressão arterial e o perfil lipídico, diminuir os eventos cardiovasculares (optando-se por classes com benefícios cardiovasculares como os iSGLT2 e os agonistas dos receptores GLP1), e atender as complicações e comorbilidades que os doentes apresentam, permitindo um controlo multifactorial e holístico com a maior segurança e redução dos efeitos laterais.*

## **Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.**

**Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, for the PIONEER 6 Investigators**

**N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851.**

**BACKGROUND:** establishing cardiovascular safety of new therapies for type 2 diabetes is important. Safety data are available for the subcutaneous form of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide but are needed for oral semaglutide.

**METHODS:** we assessed cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in an event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving patients at high cardiovascular risk (age of  $\geq 50$  years with established cardiovascular or chronic kidney disease, or age of  $\geq 60$  years with cardiovascular risk factors only). The primary outcome in a time-to-event analysis was the first occurrence of a major adverse cardiovascular event (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke). The trial was designed to rule out 80% excess cardiovascular risk as compared with placebo (noninferiority margin of 1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval for the hazard ratio for the primary outcome).

**RESULTS:** a total of 3183 patients were randomly assigned to receive oral semaglutide or placebo. The mean age of the patients was 66 years; 2695 patients (84.7%) were 50 years of age or older and had cardiovascular or chronic kidney disease. The median time in the trial was 15.9 months. Major adverse cardiovascular events occurred in 61 of 1591 patients (3.8%) in the oral semaglutide group and 76 of 1592 (4.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.57 to 1.11;  $P < 0.001$  for noninferiority). Results for components of the primary outcome were as follows: death from cardiovascular causes, 15 of 1591 patients (0.9%) in the oral semaglutide group and 30 of 1592 (1.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.27 to 0.92); nonfatal myocardial infarction, 37 of 1591 patients (2.3%) and 31 of 1592 (1.9%), respectively (hazard ratio, 1.18; 95% CI, 0.73 to 1.90); and nonfatal stroke, 12 of 1591 patients (0.8%) and 16 of 1592 (1.0%), respectively (hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.35 to 1.57). Death from any cause occurred in 23 of 1591 patients (1.4%) in the oral semaglutide

group and 45 of 1592 (2.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.31 to 0.84). Gastrointestinal adverse events leading to discontinuation of oral semaglutide or placebo were more common with oral semaglutide.

**CONCLUSIONS:** in this trial involving patients with type 2 diabetes, the cardiovascular risk profile of oral semaglutide was not inferior to that of placebo.

*Comentário (L. Andrade): o semaglutide é o mais potente dos agonistas dos receptores do GLP1 na redução da HbA1c e do peso. Estes resultados foram replicados no estudo Pioneer 4 onde o semaglutide oral apresentou uma redução de HbA1c similar ao do liraglutide injectável (redução da HbA1c ~ 1,2%) mas com uma maior diminuição do peso de aproximadamente 4,4 kg enquanto o liraglutide apenas alcançou uma redução de 3,1 kg. Estes resultados colocam o semaglutide oral ao nível do semaglutide injectável.*

*O estudo Pioneer 6 é um estudo de segurança cardiovascular com o semaglutide oral onde foram randomizados 3183 doentes onde aproximadamente 85% apresentavam doença cardiovascular ou doença renal crónica. Este ensaio clínico que comparou o semaglutide oral com o placebo teve apenas uma duração de 15 meses, tendo sido dos mais curtos ensaios de segurança cardiovascular realizados.*

*Dos resultados realça-se uma redução dos eventos cardíacos maiores com HR 0,79 e do AVC com HR 0,74 mas sem alcançarem significância estatística. Verificou-se ainda reduções muito acentuada e com forte significado estatístico na mortalidade cardiovascular (HR 0,49) e na mortalidade global (HR 0,51).*

*Atendendo ao número de doentes (em menor quantidade que os principais ensaios de segurança cardiovascular com agonistas de receptores GLP1 e iSGLT2) e à curta duração do ensaio clínico (aproximadamente 15 meses) estes resultados reforçam os dados de segurança, mas também o potencial benefício deste fármaco na proteção cardiovascular e na redução da mortalidade global/cardiovascular. As metanálises que englobam este ensaio com os restantes agonistas receptores GLP1 reforçam a ideia de que esta classe permite benefícios cardiovasculares de forma consistente e dependentes da forma de actuação dos fármacos, nomeadamente ao nível do evento aterosclerótico, mas também pelo controlo dos factores de risco de forma multifactorial.*

# **RV 2019 Hipertensão Arterial**

**Vitória Cunha**

**Hospital Garcia de Orta**

**Pedro Guimarães Cunha**

**Hospital Senhora da Oliveira, Escola de Medicina da Universidade do Minho**

*O ano de 2019 teve um conjunto de importantes novidades na área da Hipertensão arterial (HTA). Esta, continua a ser o principal factor de risco para a morbidade e mortalidade em todo o mundo.*

*Procurámos fazer uma seleção das publicações de 2019, dignas de revisão nesta edição do nosso livro. Esperamos que elas de certa forma estimulem o leitor a procurar mudança na prática clínica, a afinar a escolha terapêutica, a melhorar a abordagem ao doente, a procurar ainda mais respostas...*

*Mais uma vez relembramos que há muita leitura por fazer, para além dos momentos aqui revistos, mas estes procuram estimular algumas reflexões sobre temáticas fundamentais na HTA.*

*Boas leituras!*

## **A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial**

Schwalm JD, McCready T, Lopez-Jaramillo P, et al

*The Lancet.* 2019 Oct 5;394(10205):1231-1242.

**BACKGROUND:** Hypertension is the leading cause of cardiovascular disease globally. Despite proven benefits, hypertension control is poor. We hypothesised that a comprehensive approach to lowering blood pressure and other risk factors, informed by detailed analysis of local barriers, would be superior to usual care in individuals with poorly controlled or newly diagnosed hypertension. We tested whether a model of care involving non-physician health workers (NPHWs), primary care physicians, family, and the provision of effective medications, could substantially reduce cardiovascular disease risk.

**METHODS:** HOPE 4 was an open, community-based, cluster-randomised controlled trial involving 1371 individuals with new or poorly controlled hypertension from 30 communities (defined as townships) in Colombia and Malaysia. 16 communities were randomly assigned to control (usual care, n=727), and 14 (n=644) to the intervention. After community screening, the intervention included treatment of cardiovascular disease risk factors by NPHWs using tablet computer-based simplified management algorithms and counselling programmes; free antihypertensive and statin medications recommended by NPHWs but supervised by physicians; and support from a family member or friend (treatment supporter) to improve adherence to medications and healthy behaviours. The primary outcome was the change in Framingham Risk Score 10-year cardiovascular disease risk estimate at 12 months between intervention and control participants. The HOPE 4 trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT01826019.

**FINDINGS:** All communities completed 12-month follow-up (data on 97% of living participants, n=1299). The reduction in Framingham Risk Score for 10-year cardiovascular disease risk was -6·40% (95% CI 8·00 to -4·80) in the control group and -11·17% (-12·88 to -9·47) in the intervention group, with a difference of change

of -4·78% (95% CI -7·11 to -2·44,  $p<0·0001$ ). There was an absolute 11·45 mm Hg (95% CI -14·94 to -7·97) greater reduction in systolic blood pressure, and a 0·41 mmol/L (95% CI -0·60 to -0·23) reduction in LDL with the intervention group (both  $p<0·0001$ ). Change in blood pressure control status ( $<140$  mm Hg) was 69% in the intervention group versus 30% in the control group ( $p<0·0001$ ). There were no safety concerns with the intervention.

**INTERPRETATION:** A comprehensive model of care led by NPHWs, involving primary care physicians and family that was informed by local context, substantially improved blood pressure control and cardiovascular disease risk. This strategy is effective, pragmatic, and has the potential to substantially reduce cardiovascular disease compared with current strategies that are typically physician based.

*Comentário (Vitória C): Este curioso trabalho veio sem dúvida mostrar uma forma de simplificar a abordagem ao doente com factores de risco cardiovasculares, aproximando o médico do doente/ comunidade.*

*Incluiu 1371 participantes recrutados na comunidade (domicílios, centros comunitários, eventos públicos), ao contrário do habitual recrutamento de indivíduos em ambiente clínico (centros de saúde, hospitais), sem seguimento médico prévio, em 30 comunidades da Colômbia e da Malásia, todos com mais de 50 anos e pressão arterial, ao longo de 12 meses. Os participantes foram divididos em grupo de controlo e num outro com abordagem intervenciva. O primeiro incluiu os cuidados habituais, mas foi fornecida literatura médica cardiovascular e dada a recomendação de procurar médico de família regularmente. A abordagem intervenciva consistiu em indivíduos abordados por uma equipa composta por profissionais de saúde não médicos, mais um médico de apoio, que foram submetidos a um programa de formação de uma semana, e aos quais foram dados tablets que incluíram algoritmos de actuação simplificada e programas de aconselhamento; a terapêutica foi fornecida de forma gratuita e incluiu combinações de antihipertensores e uma estatina à parte; foi ainda eleito um elemento de suporte, que podia ser amigo ou família, com o intuito de aumentar a adesão à terapêutica e à adesão de estilos de vida saudáveis.*

*Grupo submetido a abordagem intervenciva mostrou uma redução significativa do risco cardiovascular (CV), que se atingiu através da melhoria do controlo tensional, da redução do colesterol LDL, do aumento da adesão terapêutica e da adopção de estilos de vida saudáveis. No entanto, curiosamente, não houve redução significativa no peso, no valor de HDL e no número de fumadores. Ainda assim presume-se que os resultados sejam subestimados, visto que o rastreio em si já é uma forma intervenciva, por outro lado o grupo de controlo teve também literatura médica cardiovascular e aconselhamento para seguimento médico, e este reforço positivo levou a mudanças no estilo de vida e adesão terapêutica.*

*O que este artigo mostrou foi que profissionais na comunidade, criando um modelo inserido nas crenças e normas locais, com necessidade de menos ausência laboral, menos tempo e dinheiro investido na viagem até ao médico, com fármacos gratuitos e o envolvimento da família/amigos, representa no fundo um modelo em que se quebraram as barreiras habituais de acesso à saúde, resultando num controlo eficaz da doença!*

## **Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events**

**Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ et al**

**J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 23;74(3):330-341**

**BACKGROUND** Blood pressure (BP) and cholesterol are major modifiable risk factors for cardiovascular disease (CVD), but effects of exposures during young adulthood on later life CVD risk have not been well quantified. **OBJECTIVE** The authors sought to evaluate the independent associations between young adult exposures to risk factors and later life CVD risk, accounting for later life exposures.

**METHODS** The authors pooled data from 6 U.S. cohorts with observations spanning the life course from young adulthood to later life, and imputed risk factor

trajectories for low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein cholesterol, systolic and diastolic BP starting from age 18 years for every participant. Time-weighted average exposures to each risk factor during young (age 18 to 39 years) and later adulthood (age  $\geq$ 40 years) were calculated and linked to subsequent risks of coronary heart disease (CHD), heart failure (HF), or stroke.

**RESULTS** A total of 36,030 participants were included. During a median follow-up of 17 years, there were 4,570 CHD, 5,119 HF, and 2,862 stroke events. When young and later adult risk factors were considered jointly in the model, young adult LDL  $\geq$ 100 mg/dl (compared with <100 mg/dl) was associated with a 64% increased risk for CHD, independent of later adult exposures. Similarly, young adult SBP  $\geq$ 130 mm Hg (compared with <120 mm Hg) was associated with a 37% increased risk for HF, and young adult DBP  $\geq$ 80 mm Hg (compared with <80 mm Hg) was associated with a 21% increased risk.

**CONCLUSIONS** Cumulative young adult exposures to elevated systolic BP, diastolic BP and LDL were associated with increased CVD risks in later life, independent of later adult exposures

*Comentário (PG Cunha): Acumulando mais de 36000 sujeitos seguidos prospectivamente em 6 coortes internacionalmente conhecidas (Framingham, ARIC, CHS, CARDIA, Health ABC e MESA), os autores avaliaram o impacto de exposição precoce a diferentes factores de risco no desenvolvimento de doença cardiovascular. A constatação de que valores não optimizados de pressão arterial e colesterol LDL em idade jovem têm um valor preditivo independente e significativamente maior do que o aparecimento tardio desses mesmos valores vem adicionar evidência robusta à necessidade de recentrar o esforço de prevenção de doença cardiovascular em faixas etárias mais jovens. Esta ideia tem vindo a afirmar-se progressivamente, ganhando corpo com as recomendações da Lancet Comission (Lancet. 2016;388(10060):2665-712) e as recentes publicações que estabelecem fenótipos de risco vascular distintos (Hypertension. 2019;74(2):218-28, Journal of hypertension. 2018;36(12):2340-9, Hypertension. 2017;70(2):267-74)*

## **The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard?**

**Brent M. Egan, Sverre E. Kjeldsen, Guido Grassi, Murray Esler, and Giuseppe Mancia**

**Journal of Hypertension 2019, 37:1148–1153**

In 2010, 1.4 billion people globally had hypertension, with 14% controlled to systolic blood pressure (SBP, mmHg) below 140, which contributes to 18 million cardiovascular deaths annually. Recent hypertension guidelines endorsed SBP targets below 130 or lower for all or some hypertensive patients to reduce cardiovascular events (CVEs) more than the prior SBP target less than 140. In 2016, the Australian Guideline strongly recommended target SBP below 120 for adults at very high risk for CVE or aged above 75 years. In 2017 and 2018, the Canadian Guideline recommended automated office SBP (AOSBP) below 120 in adults at high risk and aged above 75 years (grade B). In 2017, the US Guideline recommended SBP below 130 for all adults (moderate-to-high risk class I; lower-risk grade IIb). In 2018, the European Guideline recommended SBP below 140 for all adults, and, if tolerated, a SBP range of 120–129 for adults aged below 65 years and 130–139 for adults aged at least 65 years (class I). The guidelines were variably influenced by Systolic blood Pressure Intervention trial and meta-analyses indicating fewer CVE when mean in-trial SBP was below 130 versus above 130. Clinicians considering lower SBP targets should be aware that: AOSBP preceded by 5-min rest is approximately 10–15mmHg lower than usual office SBP; hypertensive patients with office SBP consistently versus intermittently below 140 have fewer CVE; benefits of mean office SBP or AOSBP below 120 remain unproven and could increase adverse events. Clinicians worldwide will do well to control SBP to below 140 in most hypertensive patients on most visits, which should lead to mean in-clinic SBP of 120–129.

*Comentário (PG Cunha): : O debate acerca do melhor alvo terapêutico no controlo da pressão arterial continua, agora adensado pela introdução de uma nova variável – o tipo de medição, colocando face a face a medição automatizada fora do consultório (AOSBP) e a os valores médios obtidos no consultório, durante a visita médica. Este manuscrito é nuclear no que concerne esta discussão, elencando por um lado as diferenças que podem ser definidas entre técnicas de medição, e por outro o risco de iatrogenia que é necessário avaliar, não esquecendo o resultado da impressionante meta-análise publicada por Thomopoulos e Zanchetti (Journal of hypertension. 2016;34(8):1451-63.). Tendo noção de que o grande potenciador desta discussão é a aplicação dos resultados do estudo SPRINT, os autores dissecam a aplicabilidade dos mesmos à população geral, salientando que, por exemplo nos Estados Unidos, 75% dos pacientes hipertensos seriam excluídos daquele estudo (Wright JT, Jr., NEJM 2015;373(22):2103-16.).*

*A discussão tem ainda uma outra vertente associada que é relativa ao início de tratamento anti-hipertensor em pacientes com valor de pressão arterial que actualmente definimos como de normal-alta. Os resultados dos outros 2 artigos sugeridos como leitura adicional ajudam a compreender que esta faixa tensional engloba uma população muito heterogénea, e que o benefício de início de tratamento anti-hipertensor não é igual para todos, sendo que uma maior e individualizada estratificação de risco é necessária para definir a melhor opção. Mais debate será expectável nesta área do conhecimento, ainda tão polémica.*

Leitura adicional (2019): 1- Association of hypertension cut-off values with 10-year cardiovascular mortality and clinical consequences: a real-world perspective from the prospective MONICA/KORA study. Atasoy S, Johar H, Peters A, Ladwig KH. Eur Heart J. 2019 Mar 1;40(9):732-738. doi: 10.1093/eurheartj/ehy694. 2 - Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea. Choi YJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HY, Youn TJ, Chae IH, Kim CH. Eur Heart J. 2019 Mar 1;40(9):724-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehy801.

## **Acute Severe Hypertension**

**Peixoto AJ**

**NEJM, 2019;381:1843-52. DOI: 10.1056/NEJMcp1901117.org November 7, 2019**

Blood-pressure elevations above 180/110 to 120 mm Hg can result in acute injury to the heart, brain, and the microvasculature.<sup>1-3</sup> If acute hypertension-mediated target-organ damage is present, the condition is labeled “hypertensive emergency” and demands immediate and aggressive treatment to limit progressive injury. There is less agreement on terminology and management in the absence of acute target-organ damage (which I will refer to here as “hypertensive urgency”), although this condition is two to three times more common than hypertensive emergency. Acute severe hypertension, at times with acute target-organ damage, may also manifest perioperatively; the present review focuses on the occurrence of acute severe hypertension outside the perioperative setting.

*Comentário (Vitória C): esta revisão merece uma página a selecção no year book pela sua robustez, estrutura, e óbvia utilidade prática no dia-a-dia dos especialistas e internos que abordem a HTA em todas as suas vertentes.*

*Mesmo para os colegas mais longe da prática da urgência, traz definições objectivas dos conceitos e ajuda no mínimo e priorizar e encaminhar os doentes adequadamente.*

*Para os que actuam na urgência ou na enfermaria, em ambiente mais propenso a esta vertente da patologia, revê os conceitos de forma prática, desde a abordagem inicial e diagnóstica, aos fármacos com todos os seus pormenores nas tabelas apresentadas.*

*O artigo baseia-se num caso clínico apresentado logo no início, mas que se torna apenas num pretexto para as páginas seguintes. É fundamental rever esta temática uma vez que apesar da mortalidade da crise hipertensiva ter vindo a diminuir,*

*continua a ser responsável por uma grande fatia das admissões nos serviços de urgência, na maioria das vezes evitáveis (visto ser maioritariamente em indivíduos previamente hipertensos e frequentemente por omissão terapêutica), e ainda assim em relativo crescendo.*

*O artigo define urgência e emergência hipertensiva, esta última com lesão de órgão alvo (LOA) presente e com necessidade de abordagem emergente com terapêutica endovenosa, por oposição à urgência hipertensiva, ainda assim mais frequente, e que os autores relembram que apesar de menos deletéria no momento agudo, traz um maior risco CV a médio e longo prazo. Relembra ainda que o nível e subida da PA é que determina o risco de LOA e revê o conceito de pressão de perfusão cerebral e a diferença nos mecanismos nos indivíduos hipertensos. Apresenta um algoritmo prático de abordagem do doente, relembrando a correcta medição da PA, fala em técnica e em tempos de abordagem, revê sinais e sintomas fundamentais, bem como as causas potenciais e exames complementares.*

*A terapêutica é também revista de forma relativamente exaustiva e os autores deixam a questão de ser ou não pertinente o início terapêutico em doentes previamente não diagnosticados com HTA..*

## **Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke. A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis**

**Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H for the Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study Group.**

**JAMA Neurol. 2019 Jul 29. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167**

**IMPORTANCE:** The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) demonstrated that a systolic blood pressure (BP) target less than 120 mm Hg was superior to less than 140 mm Hg for preventing vascular events. This trial excluded patients with prior stroke; therefore, the ideal BP target for secondary stroke prevention remains unknown.

**OBJECTIVE:** To assess whether intensive BP control would achieve fewer recurrent strokes vs standard BP control.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** Randomized clinical trial (RCT) of standard vs intensive BP control in an intent-to-treat population of patients who had a history of stroke. Patients were enrolled between October 20, 2010, and December 7, 2016. For an updated meta-analysis, PubMed and the Cochrane Central Library database were searched through September 30, 2018, using the Medical Subject Headings and relevant search terms for cerebrovascular disease and for intensive BP lowering. This was a multicenter trial that included 140 hospitals in Japan; 1514 patients who had a history of stroke within the previous 3 years were approached, but 234 refused to give informed consent.

**INTERVENTIONS:** In total, 1280 patients were randomized 1:1 to BP control to less than 140/90 mm Hg (standard treatment) ( $n = 640$ ) or to less than 120/80 mm Hg (intensive treatment) ( $n = 640$ ). However, 17 patients never received intervention; therefore, 1263 patients assigned to standard treatment ( $n = 630$ ) or intensive treatment ( $n = 633$ ) were analysed.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** The primary outcome was stroke recurrence.

**RESULTS:** The trial was stopped early. Among 1263 analyzed patients (mean [SD] age, 67.2 [8.8] years; 69.4% male), 1257 of 1263 (99.5%) completed a mean (SD) of 3.9 (1.5) years of follow-up. The mean BP at baseline was 145.4/83.6 mm Hg. Throughout the overall follow-up period, the mean BP was 133.2/77.7 (95% CI, 132.5-133.8/77.1-78.4) mm Hg in the standard group and 126.7/77.4 (95% CI, 125.9-127.2/73.8-75.0) mm Hg in the intensive group. Ninety-one first recurrent strokes occurred. Nonsignificant rate reductions were seen for recurrent stroke in the intensive group compared with the standard group (hazard ratio [HR], 0.73; 95% CI, 0.49-1.11;  $P = .15$ ). When this finding was pooled in 3 previous relevant RCTs in a meta-analysis, the risk ratio favoured intensive BP control (relative risk, 0.78; 95% CI, 0.64-0.96;  $P = .02$ ; absolute risk difference, -1.5%; 95% CI, -2.6% to -0.4%; number needed to treat, 67; 95% CI, 39-250).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Intensive BP lowering tended to reduce stroke recurrence. The updated meta-analysis supports a target BP less than 130/80 mm Hg in secondary stroke prevention.

*Comentário (Vitória C): este artigo apela mais pelo título que talvez pelo conteúdo final, mas foi escolhido pois este tipo de resultados merecem uma consideração atenta, mais que não seja para nos voltar a questionar...*

*Os autores voltam a referir a elevada prevalência de AVC, da morbilidade e mortalidade que acarreta, e a associação com a HTA como factor de risco/ causa mais relevante e prevalente de AVC. Fazem desta associação de ideias a lógica que todos os dias tentamos apelar na nossa prática, de que a prevenção primária e secundária de AVC é fundamental, e que passa em primeira linha pelo controlo eficaz da PA.*

*O trabalho foi buscar dados de outros ensaios, como uma post-hoc do PROGRESS, o SPRINT, uma metaanálise recente e o SPRINT, para relembrar respectivamente que uma PA sistólica abaixo dos 120mmHg se provou mais benéfica para a prevenção do AVC recorrente, que uma sistólica abaixo dos 130mmHg foi também mais benéfica especialmente para prevenção de AVC hemorrágico (vs 130-149mmHg),*

*uma PA abaixo dos 130/85mmHg mostrou vantagens na prevenção secundária e que o controlo agressivo da PA reduz eventos CV.*

*A questão colocada pelos autores do Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) foi se uma PA abaixo dos 120/80mmHg reduziria a taxa de recorrência de AVC, quando comparada com uma redução standard da PA.*

*O RESPECT incluiu 1263 indivíduos, num estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado realizado em 140 hospitais do Japão, de outubro de 2010 a dezembro de 2016, com participantes entre os 50-85 anos, autónomos, com PAs 130-180 e PAd 80-110mmHg sob 0 a 3 fármacos e com história de AVC nos 3 anos prévios. Procurou-se num grupo reduzir a PA abaixo dos 140/90 (ou 130/80mmHg se doente renal, diabético ou com EAM prévio), comparativamente ao grupo com redução da PA abaixo dos 120/80mmHg. Os fármacos usados foram Losartan (ou outro ARA) com hidroclorotiazida, amlodipina, espironolactona, e foi escalada terapêutica a cada 4 semanas durante 24 semanas*

*O estudo mostrou que a redução da taxa de AVC recorrente no grupo de tratamento intensivo comparando com tratamento standard não foi significativa! Mas ainda assim uma metaanálise dos resultados em conjunto com 3 ensaios prévios, os descritos nas linhas anteriores, suporta a ideia de que uma PA alvo < 130/80mmHg é benéfica em indivíduos com AVC prévio. Pode parecer “pouco”, mas traz mais alguma robustez ao que podemos fazer na prática clínica diária.*

## **Association Between Central Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease in Older Adults**

**Matsumoto K, Jin Z, Homma S, et al**

**Hypertension.** doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13478. Epub 2019 Dec 23.

Elevated blood pressure (BP) level is one of the most consistently identified risk factors for silent brain disease. BP values obtained at the proximal segment of the aorta (central BP) are more directly involved than brachial BP in the pathogenesis of cardiovascular disease. However, the association between central BP and silent cerebrovascular disease has not been clearly established. Participants in the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study ( $n=993$ ; mean age,  $71.7 \pm 9.3$  years; 37.9% men) underwent 2-dimensional echocardiography, arterial wave reflection analysis for determination of central BPs, and brain magnetic resonance imaging.

Central BPs were calculated from the radial pulse waveform. Subclinical silent cerebrovascular disease was defined as silent brain infarction and white matter hyperintensity volume. Both brachial ( $P=0.014$ ) and central pulse pressure ( $P=0.026$ ) were independently associated with silent brain infarctions after adjustment for clinical variables, but not adjusting for each other. None of the brachial BP values was associated with upper quartile of white matter hyperintensity volume in multivariable analysis. Both central systolic BP ( $P<0.001$ ) and central pulse pressure ( $P<0.001$ ) were significantly associated with upper quartile of white matter hyperintensity volume in multivariable analysis, even after adjustment for brachial BP. In a predominantly older population-based cohort, both brachial and central pulse pressure were independently associated with silent brain infarction. However, higher central systolic BP and central pulse pressure, but not brachial BP, were significantly associated with white matter hyperintensity volume.

*Comentário (PG Cunha): Desde há muito que se estabelece uma relação clara entre o desenvolvimento de doença cerebrovascular com aumento da pressão arterial (Lewington S., Lancet. 2002;360(9349):1903-13, Faraco G, Hypertension. 2013;62(5):810-7). Vários estudos têm mais recentemente reconhecido a influência dessa mesma elevação da pressão arterial com o desenvolvimento de lesões subclínicas e aparecimento de deterioração cognitiva (Gottesman RF,. JAMA Neurology. 2014;71(10):1218-27.). Paralelamente, um crescente corpo de evidência tem vindo a sugerir que a pressão arterial central terá uma influência maior no desenvolvimento de lesão de órgão-alvo (Roman MJ. Hypertension. 2007;50(1):197-203, Wang KL, J. of hypertension. 2009;27(3):461-7, Protogerou A, J of hypertension. 2014;32(9):1805-14).*

*O presente estudo vem demonstrar que (em indivíduos com uma idade média de 71 anos, predominantemente do sexo feminino e de etnia hispânica), a pressão arterial sistólica central e a pressão central de pulso se associaram mais significativamente que a pressão arterial periférica a manifestações subclínicas de doença cerebrovascular. Os resultados adicionam robustez à evidência que suporta a utilização de outros marcadores de risco no que toca a conseguir distinguir entre indivíduos com maior risco de doença cerebrovascular. Apesar de usar um método tonométrico de avaliação da pressão arterial central, há que avaliar os resultados com distanciamento, reconhecendo que a evidência é ainda insuficiente para promover a utilização disseminada do biomarcador (pressão arterial central) na prática clínica. No país da Europa Ocidental com a maior incidência anual de eventos cerebrovasculares (Portugal) e crescente prevalência de deterioração cognitiva, os achados reportados no conjunto dos trabalhos propostos ganham um particular relevo e interesse.*

## Treatment of Hypertension in Patients with Asthma

Christiansen SC, Zuraw BL

N Engl J Med 2019;381:1046-57. DOI: 10.1056/NEJMra1800345

Asthma and hypertension are common chronic diseases, each with attendant morbidity, mortality, and economic effects. It is estimated that 300 million people worldwide have asthma, and an increase in prevalence to 400 million is anticipated by 2025. Approximately 250,000 asthma-related deaths occur yearly, many of which are believed to be avoidable.<sup>1</sup> In the United States, more than 8% of adults have asthma, with disproportionate representation among women, ethnic minorities, and people who are economically disadvantaged. Asthma-related health expenditures in 2013 were estimated at \$80 billion.<sup>2</sup> The presence of hypertension with asthma creates an additional health burden; hypertension is the world's most common modifiable risk factor for cardiovascular disease and death.

*Comentário (Vitória C): Talvez por ser do NEJM, ou talvez por ser uma revisão de uma associação de doenças que dificilmente nos lembramos no dia-a-dia. Mas o artigo chamou a atenção e penso que merece lugar neste top do ano pela sua escrita, robustez, estrutura e utilidade.*

*Relembra desde logo que há 300 milhões de asmáticos no mundo, com uma prevalência que está a aumentar, e que a asma é uma patologia que representa gastos significativos em saúde, não só pela morbilidade importante, mas mesmo pelas 250 mil mortes/ano, muitas delas evitáveis.*

*Por outro lado, começa também a referir que os asmáticos têm maior probabilidade de ter HTA, independentemente dos factores de risco tradicionais. E que a HTA aumenta a gravidade da asma, por um lado, e por outro a função pulmonar reduzida aumenta a mortalidade CV, e é esta relação bidireccional que torna atraente o racional para tratamento e controlo da HTA na asma. Apesar do efeito do controlo*

*da PA na asma estar mal-esclarecido, sabe-se que o risco de morte CV é mais reduzido quando PA sistólica < 130mmHg.*

*Tem algumas imagens que de forma esquemática representam a inflamação sistémica como centro fulcral na HTA e na asma, e que a junção das duas doenças num só indivíduo, o tornam mais resistente à terapêutica – para ambas. A própria abordagem está em forma de algoritmo simplificado e chama a atenção para alguns aspectos fundamentais: sempre que possível optar por terapêutica biológica na asma, a redução da obesidade tem impacto na redução da PA e da gravidade da asma bem como a redução de sal e exercício físico.*

*São ainda referidos pormenores terapêuticos importantes: as tiazidas acarretam maior risco de hipocaliemia quando administrados concomitante com beta-2-agonistas de ação curta, teofilina e corticoide; os IECA podem promover mais tosse no asmático, os ARAs pensa-se que possam estar relacionados a menos hiperreactividade brônquica, os antagonistas dos canais de cálcio têm efeitos possivelmente favoráveis na contracção do músculo liso e factores precipitantes, e os betabloqueantes devem ser dados com cautela nos doentes instáveis e com obstrução grave.*

*Este artigo vem recordar uma patologia frequente, e alertar que mesmo quando a HTA é abordada fora da medicina interna, há doenças e interacções terapêuticas que não podem ser esquecidas, e o hipertenso tem de ser visto no seu todo.*

## **Dose-Response Association Between Level of Physical Activity and Mortality in Normal, Elevated, and High Blood Pressure**

**Joseph G, Marott JL, Torp-Pedersen C et al**

**Hypertension. 2019; 74: 00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13786**

It has been a challenge to verify the dose of exercise that will produce the maximum health benefits in hypertension. This study aimed to explore the association between level of daily physical activity, all-cause mortality and cardiovascular outcome at different blood pressure levels. A random sample of 18 974 white men and women aged 20 to 98 years were examined in a prospective cardiovascular population study. Self-reported activity level in leisure-time was drawn from the Physical Activity Questionnaire (level I: inactivity; II: light activity; and III: moderate/high-level activity). Blood pressure was defined as normal blood pressure: <120/<80 mm Hg; Prehypertension: 120–139/80–89 mm Hg; Stage I hypertension: 140–159/90–99 mm Hg; Stage II hypertension  $\geq 160/\geq 100$  mm Hg. The mean follow-up time was  $23.4\pm 11.7$  years.

At all levels of blood pressure, higher levels of physical activity were associated with lower all cause mortality in a dose-response pattern. The pattern remained unchanged after adjustment for following confounders: sex, age, smoking status, education, diabetes mellitus, previous cardiovascular disease, body mass index, and calendar time. Compared with inactivity, following hazard ratios were found for stage I hypertension: light activity, hazard ratio 0.78 (0.72–0.84;  $P<0.001$ ), moderate/high-level activity, hazard ratio 0.69 (0.63–0.75;  $P<0.001$ ). At all levels of blood pressure, the risk of cardiovascular events was significantly reduced independent of the level of physical activity. In conclusion, the association between physical activity and all-cause mortality was present in an inverse dose-response pattern at all levels of blood pressure. Physical activity was associated with reduction in cardiovascular events independent of the level of physical activity.

*Comentário (PG Cunha): Na nossa rotina clínica há a noção de que, em pacientes de risco ou com factores de risco não controlados, a promoção de medidas de estilos de vida saudável é imperiosa. Desde há já bastante tempo que se comprehendeu que a fórmula de prescrição de actividade física não é igual para todos, ainda que saibamos que pacientes com melhor resistência física terão melhor possibilidade de sobrevida (Kokkinos P, Circulation. 2010;122(8):790-7), e que o risco cardiovascular decresce em pacientes que praticam principalmente exercício aeróbico (Zhang Y, PloS one. 2018;13(7):e0200829).*

*O presente estudo reporta 3 achados novos: a) maiores níveis de actividade física estão inversamente relacionados com mortalidade de qualquer causa, independentemente do nível de pressão arterial do indivíduo; b) A redução da mortalidade é tanto maior quanto maior o nível de exercício físico, independentemente do nível de pressão arterial; c) os endpoints cardiovasculares foram reduzidos por qualquer nível de actividade física, independentemente do nível de pressão arterial.*

*Salienta-se que, ainda que se verifique uma resposta directamente proporcional associada à “dose” de exercício físico praticada, a verdade é que a maioria dos benefícios se consegue atingir com exercício físico ligeiro. O distanciamento na leitura destes dados deve ter em linha de conta que o nível de actividade física foi avaliado por questionário. Sendo um dos mais populares artigos em 2019, este trabalho é complementado pelas leituras adicionais abaixo sugeridas, que vêm fortalecer o conceito e os resultados obtidos de forma congruente (1- Steps per Day and Arterial Stiffness. Cavero-Redondo I, Tudor-Locke C, Álvarez-Bueno C, Cunha PG, Aguiar EJ, Martínez-Vizcaíno V. Hypertension. 2019 Feb;73 (2):350-363. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11987, 2- Association of Step Volume and Intensity With All-Cause Mortality in Older Women. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. JAMA Intern Med. 2019 May 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0899.)*

## **Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic?**

**Burnier M, Bakris G, Williams B**

**Journal of Hypertension 2019, 37:1574–1586.**

Diuretics are listed in hypertension guidelines as one of three equally weighted first-line treatment options. In order to differentiate between antihypertensives, a lot of discussion has been directed at side effect profiles and as a result, has created a perhaps disproportionate fear of the metabolic effects that can be associated with diuretics. Data, however, show that the risk of a clinically meaningful change in laboratory parameters is very low, whereas the benefits of volume control and natriuresis are high and the reductions in morbidity and mortality are clinically significant. Moreover, as clinically significant differences in safety and efficacy profiles exist among diuretics, several international guidelines have started making a distinction between thiazides (hydrochlorothiazide) and thiazide-like (chlorthalidone, indapamide) diuretics; and some of them now recommend longer acting thiazide-like diuretics. In time, pending more data, chlorthalidone and indapamide may need to be subdivided further into separate classifications.

*Comentário (Vitória C): dependendo da atenção que se dedica ao artigo, pode ser apenas uma revisão sobre a terapêutica diurética, ou mesmo uma mudança de atitude na abordagem do doente... questionando na minha opinião se haverá ainda lugar para a prescrição de hidroclorotiazida, e se sim, estar atento à pequena fatia de doentes que dela possam beneficiar.*

*Os autores reafirmam o lugar dos diuréticos na HTA, relembrando os mecanismos fisiopatológicos da doença e a forma de actuação deste tipo de fármacos, com eficácia terapêutica comparável às restantes classes terapêuticas e utilidade especial em determinadas populações.*

*É de forma muito bem estruturada e justificada, que referem a pertinência em dividir os diuréticos em tiazidas e tiazidas-like, no contexto dos seus diferentes mecanismos de acção, perfis de tolerabilidade, segurança e eficácia. São feitas referências aos grandes estudos como o HYVET, o SHEP e o ALLHAT, as particularidades do doente diabético, do negro, do idoso, do sal sensível e do hiporeninémico. E são finalmente descritas as várias diferenças, com respectivas referências bibliográficas e considerações importantes.*

*Salientam a eficácia das tiazidas em reduzir eventos de forma dependente da redução da PA, ao contrário das tiazidas-like e dos seus efeitos p.ex. ao nível da agregação plaquetária, angiogéneses, permeabilidade vascular, possivelmente responsáveis pelo efeito na redução de LOA e de eventos, ao contrário dos primeiros.*

*As tiazidas-like saem claramente vencedoras não só pelo descrito no parágrafo anterior, mas também por ser bem explícita a maior duração de acção e potência por mg de molécula, e em especial a maior neutralidade metabólica, fundamental nos nossos doentes complexos e pluripatológicos.*

*No entanto, continuam a faltar estudos head-to-head, e os autores chegam mesmo a questionar se as diferenças dentro dos próprios tiazida-like serão significativas para as opções terapêuticas para cada doente.*

## **Effects of Interleukin-1 $\beta$ Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk. A Secondary Analysis of CANTOS**

Rothman AMK, MacFadyen J, Thuren T, et al

**Hypertension.** doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642. Epub 2019 Dec 30

While hypertension and inflammation are physiologically inter-related, the effect of therapies that specifically target inflammation on blood pressure is uncertain. The recent CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) afforded the opportunity to test whether IL (interleukin)-1 $\beta$  inhibition would reduce blood pressure, prevent incident hypertension, and modify relationships between hypertension and cardiovascular events. CANTOS randomized 10 061 patients with prior myocardial infarction and hsCRP (high sensitivity C-reactive protein)  $\geq 2$  mg/L to canakinumab 50 mg, 150 mg, 300 mg, or placebo. A total of 9549 trial participants had blood pressure recordings during follow-up; of these, 80% had a preexisting diagnosis of hypertension. In patients without baseline hypertension, rates of incident hypertension were 23.4, 26.6, and 28.1 per 100-person years for the lowest to highest baseline tertiles of hsCRP ( $P > 0.2$ ). In all participants random allocation to canakinumab did not reduce blood pressure ( $P > 0.2$ ) or incident hypertension during the follow-up period (hazard ratio, 0.96 [0.85–1.08],  $P > 0.2$ ). IL-1 $\beta$  inhibition with canakinumab reduces major adverse cardiovascular event rates. These analyses suggest that the mechanisms underlying this benefit are not related to changes in blood pressure or incident hypertension.

*Comentário (PG Cunha): Mesmo no fim do ano de 2019 (a 30 de Dezembro), é publicado online (ahead of print) um subestudo do CANTOS (Ridker PM, NEJM 2017;377(12):1119-31.). Este novo trabalho usou os 20% da população do estudo CANTOS que não tinha hipertensão, para perceber se o uso de Canakinumab e o seu potencial anti-inflamatório, reduziriam o risco cardiovascular através da redução da*

*progressão para hipertensão arterial. O pormenor adicional oferecido por esta sub-análise, é que se já sabíamos que a utilização do fármaco não reduzia os níveis lipídicos (e por isso não era essa a via de redução do risco cardiovascular conseguido), ficando agora também sugerido que a sua acção não é atingida via redução dos níveis de pressão arterial.*

*Este aspecto é crucial para compreendermos que há benefício na exploração de novos alvos terapêuticos na redução do risco cardiovascular, e que na nossa estratificação de risco se deve incluir a análise de condições promotoras de inflamação crónica. Dito de outra forma, pacientes com doenças crónicas promotoras de inflamação de baixo grau estão sujeitos a um maior risco cardiovascular, sendo importante controlar todos os seus factores de risco e a causa da inflamação para ter sucesso na redução da morbimortalidade cardiovascular – aliás, com o advento das novas terapêuticas anti-inflamatórias, estes pacientes já não morrem da doença de base, mas sim e principalmente de doença cardiovascular. A análise destes resultados deve ter um linha de conta que se trata de um estudo post-hoc.*

# **RV ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL 2019**

**Maria Teresa Cardoso**

**Paulo Castro Chaves**

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

*Uma enorme evolução nos cuidados no AVC tem sido observada nos últimos anos, refletindo-se nas inúmeras atualizações de recomendações baseadas na evidência. Disto são exemplo as últimas guidelines no tratamento do AVC isquémico agudo aqui relevadas.*

*O hiato entre a evidência e a prática clínica persiste quer na prevenção quer no tratamento e reabilitação do AVC. São necessários estudos para identificar as suas causas e formas de as ultrapassar. O uso subóptimo de medidas de prevenção e terapêuticas no AVC continua a existir e a importância de desenvolver estratégias para o corrigir deve ser uma prioridade. Estudos como os apresentados na seleção que se segue, vêm contribuir para a clarificação e melhoria progressiva dos cuidados na Doença Vascular Cerebral.*

*Embora haja atualmente uma elevada qualidade de cuidados no AVC, uma parcela importante dos resultados é determinada por fatores extrínsecos às decisões de tratamento. Fatores sociais e económicos como condições de habitação, alimentação, transporte, continuidade de cuidados e sistemas de apoio interferem fortemente no prognóstico. As disparidades geográficas são ainda uma realidade. Medidas de correção são lentas na sua implementação. Estudos de custo eficácia são necessários e poderão constituir incentivos para a redução da heterogeneidade nos cuidados para o AVC.*

## **Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke**

**H. Ma, B.C.V. Campbell, M.W. Parsons, et al, for the EXTEND Investigators.**

**N Engl J Med 2019; 380:1795-803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046**

**BACKGROUND:** The time to initiate intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke is generally limited to within 4.5 hours after the onset of symptoms. Some trials have suggested that the treatment window may be extended in patients who are shown to have ischemic but not yet infarcted brain tissue on imaging.

**METHODS:** We conducted a multicenter, randomized, placebo-controlled trial involving patients with ischemic stroke who had hypoperfused but salvageable regions of brain detected on automated perfusion imaging. The patients were randomly assigned to receive intravenous alteplase or placebo between 4.5 and 9.0 hours after the onset of stroke or on awakening with stroke (if within 9 hours from the midpoint of sleep). The primary outcome was a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale, on which scores range from 0 (no symptoms) to 6 (death), at 90 days. The risk ratio for the primary outcome was adjusted for age and clinical severity at baseline.

**RESULTS:** After 225 of the planned 310 patients had been enrolled, the trial was terminated because of a loss of equipoise after the publication of positive results from a previous trial. A total of 113 patients were randomly assigned to the alteplase group and 112 to the placebo group. The primary outcome occurred in 40 patients (35.4%) in the alteplase group and in 33 patients (29.5%) in the placebo group (adjusted risk ratio, 1.44; 95% confidence interval [CI], 1.01 to 2.06;  $P=0.04$ ). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 7 patients (6.2%) in the alteplase group and in 1 patient (0.9%) in the placebo group (adjusted risk ratio, 7.22; 95% CI, 0.97 to 53.5;  $P=0.05$ ). A secondary ordinal analysis of the distribution of scores on the modified Rankin scale did not show a significant between-group difference in functional improvement at 90 days.

**CONCLUSIONS:** Among the patients in this trial who had ischemic stroke and salvageable brain tissue, the use of alteplase between 4.5 and 9.0 hours after stroke

onset or at the time the patient awoke with stroke symptoms resulted in a higher percentage of patients with no or minor neurologic deficits than the use of placebo. There were more cases of symptomatic cerebral hemorrhage in the alteplase group than in the placebo group.

*Comentário (MT Cardoso): Alteplase é o único tratamento farmacológico para o AVC agudo até as 4,5h. Dados clínicos demonstraram que quanto mais precocemente administrada melhor é o prognóstico funcional e o paradigma tempo é cérebro desencadeou a luta pelo reconhecimento precoce do AVC e pelo rápido transporte e acesso a centros de diagnóstico e tratamento.*

*No estudo EXTEND (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) foram randomizados 225 doentes, por critérios imagiológicos, para trombólise IV com alteplase em doses standard versus placebo, no período entre as 4.5h e as 9h após o início dos sintomas ou após acordar com sintomas de AVC.*

*Foram usados CT de perfusão e Ressonância Magnética de perfusão-difusão (MRI) com processamento de imagens por um software automático, na seleção de doentes para avaliar tecido cerebral potencialmente viável para além das 4.5 h após o início de AVC.*

*Os resultados deste estudo revelaram que nos doentes com AVC isquémico e tecido cerebral viável o uso de alteplase entre as 4.5h e as 9h após início de sintomas ou após acordar com sintomas de AVC, resultou numa maior percentagem de doentes com défices neurológicos minor ou sem défices (score de 0 a 1 na escala modificada de Rankin) aos 90 dias relativamente ao placebo*

*A eficácia da alteplase numa janela temporal mais alargada é atribuída ao método de seleção de doentes através de imagem, à semelhança do que se faz para a trombectomia. A seleção dos doentes para terapêuticas de reperfusão com base na viabilidade tecidual em vez de janela temporal também resultou num melhor prognóstico nos ensaios para trombectomia.*

*O importante a relevar no estudo EXTEND é que a seleção de doentes para trombólise guiada por imagem, alarga a janela de intervenção farmacológica na*

*fase aguda de AVC mudando o paradigma do limite de tempo de 4.5h para trombólise.*

*Comparando este estudo com o estudo WAKE UP, a avaliação imaciológica foi diferente (CT de perfusão e Ressonância Magnética perfusão-difusão versus MRI) e inclui doentes mais graves e numa janela temporal mais alargada.*

*Neste ensaio a percentagem de hemorragia intracerebral sintomática foi semelhante aos estudos EPITHET - trial of alteplase therapy initiated between 3 and 6 hours after stroke (7% dos doentes) e aos estudos DAWN e DEFUSE 3 – late window thrombectomy (6% dos doentes em ambos os estudos).*

*Limitações do estudo podem ser apontadas entre as quais esta possibilidade de tratamento apenas ser viável em stroke centers com disponibilidade de Imagiologia para deteção de mismatch com software de análise automática.*

*Estes resultados promissores precisam de ser validados por mais estudos de trombólise na mesma janela temporal e são necessários ensaios que comparem trombólise e trombectomia numa janela terapêutica alargada para doentes com mismatch.*

*Em conclusão o uso de alteplase entre as 4,5 e as 9h após AVC ou com Wake up stroke em doentes com perfil imaciológico de perfusão favorável resultou numa maior percentagem de doentes sem défices ou com défices minor comparando com placebo.*

**Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial.**

Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT et al

Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008

**BACKGROUND:** Stent retriever thrombectomy of large-vessel occlusion results in better outcomes than medical therapy alone. Alternative thrombectomy strategies, particularly a direct aspiration as first pass technique, while promising, have not been rigorously assessed for clinical efficacy in randomised trials. We designed COMPASS to assess whether patients treated with aspiration as first pass have non-inferior functional outcomes to those treated with a stent retriever as first line.

**METHODS:** We did a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, core lab adjudicated non-inferiority trial at 15 sites (ten hospitals and four specialty clinics in the USA and one hospital in Canada). Eligible participants were patients presenting with acute ischaemic stroke from anterior circulation large-vessel occlusion within 6 h of onset and an Alberta Stroke Program Early CT Score of greater than 6. We randomly assigned participants (1:1) via a central web-based system without stratification to either direct aspiration first pass or stent retriever first line thrombectomy. Those assessing primary outcomes via clinical examinations were masked to group assignment as they were not involved in the procedures. Physicians were allowed to use adjunctive technology as was consistent with their standard of care. The null hypothesis for this study was that patients treated with aspiration as first pass achieve inferior outcomes compared with those treated with a stent retriever first line approach. The primary outcome was non-inferiority of clinical functional outcome at 90 days as measured by the percentage of patients achieving a modified Rankin Scale score of 0-2, analysed by intent to treat; non-inferiority was established with a margin of 0·15. All randomly assigned patients were included in the safety analyses.

**FINDINGS:** Between June 1, 2015, and July 5, 2017, we assigned 270 patients to treatment: 134 to aspiration first pass and 136 to stent retriever first line. A

modified Rankin score of 0-2 at 90 days was achieved by 69 patients (52%; 95% CI 43·8-60·3) in the aspiration group and 67 patients (50%; 41·6-57·4) in the stent retriever group, showing that aspiration as first pass was non-inferior to stent retriever first line ( $p_{non-inferiority}=0\cdot0014$ ). Intracranial haemorrhage occurred in 48 (36%) of 134 in the aspiration first pass group, and 46 (34%) of 135 in the stent retriever first line group. All-cause mortality at 3 months occurred in 30 patients (22%) in both groups.

**INTERPRETATION:** A direct aspiration as first pass thrombectomy conferred non-inferior functional outcome at 90 days compared with stent retriever first line thrombectomy. This study supports the use of direct aspiration as an alternative to stent retriever as first-line therapy for stroke thrombectomy.

**COMENTÁRIO (P Chaves):** Com a publicação dos vários ensaios clínicos que mostraram a eficácia da trombectomia mecânica no tratamento do AVC isquémico agudo com oclusão de grande vaso, o ano de 2015 pode ser considerado como o annus mirabilis do tratamento do AVC.

A evidência reunida levou a um aumento exponencial da utilização desta técnica e a uma autêntica revolução no tratamento destes doentes com vista a uma recanalização rápida, segura e eficaz. Portanto, a questão atual não é se a trombectomia é eficaz, mas antes como pode ser administrada de forma cada vez mais eficiente. Sendo assim, como seria de esperar os trabalhos subsequentes centraram-se em, por um lado, expandir esta modalidade de tratamento a mais doentes, recorrendo a técnicas de imagem avançada no sentido de selecionar casos para além da janela temporal das 6h, e por outro lado, em tentar aumentar a taxa de recanalização.

Este último tópico é particularmente importante já que a taxa de recanalização parece ter uma relação direta com o sucesso da terapêutica, em particular com a redução da área cerebral isquemiada e, portanto, com a incapacidade aos 3 meses.

O presente ensaio clínico surge precisamente neste contexto. Trata-se de um estudo multicêntrico, envolvendo 270 pacientes em 15 centros nos Estados Unidos e Canadá, que teve como objetivo primário comparar a utilização de aspiração versus stent retriever como estratégia de primeira passagem na abordagem à oclusão

*aguda. É um ensaio de não inferioridade que tem como endpoint primário o estado funcional aos 90 dias medido pela percentagem de pacientes com mRankin 0-2 analisado por intention to treat.*

*O estudo mostrou que a hipótese formulada era válida, ou seja, que a estratégia de aspiração é não inferior à da utilização do stent retriever e, portanto, que é uma opção alternativa neste contexto. As taxas de recanalização TICI2c e TICI3 são elevadas e não são diferentes entre o tipo de opção escolhida, sendo que o tempo até atingir recanalização TICI2c/TICI3 é inferior com a aspiração (22 versus 33 minutos em média). O trabalho mostrou ainda um custo significativamente inferior da estratégia de aspiração (9540 versus 14081 dólares por procedimento).*

*Este estudo mostra, portanto, a possibilidade de utilização da aspiração como alternativa de abordagem de primeira passagem com potenciais melhorias quer em tempo, quer em custo do procedimento.*

## **Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source**

**H.C. Diener, R.L. Sacco, J.D. Easton, et al, for the RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators**

**N Engl J Med 2019;380:1906-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1813959**

**BACKGROUND:** Cryptogenic strokes constitute 20 to 30% of ischemic strokes, and most crypto- genic strokes are considered to be embolic and of undetermined source. An earlier randomized trial showed that rivaroxaban is no more effective than aspirin in preventing recurrent stroke after a presumed embolic stroke from an undetermined source. Whether dabigatran would be effective in preventing recurrent strokes after this type of stroke was unclear.

**METHODS:** We conducted a multicenter, randomized, double-blind trial of dabigatran at a dose of 150 mg or 110 mg twice daily as compared with aspirin at a

dose of 100 mg once daily in patients who had had an embolic stroke of undetermined source. The primary outcome was recurrent stroke. The primary safety outcome was major bleeding.

**RESULTS:** A total of 5390 patients were enrolled at 564 sites and were randomly assigned to receive dabigatran (2695 patients) or aspirin (2695 patients). During a median follow-up of 19 months, recurrent strokes occurred in 177 patients (6.6%) in the dabigatran group (4.1% per year) and in 207 patients (7.7%) in the aspirin group (4.8% per year) (hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.69 to 1.03; P=0.10). Ischemic strokes occurred in 172 patients (4.0% per year) and 203 patients (4.7% per year), respectively (hazard ratio, 0.84; 95% CI, 0.68 to 1.03). Major bleeding occurred in 77 patients (1.7% per year) in the dabigatran group and in 64 patients (1.4% per year) in the aspirin group (hazard ratio, 1.19; 95% CI, 0.85 to 1.66). Clinically relevant nonmajor bleeding occurred in 70 patients (1.6% per year) and 41 patients (0.9% per year), respectively.

**CONCLUSIONS:** In patients with a recent history of embolic stroke of undetermined source, dabigatran was not superior to aspirin in preventing recurrent stroke. The incidence of major bleeding was not greater in the dabigatran group than in the aspirin group, but there were more clinically relevant nonmajor bleeding events in the dabigatran group.

*Comentário (M T Cardoso): O AVC embólico de origem indeterminada (ESUS) representa 20% dos AVC isquémicos e está associado a um elevado risco de recorrência. Apresenta um padrão imagiológico de enfarte sugestivo de causa embólica (não lacunar) sem fonte embólica identificada em estudo completo.*

*O estudo RE-SPECT ESUS tal como o NAVIGATE ESUS publicado anteriormente, não conseguiu demonstrar diferença significativa entre o anticoagulante oral não antagonista da vitamina K (NOAC) (dabigatrano e rivaroxabano respetivamente) e a aspirina na prevenção da recorrência de AVC em doentes com ESUS.*

*Neste estudo a hipóteseposta que o dabigatrano seria mais eficaz que a aspirina na prevenção de AVC recorrente no ESUS tinha como premissa a possibilidade de muitos dos doentes com ESUS poderem ter uma fonte cardioembólica não identificável. Uma análise post hoc sugere que o dabigatrano possa ter tido efeito*

*benéfico na recorrência de AVC ao fim de um ano. A explicação para este efeito tardio, (que não possível de confirmar pelo tipo de análise e condições do estudo), seria um aumento progressivo na ocorrência de fontes cardioembólicas (incluindo FA) com a progressão no tempo.*

*Um consenso alargado suporta que os AVC embólicos de origem indeterminada, ESUS, tenham a sua origem em estruturas cardíacas ou em lesões de grandes artérias, mas de forma não completamente esclarecida. Apenas uma minoria de doentes com ESUS viu demonstrada FA após vários anos de monitorização continua. A hipótese que um substrato auricular trombogénico na ausência de FA possa estar subjacente como fonte cardioembólica na etiologia do ESUS e que este subgrupo específico de doentes possa beneficiar de hipocoagulação está a ser avaliada no estudo ARCADIA em curso*

*A incidência de hemorragia major no estudo RE-SPECT ESUS foi semelhante no grupo dabigatran e no grupo aspirina ao contrário do estudo NAVIGATE ESUS que foi interrompido precocemente por uma maior incidência de hemorragia major no grupo com rivaroxabano versus aspirina. No entanto no RSPECT ESUS no grupo dabigatran observaram-se mais eventos hemorrágicos não major versus aspirina.*

*Apesar das grandes expectativas relativamente à hipocoagulação no ESUS os resultados até agora obtidos favorecem a antiagregação plaquetária como a terapêutica antitrombótica standard para os doentes com ESUS*

**Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial.**

Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M et al, MISTIE III Investigators.

Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):1021-1032.

**BACKGROUND:** Acute stroke due to supratentorial intracerebral haemorrhage is associated with high morbidity and mortality. Open craniotomy haematoma evacuation has not been found to have any benefit in large randomised trials. We assessed whether minimally invasive catheter evacuation followed by thrombolysis (MISTIE), with the aim of decreasing clot size to 15 mL or less, would improve functional outcome in patients with intracerebral haemorrhage.

**METHODS:** MISTIE III was an open-label, blinded endpoint, phase 3 trial done at 78 hospitals in the USA, Canada, Europe, Australia, and Asia. We enrolled patients aged 18 years or older with spontaneous, non-traumatic, supratentorial intracerebral haemorrhage of 30 mL or more. We used a computer-generated number sequence with a block size of four or six to centrally randomise patients to image-guided MISTIE treatment (1·0 mg alteplase every 8 h for up to nine doses) or standard medical care. Primary outcome was good functional outcome, defined as the proportion of patients who achieved a modified Rankin Scale (mRS) score of 0-3 at 365 days, adjusted for group differences in prespecified baseline covariates (stability intracerebral haemorrhage size, age, Glasgow Coma Scale, stability intraventricular haemorrhage size, and clot location). Analysis of the primary efficacy outcome was done in the modified intention-to-treat (mITT) population, which included all eligible, randomly assigned patients who were exposed to treatment. All randomly assigned patients were included in the safety analysis. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01827046.

**FINDINGS:** Between Dec 30, 2013, and Aug 15, 2017, 506 patients were randomly allocated: 255 (50%) to the MISTIE group and 251 (50%) to standard medical care. 499 patients (n=250 in the MISTIE group; n=249 in the standard medical care group) received treatment and were included in the mITT analysis set. The mITT primary adjusted efficacy analysis estimated that 45% of patients in the MISTIE group and 41% patients in the standard medical care group had achieved an mRS score of 0-3 at 365 days (adjusted risk difference 4% [95% CI -4 to 12]; p=0·33). Sensitivity analyses of 365-day mRS using generalised ordered logistic regression models adjusted for baseline variables showed that the estimated odds ratios comparing MISTIE with standard medical care for mRS scores higher than 5 versus 5 or less, higher than 4 versus 4 or less, higher than 3 versus 3 or less, and higher than 2 versus 2 or less were 0·60 (p=0·03), 0·84 (p=0·42), 0·87 (p=0·49), and 0·82 (p=0·44), respectively. At 7 days, two (1%) of 255 patients in the MISTIE group and ten (4%)

of 251 patients in the standard medical care group had died ( $p=0\cdot02$ ) and at 30 days, 24 (9%) patients in the MISTIE group and 37 (15%) patients in the standard medical care group had died ( $p=0\cdot07$ ). The number of patients with symptomatic bleeding and brain bacterial infections was similar between the MISTIE and standard medical care groups (six [2%] of 255 patients vs three [1%] of 251 patients;  $p=0\cdot33$  for symptomatic bleeding; two [1%] of 255 patients vs 0 [0%] of 251 patients;  $p=0\cdot16$  for brain bacterial infections). At 30 days, 76 (30%) of 255 patients in the MISTIE group and 84 (33%) of 251 patients in the standard medical care group had one or more serious adverse event, and the difference in number of serious adverse events between the groups was statistically significant ( $p=0\cdot012$ ).

**INTERPRETATION:** For moderate to large intracerebral haemorrhage, MISTIE did not improve the proportion of patients who achieved a good response 365 days after intracerebral haemorrhage. The procedure was safely adopted by our sample of surgeons.

**COMENTÁRIO (P Chaves):** *O tratamento de fase aguda hemorragia cerebral é, neste momento, um parente pobre da doença vascular cerebral. Se é verdade que nos últimos anos foram conseguidos múltiplos avanços significativos na abordagem da isquemia cerebral aguda, com impacto expressivo na redução da incapacidade pós-AVC, no caso da hemorragia cerebral os resultados têm ficado aquém das expectativas.*

*Do ponto de vista fisiopatológico, uma estratégia de remoção da hemorragia ou de limitação da expansão precoce da mesma são alvos terapêuticos lógicos dada a forte relação entre o volume de hemorragia cerebral e a má evolução clínica. Por várias razões, os ensaios clínicos que utilizaram a craniotomia para evacuação do hematoma obtiveram resultados neutros.*

*Por isso, ensaios subsequentes focaram-se em técnicas que evitam os efeitos deletérios da craniotomia (incisão cortical, eletrocautério, exposição tóxica à trombina, manipulação do tecido cerebral, por exemplo), como a evacuação endoscópica ou a aspiração estereotáxica minimamente invasiva, associada a instilação repetida de trombolítico via cateter para facilitar a evacuação da hemorragia.*

*Os resultados do ensaio de fase 2 MISTIE2, ao não demonstrarem preocupações major em termos de segurança, levaram à conceptualização do ensaio de fase 3 MISTIE3. Neste estudo, foram recrutados 506 pacientes aproximadamente 48h depois da instalação de hemorragia intracerebral espontânea (com volume ≥30mL) e submetidos a tratamento minimamente invasivo com evacuação por cateter seguido de trombólise com o objetivo de reduzir o hematoma para uma dimensão inferior a 15mL, sendo o outcome primário a incapacidade avaliada pela escala modificada de Rankin aos 3 meses.*

*Embora se tenha revelado uma estratégia segura e passível de ser adotada por uma gama alargada de neurocirurgiões, versus tratamento standard, não se verificaram diferenças significativas no endpoint primário. A análise de endpoints secundários mostrou que uma redução do volume para valores <15mL (conseguida em 58% dos doentes randomizados) está associada a melhor score mRankin aos 365 dias, o que poderá indicar um limiar de sucesso do procedimento, algo a testar em futuros ensaios. Adicionalmente, o risco de morte de qualquer causa aos 365 dias foi significativamente inferior no grupo de intervenção versus terapêutica standard (severity-adjusted Cox proportional hazard ratio 0,67, 95% CI 0,45–0,98; p=0,037), sem um aumento da percentagem de pacientes com incapacidade moderada a grave.*

*Estes resultados sugerem que a ocorrência de hemorragia cerebral não deve desencadear automaticamente uma resposta terapêutica nihilista e que o prognóstico grave associado pode ser alterado por instituição de medidas de tratamento agressivo envolvendo controlo tensional, estabilização da hemorragia e potencialmente redução do hematoma para volume <15mL.*

*Contudo, à luz deste estudo a cirurgia minimamente invasiva (via cateter com instilação repetida de alteplase) não reúne atualmente evidência suficiente para ser recomendada para o tratamento standard da hemorragia intracerebral. Espera-se que estudos futuros com um bom desenho, amostragem ampla, elevada taxa de adesão ao tratamento e hipótese bem formulada possam contribuir para avanços tão necessários nesta área.*

## **Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial.**

**RESTART Collaboration.**

**Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2613-2623.**

**BACKGROUND:** Antiplatelet therapy reduces the risk of major vascular events for people with occlusive vascular disease, although it might increase the risk of intracranial haemorrhage. Patients surviving the commonest subtype of intracranial haemorrhage, intracerebral haemorrhage, are at risk of both haemorrhagic and occlusive vascular events, but whether antiplatelet therapy can be used safely is unclear. We aimed to estimate the relative and absolute effects of antiplatelet therapy on recurrent intracerebral haemorrhage and whether this risk might exceed any reduction of occlusive vascular events.

**METHODS:** The REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial (RESTART) was a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel-group trial at 122 hospitals in the UK. We recruited adults ( $\geq 18$  years) who were taking antithrombotic (antiplatelet or anticoagulant) therapy for the prevention of occlusive vascular disease when they developed intracerebral haemorrhage, discontinued antithrombotic therapy, and survived for 24 h. Computerised randomisation incorporating minimisation allocated participants (1:1) to start or avoid antiplatelet therapy. We followed participants for the primary outcome (recurrent symptomatic intracerebral haemorrhage) for up to 5 years. We analysed data from all randomised participants using Cox proportional hazards regression, adjusted for minimisation covariates. This trial is registered with ISRCTN (number ISRCTN71907627).

**FINDINGS:** Between May 22, 2013, and May 31, 2018, 537 participants were recruited a median of 76 days (IQR 29–146) after intracerebral haemorrhage onset: 268 were assigned to start and 269 (one withdrew) to avoid antiplatelet therapy. Participants were followed for a median of 2·0 years (IQR [1·0–3·0]; completeness 99·3%). 12 (4%) of 268 participants allocated to antiplatelet therapy had recurrence of intracerebral haemorrhage compared with 23 (9%) of 268 participants allocated

to avoid antiplatelet therapy (adjusted hazard ratio 0·51 [95% CI 0·25-1·03]; p=0·060). 18 (7%) participants allocated to antiplatelet therapy experienced major haemorrhagic events compared with 25 (9%) participants allocated to avoid antiplatelet therapy (0·71 [0·39-1·30]; p=0·27), and 39 [15%] participants allocated to antiplatelet therapy had major occlusive vascular events compared with 38 [14%] allocated to avoid antiplatelet therapy (1·02 [0·65-1·60]; p=0·92).

**INTERPRETATION:** These results exclude all but a very modest increase in the risk of recurrent intracerebral haemorrhage with antiplatelet therapy for patients on antithrombotic therapy for the prevention of occlusive vascular disease when they developed intracerebral haemorrhage. The risk of recurrent intracerebral haemorrhage is probably too small to exceed the established benefits of antiplatelet therapy for secondary prevention.

**COMENTÁRIO (P Chaves):** A terapêutica antitrombótica é uma pedra basilar da prevenção secundária após um AVC isquémico. Em concreto, a metanálise do Antithrombotic Trialists' Collaboration mostrou que a utilização da aspirina para prevenção secundária da doença vascular oclusiva reduz o risco de eventos vasculares major, embora com aumento do risco de hemorragia intracraniana (*outcome composto de hemorragia intracerebral, subaracnoideia e subdural*).

Contudo, os ensaios envolvidos nesta metanálise excluíram pacientes com hemorragia intracerebral. Sabendo que estes pacientes têm frequentemente fatores de risco associados que os colocam em risco de eventos vasculares major, permanece por esclarecer qual a mais adequada estratégia antitrombótica, sobretudo se o doente já tomava esta terapêutica previamente ao evento.

O estudo RESTART é o primeiro ensaio clínico randomizado comparando os efeitos de iniciar versus evitar a terapêutica antiplaquetária em pacientes com hemorragia intracerebral prévia que ocorreu sob tratamento antitrombótico (antiplaquetário ou hipocoagulante). O outcome primário foi a ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática recorrente. Na admissão ao estudo, os participantes dos dois grupos tinham em média 76 anos, aproximadamente dois terços eram homens e 92% eram caucasianos. Sessenta e dois por cento tinham hemorragias intracerebrais lóbulares, 88% já tinham tido um ou mais episódios de doença vascular oclusiva (a maioria

*cardiopatia isquémica, AVC isquémico ou AIT), três quartos tinham história de hipertensão arterial, um quarto tinha diabetes mellitus e um quarto fibrilação auricular na altura da randomização. A terapêutica antiplaquetária limitou-se à utilização de aspirina, clopidogrel ou dipiridamol e foi iniciada em média 76 dias após a hemorragia intrecerebral.*

*Embora o estudo tenha a limitação relevante de apenas terem sido randomizados 537 pacientes (dos 720 inicialmente previstos), os autores tentaram de certa forma compensar esta baixa taxa de randomização com aumento do seguimento para 5 anos (em vez dos 2 anos previstos). Os participantes alocados a iniciar terapêutica antitrombótica apresentaram proporcionalmente (mas não estatisticamente) menos recorrência de hemorragia cerebral (adjusted hazard ratio 0,51 [95% CI 0,25–1,03]; p=0,060), menos hemorragias major (0,71 [0,39–1,30]; p=0,27) e similar número de eventos vasculares oclusivos major (1,02 [0,65–1,60]; p=0,92).*

*Nos endpoints secundários, os autores encontraram uma redução dos endpoints combinados de hemorragia intracerebral sintomática recorrente ou AVC sintomático de subtipo incerto (0,49 (0,24–0,98); p=0,044), hemorragia intracerebral sintomática recorrente ou morte de causa indeterminada (0,51 (0,26–0,99); p=0,048) e eventos vasculares major tal como definidos pela Antithrombotic Trialists' Collaboration (0,65 (0,44–0,95); p=0,025).*

*De notar que os resultados relativos ao outcome primário são em parte determinados por uma baixa taxa de hemorragias não lobares (3,9% vs 11,8% no grupo em que se evitou a terapêutica antiplaquetária). Sendo assim, os resultados deste trabalho apontam no sentido dos riscos de hemorragia intracerebral recorrente serem provavelmente inferiores ao benefício estabelecido da terapêutica antiplaquetária para prevenção secundária da doença vascular oclusiva.*

*Antes da aplicação destes resultados à prática será importante, em estudos futuros, replicar estes resultados e confirmar a possibilidade da terapêutica antiplaquetária reduzir o risco de hemorragia intracerebral recorrente. Ensaios de maior dimensão e com um número apreciável de pacientes com hemorragias em diferentes localizações poderão também ajudar a compreender melhor as observações anteriores.*

## **Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke The SHINE Randomized Clinical Trial**

K.C. Johnston, A. Bruno, Qi Pauls, et al, for the Neurological Emergencies Treatment Trials Network and the SHINE Trial Investigators

JAMA. 2019;322(4):326-335. doi:10.1001/jama.2019.9346

**IMPORTANCE:** Hyperglycemia during acute ischemic stroke is common and is associated with worse outcomes. The efficacy of intensive treatment of hyperglycemia in this setting remains unknown.

**OBJECTIVES:** To determine the efficacy of intensive treatment of hyperglycemia during acute ischemic stroke.

**DESIGN, SETTING AND PARTICIPANTS:** The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) randomized clinical trial included adult patients with hyperglycemia (glucose concentration of  $>110$  mg/dL if had diabetes or  $>>150$  mg/dL if did not have diabetes) and acute ischemic stroke who were enrolled within 12 hours from stroke onset at 63 US sites between April 2012 and August 2018; follow-up ended in November 2018. The trial included 1151 patients who met eligibility criteria.

**INTERVENTIONS:** Patients were randomized to receive continuous intravenous insulin using a computerized decision support tool (target blood glucose concentration of 80-130 mg/dL [4.4-7.2 mmol/L]; intensive treatment group: n = 581) or insulin on a sliding scale that was administered subcutaneously (target blood glucose concentration of 80-179 mg/dL [4.4-9.9 mmol/L]; standard treatment group: n = 570) for up to 72 hours.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** The primary efficacy outcome was the proportion of patients with a favorable outcome based on the 90-day modified Rankin Scale score (a global stroke disability scale ranging from 0 [no symptoms or completely recovered] to 6 [death]) that was adjusted for baseline stroke severity.

**RESULTS:** Among 1151 patients who were randomized (mean age, 66 years [SD, 13.1 years]; 529 [46%] women, 920 [80%] with diabetes), 1118 (97%) completed the trial. Enrollment was stopped for futility based on prespecified interim analysis criteria. During treatment, the mean blood glucose level was 118 mg/dL (6.6 mmol/L) in the intensive treatment group and 179 mg/dL (9.9 mmol/L) in the standard treatment group. A favorable outcome occurred in 119 of 581 patients (20.5%) in the intensive treatment group and in 123 of 570 patients (21.6%) in the standard treatment group (adjusted relative risk, 0.97 [95% CI, 0.87 to 1.08],  $P = .55$ ; unadjusted risk difference,  $-0.83\%$  [95% CI,  $-5.72\%$  to  $4.06\%$ ]). Treatment was stopped early for hypoglycemia or other adverse events in 65 of 581 patients (11.2%) in the intensive treatment group and in 18 of 570 patients (3.2%) in the standard treatment group. Severe hypoglycemia occurred only among patients in the intensive treatment group (15/581 [2.6%]; risk difference,  $2.58\%$  [95% CI,  $1.29\%$  to  $3.87\%$ ]).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Among patients with acute ischemic stroke and hyperglycemia, treatment with intensive vs standard glucose control for up to 72 hours did not result in a significant difference in favorable functional outcome at 90 days. These findings do not support using intensive glucose control in this setting.

*Comentário (M T Cardoso): A Hiperglicemia está presente em 40% dos doentes com AVC isquémico agudo e há evidência que a sua persistência nas primeiras 24h após o AVC isquémico está associada a mau prognóstico, a edema cerebral, a aumento do enfarte e do risco de transformação hemorrágica e a resultados clínicos desfavoráveis após trombólise ou trombectomia.*

*As guidelines acerca do controle glicémico no AVC isquémico agudo da American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) mantem-se inalteradas desde 2013 recomendando valores alvo de glicemia entre 140 e 180mg /dl com monitorização apertada na prevenção de hipoglicemia. As últimas recomendações da ESO são desfavoráveis ao uso por rotina de insulina intravenosa mas com força de recomendação e nível de evidência baixas.*

*Vários estudos têm tentado avaliar a eficácia e a segurança do controle glicémico na fase aguda do AVC com resultados inconclusivos. Colocada a hipótese de que um*

*controle glicémico intensivo na fase aguda pudesse melhorar o prognóstico funcional foi delineado o estudo SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort). Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico randomizado destinado a avaliar a eficácia e segurança do controle glicémico intensivo versus controle standard em doentes com hiperglicemia na fase aguda do AVC. Os seus resultados foram desfavoráveis ao controle intensivo de glicemia no AVC isquémico agudo.*

*Comparando este estudo como o estudo GIST -UK, no SHINE a diferença clara no controle de glicemia nos dois grupos de tratamento foi substancialmente maior o que permitiu com segurança comparar o prognóstico pelos níveis de glicemia.*

*A Hipoglicemia grave (<60 mg/dl) apenas ocorreu no grupo de doentes sob tratamento intensivo e não foi associada a agravamento neurológico. O tempo mediano até ao início do tratamento foi de 7 horas, para interferir precocemente nos mecanismos celulares prejudiciais da hiperglicemia. Abrangeu uma população alargada de 1118 doentes, diversificada em idade, sexo raça e etnia, refletindo o padrão atual de tratamento do AVC isquémico agudo, com trombólise em 63% e trombectomia em 13% dos doentes e com predomínio de diabéticos tipo 2 (80%) comparativamente com o estudo GIST-UK que tinha apenas 15%.*

*Limitações do estudo residem num possível viés de seleção para doentes que necessitam de um elevado nível de atendimento. Por outro lado, não avaliou dados de reperfusão, tendo em conta que estudos prévios apontam para que a hiperglicemia impede recanalização.*

*Este estudo vem corroborar anteriores resultados desfavoráveis ao controle intensivo de glicemia no AVC isquémico agudo.*

*Ao abordar o controle glicêmico de um doente com AVC isquémico agudo, a variabilidade glicêmica é um dos fatores importantes a ser considerado para além da hiperglicemia e hipoglicemia.*

*A variabilidade glicêmica no AVC isquémico agudo, considerada o terceiro componente da disglicemia, juntamente com hipoglicemia e hiperglicemia, pode ser uma das razões pelas quais o controle glicêmico intensivo não demonstrou impacto clínico significativo no prognóstico funcional. A variabilidade glicêmica poderá ser novo alvo terapêutico potencial em estudos futuros.*

**Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial.**

Anderson CS, Huang Y, Lindley RI et al ENCHANTED Investigators

Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):877-888.

**BACKGROUND:** Systolic blood pressure of more than 185 mm Hg is a contraindication to thrombolytic treatment with intravenous alteplase in patients with acute ischaemic stroke, but the target systolic blood pressure for optimal outcome is uncertain. We assessed intensive blood pressure lowering compared with guideline-recommended blood pressure lowering in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke.

**METHODS:** We did an international, partial-factorial, open-label, blinded-endpoint trial of thrombolysis-eligible patients (age  $\geq$ 18 years) with acute ischaemic stroke and systolic blood pressure 150 mm Hg or more, who were screened at 110 sites in 15 countries. Eligible patients were randomly assigned (1:1, by means of a central, web-based program) within 6 h of stroke onset to receive intensive (target systolic blood pressure 130-140 mm Hg within 1 h) or guideline (target systolic blood pressure  $<$ 180 mm Hg) blood pressure lowering treatment over 72 h. The primary outcome was functional status at 90 days measured by shift in modified Rankin scale scores, analysed with unadjusted ordinal logistic regression. The key safety outcome was any intracranial haemorrhage. Primary and safety outcome assessments were done in a blinded manner. Analyses were done on intention-to-treat basis. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01422616.

**FINDINGS:** Between March 3, 2012, and April 30, 2018, 2227 patients were randomly allocated to treatment groups. After exclusion of 31 patients because of missing consent or mistaken or duplicate randomisation, 2196 alteplase-eligible patients with acute ischaemic stroke were included: 1081 in the intensive group and 1115 in the guideline group, with 1466 (67·4%) administered a standard dose among the 2175 actually given intravenous alteplase. Median time from stroke onset to randomisation was 3·3 h (IQR 2·6-4·1). Mean systolic blood pressure over

24 h was 144·3 mm Hg (SD 10·2) in the intensive group and 149·8 mm Hg (12·0) in the guideline group ( $p<0\cdot0001$ ). Primary outcome data were available for 1072 patients in the intensive group and 1108 in the guideline group. Functional status (mRS score distribution) at 90 days did not differ between groups (unadjusted odds ratio [OR] 1·01, 95% CI 0·87-1·17,  $p=0\cdot8702$ ). Fewer patients in the intensive group (160 [14·8%] of 1081) than in the guideline group (209 [18·7%] of 1115) had any intracranial haemorrhage (OR 0·75, 0·60-0·94,  $p=0\cdot0137$ ). The number of patients with any serious adverse event did not differ significantly between the intensive group (210 [19·4%] of 1081) and the guideline group (245 [22·0%] of 1115; OR 0·86, 0·70-1·05,  $p=0\cdot1412$ ). There was no evidence of an interaction of intensive blood pressure lowering with dose (low vs standard) of alteplase with regard to the primary outcome.

**INTERPRETATION:** Although intensive blood pressure lowering is safe, the observed reduction in intracranial haemorrhage did not lead to improved clinical outcome compared with guideline treatment. These results might not support a major shift towards this treatment being applied in those receiving alteplase for mild-to-moderate acute ischaemic stroke. Further research is required to define the underlying mechanisms of benefit and harm resulting from early intensive blood pressure lowering in this patient group.

**COMENTÁRIO (P Chaves):** *O controlo tensional na fase aguda do AVC isquémico continua a ser um assunto controverso e para o qual existe pouca evidência sólida. As Guidelines atuais fazem recomendações para os valores máximos considerados como seguros para iniciar o tratamento trombolítico. Pressões arteriais acima destes limites parecem estar associadas a um aumento significativo de complicações, nomeadamente transformação hemorrágica pós-trombólise.*

*Por esta razão, e de acordo com as recomendações atuais, os pacientes com AVC isquémico agudo e elevação marcada da pressão arterial são frequentemente excluídos do tratamento trombolítico. No caso da hemorragia cerebral, a publicação do estudo INTERACT2 mostrou que o controlo intensivo da pressão arterial na fase aguda do AVC hemorrágico era um procedimento seguro e estava associada a alguma melhoria da incapacidade medida por um realinhamento das categorias de incapacidade avaliada pela escala modificada de Rankin.*

*O presente ensaio clínico tem como objetivo primário avaliar a relação entre o controlo intensivo da pressão arterial na fase aguda do AVC isquémico e o estado funcional aos 90 dias. A conclusão principal é que, em doentes com AVC isquémico agudo de gravidade ligeira a moderada (NIHSS entre 4 e 12) tratados com trombolítico, uma estratégia de controlo intensivo (TA sistólica alvo de 130-140mmHg numa hora) versus estratégia conservadora de acordo com Guidelines (TA sistólica alvo <180mmHg) não está associada a diferença significativa na recuperação funcional, avaliada pela escala modificada de Rankin aos 90 dias. Contudo, a estratégia intensiva está associada a menor incidência de hemorragia intracraniana.*

*Uma limitação importante deste trabalho refere-se ao fato de, apesar de ser prevista uma diferença média de 15mmHg de pressão arterial entre grupos, só ter sido obtida na prática uma diferença de 6mmHg. Isto poder-se-á atribuir ao fato de, por um lado, no grupo tratado pelas Guidelines se ter verificado uma modificação dos clínicos no sentido de atingir valores mais baixos e, por outro, no grupo intensivo haver receio em chegar aos valores alvo e simultaneamente dificuldade em atingir esses mesmos valores na fase aguda de uma AVC.*

*De qualquer forma, os resultados mostram que o controlo intensivo da pressão arterial, apesar dos receios associados a agravamento neurológico por perturbação da auto-regulação cerebral, é seguro e está associado a uma menor incidência de hemorragia intracraniana relativamente ao controlo standard.*

*Se é verdade que não houve modificações no grau de incapacidade, poder-se-á especular que este endpoint é demasiado insensível para medir o impacto desta medida. Basta pensar que se um determinado doente com AVC isquémico cardioembólico não tiver transformação hemorrágica pós-trombólise, poderá ser hipocoagulado mais precocemente, por exemplo.*

*Estudos futuros poderão identificar subpopulações em que, de acordo com as características fisiopatológicas do AVC, o controlo tensional poderá ser mais benéfico (ou não) e também perceber qual a melhor altura para obter o controlo tensional (antes ou depois da reperfusão). Sendo assim, embora estes resultados sejam, de momento, insuficientes para suportar modificações substanciais na prática clínica, acrescentam certamente evidências importantes para esta questão relevante.*

## **Essen Risk Score in Prediction of Myocardial Infarction After Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke Without Prior Coronary Artery Disease**

**M. Boulanger, L. Li, S. Lyons, et al; on behalf of the Oxford Vascular Study**

**Stroke. 2019;50:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025831.**

**BACKGROUND AND PURPOSE:** More intensive secondary prevention with newer drugs may be cost-effective in patients with coronary artery disease (CAD). Whether some subgroups of patients who had a transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke, but no prior CAD are at similar high risk of myocardial infarction as those with prior CAD remains unclear. We determined whether the Essen score identified a subset of TIA/stroke patients without known prior CAD who, nevertheless, had a high risk of myocardial infarction on current secondary prevention management.

**METHODS:** In a population-based cohort (Oxford Vascular Study) of consecutive TIA or ischemic stroke patients recruited from 2002 to 2014, 10-year actuarial risks of myocardial infarction and of recurrent ischemic stroke were determined by face-to-face follow-up in patients with and without prior CAD using Kaplan-Meier analyses. Predictive value of the Essen score was assessed with C statistic.

**RESULTS:** Of 2555 patients with TIA/stroke (13070 patient-years of follow-up), 10-year risk of myocardial infarction in those without prior CAD (n=2017, 78.9%)

ranged from 0.9% (95% CI, 0–1.9) at Essen score ≤1 to 29.8% (95% CI, 7.7–46.6) in those with a score ≥5 (C statistic =0.64 [95% CI, 0.57–0.71] P<0.001). The score tended to be less predictive (difference: P=0.0460) for the risk of recurrent ischemic stroke (C statistic =0.57 [95% CI, 0.54–0.60]). Compared with patients with prior CAD (n=538, 21.1%), an Essen risk score of ≥4 (n=294, 11.5%) in those without prior CAD identified a subgroup at similar high 10-year risks of myocardial infarction (17.2% [95% CI, 6.9–26.3]; versus 16.9% [95% CI, 11.5–22.0]) and of recurrent stroke (40.4% [95% CI, 26.7–51.6]; versus 32.4% [95% CI, 25.2–38.8]).

**CONCLUSIONS:** The Essen score is a simple clinical score to risk-stratify patients with TIA/stroke without prior CAD and to identify subsets who may be at sufficiently high risk of myocardial infarction and recurrent stroke to justify more intensive treatment or inclusion in trials.

*Comentário (M T Cardoso): Apesar de medidas terapêuticas de prevenção secundária, cerca de 25 a 30% dos doentes com AVC isquémico agudo tem recorrência de AVC ou evento coronário agudo nos 5 anos subsequentes. Contudo não existem ensaios randomizados relativamente a estratificação de risco coronário em doentes assintomáticos após AVC.*

*Este estudo em vez de tentar criar e validar um novo score de risco para predizer eventos coronários após AIT/AVC isquémico foi determinar o valor predictivo para enfarte miocárdio, a partir do score de risco para o AVC, (score Essen), tendo em conta que os scores de risco para AVC isquémico recorrente são baseados nos factos de risco para a aterosclerose, podendo consequentemente prever o risco coronário.*

*O objetivo foi determinar se o score Essen conseguia identificar um grupo de maior risco de enfarte de Miocárdio (IM) nos doentes com AIT/ AVC isquémico sem doença coronária prévia, que pudesse beneficiar de terapêutica intensiva em prevenção secundária.*

*Um score de Essen igual ou superior a 4 em doentes com AIT/ AVC isquémico sem doença coronária (DC) prévia identificou um subgrupo com alto risco de IM (17%) e AVC recorrente (40%) aos 10 anos, equiparável aos doentes com DC prévia*

*conhecida. O valor preditivo do score Essen foi semelhante para os diferentes subtipos TOAST.*

*A força deste estudo residiu na sua metodologia, no tamanho da amostra, no longo seguimento e na escolha do Enfarte miocárdio como marcador de prognóstico. As limitações apontáveis estão relacionadas com a população predominantemente branca restrita a um serviço OXVASC e não generalizável.*

*O estudo demonstrou que um score de risco simples baseado em variáveis amplamente avaliadas na prática clínica pode melhorar a previsão de risco coronário após AVC.*

*O score Essen é um score clínico de estratificação de risco de doentes com AIT/AVC sem doença coronária prévia para identificar doentes com alto risco de enfarte de miocárdio e de AVC recorrente que justifiquem terapêutica intensiva. Se este grupo deve ser rastreado para doença coronária assintomática não é claro, mas deve ser selecionado para prevenção secundária intensiva.*

*Há luz dos novos avanços diagnósticos mais fatores de prognóstico podem ser adicionáveis a este score, com melhoria da identificação de doentes de alto risco, para estudos futuros*

## **Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study.**

**NeuroVISION Investigators.**

**Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1022-1029.**

**BACKGROUND:** In non-surgical settings, covert stroke is more common than overt stroke and is associated with cognitive decline. Although overt stroke occurs in less than 1% of adults after non-cardiac surgery and is associated with substantial morbidity, we know little about perioperative covert stroke. Therefore, our primary aim was to investigate the relationship between perioperative covert stroke (ie, an

acute brain infarct detected on an MRI after non-cardiac surgery in a patient with no clinical stroke symptoms) and cognitive decline 1 year after surgery.

**METHODS:** NeuroVISION was a prospective cohort study done in 12 academic centres in nine countries, in which we assessed patients aged 65 years or older who underwent inpatient, elective, non-cardiac surgery and had brain MRI after surgery. Two independent neuroradiology experts, masked to clinical data, assessed each MRI for acute brain infarction. Using multivariable regression, we explored the association between covert stroke and the primary outcome of cognitive decline, defined as a decrease of 2 points or more on the Montreal Cognitive Assessment from preoperative baseline to 1-year follow-up. Patients, health-care providers, and outcome adjudicators were masked to MRI results.

**FINDINGS:** Between March 24, 2014, and July 21, 2017, of 1114 participants recruited to the study, 78 (7%; 95% CI 6-9) had a perioperative covert stroke. Among the patients who completed the 1-year follow-up, cognitive decline 1 year after surgery occurred in 29 (42%) of 69 participants who had a perioperative covert stroke and in 274 (29%) of 932 participants who did not have a perioperative covert stroke (adjusted odds ratio 1·98, 95% CI 1·22-3·20, absolute risk increase 13%;  $p=0\cdot0055$ ). Covert stroke was also associated with an increased risk of perioperative delirium (hazard ratio [HR] 2·24, 95% CI 1·06-4·73, absolute risk increase 6%;  $p=0\cdot030$ ) and overt stroke or transient ischaemic attack at 1-year follow-up (HR 4·13, 1·14-14·99, absolute risk increase 3%;  $p=0\cdot019$ ).

**INTERPRETATION:** Perioperative covert stroke is associated with an increased risk of cognitive decline 1 year after non-cardiac surgery, and perioperative covert stroke occurred in one in 14 patients aged 65 years and older undergoing non-cardiac surgery. Research is needed to establish prevention and management strategies for perioperative covert stroke.

**COMENTÁRIO (P Chaves):** A ocorrência de um acidente vascular cerebral sintomático no perioperatório de uma cirurgia não cardíaca, embora sendo felizmente rara, levanta questões relevantes no que diz respeito à melhor abordagem terapêutica na fase aguda (em que as terapêuticas de reperfusão

*farmacológicas podem estar contra-indicadas, por exemplo) e está associada a morbimortalidade significativa.*

*O presente estudo chama a atenção para um outro tipo de problema que, por ser silencioso, é frequentemente esquecido, se não mesmo ignorado. De fato, como os autores mostram, numa populações de doentes acima dos 65 anos, não só a ocorrência de lesões vasculares cerebrais assintomáticas é relativamente frequente (afetando cerca de 7% dos doentes analisados), como o seu impacto está longe de ser benigno.*

*A forte relação entre a ocorrência deste tipo de lesões e a presença de declínio cognitivo ao fim de 1 ano e a o risco de delirium no pós-operatório são a demonstração cabal das consequências cognitivas. Além disso, a associação com o risco de ocorrência de AVC isquémico ao fim de 1 ano chama a atenção para a necessidade de encontrar medidas de diagnóstico e prevenção/tratamento precoce de forma a minorar os efeitos destas lesões.*

**Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of 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. 2019;50:e344–e418.**

**BACKGROUND AND PURPOSE:** The purpose of these guidelines is to provide an up-to-date comprehensive set of recommendations in a single document for clinicians caring for adult patients with acute arterial ischemic stroke. The intended audiences

are prehospital care providers, physicians, allied health professionals, and hospital administrators. These guidelines supersede the 2013 Acute Ischemic Stroke (AIS) Guidelines and are an update of the 2018 AIS Guidelines.

**METHODS:** Members of the writing group were appointed by the American Heart Association (AHA) Stroke Council's Scientific Statements Oversight Committee, representing various areas of medical expertise. Members were not allowed to participate in discussions or to vote on topics relevant to their relations with industry. An update of the 2013 AIS Guidelines was originally published in January 2018. This guideline was approved by the AHA Science Advisory and Coordinating Committee and the AHA Executive Committee. In April 2018, a revision to these guidelines, deleting some recommendations, was published online by the AHA. The writing group was asked review the original document and revise if appropriate. In June 2018, the writing group submitted a document with minor changes and with inclusion of important newly published randomized controlled trials with >100 participants and clinical outcomes at least 90 days after AIS. The document was sent to 14 peer reviewers. The writing group evaluated the peer reviewers' comments and revised when appropriate. The current final document was approved by all members of the writing group except when relationships with industry precluded members from voting and by the governing bodies of the AHA. These guidelines use the American College of Cardiology/AHA 2015 Class of Recommendations and Level of Evidence and the new AHA guidelines format.

**RESULTS:** These guidelines detail prehospital care, urgent and emergency evaluation and treatment with intravenous and intra-arterial therapies, and in-hospital management, including secondary prevention measures that are appropriately instituted within the first 2 weeks. The guidelines support the overarching concept of stroke systems of care in both the prehospital and hospital settings.

**CONCLUSIONS:** These guidelines provide general recommendations based on the currently available evidence to guide clinicians caring for adult patients with acute arterial ischemic stroke. In many instances, however, only limited data exist demonstrating the urgent need for continued research on treatment of acute ischemic stroke.

*Comentário (M T Cardoso): Estas guidelines para o controle de doentes com AVC isquémico agudo são uma atualização das publicadas em 2018, à luz do novo sistema de classificação em classes de recomendação e níveis de evidência da American Heart Association system.*

*No documento revisto foram introduzidas recomendações adicionais, outras foram clarificadas e modificadas. Subacente a estas recomendações baseadas na evidência esteve um processo rigoroso metódico e exaustivo de revisão, a ler em toda a sua extensão, dado o elevado número de novas recomendações*

# **RV Cardiopatia isquémica 2019**

**Pedro von Hafe**

**Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

**Francisco Araújo**

**Hospital Beatriz Ângelo**

*Introdução: mudanças de paradigma em várias vertentes, são esperadas nos próximos anos na área da cardiopatia isquémica.*

*1- na área do diagnóstico: diagnóstico mais precoce e eficaz da doença coronária crónica, por métodos de imagem e testes funcionais, e diagnóstico mais precoce e funcional por métodos analíticos que conjugados com dados clínicos permitem uma melhor estratificação de risco do doente na síndrome coronária aguda.*

*2- mudanças na epidemiologia da doença, muito pela modificação dos factores de risco cardiovascular, outro tanto pela descoberta e disseminação do uso de fármacos que vão mudando o curso da doença aterosclerótica. Estes medicamentos abrangem hipolipemiantes, associações de antihipertensores, antiagregantes e anticoagulantes e modificadores da carga inflamatória, que acelera a aterosclerose. A própria placa parece ter mudado.*

*3- a procura do balanço perfeito entre o risco de fazer bem (avaliando o risco trombótico) e o de fazer mal (pelo risco hemorrágico), estará ao rubro, selecionando o doente ideal para uma antiagregação combinada mais potente, ou para a associação de anticoagulantes e antiagregantes*

*4- o fim da era da estabilidade também aqui, reconhecendo o carácter crónico e evolutivo da doença coronária.*

*Bulos e muitos motivos para uma leitura atenta.*

## **Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes**

**Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK**

**Circulation Research 2019;124:150-160**

The mechanisms that underlie superficial erosion, a cause of coronary thrombosis distinct from plaque rupture, have garnered recent interest. In an era of improved control of traditional risk factors, such as LDL (low-density lipoprotein), plaque erosion may assume greater clinical importance. Plaques complicated by erosion tend to be matrix-rich, lipid-poor, and usually lack prominent macrophage collections, unlike plaques that rupture, which characteristically have thin fibrous caps, large lipid pools, and abundant foam cells. Thrombi that complicate superficial erosion seem more platelet-rich than the fibrinous clots precipitated by plaque rupture.

The pathogenesis of plaque rupture probably does not pertain to superficial erosion, a process heretofore little understood mechanistically. We review here data that support a substantial shift in the mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. We further consider pathophysiologic processes recently implicated in the mechanisms of erosion. Multiple processes likely predispose plaques to superficial erosion, including experiencing disturbed flow, basement membrane breakdown, endothelial cell death, and detachment potentiated by innate immune activation mediated through pattern-recognition receptors and endothelial-to-mesenchymal transition. Monocytes/macrophages predominate in the pathogenesis of plaque rupture and consequent thrombosis, but polymorphonuclear leukocytes likely promote endothelial damage during superficial erosion. The formation of neutrophil extracellular traps probably perpetuates and propagates intimal injury and potentiates thrombosis due to superficial erosion.

These considerations have profound clinical implications. Acute coronary syndromes because of erosion may not require immediate invasive therapy. Understanding the biological bases of erosion points to novel therapies for acute

coronary syndrome caused by erosion. Future research should probe further the mechanisms of superficial erosion and develop point-of-care tests to distinguish acute coronary syndromes provoked by erosion versus rupture that may direct more precision management. Future clinical investigations should evaluate intervening on the targets that have emerged from experimental studies and the management strategies that they inform.

*Comentário (F. Araújo): para ler devagar; para reler com atenção. Está aqui tudo... A mudança que a placa aterosclerótica típica sofreu nas últimas décadas, tem muito a ver com a generalização do uso de estatinas e consequente delapidação do conteúdo lipídico da placa. A terapêutica hipolipemiantre reduz o core lipídico e aumenta a quantidade relativa de tecido fibroso superficial. Menos suscetível à rotura (e daí a menor incidência de enfartes com supra - STEMI), a placa de fibroateroma não é, contudo, imune à erosão superficial.*

*Segundo Libby et al, a inflamação provoca a tempestade perfeita, promovendo uma diminuição da síntese e aumento da degradação das fibrilhas de colagénio que protegem o conteúdo da placa. A erosão, leva a uma apresentação aguda mais frequentemente como SCA não-STMI, com a formação de um trombo branco rico em plaquetas; do ponto de vista fisiopatológico a intervenção aguda passa sobretudo pela terapêutica antitrombótica e menos pela terapêutica invasiva. E com a humildade característica dos grandes é dito: "at the outset of a consideration of the mechanisms of superficial erosion, one must plead ignorance". Imperdível.*

## **The myth of 'stable' coronary artery disease.**

**Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D.**

**Nat Rev Cardiol. 2020 Jan;17(1):9-21, Epub 2019 Jul 29**

Patients with known cardiovascular disease who have not had a recent acute event are often referred to as having stable coronary artery disease (CAD). The concept of 'stable' CAD is misleading for two important reasons: the continuing risks of cardiovascular events over the longer term and the diverse spectrum of powerful risk characteristics. The risks of cardiovascular events are frequently underestimated and continue to exist, despite current standards of care for secondary prevention, including lifestyle changes, optimal medical therapy, myocardial revascularization and the use of antiplatelet agents to limit thrombosis.

In dispelling the myth of 'stable' CAD, we explore the pathophysiology of the disease and the relative contribution of plaque and systemic factors to cardiovascular events. A broader concept of the vulnerable patient, not just the vulnerable plaque, takes into account the diversity and future risks of atherothrombotic events. We also evaluate new and ongoing research into medical therapies aimed at further reducing the risks of cardiovascular events in patients with chronic - but not stable - atherothrombotic disease

*Comentário (F Araújo): quando a realidade demonstra que cerca de um terço dos doentes com doença coronária considerada estável, vem a sofrer um evento coronário major no prazo de cinco anos, algo tem de estar mal. Os autores, incluindo o "nossa" João Morais, propõem-se redefinir o conceito, propondo o termo crónico em detrimento de estável, já que crónico define melhor uma doença que persiste ao longo do tempo, com risco de recorrência persistente, tal como é a doença coronária. Revisitam também os mecanismos fisiopatológicos da placa, salientando que a sua morfologia é dinâmica, ganhando e perdendo ao longo do tempo as características que a tornam vulnerável.*

*Existem ainda marcadores de risco acrescido e que estão relacionados com doença coronária avançada ou complexa: a presença de sintomas (angina), a história de revascularização ou um evento prévio (sobretudo no ano precedente), o envolvimento de outros territórios vasculares, e a ocorrência de comorbilidades ou complicações como a diabetes, a doença renal crónica ou a insuficiência cardíaca. De forma a diminuir o risco destes doentes mais vulneráveis, a terapêutica deverá ser optimizada, com quatro caminhos a explorar e reforçar nos próximos anos: o reforço da via antitrombótica (com dupla antiagregação ou com associação a anticoagulante), o reforço da terapêutica hipolipemiante, a via anti-inflamatória e a utilização de fármacos antidiabéticos com benefício cardiovascular.*

## **2019 Guidelines on Chronic Coronary Syndromes**

**Knuuti J, Wijns W, Saraste A, for the ESC Scientific Document Group**

**Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477, Epub 2019 August 31**

Coronary artery disease (CAD) is a pathological process characterized by atherosclerotic plaque accumulation in the epicardial arteries, whether obstructive or non-obstructive. This process can be modified by lifestyle adjustments, pharmacological therapies, and invasive interventions designed to achieve disease stabilization or regression. The disease can have long, stable periods but can also become unstable at any time, typically due to an acute atherothrombotic event caused by plaque rupture or erosion. However, the disease is chronic, most often progressive, and hence serious, even in clinically apparently silent periods. The dynamic nature of the CAD process results in various clinical presentations, which can be conveniently categorized as either acute coronary syndromes (ACS) or chronic coronary syndromes (CCS). The Guidelines presented here refer to the management of patients with CCS.

*Comentário (F. Araújo): desde 2013 que a doença coronária estável não era revisitada nas recomendações da ESC. Adoptam agora o conceito de doença progressiva, crónica, muitas vezes assintomática. São definidos seis fenótipos clínicos na síndrome coronária crónica, divididos em três tipologias. O primeiro tipo engloba os doentes com suspeita de doença coronária obstrutiva, enfatizando a necessidade de diagnóstico (e salientando a TC das coronárias neste contexto). Em segundo, os doentes com doença obstrutiva já conhecida, em que o destaque vai para a intensidade da terapêutica farmacológica, em particular da terapêutica antitrombótica, recomendando a combinação da aspirina com um segundo fármaco antitrombótico, nos doentes em prevenção secundária com elevado risco isquémico e sem risco hemorrágico elevado e impondo os NOACS nos doentes com FA e doença coronária. Em terceiro e por último o reconhecimento da importância da doença microvascular. De facto, em doentes sintomáticos a exclusão de doença coronária significativa na angiografia, não exclui a doença aterosclerótica das coronárias.*

## **Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association.**

**Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al.**

**Circulation. 2019 Apr 30;139(18):e891-e908.**

Myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease is found in ≈5% to 6% of all patients with acute infarction who are referred for coronary angiography. There are a variety of causes that can result in this clinical condition. As such, it is important that patients are appropriately diagnosed and an evaluation to uncover the correct cause is performed so that, when possible, specific therapies to treat the underlying cause can be prescribed. This statement provides a formal and updated definition for the broadly labelled term MINOCA (incorporating the

definition of acute myocardial infarction from the newly released "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction") and provides a clinically useful framework and algorithms for the diagnostic evaluation and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease

*Comentário (P. von Hafe): os doentes com enfarte agudo do miocárdio, mas sem evidência de doença coronária obstrutiva (MINOCA) requerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica própria. Estima-se que correspondam a 5% a 6% dos casos de EAM. A American Heart Association publicou em 2019 recomendações que cobrem o diagnóstico, etiologia, abordagem e prognóstico destes doentes. O diagnóstico é feito quando existe um EAM pela definição de consenso de 2018, sem evidência de obstrução das artérias coronárias (lesões ≥50% num vaso epicárdico principal) e sem outra causa alternativa para a apresentação. Recomenda ressonância magnética cardíaca para excluir outros diagnósticos como miocardite, cardiomiopatias e síndrome de Takotsubo.*

### **ISCHEMIA Trial Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial**

**Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, et al**

**Apresentado por Judith S Hochman, MD, na sessão científica da AHA, 2019, Philadelphia**

Description: The goal of the trial was to evaluate routine invasive therapy compared with optimal medical therapy among patients with stable ischemic heart disease and moderate to severe myocardial ischemia on noninvasive stress testing.

**Study Design:** patients with stable ischemic heart disease and moderate to severe ischemia were randomized to routine invasive therapy (n = 2,588) versus medical therapy (n = 2,591). In the routine invasive therapy group, subjects underwent coronary angiography and percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) as appropriate. In the medical therapy groups, subjects underwent coronary angiography only for failure of medical therapy. Total number of enrollees: 5,179 Duration of follow-up: 3.3 years. Mean patient age: 64 years. Percentage female: 23%. Percentage with diabetes: 41%

**Principal Findings:** The primary outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, or hospitalization for unstable angina or heart failure at 3.3 years occurred in 13.3% of the routine invasive group compared with 15.5% of the medical therapy group ( $p = 0.34$ ). The findings were the same in multiple subgroups. Invasive therapy was associated with harm (~2% absolute increase) within the first 6 months and benefit within 4 years (~2% absolute decrease). Secondary outcomes: Cardiovascular death or myocardial infarction: 11.7% of the routine invasive group compared with 13.9% of the medical therapy group ( $p = 0.21$ ). All-cause death: 6.4% of the routine invasive group compared with 6.5% of the medical therapy group ( $p = 0.67$ ). Periprocedural myocardial infarction: (invasive/conservative hazard ratio [HR] 2.98, 95% confidence interval [CI] 1.87-4.74). Spontaneous myocardial infarction: (invasive/conservative HR 0.67, 95% CI 0.53-0.83). Quality of life outcomes: Improvement in symptoms was observed among those with daily/weekly/monthly angina, but not in those without angina.

**Interpretation:** Among patients with stable ischemic heart disease and moderate to severe ischemia on noninvasive stress testing, routine invasive therapy failed to reduce major adverse cardiac events compared with optimal medical therapy. There was also no benefit from invasive therapy regarding all-cause mortality or cardiovascular mortality/myocardial infarction. One-third of subjects reported no angina symptoms at baseline. Routine invasive therapy was associated with harm at 6 months (increase in periprocedural myocardial infarctions) and associated with benefit at 4 years (reduction in spontaneous myocardial infarction). These results do not apply to patients with current/recent acute coronary syndrome, highly symptomatic patients, left main stenosis, or left ventricular ejection fraction <35%.

Although the overall interpretation of this trial was negative, there were mixed findings with evidence for both harm and benefit. This signals that: 1) invasive therapy for stable ischemic heart disease patients needs to be carefully considered in the context of angina burden and background medical therapy, and 2) likelihood that optimal coronary revascularization can be achieved with low procedural complications.

*Comentário (P. von Hafe): Neste estudo apresentado na reunião científica de 2019 da American Heart Association, verificou-se que em doentes com doença cardíaca isquémica estável o tratamento invasivo não é superior à terapêutica médica optimizada na prevenção de eventos cardiovasculares. No grupo invasivo os doentes eram submetidos a cateterismo cardíaco seguido de intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização (se aplicável) e também ficavam sob terapêutica médica optimizada.*

*Os resultados ainda não foram publicados, mas podemos desde já salientar que os indivíduos com doença cardíaca isquémica moderada a severa estão seguros com a terapêutica médica, o que é consistente com estudos prévios. Outra questão que este ensaio levanta é até que ponto os estudos de perfusão do miocárdio acrescentam valor na abordagem destes doentes.*

## **Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction**

**Mehta SR, Wood DA, Storey RF, fir the COMPLETE Trial Investigators.**

**N Engl J Med. 2019 Oct 10;381(15):1411-1421**

**BACKGROUND:** In patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), percutaneous coronary intervention (PCI) of the culprit lesion reduces the risk of cardiovascular death or myocardial infarction. Whether PCI of nonculprit lesions further reduces the risk of such events is unclear.

**METHODS:** We randomly assigned patients with STEMI and multivessel coronary artery disease who had undergone successful culprit-lesion PCI to a strategy of either complete revascularization with PCI of angiographically significant nonculprit lesions or no further revascularization. Randomization was stratified according to the intended timing of nonculprit-lesion PCI (either during or after the index hospitalization). The first coprimary outcome was the composite of cardiovascular death or myocardial infarction; the second coprimary outcome was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemia-driven revascularization.

**RESULTS:** At a median follow-up of 3 years, the first coprimary outcome had occurred in 158 of the 2016 patients (7.8%) in the complete-revascularization group as compared with 213 of the 2025 patients (10.5%) in the culprit-lesion-only PCI group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 0.91;  $P = 0.004$ ). The second coprimary outcome had occurred in 179 patients (8.9%) in the complete-revascularization group as compared with 339 patients (16.7%) in the culprit-lesion-only PCI group (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.43 to 0.61;  $P < 0.001$ ). For both coprimary outcomes, the benefit of complete revascularization was consistently observed regardless of the intended timing of nonculprit-lesion PCI ( $P = 0.62$  and  $P = 0.27$  for interaction for the first and second coprimary outcomes, respectively).

**CONCLUSIONS:** Among patients with STEMI and multivessel coronary artery disease, complete revascularization was superior to culprit-lesion-only PCI in reducing the risk of cardiovascular death or myocardial infarction, as well as the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemia-driven revascularization.

*Comentário (P. von Hafe): este ensaio comprova, de uma forma inédita, que a revascularização completa é melhor que a correcção da chamada “lesão culpada” na abordagem dos doentes com enfarte com supradesnívelamento do segmento ST e doença multivasos, com reduções significativas na morte ou enfarte agudo do miocárdio num seguimento prolongado. Estes resultados deverão mudar as actuais recomendações.*

## **Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes**

**Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators**

**N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1524-1534**

**BACKGROUND:** The relative merits of ticagrelor as compared with prasugrel in patients with acute coronary syndromes for whom invasive evaluation is planned are uncertain.

**METHODS:** In this multicenter, randomized, open-label trial, we randomly assigned patients who presented with acute coronary syndromes and for whom invasive evaluation was planned to receive either ticagrelor or prasugrel. The primary end point was the composite of death, myocardial infarction, or stroke at 1 year. A major secondary end point (the safety end point) was bleeding.

**RESULTS:** A total of 4018 patients underwent randomization. A primary end-point event occurred in 184 of 2012 patients (9.3%) in the ticagrelor group and in 137 of 2006 patients (6.9%) in the prasugrel group (hazard ratio, 1.36; 95% confidence interval [CI], 1.09 to 1.70;  $P = 0.006$ ). The respective incidences of the individual components of the primary end point in the ticagrelor group and the prasugrel group were as follows: death, 4.5% and 3.7%; myocardial infarction, 4.8% and 3.0%; and stroke, 1.1% and 1.0%. Definite or probable stent thrombosis occurred in 1.3% of patients assigned to ticagrelor and 1.0% of patients assigned to prasugrel, and definite stent thrombosis occurred in 1.1% and 0.6%, respectively. Major bleeding (as defined by the Bleeding Academic Research Consortium scale) was observed in 5.4% of patients in the ticagrelor group and in 4.8% of patients in the prasugrel group (hazard ratio, 1.12; 95% CI, 0.83 to 1.51;  $P = 0.46$ ).

**CONCLUSIONS:** Among patients who presented with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation, the incidence of death, myocardial infarction, or stroke was significantly lower among those who received prasugrel than among those who received ticagrelor, and the incidence of major bleeding was not significantly different between the two groups.

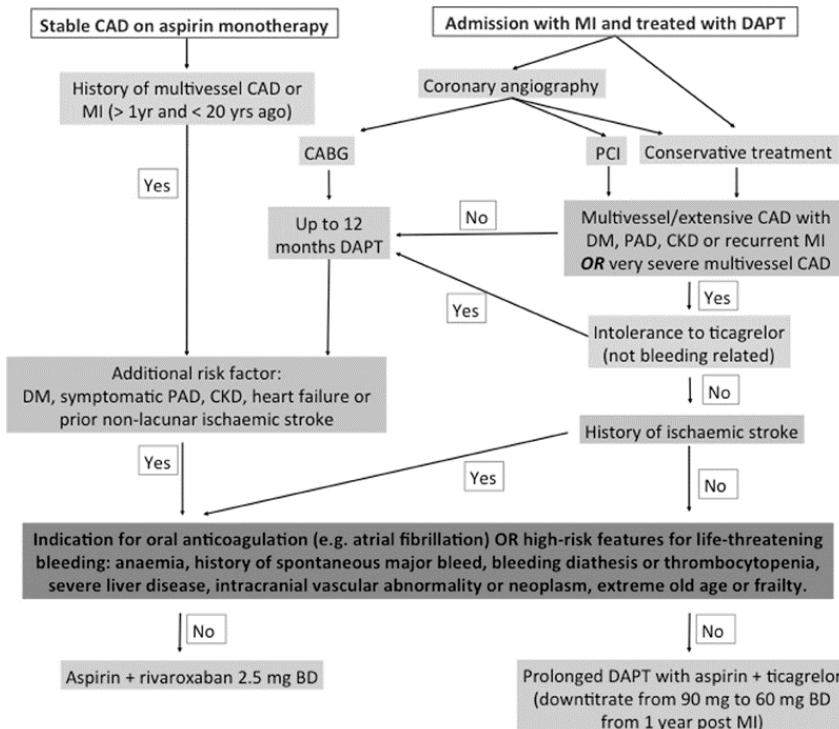
*Comentário (P. von Hafe): neste ensaio a estratégia de utilização do prasugrel imediatamente após enfarte agudo miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST e dose de carga após o conhecimento da anatomia coronária nos outros tipos de síndromes coronários agudos foi superior à utilização da estratégia de pré-tratamento de rotina com ticagrelor A redução do resultado cardiovascular composto (morte, EAM não-fatal ou AVC não fatal no primeiro ano). Este resultado foi conseguido pela redução na incidência de EAM recorrente, sem diferenças na incidência de hemorragias major.*

*Este estudo multicêntrico, de iniciativa dos investigadores, apresenta várias limitações, nomeadamente na ausência de desenho “duplo-fictício”, de os eventos terem sido registados principalmente por contacto telefónico com os participantes e de cerca de 19% dos participantes não estarem a receber o fármaco do ensaio na altura da alta. Além disso é de referir que o número de pacientes que foram excluídos das análises de segurança foi 10 vezes superior no grupo do prasugrel. É também de recordar que o prasugrel necessita de mais tempo de suspensão antes de uma cirurgia devido ao efeito antiplaquetário mais prolongado (sete dias versus 3 a 5 dias). Neste momento não são conhecidos os benefícios do prasugrel para além de um ano e o seu uso como estratégia de dupla antiagregação em doentes com síndrome coronário agudo e fibrilhação auricular.*

# Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease?

Sumaya S, Geisler T, Kristensen SD, Storey RF

Thromb Haemost 2019; 119:1583–1589



**Legenda** Choice of antithrombotic treatment strategy in patients with coronary artery disease. CABG, coronary artery bypass surgery; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease (eGFR<60 mL/min and not requiring dialysis for prolonged DAPT; eGFR < 60 mL/min and > 15 mL/min for low dose rivaroxaban); DAPT, dual antiplatelet therapy; DATT, dual antithrombotic therapy (aspirin + rivaroxaban 2.5 mg twice daily); DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease; MI: myocardial infarction.|

**Abstract:** Antithrombotic treatment is a key component of secondary prevention following acute coronary syndromes (ACS). Although dual antiplatelet therapy is standard therapy post-ACS, duration of treatment is the subject of ongoing debate. Prolonged dual antiplatelet therapy in high-risk patients with history of myocardial infarction reduced the risk of recurrent myocardial infarction, stroke or cardiovascular death. Similarly, in patients with stable coronary artery disease, two-thirds of whom had a history of myocardial infarction, dual antithrombotic therapy with very-low-dose rivaroxaban and aspirin also resulted in improved ischaemic outcomes.

In the absence of head-to-head comparison, choosing the most appropriate treatment strategy can be challenging, particularly when it comes to balancing the risks of ischaemia and bleeding. We aim to review the evidence for currently available antithrombotic treatments and provide a practical algorithm to aid the decision-making process

*Comentário (F. Araújo): que conheça, esta foi a primeira tentativa de criar um algoritmo para escolher entre os regime Pegasus e Compass, as duas estratégias com resultados positivos nos doentes com doença coronária crónica / estável. Apesar de alguma sobreposição nas populações estudadas, os doentes Pegasus tinham EAM prévio em média há 1,7 anos, e no Compass há 7,1 anos.*

*Segundo os autores e apesar de faltarem comparações diretas, parece haver maior benefício da dupla antiagregação na redução da trombose de stent e recorrência de enfarte e superioridade na estratégia da terapêutica antrombótica dual (rivaroxabano + aspirina) na prevenção de AVC. Esta última opção deverá ser equacionada nos doentes com CAD estável e dois outros factores de risco (CAD extensa, diabetes, doença renal ou arterial periférica, enfarte recorrente). É preciso lembrar que em doentes com elevado risco hemorrágico ou anemia, ambas as opções são desaconselhadas.*

## **Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes**

**Steg PG, Bhatt DL, Simon T, for the THEMIS Steering Committee**

**N Engl J Med 2019; 381:1309-1320**

**BACKGROUND:** Patients with stable coronary artery disease and diabetes mellitus who have not had a myocardial infarction or stroke are at high risk for cardiovascular events. Whether adding ticagrelor to aspirin improves outcomes in this population is unclear.

**METHODS:** In this randomized, double-blind trial, we assigned patients who were 50 years of age or older and who had stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus to receive either ticagrelor plus aspirin or placebo plus aspirin. Patients with previous myocardial infarction or stroke were excluded. The primary efficacy outcome was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The primary safety outcome was major bleeding as defined by the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) criteria.

**RESULTS:** A total of 19,220 patients underwent randomization. The median follow-up was 39.9 months. Permanent treatment discontinuation was more frequent with ticagrelor than placebo (34.5% vs. 25.4%). The incidence of ischemic cardiovascular events (the primary efficacy outcome) was lower in the ticagrelor group than in the placebo group (7.7% vs. 8.5%; hazard ratio, 0.90; 95% confidence interval [CI], 0.81 to 0.99;  $P = 0.04$ ), whereas the incidence of TIMI major bleeding was higher (2.2% vs. 1.0%; hazard ratio, 2.32; 95% CI, 1.82 to 2.94;  $P < 0.001$ ), as was the incidence of intracranial hemorrhage (0.7% vs. 0.5%; hazard ratio, 1.71; 95% CI, 1.18 to 2.48;  $P = 0.005$ ). There was no significant difference in the incidence of fatal bleeding (0.2% vs. 0.1%; hazard ratio, 1.90; 95% CI, 0.87 to 4.15;  $P = 0.11$ ). The incidence of an exploratory composite outcome of irreversible harm (death from any cause, myocardial infarction, stroke, fatal bleeding, or intracranial hemorrhage) was similar in the ticagrelor group and the placebo group (10.1% vs. 10.8%; hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.86 to 1.02).

**CONCLUSIONS:** In patients with stable coronary artery disease and diabetes without a history of myocardial infarction or stroke, those who received ticagrelor plus

aspirin had a lower incidence of ischemic cardiovascular events but a higher incidence of major bleeding than those who received placebo plus aspirin.

*Comentário (F. Araújo): parece ser um estudo para um nicho de doentes com diabetes em média há 10 anos, com doença subclínica ou documentada, mas excluindo doentes com enfarte ou AVC prévio. Estes critérios são muito semelhantes aos do Charisma em que a associação clopidogrel/aspirina não demonstrou vantagens. No Themis, o subgrupo de doentes com maior benefício foi o que tinha sido submetido a angioplastia há menos de 1 ano (RR 0,54). Este subgrupo já tinha estado exposto a dupla antiagregação (DAPT), pelo que a seleção destes doentes tem geralmente um risco benefício-favorável, já que ultrapassaram o risco hemorrágico e estão na fase de maior risco trombótico.*

*Não houve diferenças nos outros subgrupos, nem no subgrupo com doença polivascular, mas estes doentes podem não refletir o mundo real, já que o facto de se excluírem antecedentes de AVC ou enfarte, pode ter deixado de fora um numeroso grupo de doentes de risco muito elevado e em que outros ensaios, a DAPT revelou ser vantajosa.*

### **Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction.**

**Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al.**

**N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505**

**BACKGROUND:** Experimental and clinical evidence supports the role of inflammation in atherosclerosis and its complications. Colchicine is an orally

administered, potent antiinflammatory medication that is indicated for the treatment of gout and pericarditis.

**METHODS:** We performed a randomized, double-blind trial involving patients recruited within 30 days after a myocardial infarction. The patients were randomly assigned to receive either low-dose colchicine (0.5 mg once daily) or placebo. The primary efficacy end point was a composite of death from cardiovascular causes, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, stroke, or urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization. The components of the primary end point and safety were also assessed.

**RESULTS:** A total of 4745 patients were enrolled; 2366 patients were assigned to the colchicine group, and 2379 to the placebo group. Patients were followed for a median of 22.6 months. The primary end point occurred in 5.5% of the patients in the colchicine group, as compared with 7.1% of those in the placebo group (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.96;  $P = 0.02$ ). The hazard ratios were 0.84 (95%CI, 0.46 to 1.52) for death from cardiovascular causes, 0.83 (95% CI, 0.25 to 2.73) for resuscitated cardiac arrest, 0.91 (95% CI, 0.68 to 1.21) for myocardial infarction, 0.26 (95% CI, 0.10 to 0.70) for stroke, and 0.50 (95% CI, 0.31 to 0.81) for urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization. Diarrhea was reported in 9.7% of the patients in the colchicine group and in 8.9% of those in the placebo group ( $P = 0.35$ ). Pneumonia was reported as a serious adverse event in 0.9% of the patients in the colchicine group and in 0.4% of those in the placebo group ( $P = 0.03$ ).

**CONCLUSIONS:** Among patients with a recent myocardial infarction, colchicine at a dose of 0.5 mg daily led to a significantly lower risk of ischemic cardiovascular events than placebo.

*Comentário (P. von Hafe): um velho fármaco e barato, com séculos de existência parece melhorar os resultados cardiovasculares em prevenção secundária sem efeitos secundários importantes, provavelmente pelo seu efeito anti-inflamatório. O facto de não haver diferenças nas concentrações de proteína C reactiva de alta sensibilidade põe em causa o mecanismo responsável pelo benefício.*

# **RV Insuficiência Cardíaca 2019**

**Joana Pimenta**

**Faculdade Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João**

**Paulo Bettencourt**

**Faculdade Medicina da Universidade do Porto, Hospital CUF Porto**

*O ano de 2019 foi de intensa actividade no campo da insuficiência cardíaca (IC), com a divulgação de nova evidência que irá seguramente moldar a nossa prática clínica futura.*

*Foram apresentados grandes ensaios clínicos, como o DAPA-HF e o PARAGON-HF que, embora com resultados de sinais contrários, contribuíram para o avanço do conhecimento na terapêutica da IC com diferentes fenótipos: fracção de ejecção reduzida e preservada. Muitos outros ensaios mais pequenos e estudos observacionais ajudaram também a compreender melhor a IC e os seus doentes.*

*Destacamos alguns, que focaram assuntos tão diversos como a estratificação de risco de morte e de recuperação de função sistólica ventricular, a função cognitiva, questões relativas à gestão da volémia como a suspensão dos diuréticos em doentes estáveis e a monitorização da congestão por ecografia pulmonar e ainda o efeito surpreendente (ou não!) da música clássica na qualidade de vida dos doentes.*

*A velocidade e volume avassaladores do progresso científico nesta área tornam a incorporação na prática clínica de toda evidência um desafio, ao qual as linhas de orientação e documentos de consenso das sociedades científicas vêm dar algum apoio. Nesse sentido, a Associação Europeia de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia (HFA) emitiu dois documentos que salientamos. O documento de consenso da HFA emana recomendações terapêuticas com base nos desenvolvimentos ocorridos desde a publicação das últimas guidelines de IC em 2016, embora ainda sem incluir os (incontornáveis) resultados do DAPA-HF, saído posteriormente. Já o documento que aborda o papel e a segurança dos novos antidiabéticos nos doentes com IC, publicado no final do ano, discute esse e outros aspectos dos i-SGT2 mas também dos agonistas do GLP-1 e dos inibidores da DPP4.*

*Estamos certos de que esta seleção, forçosamente restrita e parcial, inclui evidência científica robusta e de qualidade que possibilitou um avanço na melhoria do conhecimento na IC. Caberá a cada um de nós analisá-la criticamente e incorporá-la da melhor maneira nos cuidados que prestamos aos nossos doentes.*

## **Beneficial effects of listening to classical music in patients with heart failure: a randomized controlled trial.**

**Burrai F, Sanna GD, Moccia E, et al**

**J Card Fail. 2019 Dec 24. pii: S1071-9164(19)31444-7**

**BACKGROUND:** Practical recommendations on non-pharmacological non-device/surgical interventions in patients with heart failure (HF) are well known. Although complementary treatments may have beneficial effects, there is no evidence that these on their own improve mortality, morbidity or quality of life. We examined the effects of listening to recorded classical music on HF-specific quality of life (QOL), generic QOL, sleep quality, anxiety, depression, and cognitive state in patients with HF in the home-care setting.

**METHODS AND RESULTS:** Multicentre randomized controlled trial. One hundred fifty-nine patients with HF were randomized on a 1:1 basis in two groups: experimental (music) and control. Patients were evaluated after 30, 60, 90 days (experimental period) and at 6-months. Patients randomized to the music group listened to music from a large preselected playlist, at least 30 minutes per day, for 3 months on an MP3 player. Patients in the control group received standard care. HF-specific QOL, generic QOL, self-care, somatic perception of HF symptoms, sleep quality, anxiety and depression, and cognitive abilities were assessed throughout the use of specific scales. On average, patients in the music group showed greater improvements in terms of HF-specific QOL ( $P<0.001$ ), generic-QOL ( $P=0.005$ ), quality of sleep ( $P=0.007$ ), anxiety and depression levels ( $P<0.001$  for both), and cognitive performances ( $P=0.003$ ).

**CONCLUSIONS:** Listening to recorded classical music is a feasible, non-invasive, safe, and inexpensive intervention, able to improve QOL in patients with HF in the home-care setting.

*Comentário: no seguimento de doentes com IC os clínicos fazem aconselhamento sobre estilos de vida com particular ênfase em questões nutricionais e de quantidade de volume ingerido. Todas essas instruções advêm ainda apenas de conhecimentos e inferências fisiopatológicas, não havendo maioritariamente evidência que as suporte (para algumas recomendações até há resultados de evidência em sentido contrário como a restrição “extrema” de consumo de sal). Sendo a melhoria da qualidade de vida nas suas diversas vertentes um dos grandes objectivos em doentes com IC, este estudo demonstra que uma intervenção simples e sem custos relevantes associa-se a melhoria da qualidade de vida em todas as suas vertentes. Uma recomendação simples da qual muitos dos nossos doentes poderão usufruir - Ouçam música clássica meia hora por dia.*

## **Cognitive impairment in patients with heart failure: an international study.**

**Vellone E, Chialà O, Boyne J, et al**

**ESC Heart Fail. 2019 Dec 18. doi: 10.1002/ehf2.12542.**

**AIMS:** Cognitive impairment (CI) in heart failure (HF) patients has mostly been studied in single countries in specific health care settings. Sociodemographic and clinical predictors of the global CI and CI dimensions are still unclear. We described CI in a diverse HF population recruited in several countries and in different health care settings and investigated sociodemographic and clinical factors associated with the global and specific CI dimensions in HF patients.

**METHODS AND RESULTS:** A secondary analysis from the baseline data of the Wi-HF trial. Patients ( $n = 605$ ) were enrolled in Sweden, Italy, Israel, The Netherlands, Germany, and the United States. We used the Montreal Cognitive Assessment to

evaluate CI and the 6 minute walk test (6MWT) to measure exercise capacity. Patients were on average 67 years old (SD, 12), and 86% were in New York Heart Association Class II and III. The mean Montreal Cognitive Assessment score was 24 (SD, 4), and 67% of patients had at least a mild CI. The item evaluating short-term memory had a considerable proportion of low scoring patients (28.1%). Worse CI was associated with patients' older age, lower education, and lower 6MWT scores ( $R^2 = 0.27$ ). CI dimension scores were differently associated with specific clinical and demographic variables, but the 6MWT scores were associated with five out of seven CI dimension scores.

**CONCLUSIONS:** CI is an important problem in HF patients, with specific challenges in regard to memory. Exercise capacity is a modifiable factor that could be improved in HF patients with the potential to improve cognition and other outcomes in this population.

*Comentário: A natureza sistémica e impacto global da IC é reconhecida. Neste estudo, os autores observam que a deterioração cognitiva é muito frequente em doentes com IC, principalmente no que se relaciona com memória, e que o impacto da IC nesta deterioração cognitiva está associado a incapacidade funcional (avaliada pelo teste de marcha dos 6 minutos). A ilação sugerida por este estudo, numa área em que existe ainda pouca informação, é a de que devemos tentar melhorar a capacidade funcional dos nossos doentes podendo assim também ter ganhos em termos cognitivos.*

**European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper  
on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with  
heart failure.**

Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al

Eur J Heart Fail. 2019 Dec 9. doi: 10.1002/ejhf.1673.

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with heart failure (HF) and associated with considerable morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of T2DM, with evidence of several new glucose-lowering medications showing either neutral or beneficial cardiovascular effects. However, some of these agents have safety characteristics with strong practical implications in HF [i.e. dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), and sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) inhibitors]. Regarding safety of DPP-4 inhibitors, saxagliptin is not recommended in HF because of a greater risk of HF hospitalisation. There is no compelling evidence of excess HF risk with the other DPP-4 inhibitors.

GLP-1 RAs have an overall neutral effect on HF outcomes. However, a signal of harm suggested in two small trials of liraglutide in patients with reduced ejection fraction indicates that their role remains to be defined in established HF. SGLT-2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin) have shown a consistent reduction in the risk of HF hospitalisation regardless of baseline cardiovascular risk or history of HF. Accordingly, SGLT-2 inhibitors could be recommended to prevent HF hospitalisation in patients with T2DM and established cardiovascular disease or with multiple risk factors. The recently completed trial with dapagliflozin has shown a significant reduction in cardiovascular mortality and HF events in patients with HF and reduced ejection fraction, with or without T2DM. Several ongoing trials will assess whether the results observed with dapagliflozin could be extended

to other SGLT-2 inhibitors in the treatment of HF, with either preserved or reduced ejection fraction, regardless of the presence of T2DM.

*Comentário: Este “position paper” da Heart Failure Association vem tornar claro de acordo com os “experts” como proceder para o tratamento dos doentes com diabetes tipo 2 com Insuficiência Cardíaca. O papel da metformina mantém-se como uma primeira opção na abordagem farmacológica e como segunda linha, ou aquando da necessidade de adicionar terapêutica, surgem claramente os inibidores do SGLT-2. Neste artigo são explicitadas as razões (fundamentalmente efeitos adversos ou neutralidade cardiovascular) para a não opção por outros anti-diabéticos recentes. De acordo com a mais recente evidência é mesmo deixada a porta aberta para os inibidores do SGLT-2 como opção terapêutica em doentes com IC (pelo menos nos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo).*

### **Cardiovascular and non-cardiovascular death distinction: the utility of troponin beyond N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Findings from the BIOSTAT-CHF study.**

Ferreira JP, Ouwerkerk W, Tromp J, Ng L, et al

Eur J Heart Fail. 2019 Dec 2. doi: 10.1002/ejhf.1654.

AIMS: Heart failure (HF) patients are at high-risk of cardiovascular (CV) events, including CV death. Nonetheless, a substantial proportion of these patients die from non-CV causes. Identifying patients at higher risk for each individual event may help selecting patients for clinical trials and tailoring cardiovascular therapies. The aims of the present study are to: (i) characterize patients according to CV vs.

non-CV death; (ii) develop models for the prediction of the respective events; (iii) assess the models' performance to differentiate CV from non-CV death.

**METHODS AND RESULTS:** This study included 2309 patients with HF from the BIOSTAT-CHF (a systems BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure) study. Competing-risk models were used to assess the best combination of variables associated with each cause-specific death. Results were validated in an independent cohort of 1738 HF patients. The best model to predict CV death included low blood pressure, estimated glomerular filtration rate  $\leq$  60 mL/min, peripheral oedema, previous HF hospitalization, ischaemic HF, chronic obstructive pulmonary disease, elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and troponin (c-index = 0.73). The non-CV death model incorporated age  $>$  75 years, anaemia and elevated NT-proBNP (c-index = 0.71). Both CV and non-CV death rose by quintiles of the risk scores; yet these models allowed the identification of patients in whom absolute CV death rates clearly outweigh non-CV death ones. These findings were externally replicated, but performed worse in a less severely diseased population.

**CONCLUSIONS:** Risk models for predicting CV and non-CV death allowed the identification of patients at higher absolute risk of dying from CV causes (vs. non-CV ones). Troponin helped in predicting CV death only, whereas NT-proBNP helped in the prediction of both CV and non-CV death. These findings can be useful both for tailoring therapies and for patient selection in HF trials in order to attain CV event enrichment.

*Comentário: Este estudo que avalia risco de morte em doentes com IC, aponta informação muito relevante. Os autores identificam o biomarcador NT-proBNP como identificador de risco de morte (cardiovascular e não cardiovascular). Quando exploram a morte de causa cardiovascular identificam a troponina I como biomarcador adicional que ajuda na identificação de doentes em risco. A robustez dos resultados é atestada pela replicação dos resultados em outra população.*

*Embora os resultados sejam mais robustos em doentes mais graves, estes resultados poderão ter impacto relevante em duas vertentes: por um lado a identificar doentes de elevado risco a serem incluídos em ensaios clínicos, por outro a melhor selecionar doentes que beneficiem de medidas/terapêuticas/dispositivos que previnem a morte súbita.*

### **Systolic function recovery in Heart Failure: Frequency, prognostic impact and predictors.**

**Pereira J, Chaves V, Tavares S, Albuquerque I, Gomes C, Guiomar V, Monteiro A, Ferreira I, Lourenço P, Bettencourt P.**

**Int J Cardiol. 2019 Nov 22. pii: S0167-5273(19)35038-7.**

**BACKGROUND:** Systolic function recovery in patients with Heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF) is well recognized but not completely understood. We aimed to characterize HF patients with systolic function recovery, its prognostic impact and predictors.

**METHODS:** We analysed patients followed in a HF clinic (2006-2015) with 2 echocardiograms performed. Partial recovery: EF recovery without attaining  $\text{EF} \geq 50\%$ ; total recovery: patients reached  $\text{EF} \geq 50\%$ . Median follow-up from first echocardiogram: 69 months. Multivariate logistic regression models to determine recovery predictors.

**RESULTS:** We analysed 304 patients with at least mild left ventricular dysfunction. During a median 34 months between echocardiogram re-evaluation 150 (49.3%)

patients showed no EF recovery; 55 (18.1%) had partial recovery and 99 (32.6%) totally recovered. Mean patients age: 66; 71.1% men, high comorbidity burden; ischemic HF: 35.5%. Non-recovered patients were mostly men (80.7% vs 61.8% in partially; 61.6% in fully-recovered) with ischemic HF (46.0% vs 32.5% in partially; 21.2% in fully-recovered). Comorbidity burden, NYHA class and therapy were similar. During follow-up, 156 patients (46.7%) died. Patients with total recovery had a multivariate-adjusted 54% lower risk of dying when compared to non-recovered. Partially-recovered patients showed a non-significant adjusted 8% mortality reduction. Independent predictors of systolic function recovery were female gender(OR: 2.17, 95% CI 1.11-4.35), non-ischemic aetiology (OR: 2.78, 95% CI 1.35-5.56), and end diastolic left ventricular diameter < 60 mm (OR: 3.12, 95% CI 1.56-6.25).

**CONCLUSIONS:** HF-recovered patients were mainly women with non-ischemic HF and smaller left ventricles. These patients had significantly better prognosis than those with persistently reduced EF.

*Comentário: Este estudo aborda a trajectória de doentes com IC. É avaliada em contexto de prática clínica qual a evolução da função sistólica de doentes ao longo do tempo. Os resultados nesta população de mundo real com disfunção sistólica mostram que aproximadamente um terço dos doentes recupera da disfunção ventricular para função sistólica preservada. Estes resultados, além de demonstrarem esta trajectória, identificam quais os doentes com maior probabilidade de recuperarem a função sistólica do ventrículo esquerdo (mulheres com IC de etiologia não isquémica e com ventrículos menos dilatados) e mostram claramente que os doentes com recuperação total da função sistólica têm um prognóstico significativamente mais favorável que os doentes que mantêm disfunção ventricular. Estes resultados, além de relevantes em termos conhecimento da trajectória de doentes com IC, poderão ter impacto na melhor decisão da gestão destes doentes.*

## **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction- the DAPA HF Trial**

**McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, for the DAPA-HF Trial Investigators.**

**N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.**

**BACKGROUND:** In patients with type 2 diabetes, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) reduce the risk of a first hospitalization for heart failure, possibly through glucose-independent mechanisms. More data are needed regarding the effects of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure and a reduced ejection fraction, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes.

**METHODS:** In this phase 3, placebo-controlled trial, we randomly assigned 4744 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive either dapagliflozin (at a dose of 10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure) or cardiovascular death.

**RESULTS:** Over a median of 18.2 months, the primary outcome occurred in 386 of 2373 patients (16.3%) in the dapagliflozin group and in 502 of 2371 patients (21.2%) in the placebo group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.85;  $P<0.001$ ). A first worsening heart failure event occurred in 237 patients (10.0%) in the dapagliflozin group and in 326 patients (13.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.59 to 0.83). Death from cardiovascular causes occurred in 227 patients (9.6%) in the dapagliflozin group and in 273 patients (11.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.69 to 0.98); 276 patients (11.6%) and 329 patients (13.9%), respectively, died from any cause (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97). Findings in patients with diabetes were similar to those

in patients without diabetes. The frequency of adverse events related to volume depletion, renal dysfunction, and hypoglycemia did not differ between treatment groups.

**CONCLUSIONS:** Among patients with heart failure and a reduced ejection fraction, the risk of worsening heart failure or death from cardiovascular causes was lower among those who received dapagliflozin than among those who received placebo, regardless of the presence or absence of diabetes.

*Comentário: O DAPA-HF documentou o efeito da dapagliflozina na redução do risco de eventos e na melhoria da qualidade de vida dos doentes com IC com fracção de ejeção reduzida sob terapêutica modificadora de prognóstico e independentemente da presença de diabetes mellitus. Constitui um marco na história da IC. Este ensaio vem na sequência dos estudos de segurança cardiovascular com vários inibidores da SGLT-2 em doentes diabéticos, em que se registaram, de forma imprevista, reduções nas hospitalizações por IC consistentes e de magnitude semelhante. Foi demonstrado pela primeira vez nesta doença o benefício de um fármaco de uma classe com mecanismos de ação que, ainda que pouco esclarecidos, se crêem independentes da modulação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e adrenérgico e da frequência cardíaca, base da estratégia farmacológica de sucesso até agora. O perfil de segurança e tolerabilidade foi favorável, com menor ocorrência de efeitos adversos graves, particularmente renais, por comparação com o placebo.*

*Estes resultados posicionam a dapagliflozina como um fármaco muito atrativo para integrar o cada vez mais complexo arsenal terapêutico da IC com fracção de ejeção reduzida. Aguardam-se com expectativa e para breve os resultados de ensaios com outros i-SGLT2, no sentido de confirmar se este é um efeito de classe e se se aplica aos doentes com IC com fracção de ejeção preservada.*

## **Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – the PARAGON HF TRIAL**

**Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, for the PARAGON-HF Investigators and Committees.**

**N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.**

**BACKGROUND:** The angiotensin receptor-neprilysin inhibitor sacubitril-valsartan led to a reduced risk of hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes among patients with heart failure and reduced ejection fraction. The effect of angiotensin receptor-neprilysin inhibition in patients with heart failure with preserved ejection fraction is unclear.

**METHODS:** We randomly assigned 4822 patients with New York Heart Association (NYHA) class II to IV heart failure, ejection fraction of 45% or higher, elevated level of natriuretic peptides, and structural heart disease to receive sacubitril-valsartan (target dose, 97 mg of sacubitril with 103 mg of valsartan twice daily) or valsartan (target dose, 160 mg twice daily). The primary outcome was a composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. Primary outcome components, secondary outcomes (including NYHA class change, worsening renal function, and change in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ] clinical summary score [scale, 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations]), and safety were also assessed.

**RESULTS:** There were 894 primary events in 526 patients in the sacubitril-valsartan group and 1009 primary events in 557 patients in the valsartan group (rate ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 1.01;  $P = 0.06$ ). The incidence of death from cardiovascular causes was 8.5% in the sacubitril-valsartan group and 8.9% in the valsartan group (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.79 to 1.16); there were 690 and 797 total hospitalizations for heart failure, respectively (rate ratio, 0.85; 95% CI, 0.72 to 1.00). NYHA class improved in 15.0% of the patients in the sacubitril-

valsartan group and in 12.6% of those in the valsartan group (odds ratio, 1.45; 95% CI, 1.13 to 1.86); renal function worsened in 1.4% and 2.7%, respectively (hazard ratio, 0.50; 95% CI, 0.33 to 0.77). The mean change in the KCCQ clinical summary score at 8 months was 1.0 point (95% CI, 0.0 to 2.1) higher in the sacubitril-valsartan group. Patients in the sacubitril-valsartan group had a higher incidence of hypotension and angioedema and a lower incidence of hyperkalemia. Among 12 prespecified subgroups, there was suggestion of heterogeneity with possible benefit with sacubitril-valsartan in patients with lower ejection fraction and in women.

**CONCLUSIONS:** Sacubitril-valsartan did not result in a significantly lower rate of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes among patients with heart failure and an ejection fraction of 45% or higher.

*Comentário: Apesar de uma enorme expectativa fundada no evidente benefício do sacubitril/valsartan na IC com fracção de ejecção reduzida, ainda não foi desta vez que encontramos uma arma terapêutica eficaz na IC com fracção de ejecção preservada. O ensaio PARAGON-HF testou a combinação sacubitril/valsartan versus valsartan em doentes com IC com fracção de ejecção  $\geq 45\%$  e com valores de peptídeos natriuréticos elevados e não documentou diferenças significativas na ocorrência do evento primário combinado de morte cardiovascular ou total de hospitalizações por IC, embora o número de eventos tenha sido menor no braço do sacubitril/valsartan. As análises de subgrupos sugerem benefício maior nos doentes com fracção de ejecção abaixo da mediana (57%) e nas mulheres, à custa da redução nas hospitalizações por IC, mas devem ser interpretadas como exploratórias à luz de um ensaio neutro para o endpoint primário.*

*Estes resultados associados aos de outros ensaios em doentes com fracção de preservada levantaram a discussão em torno da hipótese de poder haver um benefício dos moduladores do sistema renina-angiotensina aldosterona e dos bloqueadores beta no subgrupo de doentes com IC e FE intermédia (40-49%) e até*

*do limiar para definição de IC com FE reduzida. O efeito do sacubitril/valsartan na qualidade de vida e capacidade de exercício dos doentes com IC com FE preservada está ainda a ser testado no ensaio PARALLAX-HF e há ensaios a decorrer com outros fármacos como os inibidores do SGLT-2 nesta doença, pelo que este continua a ser um campo de investigação em aberto.*

**Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.**

**Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al**

**Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1169-1186**

This expert consensus report is neither a guideline update nor a position statement, but rather a summary and consensus view in the form of consensus recommendations. The report describes how guidance statements are supported by evidence, it makes some practical comments, and it highlights new research areas and how progress might change the clinical management of HF. We have avoided re-interpretation of information already considered in the 2016 ESC/HFA guidelines. Specific new recommendations have been made based on the evidence from major trials published since 2016, including sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus, MitraClip for functional mitral regurgitation, atrial fibrillation ablation in HF, tafamidis in cardiac transthyretin amyloidosis, rivaroxaban in HF, implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic HF, and telemedicine for HF. In addition, new trial evidence from smaller trials and updated

meta-analyses have given us the chance to provide refined recommendations in selected other areas. Further, new trial evidence is due in many of these areas and others over the next 2 years, in time for the planned 2021 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

*Comentário: este documento de consenso foi emitido pela Heart Failure Association (HFA) da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2019. O seu objectivo foi rever e integrar nova informação disponível em termos do tratamento da IC que surgiu após a publicação das últimas guidelines em 2016, atendendo a que a nova versão só está prevista para 2021.*

Assim, a HFA resumiu neste documento novas evidências e emitiu uma série de recomendações de cariz prático referentes a várias terapêuticas. Nestas incluiram-se os inibidores do SGLT-2 em doentes diabéticos, o uso de sacubitril/valsartan em doentes estabilizados durante um episódio de IC aguda, mesmo que virgens de terapêutica com IECA ou ARA (de acordo com os resultados do ensaio aleatorizado PIONEER-HF e do ensaio aberto TRANSITION), tafamidis nos doentes com amiloidose transtirretina (ensaio ATTR-ACT), o uso de rivaroxabano na IC (ensaios COMMANDER-HF e COMPASS) e o uso de quelantes de potássio na abordagem da hipercalémia ou na titulação de antagonistas dos receptores mineralocorticóides. Foram discutidos o uso de dispositivos como o MitraClip na insuficiência mitral funcional (ensaios MITRA-FR e COAPT) e os cardiodesfibrilhadores implantados na IC não-isquémica à luz do ensaio DANISH, os dispositivos de assistência ventricular, além da ablação da FA. O recurso a telemedicina, a reabilitação cardíaca, a ingestão hidro-salina e os programas multidisciplinares intergrados do tratamento da IC são outros dos temas mencionados.

Para além de rever informação e actualizar recomendações, este documento discute zonas de incerteza, lacunas de evidência e aponta áreas de desenvolvimento e investigação futuras, tornando-se numa excelente resenha do progresso na IC nos últimos anos. Ainda assim, e reflexo do fluxo inexorável de evidência nova, estará já de alguma forma “ultrapassado”, atendendo a que, por exemplo, é anterior ao ensaio DAPA-HF.

**Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial.**

Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA et al

Eur Heart J. 2019 Nov 21;40(44):3605-3612.

**AIMS:** Although loop diuretics are widely used to treat heart failure (HF), there is scarce contemporary data to guide diuretic adjustments in the outpatient setting.

**METHODS AND RESULTS:** In a prospective, randomized and double-blind protocol, we tested the safety and tolerability of withdrawing low-dose furosemide in stable HF outpatients at 11 HF clinics in Brazil. The trial had two blindly adjudicated co-primary outcomes: (i) symptoms assessment quantified as the area under the curve (AUC) of a dyspnoea score on a visual-analogue scale evaluated at 4 time-points (baseline, Day 15, Day 45, and Day 90) and (ii) the proportion of patients maintained without diuretic reuse during follow-up. We enrolled 188 patients (25% females;  $59 \pm 13$  years old; left ventricular ejection fraction =  $32 \pm 8\%$ ) that were randomized to furosemide withdrawal ( $n = 95$ ) or maintenance ( $n = 93$ ). For the first co-primary endpoint, no significant difference in patients' assessment of dyspnoea was observed in the comparison of furosemide withdrawal with continuous administration [median AUC 1875 (interquartile range, IQR 383-3360) and 1541 (IQR 474-3124), respectively;  $P = 0.94$ ]. For the second co-primary endpoint, 70 patients (75.3%) in the withdrawal group and 77 patients (83.7%) in the maintenance group were free of furosemide reuse during follow-up (odds ratio for additional furosemide use with withdrawal 1.69, 95% confidence interval 0.82-3.49;  $P = 0.16$ ). Heart failure-related events (hospitalizations, emergency room visits, and deaths) were infrequent and similar between groups ( $P = 1.0$ ).

**CONCLUSIONS:** Diuretic withdrawal did not result in neither increased self-perception of dyspnoea nor increased need of furosemide reuse. Diuretic discontinuation may deserve consideration in stable outpatients with no signs of fluid retention receiving optimal medical therapy.

*Comentário: Os diuréticos são fármacos incontornáveis no tratamento da IC mas encarados sob uma perspectiva ambivalente: por um lado são fundamentais para controlar as manifestações congestivas mas, por outro, teme-se o seu efeito negativo de estimulação dos sistemas neurohumorais e consequente impacto no prognóstico, que é controverso. As guidelines preconizam o seu uso na menor dose possível para manter o doente euvolémico, sendo que em muitos casos esse estado é clinicamente difícil de discernir. Assim, uma proporção que poderá ser significativa dos doentes com IC crónica estável estará sob alguma dose de manutenção diurético de ansa.*

*O ensaio ReBIC-1, aleatorizado e duplamente cego, abordou a questão da possibilidade de suspender o diurético de ansa em baixa dose (furosemida 40 ou 80 mg) em 188 doentes com IC crónica estável (euvolémicos, classe I-II NYHA, sem hospitalizações ou idas ao serviço de urgência nos 6 meses anteriores, com terapêutica optimizada) seguidos em vários centros no Brasil. Os investigadores não encontraram diferenças entre os doentes que suspenderam e os que mantiveram a furosemida na ocorrência dos endpoints co-primários: percepção de dispneia pelo doente e ausência de reutilização de furosemida (75.3% e 83.7%, respectivamente). Ambos os grupos tiveram um excelente prognóstico a curto prazo, apresentando uma taxa de sobrevida livre de hospitalizações ou morte relacionadas com IC de cerca de 95% e não se registando aumentos relevantes dos níveis de NT-proBNP.*

*Este ensaio demonstra que a suspensão do diurético de ansa em baixa dose é exequível e segura neste tipo de doentes ambulatórios com IC crónica estável. Esta é uma área em que a evidência é escassa e previamente assente em pequenos*

*estudos, sendo este o primeiro ensaio multicêntrico duplamente cego aleatorizado a abordar esta questão. É o paradigma do tipo de ensaio de qualidade que pode ser feito com base numa rede nacional de investigadores em IC e que têm consequências importantes quer no avanço do conhecimento, quer na modulação da prática clínica.*

**Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study).**

Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al

Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1605-1613

**AIMS:** Lung ultrasound (LUS) is a useful tool with which to assess subclinical pulmonary congestion and to stratify the prognosis of patients with heart failure (HF). The aim of this study was to evaluate whether an LUS-guided follow-up protocol improves the outcomes of patients with HF.

**METHODS AND RESULTS:** In this single-blind clinical trial, 123 patients admitted for HF were randomized to either a standard follow-up ( $n = 62$ , control group) or a LUS-guided follow-up ( $n = 61$ , LUS group). The primary endpoint was a composite of urgent visit, hospitalization for worsening HF and death during follow-up. Visits were scheduled at 14, 30, 90 and 180 days after discharge. Treating physicians were encouraged to modify diuretic therapy in accordance with the number of B-lines recorded by LUS. The mean  $\pm$  standard deviation (SD) age of the patients was  $69 \pm 12$  years and 72% were male. The mean  $\pm$  SD left ventricular ejection fraction was  $39 \pm 14\%$ . The hazard ratio for the primary outcome in the LUS group was  $0.518$  [95% confidence interval (CI)  $0.268-0.998$ ;  $P = 0.049$ ], mainly resulting from a decrease in the number of urgent visits for worsening HF. The number of patients

needed to treat to avoid an event was 5 (95% CI 3-62). Other secondary endpoints such as N-terminal pro-B-type natriuretic peptide reduction were not achieved. The safety parameters were similar in the two groups. Patients in the LUS group received more loop diuretics [51 (91%) vs. 42 (75%); P = 0.02] and showed an improvement in the distance achieved in the 6-min walking test [60 m (interquartile range: 29-125 m) vs. 37 m (interquartile range: 5-70 m); P = 0.023].

**CONCLUSIONS:** Tailored LUS-guided diuretic treatment of pulmonary congestion in this proof-of-concept study reduced the number of decompensations and improved walking capacity in patients with HF. LUS is a non-invasive, safe and easy-to-use technique with potential clinical applicability to guide pulmonary congestion treatment in patients with HF.

*Comentário: A avaliação da congestão é tarefa quotidiana, mas nem por isso menos difícil, para os clínicos que tratam doentes com IC. O ensaio LUS-HF aleatorizou 123 doentes com IC à alta de uma hospitalização por IC aguda para um seguimento ambulatório convencional versus um seguimento com apoio de ecografia pulmonar na avaliação de sinais de congestão subclínica. Os médicos que fizeram o seguimento guiado por ecografia pulmonar dos doentes foram encorajados a modificar a terapêutica diurética de acordo com a avaliação das linhas B pulmonares. O endpoint primário de visita urgente por agravamento com necessidade de diurético ev, hospitalização por IC ou morte aos 6 meses de seguimento ocorreu em 40% do grupo controlo e 23% do grupo guiado por ecografia pulmonar (log-rank P = 0.045), sendo o efeito maioritariamente atribuível à redução de visitas urgentes por IC agravada. Não se verificaram diferenças significativas nos níveis de Nt-proBNP e nas medidas de qualidade de vida entre os dois grupos, mas registou-se aumento significativamente maior na distância percorrida em 6 minutos no grupo da ecografia pulmonar. A detecção por ecografia de congestão subclínica associou-se a um maior uso de diuréticos no final do estudo.*

*Este estudo, unicêntrico, é o primeiro a avaliar a ecografia pulmonar como método de identificação de congestão subclínica neste contexto particular, levantando a possibilidade da utilização desta ferramenta, segura, facilmente exequível no consultório e de baixo custo, na monitorização e no ajuste da terapêutica diurética. É uma estratégia atractiva para integrar, juntamente com o exame clínico e o doseamento de peptídeos natriuréticos, a avaliação da congestão em doentes ambulatórios com IC, requerendo, contudo, validação por estudos maiores e multicêntricos.*

# RV Fibrilação Auricular 2019

Rodrigo Leão

Núcleo de Investigação Arterial do Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa

*“É coisa preciosa, a saúde, e a única, em verdade, que merece que em sua procura empreguemos não apenas o tempo, o suor, a pena, os bens, mas até a própria vida”*

Montaigne, 1580

*Depois de um ano de 2018 marcado pelo surgimento de várias orientações e diretrizes europeias, a American Heart Association, a Heart Rhythm Association e American College of Cardiology reviram em 2019 as suas recomendações na abordagem dos doentes com fibrilação auricular (FA). Refletindo as mais recentes evidências científicas, esta revisão aproxima as diretrizes americanas das europeias, nomeadamente no que concerne à preferência pela utilização de anticoagulantes diretos.*

*A Medicina tem beneficiado da crescente evolução tecnológica e, com alguma naturalidade, surgem cada vez mais dispositivos que ajudam doentes e médicos na monitorização e vigilância de várias condições clínicas. O APPLE HEART STUDY, aumentou a nossa noção sobre a disponibilidade deste tipo de aparelhos que envolvem os doentes nos seus próprios cuidados e fornecem dados a que os médicos anteriormente não conseguiam aceder. Atualmente estes monitores são utilizados por populações mais jovens, com baixo risco de FA, pelo que é necessário definir quais os doentes em que realmente podem ser uma mais valia.*

*A FA e a doença coronária costumam coexistir. Nestes doentes, a combinação de anticoagulantes com antiagregantes plaquetares associa-se a elevado risco hemorrágico. Qual será então a melhor maneira de combinar estes fármacos de forma a garantir o máximo de proteção sem aumentar significativamente o risco de hemorragia? Para resolver esta questão foi publicado o estudo AUGUSTUS. Tanto a hemorragia clinicamente significativa quanto a hospitalização ou morte foram menos comuns com apixabano do que com antagonista da vitamina K, e a aspirina levou a mais hemorragias sem melhorar significativamente os resultados cardiovasculares. Assim, a abordagem com duas drogas, apixabano mais um inibidor de P2Y12, ofereceu o melhor equilíbrio risco-benefício. A terapêutica tripla levou a mais hemorragias sem conferir maior benefício cardiovascular.*

*O estudo ENTRUST-AF PCI veio reforçar o conceito de que a terapêutica dupla com um anticoagulante oral direto e inibidor P2Y12 - em oposição à terapêutica tripla com aspirina, varfarina e inibidor de P2Y12 - é o caminho a percorrer em doentes submetidos a coronariografia. Já no ensaio AFIRE UMIN os investigadores estudaram a terapêutica antitrombótica em doentes com FA e doença coronária crónica. Aos 2 anos, a monoterapia com rivaroxabano foi associada a menos eventos cardiovasculares adversos, mortes e hemorragias graves sugerindo que a estratégia de monoterapia com anticoagulante oral de ação direta é suficiente para doentes com FA e doença coronária crónica estável.*

*A fibrilação auricular é um motivo cada vez mais comum de ida ao serviço de urgência, no entanto a abordagem destes doentes não se encontra padronizada. No estudo RACE 7 ACWAS os investigadores foram testar qual a melhor altura para submeter os doentes a cardioversão. Doentes hemodinamicamente estáveis admitidos com FA sintomática com menos de 36h de evolução, foram aleatorizados para cardioversão farmacológica ou elétrica precoce ou para cardioversão tardia, i.e. 48 horas após o início dos sintomas. A taxa de conversão a ritmo sinusal às 4 semanas foi semelhante nos grupos precoce e tardio (94% e 91%, respetivamente). Este estudo sugere que esperar até 48 horas para cardioversão de doentes hemodinamicamente estáveis com FA sintomática é uma opção razoável.*

*Em 2019 também se assistiu à tão esperada publicação dos resultados do estudo CABANA. Os seus dados falharam em mostrar que a ablação por cateter melhora os resultados dos doentes com FA em comparação com a terapêutica médica isolada, mas mostraram que a ablação resultou em maior ganho na qualidade de vida. Esta descoberta foi reforçada pelos resultados de um pequeno estudo randomizado – CAPTAF. A discussão do impacto e importância destas publicações será, certamente, alvo de muita discussão durante 2020.*

*Terminámos o ano de 2019 com a apresentação nas Sessões Científicas da American Heart Association dos resultados do estudo de segurança do fármaco Vernakalant. Desenhado para obtenção de aprovação pela U.S. Food and Drug Administration, uma ou duas infusões deste agente cardioverteram com sucesso cerca de 70% dos episódios de FA sintomática de início recente em mais de 1000 doentes. A cardioversão ocorreu em média aos 12 minutos de perfusão e o fármaco mostrou-se muito seguro apresentando uma taxa de hipotensão ou bradicardia inferior a 1% e nenhum doente desenvolveu arritmias graves.*

*Este tópico era habitualmente escrito pelo Dr. Pedro Marques da Silva com imenso brilhantismo. Infelizmente, nesta edição, já não foi possível partilhar connosco a sua imensa eloquência e saber, mas os seus ensinamentos, companheirismo e amizade estarão sempre na nossa memória e nos nossos corações. Obrigado por tudo...*

*"As palavras de amizade e conforto podem ser curtas e sucintas, mas o seu eco é infindável.*

*Madre Teresa de Calcutá*

*Até um dia amigo*

## **2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation.**

January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., et al.

J Am Coll Cardiol. 2019 Jul, 74 (1) 104-132.

The purpose of this document is to update the “2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation” (2014 AF Guideline) in areas for which new evidence has emerged since its publication. The scope of this focused update of the 2014 AF Guideline includes revisions to the section on anticoagulation (because of the approval of new medications and thromboembolism protection devices), revisions to the section on catheter ablation of atrial fibrillation (AF), revisions to the section on the management of AF complicating acute coronary syndrome (ACS), and new sections on device detection of AF and weight loss. The areas of the 2014 AF Guideline that were updated were limited to those for which important new data from clinical trials had emerged and/or new U.S. Food and Drug Administration (FDA) indications for thromboembolism protection devices have appeared in the data available to the writing group up to August 2018. All recommendations (new, modified, and unchanged) for each updated clinical section are included to provide a comprehensive assessment.

*Comentário: Vários ensaios clínicos randomizados foram publicados desde as recomendações de 2014 e serviram de base para esta importante atualização. As alterações mais significativas incluem a preferência dos anticoagulantes diretos sobre a varfarina, a eliminação do sexo feminino como fator de risco nos scores CHA2DS2-VASc, esclarecimentos sobre a terapêutica tripla em doentes submetidos a intervenção coronária e recomendações para dispositivos de oclusão do apêndice auricular esquerdo e ablação por cateter em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida:*

- *O sexo feminino, se único fator de risco, não confere uma pontuação CHA2DS2-VASc igual a 1. O sexo feminino aumenta a pontuação somente quando outro*

*fator de risco está presente. Anticoagulantes orais são recomendados para pacientes com FA e score elevado de CHA2DS2-VASc - ≥2 em homens e ≥3 em mulheres.*

- *Em doentes com scores baixos de CHA2DS2-VASc, deixa de se recomendar ácido acetilsalicílico. Os anticoagulantes orais podem ser uma opção para homens com score CHA2DS2-VASc igual a 1 e mulheres igual a 2.*
- *Os anticoagulantes orais de ação direta são preferíveis à varfarina, exceto em certos casos, como cardiopatia valvular, definida como estenose mitral moderada a grave ou uma válvula cardíaca mecânica.*
- *A oclusão percutânea do apêndice auricular esquerdo pode ser considerada em doentes com FA que apresentam risco aumentado de acidente vascular cerebral e contra-indicações à anticoagulação a longo prazo.*
- *Em doentes específicos com FA sintomática e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a ablação por cateter pode ser razoável, pois pode diminuir a mortalidade e os internamentos por insuficiência cardíaca.*
- *A atualização aborda a utilização em doentes que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent:*
  - *Para terapêutica tripla, a escolha de clopidogrel em vez de prasugrel para inibidor de P2Y12 é razoável.*
  - *Deve-se preferir realizar terapêutica dupla com varfarina e clopidogrel.*
  - *A terapêutica dupla pode ser realizada com rivaroxabano ou dabigatran.*

*Trata-se de um documento muito importante, que traduz a mais recente evidência científica na abordagem da FA e que, de uma forma muito prática, nos elucida acerca das novidades e orienta na abordagem destes doentes.*

## **Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation - Apple Heart Study**

Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al.

N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1909-1917.

**Background:** Optical sensors on wearable devices can detect irregular pulses. The ability of a smartwatch application (app) to identify atrial fibrillation during typical use is unknown.

**Methods:** Participants without atrial fibrillation (as reported by the participants themselves) used a smartphone (Apple iPhone) app to consent to monitoring. If a smartwatch-based irregular pulse notification algorithm identified possible atrial fibrillation, a telemedicine visit was initiated and an electrocardiography (ECG) patch was mailed to the participant, to be worn for up to 7 days. Surveys were administered 90 days after notification of the irregular pulse and at the end of the study. The main objectives were to estimate the proportion of notified participants with atrial fibrillation shown on an ECG patch and the positive predictive value of irregular pulse intervals with a targeted confidence interval width of 0.10.

**Results:** We recruited 419,297 participants over 8 months. Over a median of 117 days of monitoring, 2161 participants (0.52%) received notifications of irregular pulse. Among the 450 participants who returned ECG patches containing data that could be analysed - which had been applied, on average, 13 days after notification - atrial fibrillation was present in 34% (97.5% confidence interval [CI], 29 to 39) overall and in 35% (97.5% CI, 27 to 43) of participants 65 years of age or older. Among participants who were notified of an irregular pulse, the positive predictive value was 0.84 (95% CI, 0.76 to 0.92) for observing atrial fibrillation on the ECG simultaneously with a subsequent irregular pulse notification and 0.71 (97.5% CI, 0.69 to 0.74) for observing atrial fibrillation on the ECG simultaneously with a subsequent irregular tachogram. Of 1376 notified participants who returned a 90-

day survey, 57% contacted health care providers outside the study. There were no reports of serious app-related adverse events.

Conclusions: The probability of receiving an irregular pulse notification was low. Among participants who received notification of an irregular pulse, 34% had atrial fibrillation on subsequent ECG patch readings and 84% of notifications were concordant with atrial fibrillation. This siteless (no on-site visits were required for the participants), pragmatic study design provides a foundation for large-scale pragmatic studies in which outcomes or adherence can be reliably assessed with user-owned devices. (Funded by Apple; Apple Heart Study ClinicalTrials.gov number, [NCT03335800](#)).

*Comentário: O Apple Watch possui um sensor ótico que pode detetar os batimentos cardíacos. Com um novo algoritmo que permite a gravação em tempo real de uma tira de eletrocardiograma, o APPLE HEART STUDY testou a capacidade deste dispositivo rastrear FA. Realizado numa população de grande dimensão e global, sem visitas aos doentes, este estudo apresenta uma metodologia inovadora, mas com limitações importantes nomeadamente o facto de que uma grande percentagem de doentes abandonou o estudo e a sensibilidade do método de confirmação é desconhecida - muitos doentes podem ter tido FA paroxística.*

*Conclui-se que, apesar das melhorias introduzidas, o algoritmo capturou alguns episódios de FA e perdeu outros. Como médicos, não podemos, ainda, confiar no Apple Watch, mas também não podemos ignorar o facto de que a FA foi confirmada em 34% dos indivíduos em que o relógio detetou pulso irregular. Certamente precisamos de mais estudos sobre como otimizar estas ferramentas e, principalmente, como responder melhor a episódios breves, intermitentes e subclínicos de FA.*

## **Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation (The AUGUSTUS Trial)**

**Lopes, R. D., Heizer, G., Aronson, for the AUGUSTUS Investigators.**

**N Engl J Med 2019; 380:1509-1524.**

**Background:** Appropriate antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation who have an acute coronary syndrome or have undergone percutaneous coronary intervention (PCI) are unclear.

**Methods:** In an international trial with a two-by-two factorial design, we randomly assigned patients with atrial fibrillation who had an acute coronary syndrome or had undergone PCI and were planning to take a P2Y<sub>12</sub> inhibitor to receive apixaban or a vitamin K antagonist and to receive aspirin or matching placebo for 6 months. The primary outcome was major or clinically relevant nonmajor bleeding. Secondary outcomes included death or hospitalization and a composite of ischemic events.

**Results:** Enrollment included 4614 patients from 33 countries. There were no significant interactions between the two randomization factors on the primary or secondary outcomes. Major or clinically relevant nonmajor bleeding was noted in 10.5% of the patients receiving apixaban, as compared with 14.7% of those receiving a vitamin K antagonist (hazard ratio, 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.58 to 0.81;  $P < 0.001$  for both noninferiority and superiority), and in 16.1% of the patients receiving aspirin, as compared with 9.0% of those receiving placebo (hazard ratio, 1.89; 95% CI, 1.59 to 2.24;  $P < 0.001$ ). Patients in the apixaban group had a lower incidence of death or hospitalization than those in the vitamin K antagonist group (23.5% vs. 27.4%; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.74 to 0.93;  $P = 0.002$ ) and a similar incidence of ischemic events. Patients in the aspirin group had an incidence of death or hospitalization and of ischemic events that was similar to that in the placebo group.

Conclusions: In patients with atrial fibrillation and a recent acute coronary syndrome or PCI treated with a P2Y<sub>12</sub> inhibitor, an antithrombotic regimen that included apixaban, without aspirin, resulted in less bleeding and fewer hospitalizations without significant differences in the incidence of ischemic events than regimens that included a vitamin K antagonist, aspirin, or both. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer; AUGUSTUS ClinicalTrials.gov number, [NCT02415400](#)).

*Comentário: A combinação ideal de antiagregantes plaquetares e anticoagulantes nos doentes com FA e síndrome coronária aguda ou naqueles que requerem intervenção coronária percutânea é desconhecida. No AUGUSTUS, foram incluídos 4614 indivíduos com FA e síndrome coronária agudo ou que foram submetidos a intervenção coronária percutânea nos últimos 14 dias e que necessitavam de um inibidor de P2Y12, por pelo menos 6 meses. Assim, estes doentes foram randomizados para:*

- Apixabano em dose padrão mais ácido acetilsalicílico em dose baixa.
- Apixabano mais placebo.
- Antagonista da vitamina K mais ácido acetilsalicílico.
- Antagonista da vitamina K mais placebo.

*Ao fim de 6 meses, significativamente menos doentes com apixabano do que com antagonista da vitamina K apresentaram hemorragia maior, hemorragia clinicamente relevante ou foram hospitalizados. Os doentes randomizados para um antagonista da vitamina K mais ácido acetilsalicílico experimentaram a maior incidência de morte ou hospitalizações.*

*Os estudos REDUAL-PCI e PIONEER AF-PCI tinham já demonstrado que as hemorragias graves são menores em doentes com FA que necessitam de intervenção coronária com a utilização de um anticoagulante direto em vez de varfarina. O estudo AUGUSTUS sustenta esses dados, sugerindo que a omissão de ácido acetilsalicílico em baixas doses diminui ainda mais a hemorragia sem aumentar os eventos isquémicos, pelo menos a curto prazo.*

**Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial.**

Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al.

Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1335-1343.

**Background:** We aimed to assess the safety of edoxaban in combination with P2Y12 inhibition in patients with atrial fibrillation who had percutaneous coronary intervention (PCI).

**Methods:** ENTRUST-AF PCI was a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3b trial with masked outcome evaluation, done at 186 sites in 18 countries. Patients had atrial fibrillation requiring oral anticoagulation, were aged at least 18 years, and had a successful PCI for stable coronary artery disease or acute coronary syndrome. Participants were randomly assigned (1:1) from 4 h to 5 days after PCI using concealed, stratified, and blocked web-based central randomisation to either edoxaban (60 mg once daily) plus a P2Y12 inhibitor for 12 months or a vitamin K antagonist (VKA) in combination with a P2Y12 inhibitor and aspirin (100 mg once daily, for 1–12 months). The edoxaban dose was reduced to 30 mg per day if one or more factors (creatinine clearance 15–50 mL/min, bodyweight ≤60 kg, or concomitant use of specified potent P-glycoprotein inhibitors) were present. The primary endpoint was a composite of major or clinically relevant non-major (CRNM) bleeding within 12 months. The primary analysis was done in the intention-to-treat population and safety was assessed in all patients who received at least one dose of their assigned study drug. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, [NCT02866175](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02866175), is closed to new participants, and follow-up is completed.

**Findings:** From Feb 24, 2017, through May 7, 2018, 1506 patients were enrolled and randomly assigned to the edoxaban regimen (n=751) or VKA regimen (n=755). Median time from PCI to randomisation was 45·1 h (IQR 22·2–76·2). Major or CRNM bleeding events occurred in 128 (17%) of 751 patients (annualised event rate 20·7%) with the edoxaban regimen and 152 (20%) of 755 patients (annualised event rate

25·6%) patients with the VKA regimen; hazard ratio 0·83 (95% CI 0·65-1·05; p=0·0010 for non-inferiority, margin hazard ratio 1·20; p=0·1154 for superiority).

**Interpretation:** In patients with atrial fibrillation who had PCI, the edoxaban-based regimen was non-inferior for bleeding compared with the VKA-based regimen, without significant differences in ischaemic events.

**Comentário:** Neste estudo, foram incluídos 1506 adultos com FA submetidos à intervenção coronária percutânea. Estes doentes foram aleatoriamente selecionados para uma de duas terapêuticas:

- Edoxabano mais um inibidor de P2Y12 por 12 meses.
- Varfarina mais um inibidor de P2Y12 por 12 meses, além de ácido acetilsalicílico por 1 a 12 meses.

Concluiu-se que a estratégia de terapêutica dupla foi não inferior à estratégia de terapêutica tripla para ocorrência de hemorragia major ou clinicamente relevante aos 12 meses. Para os outcomes secundários - morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, evento embólico sistémico, enfarte do miocárdio ou trombose do stent - a taxa anual de eventos foi de aproximadamente 7% nos dois grupos. Este estudo revela pouca capacidade para detetar diferenças entre alguns eventos isquémicos, no entanto, estes resultados aumentam a evidência de que a terapêutica antitrombótica dupla deve ser o padrão de tratamento após intervenção coronária percutânea em doentes com FA.

## **Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. (The AFIRE UMIN Trial)**

**Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al.**

**N Eng J Med, 2019 Sep 19;381(12):1103-1113.**

**Background:** There are limited data from randomized trials evaluating the use of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease.

**Methods:** In a multicenter, open-label trial conducted in Japan, we randomly assigned 2236 patients with atrial fibrillation who had undergone percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary-artery bypass grafting (CABG) more than 1 year earlier or who had angiographically confirmed coronary artery disease not requiring revascularization to receive monotherapy with rivaroxaban (a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) or combination therapy with rivaroxaban plus a single antiplatelet agent. The primary efficacy end point was a composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, unstable angina requiring revascularization, or death from any cause; this end point was analyzed for noninferiority with a noninferiority margin of 1.46. The primary safety end point was major bleeding, according to the criteria of the International Society on Thrombosis and Hemostasis; this end point was analyzed for superiority.

**Results:** The trial was stopped early because of increased mortality in the combination-therapy group. Rivaroxaban monotherapy was noninferior to combination therapy for the primary efficacy end point, with event rates of 4.14% and 5.75% per patient-year, respectively (hazard ratio, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.55 to 0.95;  $P < 0.001$  for noninferiority). Rivaroxaban monotherapy was superior to combination therapy for the primary safety end point, with event rates of 1.62% and 2.76% per patient-year, respectively (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.39 to 0.89;  $P = 0.01$  for superiority).

**Conclusions:** As antithrombotic therapy, rivaroxaban monotherapy was noninferior to combination therapy for efficacy and superior for safety in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease. (Funded by the Japan Cardiovascular Research Foundation; AFIRE UMIN Clinical Trials Registry number, UMIN000016612; and ClinicalTrials.gov number, [NCT02642419](#).).

*Comentário: Após a análise dos estudos anteriores, entre outros, cresce a evidência de que no primeiro ano após intervenção coronária percutânea nos doentes com FA deve utilizar-se uma combinação de um anticoagulante direto com um antiagregante plaquetar. Após os primeiros 12 meses existem poucos dados que alicerçam a nossa abordagem terapêutica. O presente estudo surge com o objetivo de tentar colmatar esta lacuna da nossa prática clínica.*

*Os resultados obtidos por estes investigadores sugerem que os doentes com FA e doença coronária crónica devem receber apenas anticoagulação e não agentes antiagregantes plaquetares. Atualmente, as recomendações internacionais já recomendam esta estratégia, mas, devido ao nível de evidência diminuto, muitos doentes mantêm a terapêutica dupla. Estes novos dados do AFIRE vêm reforçar a indicação para monoterapia com anticoagulante de ação direta.*

## **Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation.**

**Pluymakers, N. A., Dudink, E. A., Luermans, J. G., et al.**

**N Engl J Med 2019; 380:1499-1508.**

**Background:** Patients with recent-onset atrial fibrillation commonly undergo immediate restoration of sinus rhythm by pharmacologic or electrical cardioversion. However, whether immediate restoration of sinus rhythm is necessary is not known, since atrial fibrillation often terminates spontaneously.

**Methods:** In a multicenter, randomized, open-label, noninferiority trial, we randomly assigned patients with hemodynamically stable, recent-onset (<36 hours), symptomatic atrial fibrillation in the emergency department to be treated with a wait-and-see approach (delayed-cardioversion group) or early cardioversion. The wait-and-see approach involved initial treatment with rate-control medication only and delayed cardioversion if the atrial fibrillation did not resolve within 48 hours. The primary end point was the presence of sinus rhythm at 4 weeks. Noninferiority would be shown if the lower limit of the 95% confidence interval for the between-group difference in the primary end point in percentage points was more than -10.

**Results** The presence of sinus rhythm at 4 weeks occurred in 193 of 212 patients (91%) in the delayed-cardioversion group and in 202 of 215 (94%) in the early-cardioversion group (between-group difference, -2.9 percentage points; 95% confidence interval [CI], -8.2 to 2.2;  $P = 0.005$  for noninferiority). In the delayed-cardioversion group, conversion to sinus rhythm within 48 hours occurred spontaneously in 150 of 218 patients (69%) and after delayed cardioversion in 61 patients (28%). In the early-cardioversion group, conversion to sinus rhythm occurred spontaneously before the initiation of cardioversion in 36 of 219 patients (16%) and after cardioversion in 171 patients (78%). Among the patients who completed remote monitoring during 4 weeks of follow-up, a recurrence of atrial fibrillation occurred in 49 of 164 patients (30%) in the delayed-cardioversion group and in 50 of 171 (29%) in the early-cardioversion group. Within 4 weeks after

randomization, cardiovascular complications occurred in 10 patients and 8 patients, respectively.

Conclusions: In patients presenting to the emergency department with recent-onset, symptomatic atrial fibrillation, a wait-and-see approach was noninferior to early cardioversion in achieving a return to sinus rhythm at 4 weeks. (Funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development and others; RACE 7 ACWAS ClinicalTrials.gov number, [NCT02248753](#).).

*Comentário: A FA é uma condição muito comum nas nossas urgências. No entanto, nem sempre é óbvio se o doente deve ser submetido a cardioversão imediata ou se devemos optar por aguardar a conversão espontânea. Neste estudo realizado na Holanda, foram aleatorizados 437 adultos com FA sintomática de início recente (<36 horas), hemodinamicamente estáveis, para sofrer cardioversão precoce (imediata) ou 48 horas após o início dos sintomas.*

*A análise primária incluiu 427 pacientes (idade média de 65 anos). Às 4 semanas 94% no grupo de cardioversão precoce e 91% no grupo de cardioversão tardia converteram a ritmo sinusal. Para além disso, no grupo submetido a cardioversão tardia, a conversão a ritmo sinusal ocorreu espontaneamente em 69% dos doentes. Importa ainda referir que, neste estudo, a taxa de complicações cardivascularres foi inferior a 0,5%.*

*Assim, os investigadores concluíram que permitir um tempo curto para conversão espontânea a ritmo sinusal é razoável, desde que o tempo total em FA seja <48 horas. Apesar da baixa incidência de complicações cardivascularres não nos devemos esquecer que é muito importante iniciar a anticoagulação, especialmente em doentes com FA com duração superior a 24 horas.*

## **Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial.**

**Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al.**

**JAMA.2019;321(11):1059–1068. doi:10.1001/jama.2019.0335.**

**Importance:** Quality of life is not a standard primary outcome in ablation trials, even though symptoms drive the indication.

**Objective:** To assess quality of life with catheter ablation vs antiarrhythmic medication at 12 months in patients with atrial fibrillation.

**Design, Setting, and Participants:** Randomized clinical trial at 4 university hospitals in Sweden and 1 in Finland of 155 patients aged 30–70 years with more than 6 months of atrial fibrillation and treatment failure with 1 antiarrhythmic drug or β-blocker, with 4-year follow-up. Study dates were July 2008–September 2017. Major exclusions were ejection fraction <35%, left atrial diameter >60 mm, ventricular pacing dependency, and previous ablation.

**Interventions:** Pulmonary vein isolation ablation ( $n = 79$ ) or previously untested antiarrhythmic drugs ( $n = 76$ ).

**Main Outcomes and Measures:** Primary outcome was the General Health subscale score (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) at baseline and 12 months, assessed unblinded (range, 0 [worst] to 100 [best]). There were 26 secondary outcomes, including atrial fibrillation burden (% of time) from baseline to 12 months, measured by implantable cardiac monitors. The first 3 months were excluded from rhythm analysis.

**Results:** Among 155 randomized patients (mean age, 56.1 years; 22.6% women), 97% completed the trial. Of 79 patients randomized to receive ablation, 75 underwent ablation, including 2 who crossed over to medication and 14 who underwent repeated ablation procedures. Of 76 patients randomized to receive antiarrhythmic medication, 74 received it, including 8 who crossed over to ablation

and 43 for whom the first drug used failed. General Health score increased from 61.8 to 73.9 points in the ablation group vs 62.7 to 65.4 points in the medication group (between-group difference, 8.9 points; 95% CI, 3.1-14.7;  $P = .003$ ). Of 26 secondary end points, 5 were analyzed; 2 were null and 2 were statistically significant, including decrease in atrial fibrillation burden (from 24.9% to 5.5% in the ablation group vs 23.3% to 11.5% in the medication group; difference -6.8% [95% CI, -12.9% to -0.7%];  $P = .03$ ). Of the Health Survey subscales, 5 of 7 improved significantly. Most common adverse events were urosepsis (5.1%) in the ablation group and atrial tachycardia (3.9%) in the medication group.

**Conclusions and Relevance:** Among patients with symptomatic atrial fibrillation despite use of antiarrhythmic medication, the improvement in quality of life at 12 months was greater for those treated with catheter ablation compared with antiarrhythmic medication. Although the study was limited by absence of blinding, catheter ablation may offer an advantage for quality of life.

*Comentário: Nos ensaios clínicos randomizados realizados até à data, comparando a ablação com a terapêutica antiarrítmica, a ablação foi associada a menor número de episódios sintomáticos de FA. No entanto, se isso se traduz em melhoria na qualidade de vida não estava esclarecido. Neste pequeno estudo escandinavo, os investigadores concluíram que a qualidade de vida nos doentes submetidos a ablação versus terapêutica médica é clínica e estatisticamente superior.*

*Grande parte das terapêuticas de que dispomos têm como principal objetivo melhorar a qualidade de vida dos doentes e não a redução da mortalidade. A FA pode piorar drasticamente a qualidade de vida dos doentes e essa deve ser a principal indicação para ablação. Os resultados deste estudo reforçam esta indicação.*

## **Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial.**

Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al.

JAMA. 2019;321(13):1261–1274. doi:10.1001/jama.2019.0693

**Importance:** Catheter ablation is effective in restoring sinus rhythm in atrial fibrillation (AF), but its effects on long-term mortality and stroke risk are uncertain.

**Objective:** To determine whether catheter ablation is more effective than conventional medical therapy for improving outcomes in AF.

**Design, Setting, and Participants:** The Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation trial is an investigator-initiated, open-label, multicenter, randomized trial involving 126 centers in 10 countries. A total of 2204 symptomatic patients with AF aged 65 years and older or younger than 65 years with 1 or more risk factors for stroke were enrolled from November 2009 to April 2016, with follow-up through December 31, 2017.

**Interventions:** The catheter ablation group ( $n = 1108$ ) underwent pulmonary vein isolation, with additional ablative procedures at the discretion of site investigators. The drug therapy group ( $n = 1096$ ) received standard rhythm and/or rate control drugs guided by contemporaneous guidelines.

**Main Outcomes and Measures:** The primary end point was a composite of death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest. Among 13 prespecified secondary end points, 3 are included in this report: all-cause mortality; total mortality or cardiovascular hospitalization; and AF recurrence.

**Results:** Of the 2204 patients randomized (median age, 68 years; 37.2% female; 42.9% had paroxysmal AF and 57.1% had persistent AF), 89.3% completed the trial. Of the patients assigned to catheter ablation, 1006 (90.8%) underwent the

procedure. Of the patients assigned to drug therapy, 301 (27.5%) ultimately received catheter ablation. In the intention-to-treat analysis, over a median follow-up of 48.5 months, the primary end point occurred in 8.0% (n = 89) of patients in the ablation group vs 9.2% (n = 101) of patients in the drug therapy group (hazard ratio [HR], 0.86 [95% CI, 0.65-1.15];  $P = .30$ ). Among the secondary end points, outcomes in the ablation group vs the drug therapy group, respectively, were 5.2% vs 6.1% for all-cause mortality (HR, 0.85 [95% CI, 0.60-1.21];  $P = .38$ ), 51.7% vs 58.1% for death or cardiovascular hospitalization (HR, 0.83 [95% CI, 0.74-0.93];  $P = .001$ ), and 49.9% vs 69.5% for AF recurrence (HR, 0.52 [95% CI, 0.45-0.60];  $P < .001$ ). Conclusions and Relevance: Among patients with AF, the strategy of catheter ablation, compared with medical therapy, did not significantly reduce the primary composite end point of death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest. However, the estimated treatment effect of catheter ablation was affected by lower-than-expected event rates and treatment crossovers, which should be considered in interpreting the results of the trial.

*Comentário: A ablação por cateter diminui os episódios de FA, mas será que reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio ou a mortalidade? O estudo CABANA foi desenhado com o intuito de responder a esta pergunta. Apesar da dificuldade atual para realizar estudos randomizados com procedimentos invasivos, estes investigadores conseguiram incluir 2204 doentes com FA, 1108 aleatorizados para ablação por cateter e 1096 para terapêutica médica. Ambos os braços do estudo tiveram uma performance superior ao esperado e, aos 48 meses, o endpoint primário ocorreu em números semelhantes - 8,0% no grupo de ablação e 9,2% no grupo de tratamento médico. A qualidade de vida dos participantes foi relatada separadamente e os doentes randomizados para ablação tiveram maior melhoria na qualidade de vida aos 12 meses. Esta diferença foi clínica e estatisticamente significativa.*

*Apesar de não terem obtido os resultados esperados, os dados obtidos neste estudo, assim como os resultados do estudo CAPTAF, poderão no futuro ajudar médicos e doentes na tomada de decisão.*

## **Rapid Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation in the Emergency Department with Vernakalant: Insights From the Multinational Spectrum Registry.**

Ritz B, Carabajosa J, Martin A, et al.

AHA Cientific Sessions 2019, Session EA.APS.25

**Introduction:** Vernakalant is a relatively atrial-selective antiarrhythmic agent for conversion of recent-onset atrial fibrillation (AF). SPECTRUM was a post-authorisation safety study of vernakalant in a clinical real-world setting and comprised 2009 treatment episodes in 53 hospitals from 7 EU countries.

**Methods:** This was a post hoc analysis of 1289 patient episodes from SPECTRUM treated in the emergency department (ED) to determine the safety and effectiveness of vernakalant for rapid conversion of recent-onset, symptomatic AF to sinus rhythm (SR) and the proportion of patients requiring hospitalization or stay for > 24 hours. Safety assessments included the incidence of clinically significant adverse events (AE). Efficacy assessments included conversion to SR within 90 minutes of drug initiation and median time to conversion.

**Results:** The majority of patient AF episodes (64.2%) in the SPECTRUM registry were treated in the ED. These patients (mean age  $61.8 \pm 13.39$  years, 59.0% male) had previous medical histories of heart failure (2.6%), left ventricular hypertrophy (11.3%), angina (5.8%), prior stroke (4.7%), and implanted pacemaker (1.6%). The median duration of AF prior to treatment was 9.1 hrs; 78.7% and 92.7% were treated within 24 and 48 hours of symptom onset, respectively. Twelve AEs of special interest were reported in 11 patients (0.9%, 95% CI: 0.4 - 1.5%), the most common of which was significant bradycardia (9, 0.6%), one of which was associated with significant hypotension (0.1%); two1:1 atrial flutter (0.2%), one of which was differentially evaluated as sustained ventricular tachycardia. No torsade de pointes, ventricular fibrillation or deaths occurred. No serious AE related to vernakalant resulted in sequelae. Most patients successfully converted to SR

(70.2%, 95% CI: 67.5 - 72.7, effectiveness population) with a median time to conversion of 12 minutes. The median length of hospital stay was 7.5 hours and only 13% were in hospital for >24 hours.

Conclusions: Real life cardioversion of recent-onset AF in the ED by vernakalant is well tolerated and highly effective. Our results support vernakalant as a first line option for rhythm control in the ED setting that may allow for early discharge and lower hospitalization rates.

Comentário: O Vernakalant é um fármaco antiarrítmico, relativamente recente, desenvolvido para resolução rápida de episódios de FA de instalação aguda em doentes sem ou com doença cardíaca mínima. Desde o seu lançamento, vários pequenos estudos têm demonstrado a sua segurança e eficácia no Mundo Real pelo que, nas orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia para abordagem de doentes com FA (2016), recomenda-se a utilização de Vernakalant para cardioversão química (controlo do ritmo) da FA de início recente em doentes sem história de doença cardíaca isquémica ou estrutural (recomendação: classe I, nível A). Apesar de toda a evidência que se tem produzido, o fármaco continua fora do mercado americano e, por esta razão, os investigadores resolveram realizar este estudo observacional multicêntrico para nova submissão do fármaco a apreciação. Apesar dos bons resultados em termos de eficácia, a FDA manteve a sua decisão de não aprovar o Vernakalant alegando manter preocupações com a segurança. Esta decisão da entidade reguladora baseou-se na existência de algumas limitações importantes do estudo, nomeadamente:

- potencial viés de seleção (seleção com base no critério do médico).
- desconhece-se se todos os indivíduos que poderiam ter sido elegíveis foram realmente selecionados.
- inclusão de doentes não consecutivos.
- seleção retrospectiva.
- a incidência de eventos adversos graves foi menor que o esperado, no entanto não se pode descartar ter existido subnotificação de eventos.

Assim, aguardamos a publicação dos dados integrais deste estudo para nossa própria reflexão.

# **RV Tromboembolismo Venoso 2019**

**João Pacheco Pereira**

**Hospital da Luz Torres de Lisboa, Hospital Beatriz Ângelo, GESCAT – Grupo de Estudos de Cancro e Trombose**

**Sérgio Baptista**

**Hospital da Luz Lisboa**

*Os doentes oncológicos que sofrem um Tromboembolismo Venoso durante o curso da doença, ficam expostos a novos episódios. Por outro lado, estes doentes, frequentemente têm risco hemorrágico elevado, fruto das características e localizações do cancro, das cirurgias e procedimentos a que são sujeitos e também das terapêuticas (quimio e radioterapia e anticoagulação) que realizam. Além disso, um evento TEV coloca muitas vezes em causa a própria terapêutica da doença oncológica, atrasando ou impossibilitando mesmo as restantes terapêuticas.*

*Por estas razões, a prevenção do TEV em ambulatório para doentes oncológicos reveste-se da maior importância. Os dados relativos à profilaxia do TEV em doentes oncológicos no ambulatório eram escassos e controversos. Séries pequenas, tipos de tumores distintos e em estádios diferentes, tornavam a análise de outcomes difícil. Em 2019, com a publicação dos estudos AVERT e CASSINI, deu-se mais um passo na identificação dos doentes que mais que beneficiam da profilaxia farmacológica em ambulatório. Este ano esta temática mantém-se, principalmente com sub-análises e meta-análises deste ensaios, salientando-se a chamada de atenção para as precauções e impedimentos de utilização de anticoagulantes diretos nos doentes com tumores do tubo digestivo.*

*No que respeita à terapêutica dos eventos TEV sem fator de risco identificado, torna-se cada vez mais consistente a ideia de que devem realizar terapêutica indefinida, principalmente se tiverem baixo risco hemorrágico.*

*Este ano assistimos também à publicação de Guidelines de 3 sociedades científicas com responsabilidades nesta área de conhecimento. Assistimos também à publicação das recomendações de profilaxia em doentes cirúrgicos, da American Society of Hematology.*

*Na sempre controversa estratégia terapêutica dos doentes com Síndrome Antifosfolípido (SAAF), várias sociedades germânicas redigiram um documento orientador bastante pragmático e conciso. Sai reforçada a ideia de tratamento com antagonistas da vitamina K os doentes “triplo positivos”.*

*Finalmente, mantém-se a indefinição acerca da real importância da utilização de meias de compressão elástica e dispositivos de compressão pneumática intermitente em vários subgrupos de doentes, salientando-se a necessidade de mais investigação nesta área.*

## **Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer**

**Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, for the AVERT Investigators**

**N Engl J Med 2019; 380:711-719 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,  $\geq 2$ ) 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. opens in new tab.)

*Comentários: O AVERT foi um estudo de fase 3, duplamente cego, realizado em 13 centros no Canadá. Avaliou doentes com elevado risco de TEV, aleatoriamente selecionados para receber apixabano 2,5 mg ou placebo, por um período de tratamento de 180 dias.*

*O risco elevado de TEV foi estabelecido tendo como referência uma pontuação no score de Khorana igual ou superior a 2. Os participantes deste estudo tinham uma idade média de 61 anos. As neoplasias primárias mais comuns foram ado aparelho ginecológico (25,8%), linfoma (25,3%) e câncer de pâncreas (13,6%).*

*Durante o período de tratamento, a diferença absoluta na taxa de eventos foi superior a 6% (1% com apixabano e 7,3% com placebo; HR, 0,14).*

*O Outcome primário para o primeiro episódio de TEV foi reportado em 4,2% dos doente no grupo do apixabano e em 10,2% dos doentes no grupo placebo (diferença absoluta: 6%). Com uma taxa de risco (HR) de 0,41 ( $P <0,001$ ), os doentes que receberam apixabano apresentaram um risco reduzido de 59% de TEV.*

*Os eventos de TEV foram motivados principalmente por embolia pulmonar, que ocorreu numa taxa três vezes maior no grupo placebo (5,8% vs 1,7% para o apixabano).*

*A hemorragia major, o principal resultado de segurança, foi descrito em 15 doentes, (3,5% e 1,8% dos pacientes nos grupos apixabano e placebo, respetivamente).*

*A diferença entre os grupos na taxa de complicações hemorrágicas major deveu-se principalmente às taxas mais altas de hemorragia gastrointestinal, hematúria e hemorragia ginecológica com apixabano comparativamente ao placebo.*

*Esta descoberta é consistente com os resultados de estudos anteriores de anticoagulantes orais diretos que recrutaram doentes com cancro ativo.*

*Os pesquisadores da AVERT salientaram que, a prevenção de complicações tromboembólicas venosas é importante e clinicamente relevante, principalmente em doentes com cancro, que se encontram a realizar quimioterapia.*

## Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer

Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, for the CASSINI Investigators

N Engl J Med 2019; 380:720-728 DOI: 10.1056/NEJMoa1814630

**METHODS** In this double-blind, randomized trial involving high-risk ambulatory patients with cancer (Khorana score of  $\geq 2$ , on a scale from 0 to 6, with higher scores indicating a higher risk of venous thromboembolism), we randomly assigned patients without deep-vein thrombosis at screening to receive rivaroxaban (at a dose of 10 mg) or placebo daily for up to 180 days, with screening every 8 weeks. The primary efficacy end point was a composite of objectively confirmed proximal deep-vein thrombosis in a lower limb, pulmonary embolism, symptomatic deep-vein thrombosis in an upper limb or distal deep-vein thrombosis in a lower limb, and death from venous thromboembolism and was assessed up to day 180. In a prespecified supportive analysis involving the same population, the same end point was assessed during the intervention period (first receipt of trial agent to last dose plus 2 days). The primary safety end point was major bleeding.

**RESULTS** Of 1080 enrolled patients, 49 (4.5%) had thrombosis at screening and did not undergo randomization. Of the 841 patients who underwent randomization, the primary end point occurred in 25 of 420 patients (6.0%) in the rivaroxaban group and in 37 of 421 (8.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 1.09;  $P=0.10$ ) in the period up to day 180. In the prespecified intervention-period analysis, the primary end point occurred in 11 patients (2.6%) in the rivaroxaban group and in 27 (6.4%) in the placebo group (hazard ratio, 0.40; 95% CI, 0.20 to 0.80). Major bleeding occurred in 8 of 405 patients (2.0%) in the rivaroxaban group and in 4 of 404 (1.0%) in the placebo group (hazard ratio, 1.96; 95% CI, 0.59 to 6.49).

**CONCLUSIONS** In high-risk ambulatory patients with cancer, treatment with rivaroxaban did not result in a significantly lower incidence of venous

thromboembolism or death due to venous thromboembolism in the 180-day trial period. During the intervention period, rivaroxaban led to a substantially lower incidence of such events, with a low incidence of major bleeding. (Funded by Janssen and others; CASSINI ClinicalTrials.gov number, NCT02555878. opens in new tab.)

*Comentário: o estudo CASSINI avaliou a eficácia e a segurança da tromboprofilaxia com rivaroxabano em doentes com tumores sólidos ou linfoma, que tinham uma pontuação no score de Khorana igual ou superior a 2 e estavam a iniciar quimioterapia em regime de ambulatório.*

*Um total de 841 doentes sem trombose venosa profunda (TVP) na triagem, foram distribuídos aleatoriamente para receber 10mg de rivaroxabano ou placebo, diariamente, durante pelo menos 180 dias. O Outcome primário de eficácia foi um composto de TVP proximal dos membros inferiores, sintomática ou assintomática, confirmada objetivamente, TVP distal dos membros superiores ou inferiores, embolia pulmonar sintomática ou incidental e morte relacionada com TEV.*

*Aos 180 dias, a taxa de eventos trombóticos não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos (5,95%, rivaroxabano e placebo~ 8,79%). Aparentemente este facto prendeu-se com uma grande percentagem (cerca de 44%) de doentes que pararam de tomar o rivaroxabano antes do final do período do estudo, correspondendo ao período onde ocorreram mais de um terço dos eventos trombóticos.*

*No entanto, numa análise pré-especificada que avaliou apenas o período de tratamento, a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa. No grupo rivaroxabano, 2,6% dos doentes tiveram um evento, comparativamente com 6,4% dos doentes no grupo placebo ( $P = 0,007$ ). Além disso, o tratamento com rivaroxabano foi associado a uma baixa incidência de hemorragias major.*

## **Which patients with unprovoked venous thromboembolism should receive extended anticoagulation with direct oral anticoagulants? A systematic review, network meta-analysis, and decision analysis**

Djulbegovic M, Lee AI, Chen K

J Eval Clin Pract. 2019;1–11. <https://doi.org/10.1111/jep.13194>

**Introduction:** Direct oral anticoagulants (DOACs) effectively prevent recurrent venous thromboembolism (VTE). However, it is unknown which agents should be used to prevent recurrent VTE and which patients with unprovoked VTE should receive extended anticoagulation. We therefore sought to compare the efficacy and safety among DOACs for secondary prevention of VTE. We also determined a risk-adapted threshold for initiating extended anticoagulation based on the likelihood of VTE recurrence (without treatment) and bleeding (with treatment) in patients with unprovoked VTE.

**Methods:** Our systematic review of randomized controlled trials compares extended anticoagulation with DOACs to another DOAC, aspirin, or placebo for the prevention of recurrent VTE. We searched PubMed, EMBASE, and Cochrane Registry of Controlled Trials (CENTRAL) in October 2018. Our outcomes of interest were VTE recurrence, major bleeding, and all clinically relevant bleeding. We used network meta-analysis to make indirect comparisons among DOACs. We populated the threshold decision-analytic model with data from our meta-analysis to determine the risk of VTE recurrence above which the benefits of extended anticoagulation outweigh the harms compared with no treatment.

**Results:** We included four, high-quality, randomized trials comprising 8386 participants. Low-dose apixaban, full-dose apixaban, low-dose rivaroxaban, full-dose rivaroxaban, and dabigatran reduce VTE recurrence compared with placebo (RR = 0.19, 95% CI, 0.12-0.31; RR = 0.20, 95% CI, 0.12-0.32; RR = 0.08, 95% CI, 0.03-0.27; RR = 0.14, 95% CI, 0.06-0.35; RR = 0.19, 95% CI, 0.09-0.40, respectively). No DOACs increased major bleeding risk compared with placebo. A VTE recurrence risk

above 0.3% to 0.4% at approximately 1 year is the threshold to treat a patient with unprovoked VTE with extended anticoagulation (with any DOAC).

#### Conclusions:

All DOACs exhibit comparable efficacy for the prevention of recurrent VTE. Given that the risk of VTE recurrence is much higher than the calculated threshold for treatment, extended thromboprophylaxis should be considered in all patients with unprovoked VTE who do not have increased bleeding risk.

*Comentário: na abordagem terapêutica do Tromboembolismo Venoso, a grande (diria mesmo a principal) dificuldade consiste na seleção dos doentes que, devido ao seu risco residual de recorrência, devem continuar anticoagulação.*

*Com o aparecimento dos anticoagulantes diretos, o chamado “trade-off” da relação de risco e benefício deslocou-se, favorecendo largamente a utilização destes fármacos por períodos mais prolongados, com menos efeitos secundários, comparativamente aos antagonistas da vitamina K.*

*Esta revisão sistemática analisa diversos ensaios de extensão da profilaxia, com todos os anticoagulantes diretos e em várias doses. A ideia mais valiosa passa pela segurança demonstrada por estas moléculas, que permite a sua utilização em larga escala e por períodos indefinidos em cada vez mais doentes com TEV não provocado.*

## **Comparison Between Direct Factor Xa Inhibitors and Low-Molecular-Weight Heparin for Efficacy and Safety in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis**

Yang M, Li J, Sun R et al

J Cancer Res Ther. 2019;15(7):1541-1546.

Aim of the study: The role of direct-acting oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients compared with the current standard of low-molecular-weight heparin (LMWH) treatment remains unclear. This meta-analysis aimed to evaluate the efficacy and safety of direct factor Xa inhibitors compared with those of LMWH in the treatment of cancer-associated VTE.

Materials and methods: We systematically searched PubMed, EMBASE, Cochrane library, and Web of Science for potential randomized controlled clinical trials and retrospective cohort studies. Data on recurrent VTE (efficacy) and major and minor bleeding events (safety) were extracted, and the odds risks (OR) were analyzed using a random-effect model.

Results: A total of nine studies involving 4208 cancer patients with VTE were included in these analyses. Pooled analysis showed that direct factor Xa inhibitors were significantly superior to LMWH in reducing the risk of recurrent VTE ( $OR = 0.67$ ; 95% confidence interval [CI]: 0.54-0.82). There was no significant difference in the rate of major bleeding between the direct factor Xa inhibitor and LMWH treatments ( $OR = 1.25$ ; 95% CI: 0.94-1.65). However, the rate of minor bleeding events was higher when a direct factor Xa inhibitor was used instead of LMWH ( $OR = 1.80$ ; 95% CI: 1.05-3.07).

Conclusions: Direct factor Xa inhibitors are superior to LMWH in efficacy in the treatment of VTE in cancer patients, and the safety between the two regimens is comparable except for a slightly higher rate of minor bleeding when the former is used.

*Comentário: é uma meta-análise que sugere que os NOAC's são superiores à HBPM na redução da incidência de eventos tromboembólicos, o que do ponto de vista do doente nos parece muito benéfico, e reforça outras recomendações nesse sentido, modificando a prática do dia a dia.*

*Há um “preço” a pagar, com um aumento do risco de hemorragia (mas apenas ligeiras). Nas hemorragias graves a diferença não foi significativa. No entanto os vários ensaios usaram definições e classificações diferentes de hemorragia o que pode limitar esta análise. Os autores salientam que estas conclusões devem ser interpretadas com cuidado e que há uma preponderância muito grande de doentes com rivaroxabano em detrimento dos outros NOAC's.*

*Para além de sugerir estudos com mais doentes expostos a outros NOAC's, também é realçado que seria útil ter dados mais robustos e com maior separação entre os vários tipos de cancro.*

## **American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients.**

**Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al**

**Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3898-3944.**

**BACKGROUND:** venous thromboembolism (VTE) is a common source of perioperative morbidity and mortality.

**OBJECTIVE:** these evidence-based guidelines from the American Society of Hematology (ASH) intend to support decision making about preventing VTE in patients undergoing surgery.

**METHODS:** ASH formed a multidisciplinary guideline panel balanced to minimize bias from conflicts of interest. The McMaster University GRADE Centre supported the guideline-development process, including performing systematic reviews. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was used to assess evidence and make recommendations, which were subject to public comment.

**RESULTS:** the panel agreed on 30 recommendations, including for major surgery in general ( $n = 8$ ), orthopedic surgery ( $n = 7$ ), major general surgery ( $n = 3$ ), major neurosurgical procedures ( $n = 2$ ), urological surgery ( $n = 4$ ), cardiac surgery and major vascular surgery ( $n = 2$ ), major trauma ( $n = 2$ ), and major gynecological surgery ( $n = 2$ ).

**CONCLUSIONS:** for patients undergoing major surgery in general, the panel made conditional recommendations for mechanical prophylaxis over no prophylaxis, for pneumatic compression prophylaxis over graduated compression stockings, and against inferior vena cava filters. In patients undergoing total hip or total knee arthroplasty, conditional recommendations included using either aspirin or anticoagulants, as well as for a direct oral anticoagulant over low-molecular-weight heparin (LMWH). For major general surgery, the panel suggested pharmacological prophylaxis over no prophylaxis, using LMWH or unfractionated heparin. For major neurosurgery, transurethral resection of the prostate, or radical prostatectomy, the panel suggested against pharmacological prophylaxis. For major trauma surgery or major gynecological surgery, the panel suggested pharmacological prophylaxis over no prophylaxis.

*Comentário: a sociedade Americana de Hematologia elaborou estas Guidelines, procurando fazer um documento com recomendações práticas, procurando responder às questões mais comuns na profilaxia cirúrgica. É um campo que precisa de renovação constante, não só ao nível das próprias recomendações, mas também da sua implementação a nível local, promovendo as melhores práticas existentes, ajudando a otimizar estratégias de gestão do risco do doente.*

*Este documento continua uma série de recomendações desta sociedade, em várias áreas relacionadas com o TEV, que também merecem a nossa atenção. Ainda estão previstas a curto prazo (e aguardamos com bastante curiosidade), recomendações na área do cancro e trombofilias, áreas tipicamente muito controversas.*

## **Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update**

**Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al**

**J Clin Oncol. 2020 Feb 10;38(5):496-520**

**PURPOSE:** To provide updated recommendations about prophylaxis and treatment of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer.

**METHODS** PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) and metaanalyses of RCTs published from August 1, 2014, through December 4, 2018. ASCO convened an Expert Panel to review the evidence and revise previous recommendations as needed.

**RESULTS:** the systematic review included 35 publications on VTE prophylaxis and treatment and 18 publications on VTE risk assessment. Two RCTs of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment of VTE in patients with cancer reported that edoxaban and rivaroxaban are effective but are linked with a higher risk of bleeding compared with low-molecular-weight heparin (LMWH) in patients with GI and potentially genitourinary cancers.

Two additional RCTs reported on DOACs for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer at increased risk of VTE.

**RECOMMENDATIONS:** changes to previous recommendations: Clinicians may offer thromboprophylaxis with apixaban, rivaroxaban, or LMWH to selected high-risk outpatients with cancer; rivaroxaban and edoxabano have been added as options for VTE treatment; patients with brain metastases are now addressed in the VTE treatment section; and the recommendation regarding long-term postoperative LMWH has been expanded.

**Re-affirmed recommendations:** Most hospitalized patients with cancer and an acute medical condition require thromboprophylaxis throughout hospitalization. Thromboprophylaxis is not routinely recommended for all outpatients with cancer. Patients undergoing major cancer surgery should receive prophylaxis starting before surgery and continuing for at least 7 to 10 days. Patients with cancer should be periodically assessed for VTE risk, and oncology professionals should provide patient education about the signs and symptoms of VTE.

Comentário: sendo o TEV uma causa importante de morbidade e mortalidade dos doentes com cancro, são essenciais recomendações acerca da sua prevenção e tratamento. A atualização das recomendações da ASCO é feita respondendo a 6 questões clínicas.

Neste documento, mantém-se a recomendação de tromboprofilaxia em todos os doentes internados com neoplasia ativa e doença aguda ou redução da mobilidade, na ausência de hemorragia ativa.

Não está recomendada nos doentes admitidos para procedimento cirúrgico menor, administração de quimioterapia (QT) ou transplante de medula óssea ou células estaminais.

Na profilaxia de TEV no ambulatório em doentes pode ser oferecida profilaxia com apixabano 2.5mg 2id, rivaroxabano 10mg id ou heparina de baixo peso molecular

(HBPM) a doentes de alto risco de TEV (score de Khorana superior ou igual a 2), propostos para QT.

Salienta-se que o uso de DOACs deve ser cauteloso nos doentes com neoplasias gastrointestinais e genitourinárias, pelo maior risco hemorrágico. Na neoplasia ativa, incluindo doença metastática ou sob quimioterapia, a hipocoagulação deve ser prolongada além dos 6 meses iniciais.

Os doentes com metástases cerebrais foram pela primeira vez incluídos na discussão terapêutica: os dados são limitados mas sugerem que a hipocoagulação não aumenta o risco de hemorragia intracerebral (HIC) nestes doentes, ao contrário dos doentes com tumores primários do sistema nervoso central.

Os filtros da veia cava inferior não são recomendados como prevenção primária nem na profilaxia de recorrência; podem ser usados em conjunto com hipocoagulação em doentes com progressão de trombose.

**2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, for the ESC Scientific Document Group**

**Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603**

*Comentário: as recomendações de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento do Tromboembolismo Pulmonar (TEP) vêm atualizar as de 2014.*

*No que respeita ao diagnóstico, deve ser considerado um cut-off do valor do dímero ajustado à idade ou à probabilidade clínica de TEP. Se realizado eco-doppler proximal para confirmar o diagnóstico de TEP, deve ser estratificado o risco de TEP para guiar a abordagem do doente. Uma novidade passa pela sugestão da possibilidade de ser considerada a PET de ventilação-perfusão para o diagnóstico.*

*Na avaliação do risco de mortalidade, a disfunção do ventrículo direito pode estar presente e influenciar o prognóstico, pelo que é de considerar a sua avaliação, mesmo em doentes de baixo risco (scores de risco clínicos PESI I-II ou sPESI 0).*

*Foi dado destaque no tratamento na fase aguda, para a ventilação não-invasiva ou oxigenoterapia por cânula nasal de alto-fluxo, em detrimento da ventilação mecânica invasiva, pelo potencial agravamento da hipotensão provocado pela indução anestésica, intubação e ventilação com pressão positiva. A trombólise de resgate é indicada se há agravamento hemodinâmico sob hipocoagulação, devendo ser considerada a embolectomia cirúrgica ou percutânea como alternativa à trombólise nestes doentes. Outra novidade: considerar ECMO associada à embolectomia nos doentes com choque refratário ou paragem cardiorrespiratória. A reafirmação dos anticoagulantes oral directos (DOACs) como primeira escolha no tratamento por via oral, se ausência de contraindicação.*

*No capítulo referente ao tratamento crónico e prevenção da recorrência, foi abandonada a terminologia “provocado vs não provocado”. Contínuo a recomendar-se prolongar a hipocoagulação além dos 3 meses nos doentes sem fator de risco identificável, com fator de risco persistente ou transitório/reversível minor. Foi incluída referência à ponderação de redução de dose de apixabano ou rivaroxabano após os primeiros 6 meses.*

*No que respeita ao tema do TEP e gravidez, é proposto um algoritmo diagnóstico, que se inicia com radiografia torácica (para exclusão de outras causas) e doppler venoso proximal. Os DOAC estão contraindicados na gravidez e aleitamento.*

*É também proposto um modelo de cuidados integrado, com reavaliação 3-6 meses após evento agudo, que prevê um estudo diagnóstico adicional nos doentes com dispneia e/ou limitação funcional após TEP. Doentes sintomáticos com alta probabilidade de hipertensão pulmonar em que persistem alterações na cintigrafia de ventilação-perfusão mais de 3 meses após o evento agudo, devem ser referenciados a um centro de hipertensão pulmonar.*

## **Treatment of the Antiphospholipid Syndrome With Direct Oral anticoagulants Position Statement of German Societies**

**Bauersachs R, Langer F, Kalka C , et al**

**Vasa, 48 (6), 483-486 Nov 2019. PMID: 31621546**

The antiphospholipid-syndrome (APS) is one of the most severe forms of thrombophilia, which may not only lead to recurrent venous but also to arterial thromboembolic events (TE), and to severe pregnancy complications, respectively. APS is defined by clinical symptoms and specific laboratory findings: 1. Lupus anticoagulant (LA), 2. anticardiolipin-antibodies (ACA), and 3.  $\beta$ 2-Glycoprotein I-antibodies ( $\beta$ 2GPI-Ab). All test results have to be confirmed after at least 12 weeks. The thrombotic risk is highest, if all 3 test groups are positive.

It must be pointed out that the presence of UFH, VKA or DOACs may lead to false positive LA-test results; the addition of a specific absorber after blood sampling may provide reliable results in the presence of DOACs.

A prospective randomized controlled trial comparing warfarin and rivaroxaban (TRAPS-trial) including only high-risk patients with triple positive APS was terminated early because of an increased rate of TE in patients treated with rivaroxaban [19 %, mostly arterial, compared to 3 % with warfarin (HR 7.4;1.7-32.9)]. Subsequently, a warning letter was issued by the pharmaceutical manufacturers of DOACs, including a warning of DOAC use in APS-patients, particularly in triple-positive high-risk patients.

Conclusions: 1. Clinical suspicion of APS requires careful diagnostic testing. Because of inadequate diagnostic workup, many patients may not even have an APS, and these patients could be adequately treated with a DOAC. 2. Patients with single or double positive antiphospholipid antibodies but without positive LA may have a comparably low thrombotic risk and may also be treated with a DOAC in venous TE

- sufficient evidence for that conclusion is not yet available but is suggested by the results of meta-analyses. 3. Triple positive patients or those with APS who suffered from arterial thromboembolism have a very high recurrence risk of thrombosis; the TRAPS-Study shows that these patients should be treated with VKA instead of a DOAC.

*Comentário: um documento com origem num país Europeu, com autores reconhecidos nesta área, que resume de forma concisa qual é o estado da arte nas recomendações para o tratamento anticoagulante (e em alguns casos antiagregante) do doente com síndrome anticorpo antifosfolípido.*

*Faz várias recomendações sobre que doentes claramente não devem ser tratados com NOAC/DOAC, mas estabelece uma visão que neste momento ainda será futurista, da utilização destes fármacos em alguns doentes que apesar de terem este síndrome são portadores de um risco trombótico menor. Claro que esta afirmação ainda terá de ser verificada e validada pelas entidades reguladoras da saúde mas fica claramente uma perspetiva otimista.*

*Também toca num assunto vital, o correto diagnóstico do síndrome, salientando as circunstâncias em que pode haver um falso positivo e como minorar esse risco.*

## **Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis**

**Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KE, et al**

**N Engl J Med, 380 (14), 1305-1315 2019 Apr 4.**

**Background** Whether adjunctive intermittent pneumatic compression in critically ill patients receiving pharmacologic thromboprophylaxis would result in a lower incidence of deep-vein thrombosis than pharmacologic thromboprophylaxis alone is uncertain.

**Methods:** We randomly assigned patients who were considered adults according to the local standards at the participating sites ( $\geq 14$ ,  $\geq 16$ , or  $\geq 18$  years of age) within 48 hours after admission to an intensive care unit (ICU) to receive either intermittent pneumatic compression for at least 18 hours each day in addition to pharmacologic thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin (pneumatic compression group) or pharmacologic thromboprophylaxis alone (control group). The primary outcome was incident (i.e., new) proximal lower-limb deep-vein thrombosis, as detected on twice-weekly lower-limb ultrasonography after the third calendar day since randomization until ICU discharge, death, attainment of full mobility, or trial day 28, whichever occurred first.

**Results:** A total of 2003 patients underwent randomization - 991 were assigned to the pneumatic compression group and 1012 to the control group. Intermittent pneumatic compression was applied for a median of 22 hours (interquartile range, 21 to 23) daily for a median of 7 days (interquartile range, 4 to 13). The primary outcome occurred in 37 of 957 patients (3.9%) in the pneumatic compression group and in 41 of 985 patients (4.2%) in the control group (relative risk, 0.93; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 1.44;  $P = 0.74$ ). Venous thromboembolism (pulmonary embolism or any lower-limb deep-vein thrombosis) occurred in 103 of

991 patients (10.4%) in the pneumatic compression group and in 95 of 1012 patients (9.4%) in the control group (relative risk, 1.11; 95% CI, 0.85 to 1.44), and death from any cause at 90 days occurred in 258 of 990 patients (26.1%) and 270 of 1011 patients (26.7%), respectively (relative risk, 0.98; 95% CI, 0.84 to 1.13).

**Conclusions:** Among critically ill patients who were receiving pharmacologic thromboprophylaxis, adjunctive intermittent pneumatic compression did not result in a significantly lower incidence of proximal lower-limb deep-vein thrombosis than pharmacologic thromboprophylaxis alone.

**Comentário:** revendo os artigos de 2019, dentro do tema das meias de compressão pneumática intermitente (MCPI), a escolha deste artigo prende-se com o fato de ter gerado muita controvérsia. A conclusão de que as MCPI não adicionaram benefício clínico, em cima de anticoagulação profilática farmacológica gerou uma onda de críticas ao desenho do estudo e parecia contradizer práticas muito enraizadas. Houve receio que fosse motivo para que a utilização de meios mecânicos de profilaxia fosse posta de parte.

Foram apontados vários erros no desenho do estudo, em que se salienta a amostra pequena para as conclusões tiradas, a não uniformização dos métodos de compressão nos vários centros, doentes não estratificados por risco, doentes na sua maioria da Arábia Saudita pelo que as conclusões não se podem generalizar, entre muitos outros argumentos. Se o leitor julgar interessante, sugerimos uma revisão crítica detalhado do estudo em: Ganau M et al. Efficacy and safety profiles of mechanical and pharmacological thromboprophylaxis. Ann Transl Med 2019;7(Suppl 6):S224.

Este artigo acaba por ser mais um exemplo de que apesar de um artigo estar publicado numa revista de grande referência, o médico continua sempre responsável por fazer uma leitura criteriosa do mesmo e deve evitar alterar a sua prática diária de forma precipitada. De qualquer modo, independentemente destas considerações, é uma área que beneficia claramente de mais investigação.

## **IVC filter removal after extended implantation periods**

**Jaberi A, Tao MJ, Eisenberg N, Tan K, Roche-Nagle G.**

**Surgeon. 2019 Nov 25. pii: S1479-666X(19)30136-2.**

**OBJECTIVE:** Life-threatening complications have been reported in patients with chronic retrievable IVC filters. National health agencies have urged hospitals to assess all patients with retrievable IVC filters for filter removal. The aim of the current study was to identify those patients with unretrieved chronic IVC filters, document complications and removal techniques.

**METHODS:** we identified a cohort with unretrieved IVC filters inserted between January 2001 and December 2013. These patients were invited back to clinic for review with CT imaging to determine complications, if any, and offer removal. Data collected included demographics, complications and retrieval characteristics.

**RESULTS:** 289 patients were discovered to still have a filter in situ. Of these, 193 patients were verified as deceased. Eighty-nine patients were notified, with no current contact information available on the remaining seven. Thirty-six attended for review, 20 females, 16 males, with an average age of 63.5 years. Complications identified at CT were 2 occluded IVCs (5.8%), 4 fractured filters (11.7%) and filter penetration in all cases (37.5% grade 2, 56.25% grade 3). Sixteen patients agreed to proceed with filter removal, 10 declined the opportunity and 6 were unfit or had ongoing indication for the filter. Two are awaiting removal and two had IVC occlusion. Subsequent retrieval was successful in 93% of cases (14/15). The mean time to removal from implant was 3846.9 days (SD 980.3). Advanced techniques were utilized in 10 cases and there were no mortalities or morbidities.

**CONCLUSION:** Retrievable inferior vena cava filters are not benign and Practitioners need to be aware of regulatory guidelines. Unretrieved filters can be successfully retrieved using standard and advanced methods with low morbidity and mortality.

Comentário: Este artigo é útil para relembrar a necessidade e benefício clínico de remover os filtros da veia cava inferior, quando é possível e está indicado. Há vários casos na literatura de complicações da não remoção dos filtros e tem havido recomendações de entidades reguladoras no sentido de isso ser evitado.

Os autores conseguiram implementar um programa que permitiu “descobrir” estes doentes e convocar os sobreviventes para remoção. No global dos doentes identificados, os doentes em que de fato foi removido acabou por ser relativamente pequeno, e é difícil garantir a reproduzibilidade dos dados, uma vez que é uma área onde é esperado que a experiência do operador tenha uma significativa influência, mas, dado a escassez em dados neste tema, acaba por ser muito interessante a análise dos resultados. Realça o facto que mesmo quando colocados há longa data, ainda assim é possível a sua remoção, e pelo menos nesta série, foi feito com baixa mortalidade e morbidade.

## **RV 2018 Mix**

**Pedro von Hafe: Hospital de S João**

**Francisco Araújo: Hospital Beatriz Ângelo**

Esta é uma verdadeira salada de temas relacionados com o risco vascular.

Entramos em roda livre, abrangendo áreas como a sícope, os sobreviventes de cancro, os factores psicossociais e económicos e factores aceleradores ou marcadores do risco como a doença renal, ou a esteatose hepática.

Um mundo a descobrir...

## **Targeted inhibition of gut microbiota proteins involved in TMAO production to reduce platelet aggregation and arterial thrombosis: a blueprint for drugging the microbiota in the treatment of cardiometabolic disease?**

**van Mens TE, Büller HR, Nieuwdorp M.**

**J Thromb Haemost. 2019 Jan;17(1):3-5. doi: 10.1111/jth.14331.**

Recent advances have identified the gut microbiota as an important contributor to the pathophysiology of atherosclerosis. The gut microbiota comprises the ecosystem of microbes residing in the intestinal tract. Through modulation of the immune system and uptake of bacterial products, the intestinal microbiota affects a multitude of (patho)physiological processes. For instance, a perturbed composition of the intestinal microbiota through a Western-style diet is thought to lead to increased intestinal wall permeability and subsequent (postprandial) uptake of bacterial capsule-associated compounds, such as lipopolysaccharide. Another mechanism by which the gut microbiota elicits systemic effects is through production of diet-derived metabolites. The most notable example of this is trimethylamine N-oxide (TMAO). TMAO is produced from diet-derived choline and other trimethylamine (TMA) moiety-containing nutrients abundant in Western food products, including meat, eggs and dairy products, which are metabolized to TMA by microbial choline TMA lyases. TMA enters the portal circulation and is converted to TMAO by flavin monooxygenase 3 in the liver. In a large prospective cohort of patients undergoing elective coronary angiography, TMAO plasma levels were independently associated with incident arterial thrombotic events

*Comentário (F. Araújo): a TMAO está ligada ao aumento da trombogenicidade da plaqueta por activar a libertação de cálcio intracelular. A hipótese de inibição da monooxigenase da flavina TMA hepática com menor produção de TMAO é bem conhecida de modelos animais e de portadores de defeitos congénitos desta enzima,*

*com aumento da excreção de TNA na urina, suor e hálito, conferindo um terrível odor a peixe destes indivíduos. Uma das áreas de investigação actual procura, através da administração oral de potentes inibidores da TMA liase, diminuir a produção de TMAO. Com esta técnica já se demonstrou reduzir a agregação e trombogenicidade plaquetária em modelos animais. Utiliza o IMC e FMC (iodometilcolina e fluorometilcolina), através de um mecanismo suicida, acumulando-se nas células da microbiota incapazes de as degradar. Como não são absorvidas no tubo digestivo, poderão menos efeitos sistémicos, nomeadamente de hemorragia. E esperamos nós, sem o cheire a peixe que o Shakespeare adoptou para o personagem Caliban na peça Tempestade a que os autores aludem no artigo.*

**Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: Findings from matched cohort study of 18 million European adults.**

Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al.

BMJ 2019 Oct 8; 367:I5367.

**OBJECTIVE:** To estimate the risk of acute myocardial infarction (AMI) or stroke in adults with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

**DESIGN:** Matched cohort study.

**SETTING:** Population based, electronic primary healthcare databases before 31 December 2015 from four European countries: Italy (n=1 542 672), Netherlands (n=2 225 925), Spain (n=5 488 397), and UK (n=12 695 046).

**PARTICIPANTS:** 120 795 adults with a recorded diagnosis of NAFLD or NASH and no other liver diseases, matched at time of NAFLD diagnosis (index date) by age, sex,

practice site, and visit, recorded at six months before or after the date of diagnosis, with up to 100 patients without NAFLD or NASH in the same database.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Primary outcome was incident fatal or non-fatal AMI and ischaemic or unspecified stroke. Hazard ratios were estimated using Cox models and pooled across databases by random effect meta-analyses.

**RESULTS:** 120 795 patients with recorded NAFLD or NASH diagnoses were identified with mean follow-up 2.1-5.5 years. After adjustment for age and smoking the pooled hazard ratio for AMI was 1.17 (95% confidence interval 1.05 to 1.30; 1035 events in participants with NAFLD or NASH, 67 823 in matched controls). In a group with more complete data on risk factors (86 098 NAFLD and 4 664 988 matched controls), the hazard ratio for AMI after adjustment for systolic blood pressure, type 2 diabetes, total cholesterol level, statin use, and hypertension was 1.01 (0.91 to 1.12; 747 events in participants with NAFLD or NASH, 37 462 in matched controls). After adjustment for age and smoking status the pooled hazard ratio for stroke was 1.18 (1.11 to 1.24; 2187 events in participants with NAFLD or NASH, 134 001 in matched controls). In the group with more complete data on risk factors, the hazard ratio for stroke was 1.04 (0.99 to 1.09; 1666 events in participants with NAFLD, 83 882 in matched controls) after further adjustment for type 2 diabetes, systolic blood pressure, total cholesterol level, statin use, and hypertension.

**CONCLUSIONS:** The diagnosis of NAFLD in current routine care of 17.7 million patient appears not to be associated with AMI or stroke risk after adjustment for established cardiovascular risk factors. Cardiovascular risk assessment in adults with a diagnosis of NAFLD is important but should be done in the same way as for the general population.

*Comentário (P. von Hafe): nesta ampla análise a esteatose hepática e a esteatohepatite não-alcoólica não estiveram associadas de forma independente ao risco cardiovascular, nomeadamente enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Nestes indivíduos o risco cardiovascular deve ser avaliado da mesma forma que na população em geral.*

## **Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank**

**Ma H, Li X, Sun D et al**

**BMJ 2019 May 14;365: l1628. Doi: 10.1136/bmj.l1628.**

**OBJECTIVE:** To prospectively assess the association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease (CVD) events.

**DESIGN:** Prospective cohort study. **SETTING:** UK Biobank.

**PARTICIPANTS:** 466 039 participants without CVD at baseline who completed a questionnaire on supplement use, which included glucosamine. These participants were enrolled from 2006 to 2010 and were followed up to 2016.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Incident CVD events, including CVD death, coronary heart disease, and stroke.

**RESULTS:** During a median follow-up of seven years, there were 10 204 incident CVD events, 3060 CVD deaths, 5745 coronary heart disease events, and 3263 stroke events. After adjustment for age, sex, body mass index, race, lifestyle factors, dietary intakes, drug use, and other supplement use, glucosamine use was associated with a significantly lower risk of total CVD events (hazard ratio 0.85, 95% confidence interval 0.80 to 0.90), CVD death (0.78, 0.70 to 0.87), coronary heart disease (0.82, 0.76 to 0.88), and stroke (0.91, 0.83 to 1.00).

**CONCLUSION:** Habitual use of glucosamine supplement to relieve osteoarthritis pain might also be related to lower risks of CVD events.

*Comentários (F. Araújo, P. von Hafe): O uso regular de glucosamina esteve associado nesta análise a uma redução de risco cardiovascular. Mas o que nos fascina neste artigo é a prevalência da utilização de glucosamina numa população entre 40 e 70*

*anos. Dezanove por cento tomavam glucosamina, enquanto o total de antihipertensores era tomado por 18% de indivíduos e antidislipidemicos por 13%.*

*A existência de benefício CV encontrado não é consensual e como justificação colocam-se hipóteses de efeito anti-inflamatório ou de mimetismo que a glucosamina tem, (pela inibição da glicólise) com uma dieta pobre em hidratos de carbono. Estas hipóteses derivam de estudos em animais, mas na prática clínica é difícil não associar este efeito aos estilos de vida diferentes. Neste estudo por exemplo o número de fumadores era mais baixo e o tipo de dieta era mais saudável nos utilizadores de glucosamina. Pode haver factores de confundimento residual: a sua utilização pode ser um marcador de um estilo de vida mais saudável.*

## **A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients**

**Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM et al**

**European Heart Journal (2019) 40, 3889–3897**

**AIMS:** This observational study characterized cardiovascular disease (CVD) mortality risk for multiple cancer sites, with respect to the following: (i) continuous calendar year, (ii) age at diagnosis, and (iii) follow-up time after diagnosis.

**METHODS AND RESULTS:** The Surveillance, Epidemiology, and End Results program was used to compare the US general population to 3 234 256 US cancer survivors (1973–2012). Standardized mortality ratios (SMRs) were calculated using coded cause of death from CVDs (heart disease, hypertension, cerebrovascular disease, atherosclerosis, and aortic aneurysm/dissection). Analyses were adjusted by age,

race, and sex. Among 28 cancer types, 1 228 328 patients (38.0%) died from cancer and 365 689 patients (11.3%) died from CVDs. Among CVDs, 76.3% of deaths were due to heart disease. In eight cancer sites, CVD mortality risk surpassed index-cancer mortality risk in at least one calendar year. Cardiovascular disease mortality risk was highest in survivors diagnosed at <35 years of age. Further, CVD mortality risk is highest (SMR 3.93, 95% confidence interval 3.89-3.97) within the first year after cancer diagnosis, and CVD mortality risk remains elevated throughout follow-up compared to the general population.

**CONCLUSION:** The majority of deaths from CVD occur in patients diagnosed with breast, prostate, or bladder cancer. We observed that from the point of cancer diagnosis forward into survivorship cancer patients (all sites) are at elevated risk of dying from CVDs compared to the general US population. In endometrial cancer, the first year after diagnosis poses a very high risk of dying from CVDs, supporting early involvement of cardiologists in such patients.

*Comentário (F. Araújo): seguindo mais de três milhões de sobreviventes de cancro ao longo de quarenta anos, os dados deste estudo são colossais. As neoplasias mais agressivas como pâncreas e pulmão têm mortes relacionadas com a doença oncológica e infelizmente este panorama mantém-se relativamente estável ao longo de décadas. Pelo contrário, à medida que o prognóstico do cancro melhora, há um aumento relativo das causas cardiovasculares na morte destes sobreviventes. Em 2012, os quatro tipos de cancro em que a morte de causa cardiovascular foi mais prevalente, foram o cancro da próstata, do testículo, da tireóide e o linfoma não Hodgkin.*

*Os sobreviventes de cancro com menos de 55 anos, têm um risco de morte cardiovascular dez vezes superior ao da população em geral, o que ilustra bem que a avaliação destes doentes deve ser multidisciplinar e abrangente, não dando prioridade apenas aos aspectos relacionados com a doença oncológica, mas considerando (e tratando também) os factores de risco cardiovascular. O primeiro ano após o diagnóstico de cancro é aquele em que há maior risco CV, o que poderá estar relacionado com a actividade da doença, ou com a agressividade do*

*tratamento, outra grande área de interesse actual recentemente baptizada de cardio-oncologia.*

*Comentário (P von Hafe): sobre este tema recomendo também a leitura do artigo de Strongam et al, "Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers" (Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1041-1054). A melhoria das terapêuticas do cancro levou a um grande número de sobreviventes que podem estar sujeitos a risco acrescido de doença cardiovascular devido aos efeitos da própria doença oncológica, terapêuticas cardiotóxicas (insuficiência cardíaca com as antraciclinas, doença das coronárias com a radioterapia por exemplo), ou factores de risco comuns como o tabagismo. Na avaliação global do risco cardiovascular devemos ter em conta os antecedentes oncológicos dos doentes.*

## **Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population**

**Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C et al.**

**N Engl J Med 2019; 381:1114-1123**

**BACKGROUND:** Persons with low socioeconomic status and nonwhite persons in the United States have high rates of cardiovascular disease. The use of combination pills (also called "polypills") containing low doses of medications with proven benefits for the prevention of cardiovascular disease may be beneficial in such persons.

However, few data are available regarding the use of polypill therapy in underserved communities in the United States, in which adherence to guideline-based care is generally low.

**METHODS:** We conducted a randomized, controlled trial involving adults without cardiovascular disease. Participants were assigned to the polypill group or the usual-care group at a federally qualified community health center in Alabama. Components of the polypill were atorvastatin (at a dose of 10 mg), amlodipine (2.5 mg), losartan (25 mg), and hydrochlorothiazide (12.5 mg). The two primary outcomes were the changes from baseline in systolic blood pressure and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level at 12 months.

**RESULTS:** The trial enrolled 303 adults, of whom 96% were black. Three quarters of the participants had an annual income below \$15,000. The mean estimated 10-year cardiovascular risk was 12.7%, the baseline blood pressure was 140/83 mm Hg, and the baseline LDL cholesterol level was 113 mg per deciliter. The monthly cost of the polypill was \$26. At 12 months, adherence to the polypill regimen, as assessed on the basis of pill counts, was 86%. The mean systolic blood pressure decreased by 9 mm Hg in the polypill group, as compared with 2 mm Hg in the usual-care group (difference, -7 mm Hg; 95% confidence interval [CI], -12 to -2;  $P = 0.003$ ). The mean LDL cholesterol level decreased by 15 mg per deciliter in the polypill group, as compared with 4 mg per deciliter in the usual-care group (difference, -11 mg per deciliter; 95% CI, -18 to -5;  $P < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** A polypill-based strategy led to greater reductions in systolic blood pressure and LDL cholesterol level than were observed with usual care in a socioeconomically vulnerable minority population.

*Comentário (F. Araújo): a estratégia da polipill é defendida por muitos, mas adoptada por poucos. As vantagens parecem ser óbvias: menor complexidade na prescrição, custos mais baixos e controlados, maior adesão à terapêutica com provável ganho na prevenção de eventos cardiovasculares. Em contra, a ausência*

*de estudos dirigidos comprovando a veracidade desta última afirmação, a dificuldade na identificação do tipo de doentes com indicação para a polipill, a individualização da posologia de forma a atingir os alvos recomendados e o receio (infundado) de poder haver mais efeitos secundários.*

*Neste estudo os autores adoptaram uma estratégia de terapêutica antihipertensora tripla e estatina em doses baixas, numa população em prevenção primária e com hipertensão e dislipidemia ligeira/moderada. Numa população tradicionalmente pouco cumpridora, com dificuldades económicas, os resultados de adesão ao fim de um ano são esclarecedores (86% de boa adesão) e com vantagens no controlo tensional e do LDL em relação à terapêutica convencional.*

*O próprio conceito de polipill é variável e existem diversas opções, com várias posologias disponíveis. A polipill tem sido sobretudo estudada na prevenção secundária, com a adição de um antiagregante ao cocktail de anti-hipertensores e anti-dislipidémicos. A adesão à terapêutica após um enfarte decresce de forma abrupta ao fim de um mês e quase metade não cumpre corretamente a medicação ao fim de um ano. É preciso mudar conceitos. A polimedicação é atualmente um problema frequente, estando um número significativo de doentes medicados com 5, dez ou mais medicamentos por dia. Dados europeus referem que 9% do total de eventos CV se devem à má adesão terapêutica. A simplificação do regime terapêutico é uma opção que melhora a adesão e permite um melhor controlo dos factores de risco.*

## **B-Type Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins for Diagnosis and Risk-Stratification of Syncope**

**de Lavallaz JF , Badertscher P , Nestelberger T, et al**

**Circulation 2019; 139: 2403–2418**

The utility of B-type Natriuretic Peptide (BNP), N-terminal proBNP (NT-proBNP), and high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) concentrations for diagnosis and risk-stratification of syncope is incompletely understood.

**METHODS:** We evaluated the diagnostic and prognostic accuracy of BNP, NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnI concentrations, alone and against the ones of clinical assessments, in patients >45years presenting with syncope to the emergency department (ED) in a prospective diagnostic multicenter study. BNP, NT-proBNP, hs-cTnT and hs-cTnI concentrations were measured in a blinded fashion. Cardiac syncope, as adjudicated by two physicians based on all information available including cardiac work-up and 1-year follow-up, was the diagnostic endpoint. The EGSYS, a syncope-specific diagnostic score, served as the diagnostic comparator. Death and MACE at 30 and 720 days were the prognostic endpoints. MACE were defined as death, cardiopulmonary resuscitation, life-threatening arrhythmia, implantation of pacemaker/implantable cardioverter defibrillator, acute myocardial infarction, pulmonary embolism, stroke/transient ischemic attack, intracranial bleeding or valvular surgery. The ROSE, OESIL, San Francisco Syncope Rule (SFSR) and Canadian Syncope Risk Score (CSRS) served as the prognostic comparators.

**RESULTS:** Among 1538 patients eligible for diagnostic assessment, cardiac syncope was the adjudicated diagnosis in 234 patients (15.2%). BNP, NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnI were significantly higher in cardiac syncope vs. other causes ( $p<0.01$ ). The diagnostic accuracy for cardiac syncope, as quantified by the area under the curve (AUC), was 0.77-0.78 (95% confidence interval (CI) 0.74-0.81) for all four biomarkers, and superior to the one of EGSYS (AUC 0.68 [95%-CI 0.65-0.71],  $p<0.001$ ). Combining BNP/NT-proBNP with hs-cTnT/hs-cTnI further improved

diagnostic accuracy to an AUC of 0.81 ( $p<0.01$ ). BNP, NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnl cut-offs, achieving pre-defined thresholds for sensitivity and specificity (95%), allowed for rule-in or rule-out of ~30% of all patients. A total of 450 MACE occurred during follow-up. The prognostic accuracy of BNP, NT-proBNP, hs-cTnI, and hs-cTnT for MACE was moderate-to-good (AUC 0.75-0.79), superior to ROSE, OESIL and SFSR, and inferior to the CSRS.

**CONCLUSIONS:** BNP, NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnI concentrations provide useful diagnostic and prognostic information in ED patients with syncope.

*Comentário (F. Araújo): classicamente dizia-se que o conjunto de história clínica, exame objectivo (incluindo o despiste de hipotensão ortostática) e um ECG, permitiam o diagnóstico da causa de síncope em 50% dos casos e que por mais exames que fizesse, um terço dos doentes permanecia sem diagnóstico. Sabemos também que as sincopes de causa cardíaca e neurológica têm um prognóstico mais grave e que estas etiologias são mais frequentes à medida que a idade avança (e os autores escolheram uma população de idade superior aos 55 anos..).*

*A utilização indiscriminada de biomarcadores poderá ter um impacto económico significativo e uma utilidade questionável. Pelo contrário, em doentes que se apresentam por síncope no SU e em que a causa não é clara, a sua utilização é útil na estratificação do risco e na identificação de quem deve ficar internado para vigilância ou em que se justifica aprofundar o diagnóstico. Nesta população, este estudo demonstra o benefício da utilização de biomarcadores na síncope de causa cardíaca e com pior prognóstico.*

## **Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling-controlled cohort study**

**Huan Song H, Fang F, Arnberg FK et al.**

**BMJ 2019;365:l1255**

Objective To assess the association between stress related disorders and subsequent risk of cardiovascular disease.

Design Population based, sibling controlled cohort study.

Setting Population of Sweden. Participants 136 637 patients in the Swedish National Patient Register with stress related disorders, including post-traumatic stress disorder (PTSD), acute stress reaction, adjustment disorder, and other stress reactions, from 1987 to 2013; 171 314 unaffected full siblings of these patients; and 1 366 370 matched unexposed people from the general population.

Main outcome measures Primary diagnosis of incident cardiovascular disease—any or specific subtypes (ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, emboli/thrombosis, hypertensive diseases, heart failure, arrhythmia/conduction disorder, and fatal cardiovascular disease)—and 16 individual diagnoses of cardiovascular disease. Hazard ratios for cardiovascular disease were derived from Cox models, after controlling for multiple confounders.

Results During up to 27 years of follow-up, the crude incidence rate of any cardiovascular disease was 10.5, 8.4, and 6.9 per 1000 person years among exposed patients, their unaffected full siblings, and the matched unexposed individuals, respectively. In sibling based comparisons, the hazard ratio for any cardiovascular disease was 1.64 (95% confidence interval 1.45 to 1.84), with the highest subtype specific hazard ratio observed for heart failure (6.95, 1.88 to 25.68), during the first year after the diagnosis of any stress related disorder. Beyond one year, the hazard ratios became lower (overall 1.29, 1.24 to 1.34), ranging from 1.12 (1.04 to 1.21) for arrhythmia to 2.02 (1.45 to 2.82) for artery thrombosis/embolus. Stress related

disorders were more strongly associated with early onset cardiovascular diseases (hazard ratio 1.40 (1.32 to 1.49) for attained age <50) than later onset ones (1.24 (1.18 to 1.30) for attained age ≥50; P for difference=0.002). Except for fatal cardiovascular diseases, these associations were not modified by the presence of psychiatric comorbidity. Analyses within the population matched cohort yielded similar results (hazard ratio 1.71 (1.59 to 1.83) for any cardiovascular disease during the first year of follow-up and 1.36 (1.33 to 1.39) thereafter).

Conclusion Stress related disorders are robustly associated with multiple types of cardiovascular disease, independently of familial background, history of somatic/psychiatric diseases, and psychiatric comorbidity.

*Comentário (P. von Hafe): os distúrbios relacionados com o stress como por exemplo a morte de um ente próximo, doença ou trauma, têm sido associados a um risco cardiovascular acrescido. Os participantes neste estudo com esses distúrbios, apresentaram um risco aumentado em 64% de qualquer doença cardiovascular (como doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca) quando comparados com irmãos sem esses distúrbios. A fisiopatologia deste efeito poderá estar relacionada com a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenal e com mecanismos de activação de inflamação.*

## **Longitudinal associations between income changes and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study**

**Wang SY, Tan ASL, Claggett B et al**

**JAMA Cardiol. 2019 Oct 9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3788.**

**IMPORTANCE:** Higher income is associated with lower incident cardiovascular disease (CVD). However, there is limited research on the association between changes in income and incident CVD.

**OBJECTIVE:** To examine the association between change in household income and subsequent risk of CVD.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study is an ongoing, prospective cohort of 15 792 community-dwelling men and women, of mostly black or white race, from 4 centers in the United States (Jackson, Mississippi; Washington County, Maryland; suburbs of Minneapolis, Minnesota; and Forsyth County, North Carolina), beginning in 1987. For our analysis, participants were followed up until December 31, 2016.

**EXPOSURES:** Participants were categorized based on whether their household income dropped by more than 50% (income drop), remained unchanged/changed less than 50% (income unchanged), or increased by more than 50% (income rise) over a mean (SD) period of approximately 6 (0.3) years between ARIC visit 1 (1987-1989) and visit 3 (1993-1995).

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** Our primary outcome was incidence of CVD after ARIC visit 3, including myocardial infarction (MI), fatal coronary heart disease, heart failure (HF), or stroke during a mean (SD) of 17 (7) years. Analyses were adjusted for sociodemographic variables, health behaviors, and CVD biomarkers.

**RESULTS:** Of the 8989 included participants (mean [SD] age at enrollment was 53 [6] years, 1820 participants were black [20%], and 3835 participants were men [43%]), 900 participants (10%) experienced an income drop, 6284 participants

(70%) had incomes that remained relatively unchanged, and 1805 participants (20%) experienced an income rise. After full adjustment, those with an income drop experienced significantly higher risk of incident CVD compared with those whose incomes remained relatively unchanged (hazard ratio, 1.17; 95% CI, 1.03-1.32). Those with an income rise experienced significantly lower risk of incident CVD compared with those whose incomes remained relatively unchanged (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.77-0.96).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Income drop over 6 years was associated with higher risk of subsequent incident CVD over 17 years, while income rise over 6 years was associated with lower risk of subsequent incident CVD over 17 years. Health professionals should have greater awareness of the influence of income change on the health of their patients. Income drops of greater than 50% were independently associated with incident cardiovascular disease in a longitudinal cohort study.

*Comentário (P. von Hafe) A relação inversa entre o estado socioeconómico e a doença cardiovascular está bem documentada. No entanto, poucos estudos avaliaram os efeitos nas mudanças ao longo do tempo nos rendimentos económicos.*

*Tal como os factores de risco cardiovascular, os proventos não são estáticos. Este trabalho evidenciou que a redução dos rendimentos ao longo de seis anos esteve associado a agravamento do risco cardiovascular nos 17 anos subsequentes, enquanto a melhoria da situação económica em seis anos redizia esse risco. No entanto devemos ter em conta a hipótese de causalidade reversa e factores de confundimento residuais antes de tentar explicar os mecanismos causais.*

## **Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: A pooled analysis of individual patient data**

**Zhu D, Chung HF, Dobson AJ et al**

**Lancet Public Health. 2019 Nov;4(11):e553-e564**

**Background** Early menopause is linked to an increased risk of cardiovascular disease mortality; however, the association between early menopause and incidence and timing of cardiovascular disease is unclear. We aimed to assess the associations between age at natural menopause and incidence and timing of cardiovascular disease.

**Methods** We harmonised and pooled individual-level data from 15 observational studies done across five countries and regions (Australia, Scandinavia, the USA, Japan, and the UK) between 1946 and 2013. Women who had reported their menopause status, age at natural menopause (if postmenopausal), and cardiovascular disease status (including coronary heart disease and stroke) were included. We excluded women who had hysterectomy or oophorectomy and women who did not report their age at menopause. The primary endpoint of this study was the occurrence of first non-fatal cardiovascular disease, defined as a composite outcome of incident coronary heart disease (including heart attack and angina) or stroke (including ischaemic stroke or haemorrhagic stroke). We used Cox proportional hazards models to estimate multivariate hazard ratios (HRs) and 95% CIs for the associations between age at menopause and incident cardiovascular disease event. We also adjusted the model to account for smoking status, menopausal hormone therapy status, body-mass index, and education levels. Age at natural menopause was categorised as premenopausal or perimenopausal, younger than 40 years (premature menopause), 40–44 years (early menopause), 45–49 years (relatively early), 50–51 years (reference category), 52–54 years (relatively late), and 55 years or older (late menopause).

**Findings** Overall, 301 438 women were included in our analysis. Of these 301 438 women, 12 962 (4·3%) had a first non-fatal cardiovascular disease event after menopause, of whom 9369 (3·1%) had coronary heart disease and 4338 (1·4%) had

strokes. Compared with women who had menopause at age 50–51 years, the risk of cardiovascular disease was higher in women who had premature menopause (age <40 years; HR 1·55, 95% CI 1·38–1·73;  $p<0\cdot0001$ ), early menopause (age 40–44 years; 1·30, 1·22–1·39;  $p<0\cdot0001$ ), and relatively early menopause (age 45–49 years; 1·12, 1·07–1·18;  $p<0\cdot0001$ ), with a significantly reduced risk of cardiovascular disease following menopause after age 51 years ( $p<0\cdot0001$  for trend). The associations persisted in never smokers, and were strongest before age 60 years for women with premature menopause (HR 1·88, 1·62–2·20;  $p<0\cdot0001$ ) and early menopause (1·40, 1·27–1·54;  $p<0\cdot0001$ ), but were attenuated at age 60–69 years, with no significant association observed at age 70 years and older.

**Interpretation** Compared with women who had menopause at age 50–51 years, women with premature and early menopause had a substantially increased risk of a non-fatal cardiovascular disease event before the age of 60 years, but not after age 70 years. Women with earlier menopause need close monitoring in clinical practice, and age at menopause might also be considered as an important factor in risk stratification of cardiovascular disease for women.

*Comentário (P. von Hafe): Neste grande estudo observacional documentou-se que a menopausa precoce e prematura são factores de risco importantes para doença cardiovascular e este risco permaneceu em não-fumadoras e naquelas sob terapêutica hormonal de substituição. O aumento do risco cardiovascular após a menopausa pode ser explicado pela acumulação de gordura visceral que se verifica nas mulheres a partir dessa altura. As mulheres menopáusicas apresentam quase o dobro da gordura visceral que as prémenopáusicas e esse aumento é contínuo com passar dos anos (von Hafe P. Gender differences in lipid profile and therapy. Rev Port Cardiol. 2019 Aug;38(8):571-572). Devemos assim ter em conta a idade da menopausa na avaliação do risco cardiovascular*

## **Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System.**

**Modi ZJ, Lu Y, Ji N, et al.**

**JAMA Cardiol. 2019 Apr 1;4(4):353-362**

**IMPORTANCE:** Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death among patients with end-stage renal disease (ESRD). Young adult (ages 22-29 years) have risks for ESRD-associated CVD that may vary from other ages.

**OBJECTIVE:** To test the hypothesis that young adult-onset ESRD is associated with higher cardiovascular (CV) hospitalizations and mortality with different characteristics than childhood-onset disease.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** This population-based cohort study used the US Renal Data System to categorize patients who initiated ESRD care between 2003 and 2013 by age at ESRD onset (1-11, 12-21, and 22-29 years). Cardiovascular hospitalizations were identified via International Classification of Diseases, Ninth Revision discharge codes and CV mortality from the Centers for Medicare & Medicaid ESRD Death Notification Form. Patients were censored at death from non-CVD events, loss to follow-up, recovery, or survival to December 31, 2014. Adjusted proportional hazard models (95% CI) were fit to determine risk of CV hospitalization and mortality by age group. Data analysis occurred from May 2016 and December 2017.

**EXPOSURES:** Onset of ESRD.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** Cardiovascular mortality and hospitalization.

**RESULTS:** A total of 33 156 patients aged 1 to 29 years were included in the study population. Young adults (aged 22-29 years) had a 1-year CV hospitalization rate of 138 (95% CI, 121-159) per 1000 patient-years. Young adults had a higher risk for CV hospitalization than children (aged 1-11 years; hazard ratio [HR], 0.41 [95% CI, 0.26-0.64]) and adolescents (aged 12-21 years; HR, 0.86 [95% CI, 0.77-0.97]). Of 4038

deaths in young adults, 1577 (39.1%) were owing to CVD. Five-year cumulative incidence of mortality in this group (7.3%) was higher than in younger patients (adolescents, 4.0%; children, 1.7%). Adjusted HRs for CV mortality were higher for young adults with all causes of ESRD than children (cystic, hereditary, and congenital conditions: HR, 0.22 [95% CI, 0.11-0.46]; P < .001; glomerulonephritis: HR, 0.21 [95% CI, 0.10-0.44]; P < .001; other conditions: HR, 0.33 [95% CI, 0.23-0.49]; P < .001). Adolescents had a lower risk for CV mortality than young adults for all causes of ESRD except glomerulonephritis (cystic, hereditary, and congenital conditions: HR, 0.45 [95% CI, 0.27-0.74]; glomerulonephritis: HR, 0.99 [95% CI, 0.76-1.11]; other: HR, 0.47 [95% CI, 0.40-0.57]). Higher risks for CV hospitalization and mortality were associated with lack of preemptive transplant compared with hemodialysis (hospital: HR, 14.24 [95% CI, 5.92-34.28]; mortality: HR, 13.64 [95% CI, 8.79-21.14]) and peritoneal dialysis [hospital: HR, 8.47 [95% CI, 3.50-20.53]; mortality: HR, 7.86 [95% CI, 4.96-12.45]). Nephrology care before ESRD was associated with lower risk for CV mortality (HR, 0.77 [95% CI, 0.70-0.85]).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Cardiovascular disease accounted for nearly 40% of deaths in young adults with incident ESRD in this cohort. Identified risk factors may inform development of age-appropriate ESRD strategies to improve the CV health of this population

*Comentário (P. von Hafe): a doença cardiovascular é a principal causa de morte nos indivíduos com doença renal crónica (DRC). Nesta coorte de jovens adultos com DRC a doença cardiovascular constituiu 40% das causas de morte. Os autores quantificaram um aumento do risco 500 vezes superior quando comparados com controlos da mesma idade sem DRC.*



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