

RV 2020

Risco vascular em 2020

síntese de publicações



RV 2020

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

Coordenação:
Francisco Araújo
Pedro von Hafe
José Pereira de Moura

Apoio:
Laboratórios Menarini

Índice

Introdução	3
Nutrição: Fernando Santos	4
Dislipidemias: Diogo Cruz, Patrícia Mendes	22
Diabetes: Joana Louro, Rita Nortadas	42
Hipertensão Arterial: Vitória Cunha, Rogério Ferreira	63
AVC: Luísa Fonseca, Paulo Castro Chaves	83
Cardiopatia Isquémica: João Porto, Rui Valente	113
Insuficiência Cardíaca: Joana Pimenta, Paulo Bettencourt	137
Fibrilação Auricular: Rodrigo Leão	158
Tromboembolismo Venoso: João P. Pereira, Tiago Judas	182
Mix: Pedro von Hafe, José Pereira de Moura	204

RV 2020

Introdução: o ano da pandemia

A infecção por SARS-CoV-2 trouxe implicações profundas na nossa vida, na das nossas famílias e dos nossos doentes. A repercussão da pandemia a nível da doença cardiovascular foi enorme, muito há ainda por saber e a informação foi muitas vezes contraditória. Só quando a poeira da tempestade assentar teremos uma visão real dos estragos que a COVID causou a nível social, económico e na saúde da nossa sociedade.

A COVID afecta diretamente o território vascular através da agressão celular direta, da tempestade inflamatória, da angiopatia trombótica, da hipoxia associada ou até pela disfunção de lipoproteínas ou da desregulação metabólica. Abordaremos estes temas ao longo de mais este yearbook, que já vai na quarta edição.

Mas a pandemia teve também repercussões indiretas na reorganização dos sistemas de saúde, com limitação de acesso os cuidados de saúde e o foco direcionado para a COVID-19. Os nossos doentes também mudaram o seu comportamento (com o isolamento, a incerteza de contágio e a ansiedade). Estes mecanismos indiretos poderão ter contribuído para o subdiagnóstico, atrasos no diagnóstico e no tratamento e ter contribuído para o aumento da mortalidade registada, mesmo em doentes não infetados pelo SARS-CoV-2.

Também motivou que o nosso RV 2020, a nossa compilação do melhor que foi publicado referente à prevenção e à doença cardiovascular, tenha este ano saído mais tarde. Mas não podíamos deixar de partilhar convosco aquilo que a ciência nos deixou em 2020 e que vai muito para lá da COVID-19.

Francisco Araújo, Pedro von Hafe, José Pereira de Moura

RV Nutrição 2020

Fernando Santos

Faculdade de Medicina de Coimbra

Introdução:

Apesar do declínio que se tem verificado nas últimas décadas, as Doenças Cardiovasculares continuam a ser a maior causa de morte na Europa, constituindo cerca de 45% da mortalidade total, que se traduzem em cerca de quatro milhões de mortes por ano e um número maior de indivíduos é sujeito a hospitalizações, sendo que uma grande parte destes fica com diferentes graus de incapacidade e sujeitos a terapêuticas prolongadas. (Townsend, W; 2016).

Mais de metade desse declínio que se tem verificado nos últimos anos têm sido atribuídos à redução dos fatores de risco major, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo 2, tabagismo (Movsisyan et al.; 2020). Todos estes fatores de risco estão fortemente associados a desvios alimentares e à inatividade física.

Para continuarmos a caminhada e conseguirmos melhorar os indicadores de morbidade e mortalidade destas doenças associadas ao risco vascular, temos de o fazer no sentido da “Precisão em Nutrição” e da “Medicina Personalizada”. São vários os estudos que nos mostram que há grandes diferenças na resposta biológica dos indivíduos à alimentação praticada e consequentemente aos riscos de doença.

É necessário aprofundar os nossos conhecimentos para melhor entendermos os efeitos na saúde da alimentação e atividade física que praticamos, através da interação complexa entre os fatores genéticos, o microbioma, o metabolismo e os fatores sociais, económicos e ambiente alimentar que nos rodeia a que associam as características comportamentais de cada um.

Impact of Health Warning Labels on Selection and Consumption of Food and Alcohol Products: Systematic Review with Meta-analysis

Clarke N et al

Health Psychology Review DOI: 10.1080/17437199.2020.1780147

ABSTRACT: Reducing harmful consumption of food (including non-alcoholic drinks) and alcoholic drinks would prevent much disease. Evidence from tobacco control shows that placing health warning labels (HWLs) on these products reduces their selection and consumption. A systematic review with meta-analysis was conducted using Cochrane methods to assess the impact on selection (including hypothetical selection) or consumption of food or alcoholic drinks with image-and-text (sometimes termed 'pictorial') and text-only HWLs placed on these products. Studies were required to be randomised or quasi-randomised controlled trials.

Fourteen studies were included, three on alcohol, eleven on food. For our primary outcomes, eleven studies measured selection and one measured consumption (two measured only other secondary outcomes). Meta-analysis of twelve comparisons from nine studies ($n=12,635$) found HWLs reduced selection of the targeted product compared to a control group with no HWL ($RR=0.74$ (95% CI 0.68 to 0.80)), with participants 26% less likely to choose a product displaying a HWL. A planned subgroup analysis suggested a larger effect on selection of image-and-text HWLs ($RR=0.65$ (95% CI 0.54 to 0.80)) than text-only HWLs ($RR=0.79$ (95% CI 0.74 to 0.85)), but this difference was not statistically significant.

These findings suggest significant potential for HWLs to reduce selection of food and alcohol, but all experimental studies to date were conducted in laboratory or online settings with outcomes assessed immediately after a single exposure. Studies in field and more naturalistic laboratory settings are urgently needed to estimate the potential effects of HWLs on food and alcohol.

Comentário:

Com os dados existentes na área da cessação tabágica, podemos concluir que os rótulos de advertência em saúde possuem o potencial de levar à redução do consumo de produtos que podem conduzir ao aparecimento de doenças graves. Neste contexto, é perfeitamente compreensível o interesse da comunidade científica de estender esta metodologia a outros produtos potencialmente lesivos da saúde populacional, como sejam as bebidas alcoólicas, os refrigerantes e alguns alimentos ricos em gordura saturada, açúcar e sal. Os dados disponíveis, nesta área, ainda são escassos e baseados em estudos com amostras pequenas, mas apontam para influência positiva dos rótulos de advertência colocados nos produtos alimentares, ao aumentar o auto controlo no consumo de "snacks". Acresce ainda o contributo que pode dar no combate à iliteracia em saúde da população em geral.

É neste contexto que se insere este artigo , onde os autores apresentam uma meta-análise que envolve 12 estudos sobre o efeito da colocação de rótulo de advertência para a saúde nas embalagens de produtos alimentares e de bebidas alcoólicas (em texto e/ou imagem) e verificaram que os rótulos de advertência reduziram a seleção de produtos visados em 26% e, numa análise de subgrupo era sugestivo a maior influência na seleção quando ao texto estava associada a imagem, embora essa diferença não tivesse significado estatístico.

Os autores, nas conclusões, atribuíram um potencial significativo para os rótulos de advertência ao reduzirem a seleção desses alimentos ou bebidas e, também reportaram que todos os estudos experimentais, até ao momento, foram conduzidos em laboratório ou online, com resultados avaliados imediatamente após uma única exposição e que são necessários estudos feitos no terreno ou em ambientes laboratoriais mais naturalistas para testar a validade dos efeitos potenciais dos rótulos de advertência de saúde em alimentos e bebidas.

Barriers, Opportunities, and Challenges in Addressing Disparities in Diet-Related Cardiovascular Disease in the United States.

Kris-Etherton PM, Petersen KS, Velarde G, et al

J Am Heart Assoc. 2020 Apr 7;9(7):e014433. doi: 0.1161/JAHA.119.014433.

ABSTRACT: In the United States, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death and disability. Suboptimal diet quality is responsible for a greater percentage of CVD-related morbidity and mortality than any other modifiable risk factor. Further troubling are the stark racial/ethnic and socioeconomic disparities in diet quality. This represents a major public health concern that urgently requires a coordinated effort to better characterize the barriers to healthy dietary practices in population groups disproportionately affected by CVD and poor diet quality to inform multifaceted approaches at the government (policy), community environment, sociocultural, and individual levels.

This paper reviews the barriers, opportunities, and challenges involved in shifting population behaviors, especially in underserved populations, toward healthy dietary practices. It is imperative that public health policies address the social determinants of nutrition more intensively than previously in order to significantly decrease CVD on a population-wide basis.

Comentário:

Embora o risco de doença cardiovascular tenha decrescido nas últimas décadas, não é claro que esse declínio tenha acontecido em todos os estratos populacionais dum modo equitativo. Ayodele Odutago e col., num estudo publicado pelo JAMA Cardiology, em 2017, concluíram que os adultos de diferentes estratos socioeconómicos não beneficiaram, de igual modo, dos esforços desenvolvidos para controlar os fatores de risco para doenças cardiovasculares.

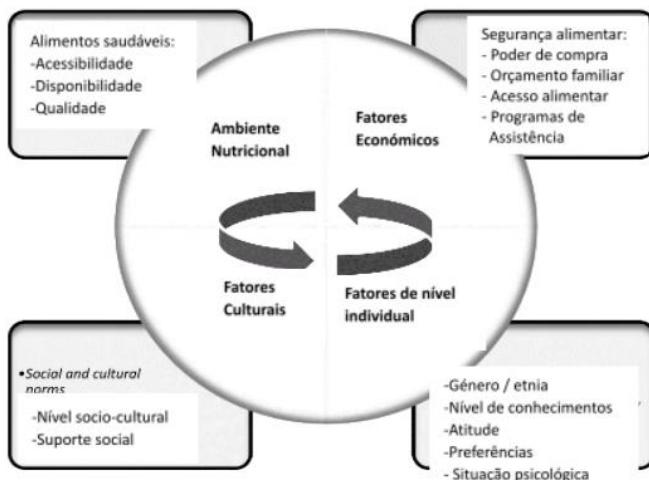


Fig. 1 – Determinantes da escolha alimentar e da qualidade da alimentação
(Adaptado de Penny M. Kris-Etherton et al; DOI: 10.1161/JAHA.119.014433)

Cerca de metade de todas as incapacidades e mortes relacionadas com as doenças cardiovasculares, são atribuídas à má qualidade da alimentação que se torna, assim, na principal causa dessas doenças (Global Burden of Disease Study 2019). Dado que a má qualidade da alimentação está estreitamente associada à problemática da escolha alimentar, torna-se pertinente equacionar as determinantes que condicionam essa escolha e, a partir daí, identificar as barreiras que impedem a correção dos desvios que acontecem a esse nível (Fig. 1).

É neste contexto que se enquadra o artigo destes autores (Kris-Etherton e col.) onde são descritas as disparidades da qualidade da alimentação existentes na população dos EUA, relacionando-as com as doenças cardiovasculares e onde são discutidas as barreiras e são apontadas as estratégias que possam conduzir à melhoria da qualidade da alimentação em todos os estratos sociais. Trata-se duma tarefa que é urgente desenvolver em todos os países de modo a construir estratégias que possam ser incluídas nas reformas

estruturantes em curso e centralizadas, essencialmente, nas determinantes sociais.

Dietary patterns and risk of cardiovascular diseases: a review of the evidence.

Zampelas A, Magriplis E.

Proc Nutr Soc. 2020 Feb;79(1):68-75. doi: 10.1017/S0029665119000946.

ABSTRACT: CVD are the main cause of death especially in high-income countries. Previously, research focused on single nutrients including saturated and MUFA, sodium and dietary fibre, or specific foods such as fish, fruit and vegetables, and olive oil, in the aetiology of CVD. In recent years, however, the effects of complete dietary patterns on the prevention of CVD have gained interest, to account for diet heterogeneity and food–nutrient interactions. Several dietary patterns have been investigated, such as the Paleolithic diet, the vegetarian and vegan diets, the Diet Approaches to Stop Hypertension (DASH), the Nordic and Mediterranean diets, with many contradictions remaining. The aim of this review is to give an overview of the effects of these dietary patterns on CVD risk, to discuss their overall nutrient adequacy and briefly discuss their environmental impact.

Comentário:

Apesar dos progressos nas diferentes áreas da medicina, as doenças cardiovasculares continuam a ser um problema em crescendo, a nível da saúde pública, pelo que continua a ser pertinente a procura de novas estratégias no domínio das prevenções primária e secundária destas doenças. Nesta medida, o estilo de vida ocupa um lugar central, pelo que a procura dum plano alimentar saudável tem sido uma constante ao longo das últimas décadas, tendo passado por diferentes fases.

Durante muitos anos, desde a adoção da “hipótese do colesterol” na fisiopatologia da aterosclerose, a abordagem da alimentação saudável foi

centrada no nutriente, mas nestes últimos anos tem sido verificado que a abordagem centrada no plano alimentar resulta em maior eficácia na redução do risco vascular. Esta melhoria observada assenta essencialmente na importância que têm as interações sinérgicas entre os diferentes grupos de alimentos e as resultantes das substituições de alimentos que acontecem quando se procedem às correções dos desvios alimentares que são praticados espontaneamente pelos diferentes indivíduos.

É, nesta perspetiva, que podemos ver o interesse deste trabalho, onde é feita uma análise da evidência, disponibilizada por estudos epidemiológicos, da associação dos padrões alimentares mais praticados e a evolução das doenças cardiovasculares. Acresce o facto de ser incluído, na discussão, a prática dos diferentes padrões no impacto ambiental, visto tratar-se dum problema incontornável quando está em causa a procura dum estilo de vida adequado.

Nas suas conclusões os autores afirmam:

- a) Os vários padrões alimentares analisados têm um efeito protetor na prevalência e incidência das doenças cardiovasculares;*
- b) Os padrões alimentares com base nos alimentos de origem vegetal com inclusão de alimentos de origem animal, como as Dietas Mediterrânea, DASH e Nórdica, têm efeitos protetores no risco de doenças cardiovasculares;*
- c) As Dietas Paleolítica e Vegan têm benefícios, mas as faltas de alguns nutrientes fazem com que não possam ser consideradas equilibradas;*
- d) Quanto mais alimentos de origem vegetal forem integrados no padrão alimentar, menos impacto ambiental negativo tem.*

Effect of short- and long-term protein consumption on appetite and appetite-regulating gastrointestinal hormones, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

**Kohanmoo A, Faghhi S, Akhlaghi M.
Physiol Behav. 2020 Nov 1;226:113123.**

AIM: High-protein diets are considered as useful diets for weight loss programs. We collected randomized controlled trials that evaluated the effect of protein on appetite and gastrointestinal hormones involved in appetite regulation.

METHODS: Trials were included if participants were healthy adults and isocaloric treatments were used in control and treatment arms. Random-effects model was used to calculate mean difference and 95% confidence intervals.

RESULTS: In total, 49 publications for acute and 19 articles for long-term effect of protein were included. In acute interventions, protein decreased hunger (-7 mm visual analogue scale (VAS), $P<0.001$), desire to eat (-5 mm, $P=0.045$), and prospective food consumption (-5 mm, $P=0.001$) and increased fullness (10 mm, $P<0.001$) and satiety (4 mm, $P<0.001$). There was also a decrease in ghrelin (-20 pg/ml, $P<0.001$) and increase in cholecystokinin (30 pg/ml, $P<0.001$) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (21 ng/ml, $P<0.001$), but no change in gastric inhibitory polypeptide and peptide YY was observed. Appetite markers were affected by protein doses < 35 g but ghrelin, cholecystokinin, and GLP-1 changed significantly after doses ≥ 35 g. Long-term ingestion of protein did not affect these outcomes, except for GLP-1 which showed a significant decrease.

CONCLUSION: Results of this meta-analysis showed that acute ingestion of protein suppresses appetite, decreases ghrelin, and augments cholecystokinin and GLP-1. Results of long-term trials are inconclusive and further trials are required before a clear and sound conclusion on these trials could be made.

Comentário:

A obesidade, pela sua prevalência e pelo reflexo que tem na morbilidade e mortalidade cardiovascular, visto ser um dos seus fatores de risco major, constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública. Por isso, o controlo da composição corporal constitui um dos objetivos fundamentais ligados à adoção dum estilo de vida saudável. A manutenção dum peso corporal estável resulta dum processo muito dinâmico e complexo, que é regulado através da interação dum conjunto de mecanismos que envolvem fatores de natureza homeostática (energética e metabólica), ambiental e comportamental. Na regulação deste processo, o hipotálamo exerce uma função central ao integrar sinais oriundos de vários órgãos e sistemas e que lá chegam por via endócrina e neurócrina. Desta integração resulta a formação de sinais hipotalâmicos orientados para a periferia e que se vão traduzir em sentimentos de apetite, fome, saciação, saciedade e, também, em capacidade metabólica.

A existência de sinais de sentido bidirecional cria eixos de comunicação prioritários, cujo mais importante é o eixo cérebro-intestino. Assim, damos importância às hormonas gastrointestinais (grelina, GLP-1, CCK), pelo papel que podem desempenhar em todo este processo, abrindo uma janela de intervenção através da manipulação da composição do conjunto de alimentos ingeridos nas refeições, uma vez que sabemos que os três macronutrientes têm capacidade de influenciar, em ordem de grandeza diferente, a secreção destas hormonas. É neste contexto que podemos considerar a importância desta meta-análise onde seus autores, através dos dados de estudos clínicos randomizados fazem a avaliação do efeito das proteínas alimentares no apetite, através da sua influência na secreção de hormonas intestinais. Nas suas conclusões reportam que o efeito agudo da ingestão de proteínas se traduz na supressão do apetite com redução da grelina e aumento da CCK e GLP-1, mas que os resultados dos estudos a longo prazo são inconclusivos. Por conseguinte, é necessário fazer mais estudos de longo prazo, pois na terapêutica da obesidade para além da perda ponderal, interessa-nos a manutenção dessa perda que constitui o principal objetivo de qualquer estratégia de redução da obesidade.

Association of egg intake with blood lipids, cardiovascular disease, and mortality in 177,000 people in 50 countries.

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, on behalf of the PURE investigators
Am J Clin Nutr. 2020 Apr 1;111(4):795-803

BACKGROUND: Eggs are a rich source of essential nutrients, but they are also a source of dietary cholesterol. Therefore, some guidelines recommend limiting egg consumption. However, there is contradictory evidence on the impact of eggs on diseases, largely based on studies conducted in high-income countries.

OBJECTIVES: Our aim was to assess the association of egg consumption with blood lipids, cardiovascular disease (CVD), and mortality in large global studies involving populations from low-, middle-, and high-income countries.

METHODS: We studied 146,011 individuals from 21 countries in the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Egg consumption was recorded using country-specific validated FFQs. We also studied 31,544 patients with vascular disease in 2 multinational prospective studies: ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). We calculated HRs using multivariable Cox frailty models with random intercepts to account for clustering by study center separately within each study.

RESULTS: In the PURE study, we recorded 14,700 composite events (8932 deaths and 8477 CVD events). In the PURE study, after excluding those with history of CVD, higher intake of egg (≥ 7 egg/wk compared with <1 egg/wk intake) was not significantly associated with blood lipids, composite outcome (HR: 0.96; 95% CI: 0.89, 1.04; P-trend = 0.74), total mortality (HR: 1.04; 95% CI: 0.94, 1.15; P-trend = 0.38), or major CVD (HR: 0.92; 95% CI: 0.83, 1.01; P-trend = 0.20). Similar results were observed in ONTARGET/TRANSCEND studies for composite outcome (HR 0.97; 95% CI: 0.76, 1.25; P-trend = 0.09), total mortality (HR: 0.88; 95% CI: 0.62, 1.24; P-trend=0.55), and major CVD (HR: 0.97; 95% CI: 0.73, 1.29; P-trend = 0.12).

CONCLUSIONS: In 3 large international prospective studies including ~177,000 individuals, 12,701 deaths, and 13,658 CVD events from 50 countries in 6 continents, we did not find significant associations between egg intake and blood lipids, mortality, or major CVD events. The ONTARGET and TRANSCEND trials were registered at clinicaltrials.gov as NCT00153101. The PURE trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT03225586. Am J Clin Nutr 2020; 111:795–803.

Comentário:

Nos últimos anos temos assistido a um debate aceso da questão: “o consumo de ovos e colesterol alimentar são ou não prejudiciais à saúde cardiovascular?” Nos anos 60 do século passado, foi estabelecida uma associação entre a hipercolesterolemia e o desenvolvimento de doença cardíaca e, consequentemente, surgiram recomendações alimentares no sentido de conduzir a ingestões baixas de colesterol alimentar. Dos alimentos ricos em colesterol (ovos, carne, fígado, laticínios completos, camarão, etc.) destacam-se os ovos (200 mg por ovo de tamanho médio), pelo que não é de estranhar que estes tenham sido alvo particular nas recomendações das diferentes sociedades científicas. Foi assim que a AHA em 1968, nas suas recomendações relativas à alimentação, afirmou que o consumo de colesterol alimentar não devia ultrapassar os 300 mg diários e não mais que 3 ovos por semana. Para além das repercussões nas necessidades nutricionais da população, estas medidas tiveram impacto nas atividades económicas ligadas à indústria dos ovos e muitos cientistas começaram a questionar se estas recomendações teriam algum impacto nas taxas das doenças cardiovasculares.

Seguiram-se vários estudos observacionais, epidemiológicos e meta-análises, em que a grande maioria sugeria que o consumo de ovos não estava associado ao risco de doenças cardiovasculares. Estes resultados influenciaram a AHA que, em 2002, nas suas “guidelines”, deixou cair a restrição de consumo de ovos a 3 por semana, mantendo o limite de consumo de colesterol alimentar a 300 mg por dia que muitos outros países, entre os quais a Grã-Bretanha, a Irlanda e a Austrália, não aderiram.

Nas “guidelines” da AHA / ACC de 2013 sobre a gestão do estilo de vida para redução do risco cardiovascular é afirmado que não há evidência científica suficiente que determine que baixando o colesterol alimentar se reduz o C-LDL. Esta posição é secundada, em 2015, pela DGAC (Dietary Guidelines Advisory Committee) ao concluir, no seu relatório, que as evidências disponíveis não mostram nenhuma relação apreciável entre o consumo de colesterol alimentar e o colesterol sérico.

Por conseguinte, torna-se necessário continuar a procurar respostas mais definitivas para responder a esta questão da influência da ingestão de ovos na resposta às necessidades nutricionais e na saúde cardiovascular. É neste enquadramento que podemos considerar a importância deste trabalho desenvolvido por Mahshid Dehghan et col. que teve como objetivo avaliar a associação do consumo de ovos aos lipídeos plasmáticos, doenças cardiovasculares e mortalidade, num estudo alargado envolvendo populações de países de baixo, médio e altos rendimentos, num total de 50 países.

Nas suas conclusões reportam que não foram encontradas associações significativas entre a ingestão de ovos, os lipídeos plasmáticos, mortalidade e evento cardiovascular major. Finalizando, podemos afirmar que este assunto não está encerrado necessitando, para isso, de mais estudos de longo prazo e que, na discussão dos resultados, tenham em conta outras perspetivas, nomeadamente a interação de todos os nutrientes presentes no ovo e o enquadramento do ovo no plano alimentar em que estiver inserido.

De qualquer modo podemos dizer que os avanços no conhecimento científico destas duas últimas décadas permitiram a reabilitação dos ovos, aceitando-se que eles façam parte integrante da nossa alimentação num modo de ingestão moderada, pois o ovo é um alimento saudável, com grande variedade de nutrientes com boa adequação às nossas necessidades nutricionais e com bons níveis de disponibilidade e acessibilidade. A sua diversidade e equilíbrio entre os seus nutrientes, a sua alta digestibilidade e o seu preço acessível fazem do ovo um alimento básico para toda a população.

Diet, nutrients and the microbiome.

**Dahl WJ, Rivero Mendoza D, Lambert JM.
Prog Mol Biol Transl Sci. 2020;171:237-263.**

ABSTRACT: Although there is associative evidence linking fecal microbiome profile to health and disease, many studies have not considered the confounding effects of dietary intake. Consuming food provides fermentable substrate which sustains the microbial ecosystem that resides with most abundance in the colon. Western, Mediterranean and vegetarian dietary patterns have a role in modulating the gut microbiota, as do trending restrictive diets such the paleolithic and ketogenic. Altering the amount or ratio of carbohydrate, protein and fat, particularly at the extremes of intake, impacts the microbiome.

Diets high in fermentable carbohydrates support the relative abundance of *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Dorea* and *Roseburia*, among others, capable of degrading polysaccharides, oligosaccharides and sugars. Conversely, very high fat diets increase bile-resistant organisms such as *Bilophila* and *Bacteroides*. Food form, whole foods vs. ultra-processed, alters the provision of macronutrient substrate to the colon due to differing digestibility, and thereby may impact the microbiota and its metabolic activity. In addition, phytochemicals in plant-based foods have specific and possibly prebiotic effects on the microbiome. Further, food ingredients such as certain low-calorie sweeteners enhance *Bifidobacterium* spp.

The weight of evidence to date suggests a high level of interindividual variability in the human microbiome vs. clearly defined, dietary-induced profiles. Healthful dietary patterns, emphasizing plant foods high in microbial-available carbohydrate, support favorable microbiome profiles active in saccharolytic fermentation. Future research into diet and microbiome should consider the balance of gut microbial-generated metabolites, an important link between microbiome profile and human health.

A Crucial Role for Diet in the Relationship Between Gut Microbiota and Cardiometabolic Disease

Attaye I, Pinto-Sietsma SJ, Herrema H, Nieuwdorp M

Annu. Rev. Med. 2020. 71:10.1–10.13

Cardiometabolic disease (CMD), such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease, contributes significantly to morbidity and mortality on a global scale. The gut microbiota has emerged as a potential target to beneficially modulate CMD risk, possibly via dietary interventions. Dietary interventions have been shown to considerably alter gut microbiota composition and function. Moreover, several diet-derived microbial metabolites are able to modulate human metabolism and thereby alter CMD risk.

Dietary interventions that affect gut microbiota composition and function are therefore a promising, novel, and cost-efficient method to reduce CMD risk. Studies suggest that fermentable carbohydrates can beneficially alter gut microbiota composition and function, whereas high animal protein and high fat intake negatively impact gut microbiota function and composition. This review focuses on the role of macronutrients (i.e., carbohydrate, protein, and fat) and dietary patterns (e.g., vegetarian/vegan and Mediterranean diet) in gut microbiota composition and function in the context of CMD.

Comentário:

A microbiota intestinal, ao estar envolvida na fisiologia e metabolismo do organismo humano, é um componente importante da sua homeostasia, participando no processo digestivo, fermentando hidratos de carbono indigeríveis que conduzem à formação de ácidos gordos de cadeia curta (butirato, acetato e propionato) que interferem no metabolismo energético, sintetizando vitaminas, regulando a função da barreira intestinal e participando também no funcionamento do sistema imune humano. Deste modo a microbiota participa na manutenção da saúde. Acontece que a

composição da microbiota apresenta uma variabilidade interindividual e, em cada indivíduo, é variável de dia para dia, porque é dinamicamente sensível a fatores do hospedeiro e a fatores ligados ao estilo de vida, com destaque para a alimentação. Por conseguinte, quando estes fatores são inadequados, dum modo persistente, nomeadamente adoção dum padrão alimentar não saudável e/ou hábitos de inatividade física, podem surgir alterações na quantidade e/ou diversidade dos microorganismos que a compõem (disbiose intestinal), que desencadeiam mecanismos desviantes da fisiologia conduzindo a doenças crónicas, entre as quais as doenças cardiovasculares.

Estudos de experimentação animal desenvolvidos por Cani PD e col. e divulgados nos anos 2007-2008, permitiu-nos conhecer que a disbiose intestinal, induzida pela alimentação promove a inflamação do tecido adiposo, o stress oxidativo, a intolerância à glicose e a diabetes tipo 2. Nestes últimos anos, um número crescente de estudos tem demonstrado o envolvimento da disbiose intestinal na patologia cardiovascular, incluindo a aterosclerose, a hipertensão arterial e a disfunção vascular (Micato Battson e col, 2017) e que, cada um dos macronutrientes, ao serem ingeridos, interferem com a composição da microbiota.

Deste modo, ficamos sensibilizados para a importância duma estratégia de intervenção na correção de desvios no estilo de vida que possam modular a composição da microbiota e, assim, despertar mecanismos fisiológicos que consigam bons níveis de eficácia na prevenção primária ou secundária das doenças cardiovasculares. A modulação da microbiota pela alimentação tem de ser feita no contexto do plano alimentar e não através de qualquer dos macronutrientes isoladamente, porque atender à razão entre estes é fundamental. Isto torna a intervenção mais difícil de estruturar a que se junta a falta de apoio laboratorial disponível que nos permitam, na prática, ter acesso a informação sobre a composição e função da microbiota de cada indivíduo.

Continuar a investigação científica a este nível vai permitir-nos continuar a caminhar no sentido da “Nutrição de Precisão” e de “Medicina Personalizada”. Por estas razões torna-se necessário aprofundar os nossos conhecimentos nesta área e daí o interesse na leitura destes dois artigos.

Sleep Duration and Cardiovascular Health in a Representative Community Population (from NHANES, 2005 to 2016)

Krittanawong C, Kumar A, Wang Z, et al

Am J Cardiol 2020;127:149–155

ABSTRACT: The 2016 American Heart Association Scientific Statement on sleep duration and cardiovascular risk suggested that optimal sleep duration is critical for cardiovascular health, with both long and short sleep duration associated with adverse health outcomes. We examined the relation between sleep duration and cardiovascular health among the general population in the United States from 2005 to 2016. We sought to investigate associations between sleep duration and the prevalence of coronary artery disease, heart Failure (HF), stroke, hypertension, diabetes mellitus (DM), and hyperlipidemia.

Using the National Health and Nutrition Examination Survey, we identified all patients with HF, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, DM, and stroke from 2005 to 2016. Multivariable logistic regression analyses were performed to adjust for age, sex, body mass index (BMI), marital status, educational level, physical activity, sedentary activity, depression, blood pressure, lipid profiles, and hemoglobin.

In total, 32,152 National Health and Nutrition Examination Survey participants responded to the sleep survey. Both short sleepers (<7 hours, n = 12,027) and long sleepers (>9 hours, n = 1,058) were older and more likely to have a higher BMI than optimal sleepers (7 to 9 hours, n = 19,067; all p values <0.05). After adjusting for confounding variables and in comparison to those with optimal sleep duration, short sleep duration was associated with a higher prevalence of previous stroke (odds ratio [OR] 1.45; 95% confidence intervals [CI] 1.23 to 1.70), HF (OR 1.65; 95% CI 1.40 to 1.95), DM (OR 1.35; 95% CI 1.23 to 1.49), and hyperlipidemia (OR 1.12; 95% CI 1.04 to 1.22), whereas long sleep duration was associated with a higher prevalence of previous stroke (OR 1.81; 95% CI 1.37 to 2.34) and HF (OR 1.47; 95% CI 1.08 to 1.97).

In conclusion, both long and short sleep durations were associated with poor cardiovascular health in this cross-sectional study.

Comentário:

Muitos processos fisiológicos e comportamentais estão associados a um ritmo circadiano, que corre livremente a não ser que surjam estímulos a que este sistema de ritmos circadianos seja sensível, tais como: luz, ingestão alimentar, atividade física, atividade social e, por isso, estes estímulos são considerados cronómetros externos. Deste modo, o sistema de ritmos circadianos expressa-se através de ciclos, sendo o ciclo sono / despertar um dos mais importantes. Os outros ciclos principais, são: ciclo luz / escuro, ciclo jejum / refeição, ciclo repouso / atividade.

Este sistema de ritmos circadianos é coordenado pelo Núcleo Supraquiasmático, considerado o “Relógio mestre”, que através de mecanismos neurais e endócrinos determina ritmos periféricos a nível de cada órgão, uma vez que um mecanismo molecular do relógio está presente em cada célula. Esta coordenação do sistema circadiano está estruturada em rede, dum modo hierárquico, pelo que é autoregulada por retro-controlo transcricional-translacional, através do envolvimento de genes específicos (CLOCK, CRY, PER, BMAL).

Sendo assim, os diferentes órgãos não funcionam de igual modo nas diferentes horas do dia e, portanto, a hora a que os diferentes estímulos surgem tem muita importância. A mesma refeição, consumida de manhã ou ao fim do dia não tem os mesmos efeitos, do ponto de vista metabólico, como ficou demonstrado num trabalho desenvolvido por E. Van Cather e col, em 1997, onde 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. Podemos assim entender o interesse em distribuir as refeições ao longo dia, cada uma com uma composição adequada e a acontecer na hora também adequada, o que constitui uma das regras da alimentação saudável e um dos pilares da “Crononutrição”

Este sistema de ritmo circadiano permite ao organismo humano preparar-se, em tempo, para responder à interação com o meio ambiente nos momentos em que ocorre mudança de ciclo (despertar, ingestão de alimentos, atividade física, atividade social, sono), desde que estes aconteçam nas horas previamente consideradas como adequadas. Para que isto aconteça tem de haver um alinhamento entre os diferentes ciclos considerados anteriormente.

Este enquadramento ajuda-nos a interpretar os resultados do estudo de Chayakrit Krittawong e col. que nos aponta para a influência que a duração de sono tem na saúde cardiovascular. Nesta população estudada, tanto a curta como a longa duração do sono está associada a pior saúde cardiovascular. Esta alteração do padrão de sono, aqui considerada, determina um desalinhamento do ciclo sono / despertar com os outros ciclos, nomeadamente os ciclos jejum / refeição e repouso / atividade, com todas as consequências que conhecemos no aumento dos fatores de risco cardiovascular tradicionais. Este mecanismo também pode invocado para justificar, em parte, a associação do trabalho por turnos com maior risco de doenças crónicas que incluem as cardiovasculares e que tem sido reportada por vários trabalhos.

Todos estes dados permitem-nos alertar para a importância da procura sistemática de alterações do padrão de sono quando da avaliação do risco vascular na nossa população. Sempre que estas alterações sejam identificadas, a sua abordagem deve ser incluída na estratégia que for estabelecida com vista à diminuição do risco de doença.

RV 2020 Dislipidemia

Patrícia Mendes

Centro Hospitalar Universidade de Coimbra

Diogo Cruz

Hospital de Cascais

Introdução:

Apesar do grande avanço da terapêutica hipolipemiante as dislipidemias continuam a ser dos principais factores de risco cardiovascular. Neste capítulo dedicado ao dismetabolismo lipídico, fazem-se referencias a artigos sobre a avaliação de novas terapêuticas, como o Inclisiran e a sua eficácia na redução do CLDL em indivíduos com hipercolesterolemia familiar, o evolocumab em doentes positivos para HIV e com dislipidemia, o papel do evinacumab em doentes com hipercolesterolemia refratária e do ácido gordo icosa penta etil na avaliação da evolução da aterosclerose coronária em doentes com hipertrigliceridemia e otimamente medicados com estatina, assim como o efeito da associação do ácido bempedólico e da ezetimiba a indivíduos já sob terapêutica com estatinas.

A hipótese de uma terapêutica estatínica personalizada é discutida num outro artigo. Um outro trabalho analisa a Lp(a) e o seu papel na doença cardiovascular, particularmente quando se encontra associada a níveis igualmente elevados de CLDL, fazendo pensar no papel desta lipoproteína na avaliação do risco e na monitorização terapêutica. A capacidade de um novo fármaco de reduzir a Lp(a) em doentes com elevado risco cardiovascular é analisada. Também a associação entre as dislipidemias, a aterosclerose, as estatinas e os quadros de deterioração cognitiva é avaliada, assim como o papel da dislipidemia na doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Boas e críticas leituras!

Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Raal FJ, Kallend D, Ray KK, for the ORION-9 Investigators
N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530

BACKGROUND: Familial hypercholesterolemia is characterized by an elevated level of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and an increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease. Monoclonal antibodies directed against proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) have been shown to reduce LDL cholesterol levels by more than 50% but require administration every 2 to 4 weeks. In a phase 2 trial, a twice-yearly injection of inclisiran, a small interfering RNA, was shown to inhibit hepatic synthesis of PCSK9 in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia.

METHODS: In this phase 3, double-blind trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, 482 adults who had heterozygous familial hypercholesterolemia to receive subcutaneous injections of inclisiran sodium (at a dose of 300 mg) or matching placebo on days 1, 90, 270, and 450. The two primary end points were the percent change from baseline in the LDL cholesterol level on day 510 and the time-adjusted percent change from baseline in the LDL cholesterol level between day 90 and day 540.

RESULTS: The median age of the patients was 56 years, and 47% were men; the mean baseline level of LDL cholesterol was 153 mg per deciliter. At day 510, the percent change in the LDL cholesterol level was a reduction of 39.7% (95% confidence interval [CI], -43.7 to -35.7) in the inclisiran group and an increase of 8.2% (95% CI, 4.3 to 12.2) in the placebo group, for a between-group difference of -47.9 percentage points (95% CI, -53.5 to -42.3; $P<0.001$). The time-averaged percent change in the LDL cholesterol level between day 90 and day 540 was a reduction of 38.1% (95% CI, -41.1 to -35.1) in the inclisiran group and an increase of 6.2% (95% CI, 3.3 to 9.2) in the placebo group, for a between-group difference of -44.3 percentage points (95% CI, -48.5 to -40.1; $P<0.001$). There were robust reductions in LDL cholesterol levels

in all genotypes of familial hypercholesterolemia. Adverse events and serious adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS: Among adults with heterozygous familial hypercholesterolemia, those who received inclisiran had significantly lower levels of LDL cholesterol than those who received placebo, with an infrequent dosing regimen and an acceptable safety profile. (Funded by the Medicines Company; ORION-9 ClinicalTrials.gov number, NCT03397121.).

Comentário:

Apesar do tratamento com estatinas e ezetimiba, muito doentes não atingem o alvo de LDL. Esta incapacidade de atingimento dos alvos para o risco cardiovascular calculado, veio a ser revolucionada com o aparecimento dos inibidores da PCSK9, em casos selecionados, sendo, no entanto, necessária a administração frequente de uma injeção subcutânea. O fármaco Inclisiran traz um mecanismo completamente novo, inibindo a produção da proteína PCSK9 nos hepatócitos, visando o RNA mensageiro para a PCSK9, em vez da sua supressão na circulação como os anticorpos monoclonais. Com uma administração cutânea a cada 3 a 6 meses, demonstrou ser um fármaco seguro e eficaz, como se pôde comprovar neste estudo, com redução robusta do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar.

Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial

**Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A et al
Eur Heart Journal, 2020; 40: 3925–3932**

AIMS: Despite the effects of statins in reducing cardiovascular events and slowing progression of coronary atherosclerosis, significant cardiovascular (CV) risk remains. Icosapent ethyl (IPE), a highly purified eicosapentaenoic

acid ethyl ester, added to a statin was shown to reduce initial CV events by 25% and total CV events by 32% in the REDUCE-IT trial, with the mechanisms of benefit not yet fully explained. The EVAPORATE trial sought to determine whether IPE 4 g/day, as an adjunct to diet and statin therapy, would result in a greater change from baseline in plaque volume, measured by serial multidetector computed tomography (MDCT), than placebo in statin-treated patients.

METHODS AND RESULTS: A total of 80 patients were enrolled in this randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Patients had to have coronary atherosclerosis as documented by MDCT (one or more angiographic stenoses with $\geq 20\%$ narrowing), be on statin therapy, and have persistently elevated triglyceride (TG) levels. Patients underwent an interim scan at 9 months and a final scan at 18 months with coronary computed tomographic angiography. The pre-specified primary endpoint was change in low-attenuation plaque (LAP) volume at 18 months between IPE and placebo groups.

Baseline demographics, vitals, and laboratory results were not significantly different between the IPE and placebo groups; the median TG level was 259.1 ± 78.1 mg/dL. There was a significant reduction in the primary endpoint as IPE reduced LAP plaque volume by 17%, while in the placebo group LAP plaque volume more than doubled (+109%) ($P = 0.0061$). There were significant differences in rates of progression between IPE and placebo at study end involving other plaque volumes including fibrous, and fibrofatty (FF) plaque volumes which regressed in the IPE group and progressed in the placebo group ($P < 0.01$ for all). When further adjusted for age, sex, diabetes status, hypertension, and baseline TG, plaque volume changes between groups remained significantly different, $P < 0.01$. Only dense calcium did not show a significant difference between groups in multivariable modelling ($P = 0.053$).

CONCLUSIONS: Icosapent ethyl demonstrated significant regression of LAP volume on MDCT compared with placebo over 18 months. EVAPORATE provides important mechanistic data on plaque characteristics that may have relevance to the REDUCE-IT results and clinical use of IPE.

Comentário:

O estudo REDUCE-IT demonstrou que o ácido eicosapentanóico (EPA) conseguiu reduzir os eventos vasculares em indivíduos com doença vascular ou com elevado risco cardiovascular e hipertrigliceridemia. Na sequência deste estudo, um grupo de investigadores tentou perceber o motivo pelo qual isto acontecia, criando o estudo EVAPORATE. Embora a sua interpretação deva ser cuidadosa dado o pequeno número de participantes, este estudo indicou que o consumo de 4g por dia de EPA parece reduzir o volume da placa aos 18 meses, em comparação com o placebo, em doentes com doença arterial coronária conhecida. Não houve diferenças com significado estatístico nos valores de colesterol total, LDL-C, HDL-C e TG desde o início até ao fim do estudo, entre o grupo do EPA e o do placebo.

Risks of Incident Cardiovascular Disease Associated with Concomitant Elevations in Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-The Framingham Heart Study

Afshar M, Rong J, Zhan Y, et al.

J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15;9(18):e014711.

BACKGROUND: Elevated lipoprotein(a) is a well-established risk factor for atherosclerotic vascular disease but is not measured in routine clinical care. Screening of high lipoprotein(a) in individuals with moderate elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) may identify individuals at high risk of cardiovascular disease.

METHODS AND RESULTS: We examined 2606 Framingham Offspring participants (median age, 54 years; 45% men) prospectively with a median follow-up of 15 years (n=392 incident cardiovascular events). Individuals with higher (≥ 100 nmol/L) versus lower lipoprotein(a) were divided into groups based on LDL-C <135 mg/dL versus ≥ 135 mg/dL. In Cox models, after adjustment for known risk factors, high lipoprotein(a) (≥ 100 nmol/L) and LDL-

$C \geq 135$ mg/dL were each significant predictors of cardiovascular disease (LDL-C ≥ 135 mg/dL: hazard ratio [HR], 1.34; 95% CI, 1.09-1.64; P=0.006; high lipoprotein(a): HR, 1.31; 95% CI, 1.03-1.66; P=0.026). Across the groups of high/low lipoprotein(a) and LDL-C ≥ 135 mg/dL or <135 mg/dL, the absolute cardiovascular disease risks at 15 years were 22.6% (high lipoprotein(a)/LDL-C ≥ 135 mg/dL, n=248), 17.3% (low lipoprotein(a)/LDL-C ≥ 135 mg/dL, n=758), 12.7% (high lipoprotein(a)/LDL-C <135 mg/dL, n=275) and 11.5% (low lipoprotein(a)/LDL-C <135 mg/dL, n=1328, reference group). Among individuals with LDL-C ≥ 135 mg/dL, those with high lipoprotein(a) had a 43% higher risk (HR, 1.43; 95% CI, 1.05-1.97; P=0.02). Presence of high lipoprotein(a) with moderate LDL-C levels (135-159 mg/dL) yielded absolute risks equivalent to those with LDL-C ≥ 160 mg/dL (23.5%, 95% CI, 17.4%-31.3%; and 20.7%, 95% CI, 16.8%-25.3%, respectively).

CONCLUSIONS: Concomitant elevation of LDL-C ≥ 135 mg/dL and lipoprotein(a) ≥ 100 nmol/L is associated with a high absolute risk of incident cardiovascular disease. Lipoprotein(a) measurement in individuals with moderate elevations in LDL-C, who do not otherwise meet criteria for statins, may identify individuals at high cardiovascular risk.

Comentário:

A Lipoproteína (a) (Lp (a)) é um complexo macromolecular no plasma, composto por uma molécula de uma partícula de LDL contendo apoB-100 e uma molécula de uma grande glicoproteína altamente polimórfica chamada apo (a). A apo (a) tem homologia estrutural com o plasminogénio por causa de uma estrutura compartilhada chamada de domínio kringle. Um estudo de 2016 em doentes com eventos coronários prematuros demonstrou elevações do LDL-C > 135 mg / dL mais frequentes nos doentes com Lp(a) elevada, sugerindo maior risco absoluto quando ambas as lipoproteínas estavam elevadas.

Este estudo levanta a questão se não deveríamos dosear rotineiramente a Lp(a) para estratificação do risco cardiovascular especialmente nos doentes apenas com elevação moderada de LDL e que por isso não teriam critério para início de estatinas. Uma elevação concomitante de ambos aparenta tornar

estes indivíduos de alto risco. Até à data têm sido estudados alguns tratamentos específicos para a redução da Lp(a), no entanto nenhum demonstrou reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Tsimikas S, Karwatowska-Prokopcuk E, Gouni-Berthold I, for the AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators.
N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):244-255.

Background: Lipoprotein(a) levels are genetically determined and, when elevated, are a risk factor for cardiovascular disease and aortic stenosis. There are no approved pharmacologic therapies to lower lipoprotein(a) levels.

Methods: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial involving 286 patients with established cardiovascular disease and screening lipoprotein(a) levels of at least 60 mg per deciliter (150 nmol per liter). Patients received the hepatocyte-directed antisense oligonucleotide AKCEA-APO(a)-L_{Rx}, referred to here as APO(a)-L_{Rx} (20, 40, or 60 mg every 4 weeks; 20 mg every 2 weeks; or 20 mg every week), or saline placebo subcutaneously for 6 to 12 months. The lipoprotein(a) level was measured with an isoform-independent assay. The primary end point was the percent change in lipoprotein(a) level from baseline to month 6 of exposure (week 25 in the groups that received monthly doses and week 27 in the groups that received more frequent doses).

Results: The median baseline lipoprotein(a) levels in the six groups ranged from 204.5 to 246.6 nmol per liter. Administration of APO(a)-L_{Rx} resulted in dose-dependent decreases in lipoprotein(a) levels, with mean percent decreases of 35% at a dose of 20 mg every 4 weeks, 56% at 40 mg every 4 weeks, 58% at 20 mg every 2 weeks, 72% at 60 mg every 4 weeks, and 80% at 20 mg every week, as compared with 6% with placebo (P values for the comparison with placebo ranged from 0.003 to <0.001). There were no significant differences between any APO(a)-L_{Rx} dose and placebo with respect

to platelet counts, liver and renal measures, or influenza-like symptoms. The most common adverse events were injection-site reactions.

Conclusions: APO(a)-LRx reduced lipoprotein(a) levels in a dose-dependent manner in patients who had elevated lipoprotein(a) levels and established cardiovascular disease.

Comentário:

Tanto quanto o nosso conhecimento atual nos indica, valores séricos elevados de LP(a) são um fator de risco para a doença cardiovascular e a estenose valvular aórtica. No entanto, não existe nenhum fármaco aprovado para o seu tratamento, nem ensaios de outcomes realizados. Este ensaio de fase II, vem demonstrar a eficácia na redução da LP(a), em doentes com doença aterosclerótica documentada, com uma nova molécula intitulada de APO(A)-LRX.

Neste ensaio obtiveram-se reduções que variaram entre 35 e 80% dos valores séricos de LP(a), de acordo com a dose e o intervalo de administração preconizados. Estaremos provavelmente perante um novo alvo da terapêutica hipolipemiante. Será importante aguardar pelos ensaios de fase III e especialmente, por ensaios de redução de eventos; no entanto, é para já mais uma terapêutica promissora.

(comentário adicional no capítulo RV Mix)

The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews

Choi GJ, Kim HM, Kang H.

J Lipid Atheroscler. 2020 Sep;9(3):435-448.

OBJECTIVE: The aim of this study was to analyze the available knowledge about the potential association between dyslipidemia and the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) as reported in previous published systematic reviews.

METHODS: In this umbrella review (an overview of systematic reviews), we investigated the association between dyslipidemia and COVID-19 severity. A systematic search was performed of 4 main electronic databases (MEDLINE, Embase, Scopus, and the Cochrane Library databases) from inception until August 2020. We evaluated the methodological quality of the included studies using the AMSTAR 2 tool and used the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system to assess the quality of evidence for the outcome. In addition, we evaluated the strengths and limitations of the evidence and the methodological quality of the available studies.

RESULTS: Out of 35 articles identified, 2 systematic reviews were included in the umbrella review. A total of 7,951 COVID-19-positive patients were included. According to the AMSTAR 2 criteria and GRADE system, the quality of the included studies was not high. A history of dyslipidemia is likely to be associated with the severity of COVID-19 infection, but the contrary is the case for cholesterol levels at hospitalization.

CONCLUSIONS: Although existing research on dyslipidemia and COVID-19 is limited, our findings suggest that dyslipidemia may play a role in the severity of COVID-19 infection. More adequately powered studies are needed.

Comentário:

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19), que se tornou uma grande ameaça ao sistema de saúde pública global, é causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Sabe-se que os fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente a hipertensão arterial, a Diabetes Mellitus e, em especial, a obesidade, estão associados a maior gravidade e mortalidade dos doentes com COVID-19. No entanto a dislipidemia tem gerado mais controvérsia. Esta revisão umbrella (revisão de revisões sistemáticas), especialmente limitada pela baixa qualidade dos estudos incluídos, demonstra que parece que a dislipidemia pode ter também um papel na gravidade da infecção por SARS-CoV-2, tal como outros fatores de risco cardiovasculares.

Foi ainda demonstrado outros estudos que parece haver uma associação entre a diminuição dos níveis de lípidos, na infecção por SARS-CoV-2, e a gravidade dos sintomas dos doentes. Estas constatações não surpreendem. Não só a doença aterosclerótica é uma doença inflamatória, como também há marcadas alterações nas lipoproteínas em estados inflamatórios. Por exemplo, em infecções agudas, há alterações pró-inflamatórias no HDL que contribuem para a diminuição na sua capacidade de mediar o efluxo de colesterol dos macrófagos. Mais ainda, o sistema imunológico inato usa mudanças no metabolismo do colesterol para amplificar a resposta inflamatória e, em seguida, restaurar a homeostase.

Evolocumab in HIV-Infected Patients With Dyslipidemia: Primary Results of the Randomized, Double-Blind BEIJERINCK Study

Boccara F, Kumar PN, Caramelli B, for the BEIJERINCK Investigators
J Am Coll Cardiol. 2020 May 26;75(20):2570-2584.

BACKGROUND: People living with human immunodeficiency virus (PLHIV) are at increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and are

prone to statin-related adverse events from drug-drug interactions with certain antiretroviral regimens.

OBJECTIVES: This study sought to evaluate the efficacy and safety of evolocumab in dyslipidemic PLHIV.

METHODS: BEIJERINCK (Evolocumab Effect on LDL-C Lowering in Subjects with Human Immunodeficiency Virus and Increased Cardiovascular Risk) is a randomized, double-blind, multinational trial comparing monthly subcutaneous evolocumab 420 mg with placebo in PLHIV with hypercholesterolemia/mixed dyslipidemia taking maximally-tolerated statin therapy. The primary endpoint was the percent change (baseline to week 24) in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); secondary endpoints included achievement of LDL-C <70 mg/dl and percent change in other plasma lipid and lipoprotein levels. Treatment-emergent adverse events were also examined.

RESULTS: A total of 464 patients were analyzed (mean age of 56.4 years, 82.5% male, mean duration with HIV of 17.4 years). ASCVD was documented in 35.6% of patients, and statin intolerance/contraindications to statin use were present in 20.7% of patients. Evolocumab reduced LDL-C by 56.9% (95% confidence interval: 61.6% to 52.3%) from baseline to week 24 versus placebo. An LDL-C level of <70 mg/dl was achieved in 73.3% of patients in the evolocumab group versus 7.9% in the placebo group. Evolocumab also significantly reduced other atherogenic lipid levels, including non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) (all $p < 0.0001$). Evolocumab was well tolerated, and treatment-emergent adverse events patient incidence was similar among evolocumab and placebo groups.

CONCLUSIONS: Evolocumab was safe and significantly reduced lipid levels in dyslipidemic PLHIV on maximally-tolerated statin therapy. Evolocumab is an effective therapy for lowering atherogenic lipoproteins in PLHIV with high cardiovascular risk. (Safety, Tolerability & Efficacy on LDL-C of Evolocumab in Subjects With HIV & Hyperlipidemia/Mixed Dyslipidemia; NCT02833844).

Comentário:

Não é estranho o conceito da dislipidemia e infecção pelo Vírus da Imunodeficiência humana (VIH) estarem associadas a uma progressão mais acelerada de doença cardiovascular aterosclerótica. Ambos são estados pró-inflamatórios, sendo que a inflamação é um importante fator de risco não tradicional envolvido em todos os estádios da aterosclerose. Daí o risco cardiovascular nos doentes com doenças inflamatórias crónicas, sejam em doenças autoimunes ou doença por VIH, deva merecer especial atenção e ser corretamente estratificado.

As estatinas são a terapêutica de primeira linha para reduzir o LDL-C. No entanto é por vezes difícil a sua gestão e utilização dos doentes com VIH tanto pelas suas comorbilidades como pela prescrição concomitante da terapêutica antirretroviral (TARV). Por este motivo, este estudo tentou perceber a segurança e eficácia do uso de um inibidor da PCSK9 (Evolocumab) nos doentes com VIH.

Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo com um número ainda significativo de participantes. Os resultados preliminares mostraram que o Evolocumab é um fármaco seguro e eficaz, tornando-se uma arma terapêutica possível para os doentes com VIH e sob máxima dose tolerada de estatina, mas ainda fora dos alvos pretendidos para o C LDL.

Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis

Yang Z, Wang H, Edwards D, et al

Ageing Res Rev. 2020 Jan;57:100962. doi: 10.1016/j.arr.2019.100962.

BACKGROUND: Trial and observational evidence is conflicting in terms of the association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and

cognitive impairment in the general population. It is uncertain whether the associations occur in stroke patients, who are at known higher risk of cognitive decline. This systematic review was to synthesize the evidence for these associations among stroke patients.

METHODS: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and trial registries were searched. We included randomized controlled trials (RCTs) or observational cohort studies conducted among patients with stroke and reported on the association of blood lipids, atherosclerosis or statin use with dementia or cognitive impairment. Meta-analysis was conducted separately for crude and maximally adjusted odds ratios (ORs) and hazard ratios (HRs).

RESULTS: Of 18,026 records retrieved, 56 studies (one RCT and 55 cohort studies) comprising 38,423 stroke patients were included. For coronary heart disease, the pooled OR of dementia and cognitive impairment was 1.32 (95%CI 1.10–1.58, n = 15 studies, $I^2 = 0\%$) and 1.23 (95%CI 0.99–1.54, n = 14, $I^2 = 26.9\%$), respectively. Peripheral artery disease was associated with dementia (OR 3.59, 95%CI 1.47–8.76, n = 2, $I^2 = 0\%$) and cognitive impairment (OR 2.70, 95%CI 1.09–6.69, n = 1). For carotid stenosis, the pooled OR of dementia and cognitive impairment was 2.67 (95%CI 0.83–8.62, n = 3, $I^2 = 77.9\%$) and 3.34 (95%CI 0.79–14.1, n = 4, $I^2 = 96.6\%$), respectively. For post-stroke statin use, the pooled OR of dementia and cognitive impairment was 0.89 (95%CI 0.65–1.21, n = 1) and 0.56 (95%CI 0.46–0.69, n = 3, $I^2 = 0\%$), respectively. No association was observed for hypercholesterolemia. These results were mostly consistent with adjusted ORs or HRs, which were reported from limited evidence.

CONCLUSION: Atherosclerosis was associated with an increased risk of post-stroke dementia. Post-stroke statin use was associated with decreased risk of cognitive impairment. To confirm whether or not statins confer advantages in the post-stroke population in terms of preventing cognitive decline over and above their known effectiveness in reducing risk of further vascular events, further stroke trials including cognitive assessment and observational analyses adjusted for key confounders, focusing on key subgroups or statin use patterns are required.

Comentário:

A relação entre as alterações cognitivas e os eventos cerebrovasculares são um facto bem conhecido. A revisão sistemática da literatura, PROSPERO, mostra-nos que a presença de doença aterosclerótica pode estar associada à demência após acidente vascular cerebral.

Mas algo mais importante se pode retirar desta revisão, nomeadamente que a instituição de terapêutica hipolipemiante (no caso particular, as estatinas), que quando utilizada no pós evento se encontra associada a uma diminuição do risco de demência bem como do aparecimento de defeitos cognitivos, sendo tanto maior o benefício quanto mais prolongado e mais intenso é o tratamento com esta classe farmacológica.

Esta é assim mais uma meta-análise que vem demonstrar a importância do tratamento da dislipidemia de forma célere e “agressiva” por forma a atingir os valores adequados, não só contribuindo para a redução dos eventos cardiovasculares, mas neste caso em particular, também dos defeitos cognitivos.

Choosing statins: a review to guide clinical practice

de Pádua Borges R, Degobi NAH, Bertoluci MC

Arch Endocrinol Metab. 2020 Nov 9:2359-3997000000306.

Abstract: Statins are among the most widely prescribed medicines in the world and have proved their value in reducing cardiovascular events and mortality. Many patients report adverse effects that lead to interruption of treatment. This review aims to individualize statin treatment, considering efficacy for reducing cardiovascular risk and safety, in the setting of specific diseases, to minimize the side effects and improve compliance.

We gathered evidence that may help clinicians to choose specific statins in different clinical situations, such as the risk of new diabetes, chronic kidney disease, liver disease, human immunodeficiency virus infection, organ transplant, heart failure and elderly people. Efficacy of statins is well established in a large number of clinical conditions. Therefore, main objective is to revise statin in specific clinical settings, based on pharmacokinetics, safety, drug metabolism and interactions to provide the best choice in different clinical scenarios.

Comentário:

Utilizamos as estatinas disponíveis de forma indiscriminada? São as estatinas todas iguais? Este artigo de revisão, feito por um grupo brasileiro, faz uma excelente revisão da atual evidência científica, sobre a utilização das estatinas em diferentes situações clínicas.

Não existindo dúvidas que o mais importante é obtermos valores de colesterol LDL dentro dos alvos pretendidos, nesta revisão são evidenciados exemplos de quando é possível escolher uma estatina em detrimento de outra, dependendo da situação clínica do doente. São exemplos das respostas dadas: O que fazer na doença renal crónica? No doente HIV? Na Insuficiência cardíaca?

Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy

**Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al
Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603.**

AIMS: The aim of this study was to evaluate the low-density lipoprotein cholesterol lowering efficacy and safety of a bempedoic acid 180 mg and ezetimibe 10 mg fixed-dose combination in patients with

hypercholesterolemia and a high risk of cardiovascular disease receiving maximally tolerated statin therapy.

METHODS: This phase 3, double-blind clinical trial enrolled adult patients at high risk of cardiovascular disease due to atherosclerotic cardiovascular disease, heterozygous familial hypercholesterolemia, or multiple cardiovascular disease risk factors. Patients were randomly assigned (2:2:2:1) to treatment with the fixed-dose combination, bempedoic acid 180 mg, ezetimibe 10 mg or placebo added to stable background statin therapy for 12 weeks. The primary efficacy endpoint was the percentage change from baseline to week 12 in low-density lipoprotein cholesterol.

RESULTS: Among the 301 patients included in the primary analysis, the mean baseline low-density lipoprotein cholesterol level was 3.87 mmol/L (149.8 mg/dL). At week 12, the fixed-dose combination lowered low-density lipoprotein cholesterol (-36.2%) significantly more than placebo (1.8% (placebo-corrected difference -38.0%); $P <0.001$), ezetimibe alone (-23.2% ; $P <0.001$) or bempedoic acid alone (-17.2% ; $P <0.001$). The fixed-dose combination lowered low-density lipoprotein cholesterol levels similarly across subgroups, including patients receiving high-intensity, other-intensity or no statin therapy. Improvements with the fixed-dose combination were also observed in secondary efficacy endpoints, including high-sensitivity C-reactive protein. In this trial, fixed-dose combination treatment had a generally similar safety profile compared with bempedoic acid, ezetimibe or placebo.

CONCLUSION: The bempedoic acid and ezetimibe fixed-dose combination significantly lowered low-density lipoprotein cholesterol versus placebo or other oral monotherapies and had a favourable safety profile when added to maximally tolerated statin therapy in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular disease risk.

Comentário:

Com os valores alvos para o c-LDL a serem cada vez mais exigentes, novas estratégias terapêuticas são necessárias. Este ensaio vem demonstrar que após a optimização da estatina, temos ainda outras opções terapêuticas eficazes para controlar o c-LDL. Assim a associação do ezetimibe demonstrou uma redução media de 23% no c-LDL e o ácido bempedoico reduziu 17%. Um terceiro braço mostrou sinergismo entre estas estratégias com uma redução de 36%. Apesar dos efeitos adversos terem sido ligeiros ou moderados, observou-se um aumento destes nos braços terapêuticos. Não sendo um ensaio de eventos, a eficácia na redução do c-LDL, fica assim evidenciada.

Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia

Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al
N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2307-2319

Background: patients with refractory hypercholesterolemia, who have high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels despite treatment with lipid-lowering therapies at maximum tolerated doses, have an increased risk of atherosclerosis. In such patients, the efficacy and safety of subcutaneous and intravenous evinacumab, a fully human monoclonal antibody against angiopoietin-like 3, are not known.

Methods: in this double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, we enrolled patients with or without heterozygous familial hypercholesterolemia who had refractory hypercholesterolemia, with a screening LDL cholesterol level of 70 mg per deciliter or higher with atherosclerosis or of 100 mg per deciliter or higher without atherosclerosis. Patients were randomly assigned to receive subcutaneous or intravenous evinacumab or placebo. The primary end point was the percent change from baseline in the LDL cholesterol level at week 16 with evinacumab as compared with placebo.

Results: in total, 272 patients were randomly assigned to the following groups: subcutaneous evinacumab at a dose of 450 mg weekly (40 patients), 300 mg weekly (43 patients), or 300 mg every 2 weeks (39 patients) or placebo (41 patients); or intravenous evinacumab at a dose of 15 mg per kilogram of body weight every 4 weeks (39 patients) or 5 mg per kilogram every 4 weeks (36 patients) or placebo (34 patients). At week 16, the differences in the least-squares mean change from baseline in the LDL cholesterol level between the groups assigned to receive subcutaneous evinacumab at a dose of 450 mg weekly, 300 mg weekly, and 300 mg every 2 weeks and the placebo group were -56.0, -52.9, and -38.5 percentage points, respectively ($P<0.001$ for all comparisons). The differences between the groups assigned to receive intravenous evinacumab at a dose of 15 mg per kilogram and 5 mg per kilogram and the placebo group were -50.5 percentage points ($P<0.001$) and -24.2 percentage points, respectively. The incidence of serious adverse events during the treatment period ranged from 3 to 16% across trial groups.

Conclusions: in patients with refractory hypercholesterolemia, the use of evinacumab significantly reduced the LDL cholesterol level, by more than 50% at the maximum dose.

Comentário:

Com a redução dos valores alvo do c-LDL, torna-se cada vez mais difícil colocarmos os nossos doentes dentro dos mesmos. Este artigo vem apresentar uma nova molécula para os doentes que não atingiram os alvos pretendidos apesar de máxima terapêutica tolerada, o evinacumab. Este estudo trata-se de um ensaio de fase II, que demonstra a eficácia do evinacumab na redução do c-LDL, com reduções superiores a 50% dependendo da dosagem utilizada. Aguardam-se com grande expectativa os ensaios de fase III e os ensaios de outcomes.

Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk

Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al

J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 29;76(13):1507-1516

Background: Incident cardiovascular disease (CVD) increases with increasing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration and exposure duration. Area under the LDL-C versus age curve is a possible risk parameter. Data-based demonstration of this metric is unavailable and whether the time course of area accumulation modulates risk is unknown.

Objectives: Using CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study data, we assessed the relationship of area under LDL-C versus age curve to incident CVD event risk and modulation of risk by time course of area accumulation—whether risk increase for the same area increment is different at different ages.

Methods: This prospective study included 4,958 asymptomatic adults age 18 to 30 years enrolled from 1985 to 1986. The outcome was a composite of nonfatal coronary heart disease, stroke, transient ischemic attack, heart failure hospitalization, cardiac revascularization, peripheral arterial disease intervention, or cardiovascular death.

Results: During a median 16-year follow-up after age 40 years, 275 participants had an incident CVD event. After adjustment for sex, race, and traditional risk factors, both area under LDL-C versus age curve and time course of area accumulation (slope of LDL-C curve) were significantly associated with CVD event risk (hazard ratio: 1.053; $p < 0.0001$ per 100 mg/dl \times years; hazard ratio: 0.797 per mg/dl/year; $p = 0.045$, respectively).

Conclusions: Incident CVD event risk depends on cumulative prior exposure to LDL-C and, independently, time course of area accumulation. The same area accumulated at a younger age, compared with older age, resulted in a

greater risk increase, emphasizing the importance of optimal LDL-C control starting early in life.

Comentário (Francisco Araújo):

O futuro aqui tão perto. A visão de um octogenário, (o artigo é do grupo do Valentín Fuster) aproxima-nos cada vez mais daquilo que em breve poderá ser uma realidade. A estimativa da carga acumulada de colesterol ao longo da vida permitirá que possamos tomar decisões em favor dos nossos doentes muito mais cedo.

Estudos de aleatorização mendeliana demonstraram que variantes genéticas que cursem com um perfil lipoproteico favorável, mesmo que seja com uma redução discreta de LDL, podem ter um benefício importante na redução de eventos CV ao longo da vida.

A incidência de doença cardiovascular aumenta com o incremento do LDL-colesterol e a duração da exposição. A área sob a curva (AUC) de LDL-C x idade é um possível parâmetro de risco, mas é ainda um modelo conceptual, necessitando confirmação com base em dados validados, tal como os autores fizeram com base numa população (CARDIA), inicialmente livre de eventos e acompanhada ao longos de várias décadas. Também não era conhecido se o ritmo de acumulação de LDL-C em idades mais jovens vs idades mais tardias terá impacto no risco de eventos, pelo que os resultados deste estudo favorecem o controlo precoce e otimizado do LDL-C.

Vários passos gigantes se avizinharam. O registo clínico eletrónico permite que em muitas regiões do globo se reproduzam estudos semelhantes. Que dois indivíduos da mesma idade, com níveis idênticos de LDL possam ter um risco CV distinto, consoante o ritmo, quando e como ocorreu a acumulação do seu colesterol, é uma realidade incontornável. A sua avaliação pode entrar a curto prazo na nossa avaliação clínica

RV 2020 Diabetes

Joana Louro

Centro Hospitalar do Oeste – Unidade de Caldas da Rainha

Rita Nortadas

Associação Protectora de Diabéticos de Portugal

Introdução

O ano de 2020 foi dominado pela pandemia! A COVID 19 entrou nas nossas vidas de forma avassaladora, deixando o mundo virado do avesso e revolucionando a forma como se produziu ciência e conhecimento em tão curto espaço de tempo. A relação bidirecional da diabetes e da COVID 19, foi desde cedo identificada, e o crash destas 2 pandemias teve um grande impacto no prognóstico de ambas doenças, mas também na forma como a diabetes foi gerida pelas pessoas com diabetes em contexto de confinamento, mesmo que nunca tenham sido infetadas. Dado todo este enquadramento não surpreende as centenas de publicações relacionadas com estas 2 entidades.

Mas ainda assim, por incrível que nos possa parecer, 2020 não foi só COVID! E 5 anos após a divulgação do EMPAREG, um marco histórico na Diabetes, os iSGLT2, foram, mais uma vez, os grandes protagonistas na história do tratamento da DM2, com novos capítulos, que os últimos anos têm produzido a uma velocidade impressionante, aqui representados pelo VERTIS CV e pelo SOLOIST (deixámos cair o SCORED, apesar de merecer uma leitura). E sem esquecer as múltiplas sub-análises de CVOTs previamente publicados continuam a acrescentar valor e informação. Acrescentámos uma metanálise de iSGLT2... porque sim, porque quando toca a resumos, as meta-análises facilitam-nos sempre a vida.

Mas já não ficamos por aqui... e esta classe farmacológica já faz história para além da diabetes, revolucionando conhecimento, mudando paradigmas e

seguramente também mudando guidelines a curto/médio prazo. Por isso, não faria sentido, excluir deste capítulo estudos como o DAPA CKD e o EMPEROR reduced, ainda que não sejam populações exclusivamente com diabetes.

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. No entanto, consideramos que esta seleção representa o que de mais importante foi acontecendo no mundo da diabetes no ano 2020. 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:

- A COVID veio acrescentar informação sobre a importância do controlo metabólico nos outcomes de doentes com patologia aguda infeciosa e abriu a importante discussão sobre a telemedicina e a monitorização à distância.
- Os iSGLT2 continuam, 5 anos depois do EMPAREG, a consolidar a sua importância na abordagem terapêutica da diabetes, mas também da IC e da nefropatia mesmo em doentes sem diabetes. Vieram mesmo mudar paradigmas! Como fármacos que previnem, tratam e melhoram prognóstico, no fundo, mudam o curso natural da doença.

COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus.

Caballero AE, Ceriello A, Misra A, et al

J Diabetes Complications. 2020 Sep;34(9):107671

The COVID-19 pandemic has added an enormous toll to the existing challenge of diabetes care world-wide. A large proportion of patients with COVID-19 requiring hospitalization and/or succumbing to the disease have had diabetes and other chronic conditions as underlying risk factors. In particular, individuals belonging to racial/ethnic minorities in the U.S. and other countries have been significantly and disproportionately impacted.

Multiple and complex socioeconomic factors have long played a role in increasing the risk for diabetes and now for COVID-19. Since the pandemic began, the global healthcare community has accumulated invaluable clinical experience on providing diabetes care in the setting of COVID-19. In addition, understanding of the pathophysiological mechanisms that link these two diseases is being developed.

The current clinical management of diabetes is a work in progress, requiring a shift in patient-provider interaction beyond the walls of clinics and hospitals: the use of tele-medicine when feasible, innovative patient education programs, strategies to ensure medication and glucose testing availability and affordability, as well as numerous ideas on how to improve meal plans and physical activity. Notably, this worldwide experience offers us the possibility to not only prepare better for future disasters but also transform diabetes care beyond the COVID-19 era.

Comentário (JL): Fartos do COVID!

Bem sei que já estamos todos fartíssimos da COVID! E já não há mesmo mais paciência... Mas é tão, mas tão importante refletirmos sobre tudo o que aconteceu, analisarmos, aprendermos, para podermos fazer melhor no futuro. Este artigo de consenso que apresentamos faz um bocadinho isso, apesar de uma abordagem da fisiopatologia e da interação de ambas

entidades, COVID e Diabetes, centra-se na forma como abordámos esta doença crónica em contexto pandémico, dando palco ao impacto que toda esta situação teve nas pessoas com diabetes, mesmo que nunca infetadas, como os serviços de saúde se organizaram, as respostas que encontraram. E aborda o importante papel da telemedicina, que num ano como este se impunha falar. Mas mais que apenas uma análise retrospectiva, identifica os pontos a intervir, a melhorar e apresenta estratégias futuras, propostas de reorganização dos cuidados, dos modelos assistenciais e de gestão da doença. No fundo antecipa a necessidade, pertinente e urgente, de preparar o futuro para a eventualidade de novos contextos pandémicos. O futuro antecipa-se no presente! E com as aprendizagens do passado... E este ano foi um ano de grande aprendizagem!

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

**Packer M, Anker SD, Butler J, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators
N Engl J Med 2020; 383:1413-1424**

BACKGROUND: Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure in patients regardless of the presence or absence of diabetes. More evidence is needed regarding the effects of these drugs in patients across the broad spectrum of heart failure, including those with a markedly reduced ejection fraction.

METHODS: In this double-blind trial, we randomly assigned 3730 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive empagliflozin

(10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure.

RESULTS: During a median of 16 months, a primary outcome event occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group (hazard ratio for cardiovascular death or hospitalization for heart failure, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; $P<0.001$). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients regardless of the presence or absence of diabetes. The total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.85; $P<0.001$). The annual rate of decline in the estimated glomerular filtration rate was slower in the empagliflozin group than in the placebo group (-0.55 vs. -2.28 ml per minute per 1.73 m^2 of body-surface area per year, $P<0.001$), and empagliflozin-treated patients had a lower risk of serious renal outcomes. Uncomplicated genital tract infection was reported more frequently with empagliflozin.

CONCLUSIONS: Among patients receiving recommended therapy for heart failure, those in the empagliflozin group had a lower risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure than those in the placebo group, regardless of the presence or absence of diabetes. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly; EMPEROR-Reduced)

Comentário (JL): O estudo da consagração!!

O DAPA-HF publicado no ano anterior já tinha sido bombástico em termos de resultados. No entanto, aguardava-se com expectativa os resultados do EMPEROR reduced de forma a consolidar o papel dos iSGLT2 no tratamento da IC mesmo em doentes sem diabetes. E os resultados não desiludiram! Uma redução de 25% do RR no endpoint primário (composto de hospitalização por IC e mortalidade CV), de 30% no endpoint secundário de hospitalização por IC e de 50% nos endpoints renais. Tudo isto independentemente do doente ter ou não história de DM2 ou de IC, independentemente de ter mais ou menos de 65 anos e da TFG.

Estes resultados vieram confirmar o posicionamento da classe na história da IC, como fármacos que acrescentam em todo o espectro da doença: na

prevenção, no tratamento e no prognóstico... e em todo o espectro de doentes... E começam a fazer história para além do seu papel como anti diabéticos orais.

Aguardamos agora, com a mesma expectativa, os resultados desta classe na IC com Fej preservada... que não tarda nada, estarão aí a chegar.

Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure

**Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, for the SOLOIST-WHF Trial Investigators
N Engl J Med 2020; 384:117-128**

BACKGROUND: Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes among patients with stable heart failure. However, the safety and efficacy of SGLT2 inhibitors when initiated soon after an episode of decompensated heart failure are unknown.

METHODS: We performed a multicenter, double-blind trial in which patients with type 2 diabetes mellitus who were recently hospitalized for worsening heart failure were randomly assigned to receive sotagliflozin or placebo. The primary end point was the total number of deaths from cardiovascular causes and hospitalizations and urgent visits for heart failure (first and subsequent events). The trial ended early because of loss of funding from the sponsor.

RESULTS: A total of 1222 patients underwent randomization (608 to the sotagliflozin group and 614 to the placebo group) and were followed for a median of 9.0 months; the first dose of sotagliflozin or placebo was administered before discharge in 48.8% and a median of 2 days after discharge in 51.2%. Among these patients, 600 primary end-point events occurred (245 in the sotagliflozin group and 355 in the placebo group). The rate (the number of events per 100 patient-years) of primary end-point

events was lower in the sotagliflozin group than in the placebo group (51.0 vs. 76.3; hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.52 to 0.85; P<0.001). The rate of death from cardiovascular causes was 10.6 in the sotagliflozin group and 12.5 in the placebo group (hazard ratio, 0.84; 95% CI, 0.58 to 1.22); the rate of death from any cause was 13.5 in the sotagliflozin group and 16.3 in the placebo group (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.59 to 1.14). Diarrhea was more common with sotagliflozin than with placebo (6.1% vs. 3.4%), as was severe hypoglycemia (1.5% vs. 0.3%). The percentage of patients with hypotension was similar in the sotagliflozin group and the placebo group (6.0% and 4.6%, respectively), as was the percentage with acute kidney injury (4.1% and 4.4%, respectively). The benefits of sotagliflozin were consistent in the prespecified subgroups of patients stratified according to the timing of the first dose.

CONCLUSIONS: In patients with diabetes and recent worsening heart failure, sotagliflozin therapy, initiated before or shortly after discharge, resulted in a significantly lower total number of deaths from cardiovascular causes and hospitalizations and urgent visits for heart failure than placebo.

Comentário (JL): O estudo inacabado!! Mais uma baixa da COVID 19...

O SOLOIST-WHF, o estudo da sotagliflozina – um inibidor do SGLT2, mas também do SGLT1 – na IC aguda, foi interrompido precocemente, segundo o promotor, por falta de fundos devido à pandemia. No entanto, e apesar desta limitação, este ensaio acrescentou um imenso valor no mundo da IC e da DM2. Até agora todos os estudos nos remetiam para IC crónica estabilizada e faltavam-nos dados sobre o comportamento da classe nna IC aguda.

O SOLOIST-WHF foi o primeiro grande ensaio clínico randomizado a mostrar que o início da inibição de SGLT2 na IC descompensada aguda em doentes antes da alta hospitalar ou logo após é seguro e eficaz. Reduziu em 33% o endpoint composto de mortalidade CV, Hospitalização por IC e visita hospitalar urgente por IC. E também foi o primeiro a mostrar que os benefícios foram consistentes em pacientes com IC com FE reduzida, mas também preservada. Concluindo, que com uma seleção cuidadosa dos doentes e uma

monitorização rigorosa, este fármaco acrescenta benefício com segurança comprovada.

Uma palavra ainda para o SCORED, com a mesma molécula, e também interrompido precocemente, o estudo de segurança cardiovascular da sotagliflozina em doentes com DM2 e doença renal crónica. Os resultados mostraram que a coorte de pacientes que receberam sotagliflozina teve uma redução de 26% no número de mortes cardiovasculares, hospitalizações por IC ou visitas urgentes por IC. Além disso, foi observada uma diminuição de 23% no infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Sendo o primeiro ensaio de iSGLT2 a mostrar efeitos benéficos no AVC!

(comentário adicional no capítulo insuficiência cardíaca)

Association of SGLT2 Inhibitors with Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis.

**McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al.
JAMA Cardiol. 2021 Feb 1;6(2):148-158.**

IMPORTANCE: Sodium-glucosecotransporter2 (SGLT2) inhibitors favorably affect cardiovascular (CV) and kidney outcomes; however, the consistency of outcomes across the class remains uncertain.

OBJECTIVE: To perform meta-analyses that assess the CV and kidney outcomes of all 4 available SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes.

DATA SOURCES: A systematic literature search was conducted in PubMed from January 1, 2015, to January 31, 2020.

STUDY SELECTION: One hundred forty-five records were initially identified; 137 were excluded because of study design or topic of interest. As a result, a total of 6 randomized, placebo-controlled CV and kidney outcomes trials of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes were identified, with contributory data from 9 publications. All analyses were conducted on the

total patient population of these trials. DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS: Standardized data search and abstraction were performed following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement. Data were analyzed using a fixed-effect model.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Outcomes included time to the first event of (1) the composite of major adverse CV events of myocardial infarction, stroke, or CV death, and each component, (2) the composite of hospitalization for heart failure (HHF) or CV death (HHF/CV death) and each component, and (3) kidney composite outcomes. For outcomes in the overall trial populations and in selected subgroups, hazard ratios (HRs) and 95%CIs were pooled and meta-analyzed across trials.

RESULTS: Data from 6 trials comprised 46 969 unique patients with type 2 diabetes, including 31 116 (66.2%) with atherosclerotic CV disease. The mean (SD) age of all trial participants was 63.7 (7.9) years; 30 939 (65.9%) were men, and 36 849 (78.5%) were White. The median number of participants per trial was 8246 (range, 4401-17 160). Overall, SGLT2 inhibitors were associated with a reduced risk of major adverse CV events (HR,0.90; 95%CI,0.85-0.95; Qstatistic, P = .27), HHF/CV death (HR,0.78; 95%CI,0.73-0.84; Qstatistic, P = .09), and kidney outcomes (HR,0.62; 95%CI,0.56-0.70; Qstatistic, P = .09), with no significant heterogeneity of associations with outcome. Associated risk reduction for HHF was consistent across the trials (HR,0.68; 95%CI,0.61-0.76; I² = 0.0%), whereas significant heterogeneity of associations with outcome was observed for CV death (HR,0.85; 95%CI,0.78-0.93; Qstatistic, P = .02; I² = 64.3%). The presence or absence of atherosclerotic CV disease did not modify the association with outcomes for major adverse CV events (HR,0.89; 95%CI,0.84-0.95 and HR,0.94; 95%CI,0.83- 1.07, respectively; P = .63 for interaction), with similar absence of associations with outcome modification by prevalent atherosclerotic CV disease for HHF/CV death (P = .62 for interaction), HHF (P = .26 for interaction), or kidney outcomes (P = .73 for interaction).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: In this meta-analysis, SGLT2 inhibitors were associated with a reduced risk of major adverse CV events; in addition, results suggest significant heterogeneity in associations with CV death. The largest

benefit across the class was for an associated reduction in risk for HHF and kidney outcomes, with benefits for HHF risk being the most consistent observation across the trials.

Comentário (JL): Meta-análises: comparar laranjas com tomates!

Tenho por hábito dizer que as meta-análises param laranjas com tomates! Ou seja, compararam o incomparável... Porque na realidade, até mesmo estudos muito semelhantes entre si, não podem ser comparados entre si... populações diferentes, desenhos estatísticos diferentes, e nem que seja contextos diferentes, mesmo que sejam apenas temporais... a legis artis em 2015 era absolutamente diferente de 2020... ainda assim todos gostamos de meta-análises! Porque têm tanto de arriscado na comparação, como de facilitador na interpretação dessa comparação...

E o que quero dizer com isto? De arriscado, porque em bom rigor, não podemos comparar estudos. De sedutor, porque o facilitismo desta análise é o que na realidade tem impacto na prática clínica diária e são, no fundo, o motor das guidelines que sustentam a nossas intervenções... Facilitam-nos a vida porque as meta-análises dão-nos a informação compilada e mastigada. E por outro lado, mostram-nos de forma muito clara um conceito que todo o clínico gosta: consistência (ou ausência dela) nos resultados. Consistência na eficácia e na segurança. No fundo as 2 palavras mágicas que gostamos de ver associadas a um fármaco ou a uma classe farmacológica.

E a escolha desta meta-analise, embora pudesse ter selecionado qualquer outra das dezenas publicadas, representa a celebração de 2020 como o ano dos iSGLT2. Na realidade foi um ano em que se multiplicaram as publicações sobre estas moléculas. E mesmo decorridos 5 anos após o EMPAREG, os iSGLT2 continuam a dar cartas dentro e fora da diabetes, sendo já indiscutível o seu posicionamento nas 2 entidades clínicas onde esta classe é rainha: a IC e a nefropatia, no fundo 2 entidades absolutamente interrelacionadas, 2 espectros da mesma doença.

E esta meta-análise demonstra precisamente isso: independentemente da molécula em questão, estão todas do “lado certo” da linha, transmitindo-nos esses conceitos tão valiosos de eficácia e segurança da classe no que diz respeito aos outcomes metabólicos, renais, e cardiovasculares, com benefícios claros na IC.

Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5

**Kushner RF, Salvatore Calanna S, Davies M et al
Obesity (2020) 28, 1050-1061.**

Objective: The obesity epidemic is a public health concern, warranting further research into pharmacological treatments for weight management (WM) as an adjunct to lifestyle interventions. The Semaglutide Treatment Effect in People with obesity (STEP) program aims to investigate the effect of semaglutide versus placebo on weight loss, safety, and tolerability in adults with obesity or overweight.

Methods: Across five phase 3 trials (NCT03548935, WM; NCT03552757, WM in type 2 diabetes; NCT03611582, WM with intensive behavioral therapy; NCT03548987, sustained WM; and NCT03693430, long-term WM), ~5,000 participants are being randomly assigned to receive semaglutide 2.4 mg once weekly subcutaneously versus placebo. Results will be available in 2020/2021. For all trials, the primary end point is change from baseline to end of treatment in body weight.

Results: Participants have a mean age of 46.2 to 55.3 years, are mostly female (mean: 74.1%-81.0%), and have a mean BMI of 35.7 to 38.5 kg/m² and a mean waist circumference of 113.0 to 115.7 cm.

Conclusions: The STEP program evaluates the efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg subcutaneously once weekly in a broad population. The

trials will provide insights on WM in people with obesity with and without type 2 diabetes and on long-term follow-up.

Comentário (JL): uma palavra para os agonistas GLP1!

Este ano até parece que ando do contra e a insistir em incluir neste capítulo artigos não exclusivos da Diabetes... Mas na realidade falamos de risco CV, certo? E o mais importante nesta área é a prevenção... O substrato fisiopatológico da diabetes correlaciona-se em absoluto com o da obesidade, como seu antecessor neste estado inflamatório que confere a lesão endotelial que é o alicerce do risco cardiovascular.

Por outro lado, parecia-me bastante injusto não incluir nesta seleção de 10 artigos, nenhum relacionado com os ag GLP1, a outra classe farmacológica que continua a marcar a diferença na diabetes e na redução do risco CV.

A escolha do programa STEP, prende-se pela sua dimensão do ponto de vista de diversidade populacional, avaliando a eficácia e segurança do semaglutido (2,4mg) semanal em doentes com e sem diabetes, em associação com abordagem comportamental e alimentar. Os resultados positivos destacam-se mais que na redução do peso, na manutenção destes resultados a longo prazo, no fundo o grande desafio da obesidade, com impacto na saúde e na qualidade de vida dos doentes.

Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis.

Kumar A, Arora A, Sharma P, et al
Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul-Aug;14(4):535-545.

Background: Many studies on COVID-19 have reported diabetes to be associated with severe disease and mortality, however, the data is conflicting. The objectives of this meta-analysis were to explore the relationship between

diabetes and COVID-19 mortality and severity, and to determine the prevalence of diabetes in patients with COVID-19.

Methods: We searched the PubMed for case-control studies in English, published between Jan 1 and Apr 22, 2020, that had data on diabetes in patients with COVID-19. The frequency of diabetes was compared between patients with and without the composite endpoint of mortality or severity. Random effects model was used with odds ratio as the effect size. We also determined the pooled prevalence of diabetes in patients with COVID-19. Heterogeneity and publication bias were taken care by meta-regression, subgroup analyses, and trim and fill methods.

Results: We included 33 studies (16,003 patients) and found diabetes to be significantly associated with mortality of COVID-19 with a pooled odds ratio of 1.90 (95% CI: 1.37–2.64; $p < 0.01$). Diabetes was also associated with severe COVID-19 with a pooled odds ratio of 2.75 (95% CI: 2.09–3.62; $p < 0.01$). The combined corrected pooled odds ratio of mortality or severity was 2.16 (95% CI: 1.74–2.68; $p < 0.01$). The pooled prevalence of diabetes in patients with COVID-19 was 9.8% (95% CI: 8.7%–10.9%) (after adjusting for heterogeneity).

Conclusions: Diabetes in patients with COVID-19 is associated with a two-fold increase in mortality as well as severity of COVID-19, as compared to non-diabetics. Further studies on the pathogenic mechanisms and therapeutic implications need to be done.

Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality

Scheen AJ

Diabetes & Metabolism 2020; 46 (6): 423-426

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with both poorer clinical outcomes during the COVID-19 pandemic and an increased risk of

death in such hospitalized patients. While the role of glucose control has been emphasized to improve the prognosis, the impact of different glucose-lowering agents remains largely unknown.

Metformin remains the first-line pharmacological choice for the management of hyperglycaemia in T2DM. Because metformin exerts various effects beyond its glucose-lowering action, among which are anti-inflammatory effects, it may be speculated that this biguanide might positively influence the prognosis of patients with T2DM hospitalized for COVID-19.

The present concise review summarizes the available data from observational retrospective studies that have shown a reduction in mortality in metformin users compared with non-users, and briefly discusses the potential underlying mechanisms that might perhaps explain this favourable impact. However, given the potential confounders inherently found in observational studies, caution is required before drawing any firm conclusions in the absence of randomized controlled trials.

Comentário (RN):

Desde o aparecimento dos primeiros casos de infecção a Sars-Cov 19, foram identificados fatores de risco, entre os quais a Diabetes, que predispõe para uma maior gravidade da doença e com maior taxa de mortalidade associada. Esta meta-análise fez a revisão dos estudos de caso-controlo publicados no Reino Unido entre 1 de Janeiro e 22 de Abril de 2020 e teve como objetivo rever os dados sobre a prevalência da diabetes nos doentes com COVID-19, bem como a sua relação com a mortalidade e severidade desta doença.

Foram analisados 33 estudos que envolveram um total de 16 003 doentes. Confirmou-se a presença de associação estatisticamente significativa entre a existência de Diabetes e a mortalidade a COVID-19 com um odds ratio de 1.90. Também se demonstrou haver associação entre a Diabetes e o grau de severidade da COVID-19 com odds ratio de 2.75. A prevalência de diabetes encontrada em doentes com infecção a Sars- Cov 19 foi de 9.8%.

Concluiu-se assim, que a Diabetes em doentes com COVID-19 está associada a um aumento de mortalidade e de severidade em cerca do dobro, quando comparada com doentes sem diabetes, ficando por esclarecer os mecanismos fisiopatológicos e as implicações terapêuticas que estes dados possam ter.

Se por um lado o controlo metabólico é considerado um fator de impacto no prognóstico de doentes com infecção a Sars-Cov2, o papel dos diferentes fármacos anti-diabéticos ainda continua por esclarecer. Nesta revisão, foram avaliados vários estudos retrospetivos que mostraram uma redução da mortalidade nos doentes com COVID-19 medicados com metformina quando comparados com doentes sem metformina. Os mecanismos envolvidos não são claros, no entanto, para além do tradicional efeito ao nível do metabolismo da glicose, já anteriormente tinham sido reconhecidos outros benefícios à metformina, tais como efeito anti-inflamatório e anti-infeccioso, com redução das complicações nos doentes com patologia respiratória e inflamatória.

De qualquer forma é importante ter alguma cautela na análise destes dados, pois umas percentagens elevadas de doentes não foram medicados com metformina pela presença de contraindicações como insuficiência renal grave ou risco elevado de acidose láctica, que também representam factores de pior prognóstico para infecção a Sars-Cov 19.

Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment

Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A , for the NN1436-4383 Investigators*
N Engl J Med 2020; 383:2107-2116

BACKGROUND: It is thought that a reduction in the frequency of basal insulin injections might facilitate treatment acceptance and adherence among patients with type 2 diabetes. Insulin icodec is a basal insulin analogue designed for once-weekly administration that is in development for the treatment of diabetes.

METHODS: We conducted a 26-week, randomized, double-blind, double-dummy, phase 2 trial to investigate the efficacy and safety of once-weekly insulin icodex as compared with once-daily insulin glargine U100 in patients who had not previously received long-term insulin treatment and whose type 2 diabetes was inadequately controlled (glycated hemoglobin level, 7.0 to 9.5%) while taking metformin with or without a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor. The primary end point was the change in glycated hemoglobin level from baseline to week 26. Safety end points, including episodes of hypoglycemia and insulin-related adverse events, were also evaluated.

RESULTS: A total of 247 participants were randomly assigned (1:1) to receive icodex or glargine. Baseline characteristics were similar in the two groups; the mean baseline glycated hemoglobin level was 8.09% in the icodex group and 7.96% in the glargine group. The estimated mean change from baseline in the glycated hemoglobin level was -1.33 percentage points in the icodex group and -1.15 percentage points in the glargine group, to estimated means of 6.69% and 6.87%, respectively, at week 26; the estimated between-group difference in the change from baseline was -0.18 percentage points (95% CI, -0.38 to 0.02, $P=0.08$). The observed rates of hypoglycemia with severity of level 2 (blood glucose level, <54 mg per deciliter) or level 3 (severe cognitive impairment) were low (icodex group, 0.53 events per patient-year; glargine group, 0.46 events per patient-year; estimated rate ratio, 1.09; 95% CI, 0.45 to 2.65). There was no between-group difference in insulin-related key adverse events, and rates of hypersensitivity and injection-site reactions were low. Most adverse events were mild, and no serious events were deemed to be related to the trial medications.

CONCLUSIONS: Once-weekly treatment with insulin icodex had glucose-lowering efficacy and a safety profile similar to those of once-daily insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes.

Comentário (RN):

A insulina icodex é um análogo de insulina basal que tem um perfil de farmacocinética e farmacodinâmica que permite a administração semanal.

Este estudo pretendeu comparar a eficácia da insulina icodex de administração semanal com a insulina glarginha de administração diária, em doentes com diabetes tipo 2. Trata-se de um ensaio duplo-cego de fase 2, randomizado e controlado, com duração de 26 semanas, que envolveu 247 doentes com diabetes tipo 2 medicados com metformina + iDPP4.

O endpoint primário foi a redução de hemoglobina glicada (HbA1c) às 26 semanas e os endpoints secundários foram a redução da glicemia de jejum (GJ), o peso, o perfil obtido pela média de nove medições de glicemia e a média da dose de insulina administrada. Como endpoint exploratório, foi analisado o tempo no alvo através de monitorização. Os doentes foram divididos em dois grupos: um recebeu administração semanal de insulina icodex e toma diária de placebo e o outro grupo recebeu administração semanal de placebo com toma diária de insulina glarginha.

Os doentes medicados com insulina icodex semanal obtiveram um controlo metabólico semelhante aos medicados com insulina glarginha diária, com redução de HbA1c e GJ, com um perfil de segurança equivalente sem aumento do número de hipoglicemias. Nos doentes medicados com insulina icodex verificou-se uma melhoria no perfil obtido pela média de nove medições de glicemia comparativamente com os doentes medicados com insulina glarginha, com mais tempo passado no alvo terapêutico.

Estudos de satisfação serão necessários; no entanto, por extrapolação de dados de ensaios anteriores realizados para agonistas dos receptores GLP-1 e que compararam a administração semanal versus diária, é provável que a insulina de administração semanal aumente a satisfação dos utilizadores, bem como a adesão à terapêutica e facilite a iniciação de terapêutica injectável, combatendo a inércia terapêutica.

Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, for the VERTIS CV Investigators*
N Engl J Med 2020;383:1425-35.

BACKGROUND The cardiovascular effects of ertugliflozin, an inhibitor of sodium–glucose co- transporter 2, have not been established.

METHODS In a multicenter, double-blind trial, we randomly assigned patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease to receive 5 mg or 15 mg of ertugliflozin or placebo once daily. With the data from the two ertugliflozin dose groups pooled for analysis, the primary objective was to show the noninferiority of ertugliflozin to placebo with respect to the primary outcome, major adverse cardio- vascular events (a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke). The noninferiority margin was 1.3 (upper boundary of a 95.6% confidence interval for the hazard ratio [ertugliflozin vs. placebo] for major adverse cardiovascular events). The first key secondary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure.

RESULTS A total of 8246 patients underwent randomization and were followed for a mean of 3.5 years. Among 8238 patients who received at least one dose of ertugliflozin or placebo, a major adverse cardiovascular event occurred in 653 of 5493 patients (11.9%) in the ertugliflozin group and in 327 of 2745 patients (11.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.97; 95.6% confidence interval [CI], 0.85 to 1.11; $P<0.001$ for noninferiority). Death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure occurred in 444 of 5499 patients (8.1%) in the ertugliflozin group and in 250 of 2747 patients (9.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.88; 95.8% CI, 0.75 to 1.03; $P=0.11$ for superiority). The hazard ratio for death from cardiovascular causes was 0.92 (95.8% CI, 0.77 to 1.11), and the hazard ratio for death from renal causes, renal replacement therapy, or doubling of the serum creatinine level was 0.81 (95.8% CI, 0.63 to 1.04). Amputations were performed in 54 patients (2.0%) who received the 5-mg dose of ertugliflozin and in 57 patients (2.1%) who

received the 15-mg dose, as compared with 45 patients (1.6%) who received placebo.

CONCLUSIONS Among patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease, ertugliflozin was noninferior to placebo with respect to major adverse cardiovascular events.

Comentário (RN):

O VERTIS CV é o estudo de outcomes cardiovasculares da ertugliflozina, o último inibidor da SGLT2 comercializado em Portugal. Trata-se de um estudo multicéntrico, randomizado, duplo cego, que incluiu 8.246 doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, que foram seguidos durante 3,5 anos. Foi demonstrada a não-inferioridade da ertugliflozina versus placebo em relação à ocorrência do primeiro 3P-MACE: evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. A ertugliflozina mostrou a sua eficácia pela redução de hemoglobina glicada, mas também com diminuição da pressão arterial sistólica e do peso.

Verificou-se a redução do número de hospitalizações por insuficiência cardíaca com redução de 30% do risco relativo. Esta melhoria no número de internamentos foi transversal aos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e com fração de ejeção preservada e registou-se tanto para doentes com história conhecida de insuficiência cardíaca como para os que não a tinham. Também se verificou benefício a nível renal com redução sustentada do declínio da taxa de filtração glomerular e da progressão para micro e macroalbuminúria.

Em suma, os resultados publicados do VERTIS CV vieram assim demonstrar a segurança e eficácia da ertugliflozina no controlo metabólico dos doentes com diabetes e dar robustez aos benefícios cardiorrenais já conhecidos desta classe.

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators
N Engl J Med 2020;383:1436-46.

BACKGROUND: Patients with chronic kidney disease have a high risk of adverse kidney and cardio- vascular outcomes. The effect of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease, with or without type 2 diabetes, is not known.

METHODS: We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 25 to 75 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of 200 to 5000 to receive dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo. The primary outcome was a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes.

RESULTS: The independent data monitoring committee recommended stopping the trial because of efficacy. Over a median of 2.4 years, a primary outcome event occurred in 197 of 2152 participants (9.2%) in the dapagliflozin group and 312 of 2152 participants (14.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.61; 95% confidence interval [CI], 0.51 to 0.72; P<0.001; number needed to treat to prevent one primary outcome event, 19 [95% CI, 15 to 27]). The hazard ratio for the composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal causes was 0.56 (95% CI, 0.45 to 0.68; P<0.001), and the hazard ratio for the composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure was 0.71 (95% CI, 0.55 to 0.92; P=0.009). Death occurred in 101 participants (4.7%) in the dapagliflozin group and 146 participants (6.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.53 to 0.88; P=0.004). The effects of dapagliflozin were similar in participants with type 2 diabetes and in those without type 2 diabetes. The known safety profile of dapagliflozin was confirmed.

CONCLUSIONS: Among patients with chronic kidney disease, regardless of the presence or absence of diabetes, the risk of a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes was significantly lower with dapagliflozin than with placebo.

Comentário (RN):

O benefício renal dos inibidores da SGLT2 sobressaiu nos vários estudos de segurança cardiovascular destes fármacos em doentes com diabetes tipo 2. Daqui surgiu a necessidade de desenhar estudos com este propósito dirigido especificamente à população com doença renal crónica. O DAPA-CKD incluiu 4.304 doentes, diabéticos e não diabéticos, com taxa de filtração glomerular estimada entre 25 e 75 mL/min/1.73m² ou relação albumina/ creatinina urinária entre 200 e 5000mg/gr, que foram acompanhados durante 2.4 anos.

O outcome primário composto pelo declínio de pelo menos 50% da taxa de filtração glomerular estimada, doença renal terminal ou mortalidade renal ou cardiovascular foi alcançado nos doentes medicados com dapagliflozina 10mg versus placebo, com uma redução do risco relativo de 39% e “number needed to treat” de 19.

Ficou demonstrado que os doentes com doença renal crónica medicados com dapagliflozina, independentemente da presença ou não de diabetes, apresentam benefício e protecção renal com redução da progressão da doença e impacto a nível da mortalidade cardio-renal. Este estudo veio assim reforçar o efeito benéfico dos inibidores da SGLT2 a nível renal, efeito este que pode vir a ser considerado efeito classe.

RV Hipertensão Arterial 2020

Vitória Cunha

Hospital Garcia de Orta, Secretária-Geral do Núcleo de Estudos de Prevenção e Risco Vascular da SPMI

Rogério Ferreira

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina de Coimbra

O ano de 2020 foi marcado pela Pandemia COViD-19 que, apesar da cronologia na própria nomenclatura, não se reflectiu no nosso “year book” anterior.

No entanto, e apesar da forte ligação à HTA e à doença por coronavírus no contexto do maior risco de infecção e gravidade de doença, optamos nas próximas páginas por reservar apenas um pequeno lugar ao seu destaque no que se publicou de relevo na área da HTA. Não a minoramos, apenas pretendemos salientar que houve boa ciência apesar do impacto pandémico e das distrações, e que o investimento iniciado previamente nos trabalhos apresentados chegou a bom porto e merece palavra nestes nossos comentários.

Pretendemos mais uma vez levantar questões, provocar atitudes clínicas, orientar rumos diagnósticos e terapêuticos, e não estagnar na abordagem da HTA. Seleccionamos artigos em várias áreas e esperamos que ajudem a manter a HTA uma patologia fresca na nossa forma de trabalhar.

Boas Leituras!

Evidence and Recommendations on the Use of Telemedicine for the Management of Arterial Hypertension - An International Expert Position Paper

Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, et al
Hypertension. 2020 Nov;76(5):1368-1383.

Telemedicine allows the remote exchange of medical data between patients and healthcare professionals. It is used to increase patients' access to care and provide effective healthcare services at a distance. During the recent coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, telemedicine has thrived and emerged worldwide as an indispensable resource to improve the management of isolated patients due to lockdown or shielding, including those with hypertension.

The best proposed healthcare model for telemedicine in hypertension management should include remote monitoring and transmission of vital signs (notably blood pressure) and medication adherence plus education on lifestyle and risk factors, with video consultation as an option.

The use of mixed automated feedback services with supervision of a multidisciplinary clinical team (physician, nurse, or pharmacist) is the ideal approach. The indications include screening for suspected hypertension, management of older adults, medically underserved people, high-risk hypertensive patients, patients with multiple diseases, and those isolated due to pandemics or national emergencies.

Comentário:

O artigo deste grupo com alguns nomes sonantes na HTA mundial, aborda uma questão que a pandemia covid19 veio necessariamente acelerar: a telemedicina. Apresenta esta abordagem como revolucionária, combinando várias formas de tecnologia de comunicação de informação que ganhou um papel mais claro e rapidamente crescente com a pandemia. Recorda os óbvios

receios e riscos dos doentes na visita aos cuidados de saúde e a menor disponibilidade dos profissionais de saúde para manter os cuidados à doença crónica como dois factores propícios a este crescimento.

Por outro lado, posiciona a HTA como um alvo perfeito para este “teste”, não só pela prevalência e impacto na morbimortalidade mundial, mas pela associação com a covid19. É útil na revisão que faz da evidência já publicada dos vários ensaios TASHMINH e outros semelhantes que mostraram uma redução mais rápida e eficaz da PA, com menos custos e melhor qualidade de vida, e uma franca melhoria na adesão terapêutica. Dá-nos uma boa visão do que representa e como pode funcionar, sendo um modelo centrado no doente, com medicina de precisão e recurso a equipa multidisciplinar, e não só no sentido de rastreio mas também de seguimento de doentes tratados de alto ou de baixo risco.

A intervenção não deixa de ser proactiva e com recurso ao envolvimento do doente, dando maior empowerment ao principal interessado e melhorando a relação medico-doente, e é curioso como é abordado o facto de haver muito provavelmente efeitos para além da duração da intervenção, reforçando o papel fundamental que a telemedicina tem agora e no futuro, em diferentes sociedades, etnias, comorbilidades presentes e em grupos especiais como as grávidas. Há ênfase na poupança de tempo, no maior alcance, na flexibilidade dos sistemas de saúde, na partilha de decisões.

Há ainda várias barreiras e desafios, como a heterogeneidade de soluções, falta de infraestruturas, barreiras culturais e resistência a novos modelos, os perigos da e-saúde e a protecção de dados, e a falta de evidência em alguns aspectos. Mas o artigo marca sem dúvida a utilidade e eficiência da telemedicina nos dias de hoje.

A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension

Coca A, Kreutz A, Manolis AJ, Mancia G.
Journal of Hypertension 2020, 38:1890–1898.

Pharmacological treatment recommended by guidelines for very high-risk patients with established cardiovascular disease (CVD) includes lipid-lowering drugs, antihypertensive agents and antiplatelet therapy. Depending on the associated comorbidities, this baseline regimen has to be complemented with other drugs. Therefore, the number of pills to be taken is usually high and adherence to these multiple pill therapeutic regimens and long-term persistence on treatment is low, being the main factor for insufficient control of cardiovascular risk factors.

The CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Ministerio de Ciencia e Innovación, España) polypill is the only polypill containing low-dose aspirin approved by the EMA and marketed in Europe, and has demonstrated to improve adherence. For this reason, guidelines recommend its use for secondary prevention of CVD, and also for primary prevention of cardiovascular events in patients with multiple cardiovascular risk factors and advanced atherosclerotic process at high risk of thrombosis and low risk of bleeding.

This article pretends to simplify the steps that clinicians may follow to switch from any baseline regimen to the polypill with the use of several algorithms and tables showing the equivalent effective daily doses of different angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and statins to facilitate switching, as well as the steps to be followed depending of the initial levels of BP and LDL-cholesterol values to achieve BP and lipid control with the association to the polypill of other BP-lowering or lipid-lowering drugs whenever needed.

Comentário:

Esta, de facto prática, abordagem da introdução da polipílula na prática clínica foi escrita por um grupo experiente que nos remete de imediato para a “segurança” nesta opção terapêutica. O foco na má adesão como principal causa do mau controlo dos factores de risco cardiovasculares e na politerapia como causa também desta má adesão, são logo duas bases apresentadas como ponto de partida, com a devida revisão dos factores contribuintes para cada uma delas.

O papel da polipílula assenta na simplificação, adesão, eficiência e redução de morbi-mortalidade cardiovascular, e estes aspectos estão cada vez melhor estabelecidos na evidência científica e espelhados nas guidelines.

É revista a evidência na prevenção primária e secundária e respectivos documentos, mas no que o artigo ganha força é na forma como torna prática e aparentemente simples a mudança terapêutica: são apresentadas tabelas de equivalência entre vários IECAs e ARAs, e entre estatinas, e algoritmos de actuação. As tabelas revelam-se úteis mesmo para o dia-a-dia clínico, e embora não inclua obviamente todas as opções terapêuticas, inclui a maioria dos IECAs e ARAs, falhando na inserção de 2 ou 3 mais recentes e frequentemente utilizados; podemos eventualmente não concordar com algumas equivalências referidas, visto a experiência pessoal e as características de cada doente serem sem dúvidas únicas e sem sempre passíveis de se colocar em tabelas.

No entanto, este artigo é um bom ponto de partida e auxilia sem dúvida a alteração da prescrição. Os algoritmos estão bem desenhados e são de simples interpretação, e considerando o doente de alto risco e a sua necessidade de antiagregação, controlo tensional e lipídico, é fácil de entender a relevância de revisões como esta aqui apresentada.

State-of-the-Art review: Hypertension practice guidelines in the era of COVID-19

Ferdinand KC, Vo TN, Echols MR
Am J Prev Cardiol. 2020 Jun; 2: 100038.

The global burden of hypertension (HTN) is immense and increasing. In fact, HTN is the leading risk factor for adverse cardiovascular disease outcomes. Due to the critical significance and increasing prevalence of the disease, several national and international societies have recently updated their guidelines for the diagnosis and treatment of HTN.

In consideration of the COVID-19 pandemic, this report provides clinicians with the best strategies to prevent HTN, manage the acute and long-term cardiac complications of HTN, and provide the best evidence-based care to patients in an ever-changing healthcare environment. The overarching goal of the various HTN guidelines is to provide easily accessible information to healthcare providers and public health officials, which is key for optimal clinical practice. However, the COVID-19 pandemic has challenged the ability to provide safe care to the most vulnerable hypertensive populations throughout the world.

Therefore, this review compares the most recent guidelines of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association and multiple U.S. societies, the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, the 2019 National Institute for Care and Health Excellence, and the 2020 International Society of Hypertension.

While a partial emphasis is placed on the management of HTN in the midst of COVID-19, this review will summarize current concepts and emerging data from the listed HTN guidelines on the diagnosis, monitoring, management, and evidence-based treatments in adults.

Comentário:

Foram publicadas várias revisões sobre o efeito da COViD19 no sistema cardiovascular, mas esta salienta-se pela tentativa de fornecer as melhores estratégias de abordagem à HTA no contexto pandémico comparando as últimas guidelines das várias sociedades, e enfatizando o impacto da HTA na infecção por coronavírus.

O artigo relembra a associação da HTA com piores outcomes de doença por covid19, quer na síndrome de doença respiratória aguda, quer na necessidade de admissão em cuidados intensivos, progressão de doença, eventos cardiovasculares agudos, e mortalidade.

Utiliza o termo pandemia não só para a doença por coronavírus mas sim para a HTA em si – uma boa forma de relembrar que a HTA continua a liderar a tabela da mortalidade global em todo o mundo.

A comparação das diferentes guidelines vem não só no contexto da definição da HTA mas também na avaliação/ medição da PA e monitorização – aqui há particular destaque para a avaliação ambulatória não só no âmbito do MAPA e AMPA mas também na vigilância remota e teleconsulta e necessidade crescente do recurso à medicina digital, que deve cada vez mais estar presente na atitude médica actual. Há também lugar para referência à importância da adesão terapêutica e sua consideração no acompanhamento dos doentes e utilidade da polipílula.

O artigo termina com um alerta interessante sobre o que poderão os efeitos da covid19 aguda e a longo prazo ter no tratamento e abordagem dos indivíduos hipertensos, visto a doença ter provocado alterações profundas mundiais a nível não só médico mas também económico e psicossocial que influenciarão provavelmente a abordagem possível e desejada ao doente crónico.

Blood-brain barrier dysfunction: the undervalued frontier of hypertension

Katsi V, Marketou M, Maragkoudakis S, et al
Journal of Human Hypertension (2020) 34:682–691

The blood-brain barrier (BBB) constitutes the complex anatomic and physiologic interface between the intravascular compartment and the central nervous system, and its integrity is paramount for the maintenance of the very sensitive homeostasis of the central nervous system. Arterial hypertension is a leading cause of morbidity and mortality.

The BBB has been shown to be disrupted in essential hypertension. BBB integrity is important for central autonomic control and this may be implicated in the pathophysiology of hypertension. On the other hand, evidence from experimental studies indicates that BBB disruption can be present in both hypertensive disease and dementia syndromes, suggesting a possibly key position of loss of BBB integrity in the pathophysiological pathways linking arterial hypertension with cognitive decline.

Although much still remains to be elucidated with respect to the exact underlying mechanisms, the discovery of novel pathological pathways has changed our understanding of adult dementia and central nervous system disease overall, pointing out—in parallel—new potential therapeutic targets.

The aim of this review is to summarize current scientific knowledge relevant to the pathophysiologic pathways that are involved in the disruption of the BBB function and potentially mediate hypertension induced cognitive impairment. In parallel, we underline the differential cognition-preserving effect of several antihypertensive agents of similar blood pressure-lowering capacity, highlighting the presence of previously underrecognized BBB-protective actions of these drugs.

Comentário:

Este artigo de revisão de colegas gregos foca um aspecto que tem sido pouco valorizado na HTA: o papel da barreira hemato-encefálica (BHE) como alvo de disfunção na doença hipertensiva. Apesar da evidência disponível não ser completamente esclarecedora, os autores procuraram reunir a existente sobre a fisiopatologia conhecida e os novos mecanismos descritos que rodeiam o tema da doença cerebrovascular hipertensiva, demência e declínio cognitivo, e no papel-chave que a BHE e sua disruptão provocam nesta relação.

Para além de reverem os aspectos fisiopatológicos que nos ajudam a integrar a informação, passam pelo papel do stress oxidativo e inflamação na BHE/ e neuroinflamação, bem como a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona neste processo. Fazem ainda referência aos efeitos dos antihipertensores na preservação da permeabilidade da BHE para além do efeito na redução da pressão arterial – por classes e dentro de classes, com especial destaque para os IECAs e ARAs e com foco nos IECAs com “acção central”.

O artigo tem como principal atracção o facto de navegar num tema habitualmente pouco aprofundado. Por um lado, remete para a atenção que devemos ter cada vez mais não só para a doença cerebrovascular enquanto evento agudo, mas também para com o declínio cognitivo/ demência precoce promovidos pela HTA.

Por outro levanta o véu na aplicabilidade que o tema poderá ter em termos de terapêutica neuroprotectora dirigida para tratar e prevenir complicações neurológicas da HTA, e sobre a preferência de determinados fármacos e sua administração cada vez mais precoce (ou apenas mais um motivo para reforçar a necessidade de adesão?). Deixa ainda muitas questões que desafiam a mais ensaios clínicos sobre este tema.

2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines

**Unger T, Borghib C, Charchar F, et al
J Hypertens 38:982–1004.**

(sem abstract)

Comentário:

As guidelines da Sociedade Internacional de HTA (ISH) são diferentes logo à partida na consideração das diferenças entre países de elevado rendimento e países de baixo rendimento, e no impacto que as características de cada um tem quer no que respeita a capacidade diagnóstica/ acesso a cuidados de saúde e abordagem global, bem como a terapêutica disponível. Tenta ser mais integradora nesse aspecto, não revê de forma exaustiva a evidência disponível – já abordada nas guidelines internacionais relativamente recentes – e tentou tornar o documento conciso, simplificado e user-friendly.

Diferencia-se também pela divisão das recomendações entre “essenciais” e “óptimas”, considerando a possibilidade de mesmo o “essencial” nem sempre ser possível nos países de baixo rendimento. Aceita e reconhece as limitações, que acaba por ser fundamental uma vez que será o que decorre na prática clínica de muitos locais.

Outro aspecto diferente é a classificação e definição da PA, considerando PA normal ser até 160/100mmHg. No que respeita ao tratamento está alinhado com as guidelines europeias e recomenda PA alvo < 130/80mmHg excepto nos idosos frágeis (ideal < 140/90mmHg), evidenciado o impacto da terapêutica na redução do risco cardiovascular global sobre a redução da PA per si.

Ao contrário das recomendações europeias, o tratamento inicial com combinação dupla fixa escala para um aumento de dose em vez de passar de imediato para associação tripla. Há lugar de destaque à adesão terapêutica e sua monitorização, que têm ganho discussão importante nesta área. De

salientar ainda uma palavra ao stress e à poluição como contribuintes para a HTA – bem como formas de os reduzir –, outros desencadeantes que não costumam ser tão valorizados nas recomendações já conhecidas, e referência às diferentes especificações/ influência das etnias. Tem ainda algoritmos simplificados para o leitor mais apressado e lista de aparelhos validados.

O seu carácter global e simplificado pode ser alvo de críticas, mas o documento foi extensamente revisto por experts externos de várias regiões do globo e revela-se um instrumento de trabalho que serve várias abordagens, simplificadas ou mais ambiciosas, mas sempre com uma missão de controlo global que pode ser escalada do essencial ao óptimo.

Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension

**Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al
J Hypertens. 2020 Oct;38(10):1929-1936.**

Primary aldosteronism is a frequent cause of secondary hypertension requiring a specific pharmacological treatment with mineralocorticoid receptor antagonist or with unilateral adrenalectomy. These treatments have shown to reduce the excess of cardiovascular risk characteristically associated with this disease. In part I of this consensus, we discussed the procedures for the diagnosis of primary aldosteronism.

In the present part II, we address the strategies for the differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes and therapy. We also discuss the evaluation of outcomes and provide suggestions for follow-up as well as cardiovascular and metabolic complications specifically associated with primary aldosteronism. Finally, we analyse the principal gaps of knowledge and future challenges for research in this field.

Comentário:

Este artigo é a segunda parte de um consenso do Working Group on Endocrine Hypertension da Sociedade Europeia de Hipertensão, que juntou um painel alargado de especialistas em hiperaldosteronismo. Apresenta muitas semelhanças nas suas recomendações com as realizadas pelas guidelines da Endocrine Society de 2016, contudo, um dos seus aspectos positivos é o reconhecimento dos pontos em que não há consenso entre os vários centros europeus e as práticas adotadas divergem.

A secção sobre diagnóstico do subtípo divide-se em três áreas:

1) imagiologia da glândula supra-renal (que recomenda a tomografia computorizada com contraste como método preferencial, mas alerta que este método não permite informação funcional, pelo que a cateterização das veias supra-renais permanece necessária para a avaliação dos doentes candidatos a abordagem cirúrgica)

2) procedimentos para cateterização das veias supra-renais

3) critérios de interpretação dos doseamentos (que alerta para a heterogeneidade de critérios utilizados nos vários centros e aborda qual o índice de selectividade preferencial)

Na secção sobre tratamento os autores alertam para a importância de utilizar quantidades de espironolactona suficientes para descer os níveis de sódio até a renina deixar de estar suprimida. Contudo, pelos efeitos adversos associados a doses de espironolactona superiores a 50mg/dia, a chave fundamental para atingir o alvo terapêutico pode ser adicionar amilorido ou triantereno à espironolactona.

Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning?

Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, Kjeldsen S, Oparil S, Mancia G.
J Hypertens. 2020 Aug;38(8):1396-1406.

Blood pressure (BP) follows a circadian rhythm with a physiological decrease during the night. Studies have demonstrated that nocturnal BP as well as its dipping pattern during night-time have a significant prognostic importance for mortality and the occurrence of cardiovascular events. Therefore, hypertension management guidelines recommend to ascertain that patients treated for hypertension have well controlled BP values around the clock.

To improve hypertension control during the night and eventually further reduce cardiovascular events, it has been proposed by some to prescribe at least one antihypertensive medication at bedtime. In this review, we have examined the data which could support the benefits of prescribing BP-lowering drugs at bedtime.

Our conclusion is that there is no convincing evidence that the administration of BP-lowering drugs in the evening provides any significant advantage in terms of quality of BP control, prevention of target organ damage or reduction of cardiovascular events. Before changing practice for unproven benefits, it would be wise to wait for the results of the ongoing trials that are addressing this issue.

Comentário:

Este tem sido um dos temas de mais acesa discussão na área de hipertensão, começando por isso os autores por descrever a multiplicidade de fatores que podem alterar a normal variação circadiana da pressão arterial, nomeadamente a variação dos períodos de repouso, temperatura externa, mudanças posturais e ingestão alimentar. Abordam seguidamente a

importante relação do perfil tensional noturno com o desenvolvimento de lesões de órgão mediadas pela hipertensão arterial e eventos cardiovasculares.

São também discutidas as possíveis diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas pela alteração do horário de toma dos anti-hipertensores e a importante questão de utilização ou não de fármacos que permitam uma adequada cobertura das 24h em vários ensaios.

Em relação aos benefícios clínicos da administração noturna dos anti-hipertensores, são discutidos os resultados dos principais ensaios, com enfoque no estudo MAPEC e HYGIA, acerca dos quais os autores colocam várias questões metodológicas, nomeadamente acerca da randomização dos participantes e de apresentação incompleta de resultados ou sua disparidade em relação a trabalhos de outros grupos.

É concluído pelos autores que não existe ainda evidência sólida quanto a redução de eventos cardiovasculares que justifique a administração noturna de anti-hipertensores, recomendando que se aguarde pelo resultado de 3 RCT em curso, que poderão ajudar a lançar clarificação neste tema.

Hypertensive emergencies and urgencies: a single-centre experience in Northern Italy 2008-2015.

**Salvetti M, Paini A, Colonetti E, et al
J Hypertens. 2020 Jan;38(1):52-58.**

An increasing attention is given to emergency departments (EDs) admissions for an acute and severe rise in blood pressure (BP). Data on epidemiology and treatment of hypertensive emergencies and urgencies admitted to ED are still limited. The aim of our study was to evaluate the prevalence, clinical presentation and treatment of patients admitted for hypertensive emergencies or hypertensive urgencies.

Medical records of consecutive patients aged at least 18 years, admitted to the ED of the Spedali Civili in Brescia in 2008 and in 2015 and presenting with SBP at least 180 mmHg and/or DBP at least 120 mmHg were prospectively collected and analysed. The prevalence of patients admitted with acute BP rise was 2.0% (n=1551, age 70 ± 14 years) in 2008 and 1.75% (n=1214, age 69.7 ± 15 years) in 2015.

According to the clinical presentation and the presence of acute organ damage, patients were defined hypertensive emergencies (20.4 and 15.4%, respectively, in 2008 and 2015) or as hypertensive urgencies (79.6 and 84.5%, respectively, in 2008 and 2015). SBP and DBP values were higher in patients with emergencies than in those with urgencies (BP $193 \pm 15/102 \pm 15$ vs. $189 \pm 13/96 \pm 13$ mmHg in 2008 and $192 \pm 17/98 \pm 15$ vs. $189 \pm 12/94 \pm 15$ mmHg in 2015, P<0.001 for both).

Among hypertensive emergencies, the different forms of organ damage were 25% acute coronary syndromes and 1% aortic dissection in both periods, 34 and 38% acute heart failure, 40 and 37% stroke. Admission to the ED for hypertensive emergencies and hypertensive urgencies is still high. Diagnosis and treatment are still not appropriate and require the rapid application of recently published guidelines.

Comentário:

Este artigo descreve a experiência de admissões em serviço de urgência de emergências e urgências hipertensivas (EUH) num centro de referência italiano ao longo de 12 meses em 2008 e novamente em 2015 e os dados apresentados fornecem importantes reflexões.

Os doentes com EUH corresponderam a cerca de 2% do total de admissões e foram maioritariamente do sexo masculino e com ≥ 60 anos, tendo todos previamente hipertensão arterial e cerca de 1/3 eram diabéticos ou tinham eventos cardiovasculares prévios. Sabendo isto, devemos ponderar se uma melhor identificação dos doentes de maior risco de vir a desenvolver EUH irá

ajudar a direcionar mais eficazmente as estratégias preventivas. Os sintomas mais frequentes à admissão foram a dispneia, dor torácica e cefaleia. Entre as emergências hipertensivas, o mais frequente foi o AVC (38%), seguindo-se o edema agudo do pulmão (35%) e o síndrome coronário agudo (25%)

Destaca-se neste trabalho a análise detalhada das terapêuticas utilizadas nas EUH em 2008 e em 2015, o que permite apurar uma importante melhoria no paradigma de tratamento.

Enquanto que em 2008 foram utilizados frequentemente nas urgências hipertensivas fármacos endovenosos (como a furosemida e nitratos) e intramusculares (clonidina), em 2015 houve já um aumento claro da utilização de fármacos orais, sobretudo bloqueadores de canais de cálcio e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, refletindo as mais recentes orientações terapêuticas de urgências hipertensivas.

Nas emergências hipertensivas, os doentes com edema pulmonar ou síndrome coronários foram alvo mais frequente de tratamento com fármacos endovenosos (nitratos, beta-bloqueantes e diuréticos de ansa) do que os com AVC (refletindo as recomendações de evitar descidas abruptas na fase aguda do AVC). É ainda de salientar que o uso de nifedipina sublingual foi progressivamente abandonado, já não sendo utilizada em 2015.

Quase todos os doentes com emergências hipertensivas foram hospitalizados, mas apenas 40-45% dos doentes com urgências hipertensivas necessitaram hospitalização.

Confounding Factors in Renal Denervation Trials: Revisiting Old and Identifying New Challenges in Trial Design of Device Therapies for Hypertension

Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, et al
Hypertension, 2020 Nov;76(5):1410-1417.

Recent randomized sham-controlled trials have demonstrated significant blood pressure reductions following renal denervation (RDN) in patients with hypertension, both in the presence and absence of antihypertensive therapy. These new data encouraged us to revisit previously published insights into potential clinical trial confounding factors that informed the design and conduct of forthcoming trials. Initially identified confounders related to procedural technique, medication variability, and selected patient subgroups have been addressed in contemporary trial design. Regarding procedural method and technology, blood pressure reductions may be improved by ensuring circumferential lesion creation in the distal renal arteries and branch vessels. Safety of the RDN procedure has been demonstrated in multiple independent meta-analyses including thousands of treated patients with low reported rates of renal vessel complications and maintenance of renal function. However, a newer generation of RDN trials has also introduced insights related to medication adherence, patient selection, and the definition of treatment response.

Evolving evidence indicates that RDN therapy may be considered in higher risk populations of uncontrolled hypertension regardless of ethnicity and in patients expressing a strong preference for a nondrug therapy option. Despite advances in procedural technique and clinical trial conduct, inconsistent antihypertensive-drug adherence behavior remains perhaps the most critical clinical trial design issue for device-based hypertension therapies. As the balance in clinical equipoise increasingly favors RDN, justification of sham-controlled trial designs will be revisited, and novel study designs may be required to evaluate the safety and efficacy of novel devices and procedures intended to address the escalating prevalence of poorly controlled hypertension.

Comentário:

Com base numa análise crítica sobre os vários (e por vezes discrepantes) resultados dos ensaios utilizando desnervação renal, os autores salientam várias condicionantes que podem ter alterado/condicionado os resultados obtidos, nomeadamente:

1 - localização anatómica das zonas submetidas a desnervação (nomedamente, se foram realizados ou não mais distalmente e circunferencialmente)

2 - cuidados na selecção da população alvo mais indicada para desnervação renal:

- a) os doentes com hipertensão sistólica isolada foram previamente considerados como pouco responsivos a esta terapêutica e por isso menos incluídos nos trabalhos, o que a evidência mais recente demonstra não ser exacto.*
- b) os resultados que inicialmente mostravam diferenças nas respostas ao tratamento entre várias etnias devem ser encarados com prudência, pois quanto excluídos vieses e corrigidas diferenças nas terapêuticas farmacológicas, a evidência disponível aponta para que todas as etnias poderão beneficiar de tratamento com desnervação renal, embora sejam necessários estudos mais alargados*

3 – definição de resposta à desnervação renal: os autores alertam para a possível classificação como respondedores de doentes que não o foram e vice-versa, caso sejam utilizados como critério de resposta medições pontuais (consultório ou domicílio) de pressão arterial pré e pós-tratamento, em vez de valores médios de 24h.

4 – sabendo-se a elevada percentagem de não adesão terapêutica nos doentes com HTA resistente, o braço de controlo dos ensaios com sham procedure, poderá ter importantes variações nos resultados, pela simples mudança da adesão terapêutica (mais ou menos duradoura), por estes doentes serem integrados num ensaio, sentindo-se mais vigiados.

Antihypertensive drugs and the risk of cancer: a critical review of available evidence and perspective

Battistoni A, Tocci G, Coluccia R, et al
J Hypertens. 2020 Jun;38(6):1005-1015.

The issue of a potential danger of antihypertensive drugs related to cancer susceptibility is currently generating a major debate in the scientific community, concerns in the public and emphasized interest from the media. The present article is a thorough review of what is known on the various classes of antihypertensive drugs concerning the risk of developing different neoplasms and about the suggested pathophysiological mechanisms, whenever available. The main limitations of evidence derived from studies currently available in this setting are also discussed, highlighting the need for newly developed approaches to generate more accurate recommendations and informed advice for physicians.

Comentário:

Dado que os fármacos anti-hipertensos são uma das classes mais utilizadas a nível mundial, muita atenção foi dada pela comunidade científica e pelos media a uma possível relação entre estes fármacos e o aumento da incidência de neoplasias.

Os autores agrupam a evidência disponível para a relação entre cancro e as cinco principais classes de anti-hipertensos, bem como eventuais mecanismos fisiopatológicos associados. Salientam que muitos dos fatores de risco cardiovasculares, são também fatores de risco para neoplasias, pelo que é necessária muita prudência na exclusão de potenciais vieses ao interpretar os resultados. Adicionalmente, o tempo de follow-up dos ensaios (frequentemente < 5 anos), pode ser insuficiente para detetar diferenças.

Em relação aos diuréticos, tem sido estudado se existe ou não associação a neoplasias renais ou cutâneas (e se existe uma relação dose-dependente ou

se existe diferença de acordo com o diurético utilizado), sendo os resultados contraditórios, frequentemente por inadequada exclusão de potenciais fatores confundentes, nomeadamente toma de anti-inflamatórios e duração da exposição solar. Os IECA e ARAs podem teoricamente alterar positiva ou negativamente alguns mediadores da angiogéneses, mas os resultados dos ensaios fornecem informação também contraditória sobre a sua relação com neoplasias.

Alguns estudos in vitro e animais sugeriam um potencial anti-neoplásico dos bloqueadores de canais de cálcio, contudo surgiram dúvidas quanto a um potencial aumento de neoplasias renais ou da mama. Os autores alertam aqui para potencial viés, dada a maior prescrição desta classe a doentes que apresentem tosse, a qual poderia já ser uma manifestação de neoplasia pulmonar pré-existente. A evidência disponível é contraditória também nesta classe, não estando esclarecido se existe ou não relação.

Estudos iniciais levantaram preocupações sobre um possível maior risco de neoplasias associado aos beta-bloqueantes, contudo literatura mais recente sugere até um possível efeito protector.

Os autores concluem salientando a necessidade de estudos futuros com melhor exclusão de vieses e que no presente, não pode ser claramente associada nenhuma classe de anti-hipertensores a aumento de neoplasias.

RV 2020 Acidente Vascular Cerebral

Luísa Fonseca

Centro Hospitalar Universitário S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Paulo Castro Chaves

Centro Hospitalar Universitário S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução

Quando recordamos 2020 só nos lembramos de uma palavra: pandemia. Tendo sido um ano marcado e dominado pela evolução da pandemia COVID 19, que tomou o grosso da nossa atenção, estava previsto que para a doença vascular cerebral o ano que passou fosse um ano de comemoração. Passaram 25 anos desde a publicação do ensaio clínico que comprovou a eficácia do tratamento trombolítico na fase aguda do AVC isquémico (NINDS 1995) e 5 anos da demonstração do benefício da trombectomia na fase aguda do AVC isquémico (MrClean 2015). Apesar da situação pandémica, na área da doença vascular cerebral foram publicados diversos trabalhos, em particular, no AVC isquémico, quer na área do tratamento, quer da prevenção.

Selecionamos os que nos parecem mais relevantes, de modo a conseguir expor os vários temas investigados e tentando abordar as várias vertentes da doença vascular cerebral.

A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, for the Treat Stroke to Target Investigators
N Engl J Med 2020;382:9-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355

BACKGROUND: The use of intensive lipid-lowering therapy by means of statin medications is recommended after transient ischemic attack (TIA) and ischemic stroke of atherosclerotic origin. The target level for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol to reduce cardiovascular events after stroke has not been well studied.

METHODS: In this parallel-group trial conducted in France and South Korea, we randomly assigned patients with ischemic stroke in the previous 3 months or a TIA within the previous 15 days to a target LDL cholesterol level of less than 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) (lower-target group) or to a target range of 90 mg to 110 mg per deciliter (2.3 to 2.8 mmol per liter) (higher-target group). All the patients had evidence of cerebrovascular or coronary-artery atherosclerosis and received a statin, ezetimibe, or both. The composite primary end point of major cardiovascular events included ischemic stroke, myocardial infarction, new symptoms leading to urgent coronary or carotid revascularization, or death from cardiovascular causes.

RESULTS: A total of 2860 patients were enrolled and followed for a median of 3.5 years; 1430 were assigned to each LDL cholesterol target group. The mean LDL cholesterol level at baseline was 135 mg per deciliter (3.5 mmol per liter), and the mean achieved LDL cholesterol level was 65 mg per deciliter (1.7 mmol per liter) in the lower-target group and 96 mg per deciliter (2.5 mmol per liter) in the higher-target group. The trial was stopped for administrative reasons after 277 of an anticipated 385 end-point events had occurred. The composite primary end point occurred in 121 patients (8.5%) in the lower-target group and in 156 (10.9%) in the higher target group (adjusted hazard ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.61 to 0.98; $P = 0.04$). The incidence of intracranial hemorrhage and newly diagnosed diabetes did not differ significantly between the two groups.

CONCLUSIONS: After an ischemic stroke or TIA with evidence of atherosclerosis, patients who had a target LDL cholesterol level of less than 70 mg per deciliter had a lower risk of subsequent cardiovascular events than those who had a target range of 90 mg to 110 mg per deciliter. (Funded by the French Ministry of Health and others; Treat Stroke to Target ClinicalTrials.gov number, NCT01252875.

Comentário (L. Fonseca)

Estando bem documentada a associação da dislipidemia como um fator de risco importante para a doença cardíaca isquémica, a relação com a doença vascular cerebral nem sempre foi tão clara. As diversas etiologias do AVC isquémico, além da aterosclerose, não o permitem.

O primeiro estudo que mostrou algum benefício da utilização de estatinas no AVC foi em 2002 o HPS (Heart Protection Study). Nesse ensaio a simvastatina reduziu em cerca de 20% o risco de eventos vasculares major num subgrupo de doentes com doença vascular cerebral sem, no entanto, reduzir o risco de recorrência de AVC. Em 2006 foi publicada o estudo SPARCL (Stroke prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) que demonstrou uma diminuição de 16% na recorrência de AVC em doentes com AVC sem doença coronária conhecida, com 80mg de atorvastatina versus placebo. No grupo que apresentava estenose carotídea esta diminuição foi de 33%, no braço ativo versus placebo. Numa nova análise dos dados verificou-se que os doentes que atingiram um nível de colesterol LDL<70mg/dl apresentavam um risco relativo de AVC 28% inferior aos que apresentavam 100 mg /dl.

O presente ensaio clínico realizado em 77 centros em França e na Coreia do Sul, avaliou a hipótese de a diminuição do valor de colesterol LDL para alvo <70mg/dl é superior à diminuição para valores 90-110mg/dl, na redução de eventos cardiovasculares em doentes com AVC isquémico (nos últimos 3 meses) ou AIT (nos últimos 15 dias) com evidência de aterosclerose. O valor alvo de LDL era atingido através de ajuste de dose de estatina e associação de ezetimibe, se necessário. O endpoint primário definido como evento cardiovascular major incluía AVC isquémico, enfarte agudo do miocárdio,

sintomas de novo que obrigassem a revascularização carotídea ou coronária urgente, ou morte de causa cardiovascular. O estudo terminou antes do previsto por falta de fundos tendo sido incluídos 2860 dos 3760 doentes programados. Verificou-se que os doentes com valor alvo de colesterol LDL <70mg/dl apresentaram um risco mais baixo de eventos cardiovasculares (8,5%) que os doentes com valor alvo mais alto (10,9%) (adjusted hazard ratio, 0,78; 95% CI 0,61 to 0,98; P = 0,04), sem diferença significativa na incidência de hemorragia intracraniana ou no diagnóstico de diabetes.

Este ensaio mostra evidências para a questão do valor alvo de colesterol LDL nos doentes com AVC isquémico e doença aterosclerótica com demonstração de benefício em atingir valores de Colesterol LDL inferiores a 70mg/dL. Deixa, no entanto, em aberto a questão de ser ou não benéfico baixar o colesterol LDL de acordo com valor alvo nos doentes com AVC com outras etiologias (cardioembolismo ou doença de pequenos vasos, por exemplo).

Comparative Effectiveness of Carotid Endarterectomy vs Initial Medical Therapy in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis

Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ et al

JAMA Neurol. 2020;77(9):1110-1121. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1427

IMPORTANCE: Carotid endarterectomy (CEA) among asymptomatic patients involves a trade-off between a higher short-term perioperative risk in exchange for a lower long-term risk of stroke. The clinical benefit observed in randomized clinical trials (RCTs) may not extend to real-world practice.

OBJECTIVE To examine whether early intervention (CEA) was superior to initial medical therapy in real-world practice in preventing fatal and nonfatal strokes among patients with asymptomatic carotid stenosis.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This comparative effectiveness study was conducted from August 28, 2018, to March 2, 2020, using the Corporate

DataWarehouse, Suicide Data Repository, and other databases of the US Department of Veterans Affairs. Data analyzed were those of veterans of the US Armed Forces aged 65 years or older who received carotid imaging between January 1, 2005, and December 31, 2009. Patients without a carotid imaging report, those with carotid stenosis of less than 50% or hemodynamically insignificant stenosis, and those with a history of stroke or transient ischemic attack in the 6 months before index imaging were excluded. A cohort of patients who received initial medical therapy and a cohort of similar patients who received CEA were constructed and followed up for 5 years. The target trial method was used to compute weighted Kaplan-Meier curves and estimate the risk of fatal and nonfatal strokes in each cohort in the pragmatic sample across 5 years of follow-up. This analysis was repeated after restricting the sample to patients who met RCT inclusion criteria. Cumulative incidence functions for fatal and nonfatal strokes were estimated, accounting for nonstroke deaths as competing risks in both the pragmatic and RCT-like samples.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Fatal and nonfatal strokes.

RESULTS Of the total 5221 patients, 2712 (51.9%; mean [SD] age, 73.6 [6.0] years; 2678 men [98.8%]) received CEA and 2509 (48.1%; mean [SD] age, 73.6 [6.0] years; 2479 men [98.8%]) received initial medical therapy within 1 year after the index carotid imaging. The observed rate of stroke or death (perioperative complications) within 30 days in the CEA cohort was 2.5% (95%CI, 2.0%-3.1%). The 5-year risk of fatal and nonfatal strokes was lower among patients randomized to CEA compared with patients randomized to initial medical therapy (5.6% vs 7.8%; risk difference, -2.3%; 95%CI, -4.0% to -0.3%). In an analysis that incorporated the competing risk of death, the risk difference between the 2 cohorts was lower and not statistically significant (risk difference, -0.8%; 95%CI, -2.1% to 0.5%). Among patients who met RCT inclusion criteria, the 5-year risk of fatal and nonfatal strokes was 5.5% (95%CI, 4.5%-6.5%) among patients randomized to CEA and was 7.6% (95%CI, 5.7%-9.5%) among those randomized to initial medical therapy (risk difference, -2.1%; 95%CI, -4.4% to -0.2%). Accounting for competing risks resulted in a risk difference of -0.9% (95%CI, -2.9% to 0.7%) that was not statistically significant.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This study found that the absolute reduction in the risk of fatal and nonfatal strokes associated with early CEA was less than half the risk difference in trials from 20 years ago and was no longer statistically significant when the competing risk of nonstroke deaths was accounted for in the analysis. Given the nonnegligible perioperative 30-day risks and the improvements in stroke prevention, medical therapy may be an acceptable therapeutic strategy.

Comentário (L. Fonseca)

Este é um estudo observacional realizado com o objetivo de avaliar o benefício da revascularização carotídea em relação à terapêutica médica na estenose carotídea assintomática. Há mais de duas décadas, em dois estudos randomizados, a endarterectomia carotídea mostrou uma ligeira diminuição na incidência de AVC, a 5anos, em doentes com estenose carotídea assintomática. Contudo, dada a melhoria do controlo de fatores de risco vascular com a terapêutica médica atual (estatinas de alta potência, melhores opções de antiplaquetários, novos fármacos para diabetes), desde essa data, os autores questionam a manutenção desse benefício.

Foi feita uma análise dos dados da base de Nacional de Veteranos e da Medicare dos Estados Unidos da América. Foram selecionados cerca de 5200 doentes com estenose carotídea assintomática que realizaram revascularização carotídea ou iniciaram terapêutica médica entre 2005 e 2009. Foram excluídos doentes com AVC isquémico ou AIT nos 6 meses prévios. Dado o baixo número de doentes submetidos a stenting carotídeo estes foram excluídos, optando os autores por avaliar apenas os doentes que realizaram endarterectomia em comparação com os que realizaram terapêutica médica. Aos 5 anos o risco de AVC fatal ou não fatal foi de 5,6% para os que realizaram endarterectomia carotídea versus 7,8% nos que iniciaram terapêutica médica. A diferença de 2,3% diminui para 0,8% (sem significado estatístico) quando é também considerado a mortalidade não associada a AVC.

Estes resultados sugerem que avaliando o risco perioperatório associados à endarterectomia carotídea (2,5%) e o reduzido benefício associado à revascularização, o início de terapêutica médica pode ser uma estratégia a considerar nestes doentes.

Em termos de melhor terapêutica médica este estudo está já desatualizado, em pelo menos uma década. No entanto, levanta a questão da pertinência de realização de terapêutica de revascularização carotídea nos doentes com estenose carotídea assintomática. Lembro que as Guidelines internacionais recomendam que doentes com estenose carotídea assintomática superior a 70% sejam considerados para revascularização.

Estão a decorrer dois estudos randomizados CREST-2 e o ACST-2 cujos resultados ajudarão, provavelmente, a clarificar a questão da revascularização versus o tratamento médico nos doentes com estenose carotídea assintomática.

Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients with Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial

Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, for the EXTEND-IA TNK Part 2 investigators

JAMA. 2020;323(13):1257-1265. doi:10.1001/jama.2020.1511

IMPORTANCE Intravenous thrombolysis with tenecteplase improves reperfusion prior to endovascular thrombectomy for ischemic stroke compared with alteplase.

OBJECTIVE To determine whether 0.40mg/kg of tenecteplase safely improves reperfusion before endovascular thrombectomy vs 0.25mg/kg of tenecteplase in patients with large vessel occlusion ischemic stroke.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Randomized clinical trial at 27 hospitals in Australia and 1 in New Zealand using open-label treatment and blinded assessment of radiological and clinical outcomes. Patients were enrolled from December 2017 to July 2019 with follow-up until October 2019. Adult patients (N = 300) with ischemic stroke due to occlusion of the intracranial internal carotid, basilar, or middle cerebral artery were included less than 4.5 hours after symptom onset using standard intravenous thrombolysis eligibility criteria.

INTERVENTIONS Open-label tenecteplase at 0.40mg/kg (maximum, 40mg; n = 150) or 0.25mg/kg (maximum, 25mg; n = 150) given as a bolus before endovascular thrombectomy.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was reperfusion of greater than 50% of the involved ischemic territory prior to thrombectomy, assessed by consensus of 2 blinded neuroradiologists. Prespecified secondary outcomes were level of disability at day 90 (modified Rankin Scale [mRS] score; range, 0-6); mRS score of 0 to 1 (freedom from disability) or no change from baseline at 90 days; mRS score of 0 to 2 (functional independence) or no change from baseline at 90 days; substantial neurological improvement at 3 days; symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hours; and all-cause death.

RESULTS All 300 patients who were randomized (mean age, 72.7 years; 141 [47%] women) completed the trial. The number of participants with greater than 50% reperfusion of the previously occluded vascular territory was 29 of 150 (19.3%) in the 0.40mg/kg group vs 29 of 150 (19.3%) in the 0.25mg/kg group (unadjusted risk difference, 0.0%[95%CI, -8.9% to -8.9%]; adjusted risk ratio, 1.03 [95%CI, 0.66-1.61]; $P = .89$). Among the 6 secondary outcomes, there were no significant differences in any of the 4 functional outcomes between the 0.40mg/kg and 0.25mg/kg groups nor in all-cause deaths (26 [17%] vs 22 [15%]; unadjusted risk difference, 2.7%[95%CI, -5.6%to 11.0%]) or symptomatic intracranial hemorrhage (7 [4.7%] vs 2 [1.3%]; unadjusted risk difference, 3.3%[95%CI, -0.5%to 7.2%]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients with large vessel occlusion ischemic stroke a dose of 0.40mg/kg, compared with 0.25mg/kg, of tenecteplase did not significantly improve cerebral reperfusion prior to endovascular thrombectomy. The findings suggest that the 0.40-mg/kg dose of tenecteplase does not confer an advantage over the 0.25-mg/kg dose in patients with large vessel occlusion ischemic stroke in whom endovascular thrombectomy is planned.

Comentário (L. Fonseca)

A terapêutica trombolítica é um marco no tratamento do AVC isquémico. O Alteplase (rt-PA) continua a ser o único trombolítico aprovado para a realização de trombólise, até às 4h30min após início de sintomas, no AVC isquémico agudo. No entanto, o tecneplase (TNK), uma variante geneticamente modificada do rt-PA, tem vindo a ser avaliado em diversos estudos como potencial substituto do rt-PA. O TNK tem uma maior semivida, maior resistência ao inibidor do ativador do plasminogénio e maior especificidade para a fibrina, tendo o potencial de ser mais eficaz com menos complicações hemorrágicas. A administração é realizada em bólus único sem necessidade de perfusão, sendo mais prática.

Aprovado há mais de 20 para o tratamento no enfarte agudo do miocárdio com supra de ST, o TNK, demonstrou em alguns ensaios clínicos prévios eficácia e segurança semelhantes ao rt-PA no AVC isquémico.

Em 2018 foi publicado o EXTEND-IA TNK que demonstrou que a administração de TNK na dose de 0,25mg/kg (dose máxima 25mg), até 4h30min após início de sintomas, em doentes com oclusão de grande vaso, em comparação com administração de rt-PA, está associada a uma maior incidência de reperfusão do território vascular ocluído antes da trombectomia (22% vs 10%) e melhor outcome funcional aos 90 dias, sem diferenças significativas na incidência de hemorragia.

Durante o recrutamento para este estudo foram publicados os resultados do NOR-TEST em que foi utilizada a dose de 0,4mg/kg de TNK versus rt-PA, os

doentes apresentavam, na sua maioria, AVC ligeiro e o TNK não conseguiu demonstrar superioridade em relação ao rt-PA, apesar de perfil de segurança sobreponível.

O EXTEND-IA TNK part 2 vem então tentar clarificar qual a dose de TNK a utilizar no AVC isquémico. O estudo compara as duas doses de TNK, 0,4mg/kg versus 0,25mg/kg em doentes com oclusão de grande vaso, com indicação para trombectomia e realização de terapêutica até às 4h30min de início de sintomas. O outcome primário é a recanalização precoce e não se verificaram diferenças entre as duas doses, com uma taxa de recanalização de 20%, cerca de 45 minutos após trombólise, em ambos os grupos. Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos, quer nos outcomes funcionais aos 90 dias, quer no risco de hemorragia sintomáticas, quer na mortalidade global.

As limitações do estudo, nomeadamente a amostra (n=300) pequena sem potência suficiente para detetar diferença mínimas com significado clínico e a população selecionada de doentes com oclusão de grande vaso e indicação para trombectomia (uma pequena parte dos doentes com AVC isquémico) não permitem colocar neste momento como primeira opção o TNK no tratamento do AVC isquémico.

Estão em curso, no entanto, vários estudos que nos irão ajudar a definir esta questão: TASTE , TEMPO-2, NORTEST-2, ACT e o TWIST.

Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial

Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser M-G, for the TO-ACT investigators
JAMA Neurol. 2020;77(8):966-973. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1022

IMPORTANCE To date, only uncontrolled studies have evaluated the efficacy and safety of endovascular treatment (EVT) in patients with cerebral venous thrombosis (CVT), leading to the lack of recommendations on EVT for CVT.

OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of EVT in patients with a severe form of CVT.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS TO-ACT (Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis) was a multicenter, open-label, blinded end point, randomized clinical trial conducted in 8 hospitals in 3 countries (the Netherlands, China, and Portugal). Patients were recruited from September 2011 to October 2016, and follow-up began in March 2012 and was completed in December 2017. Adult patients with radiologically confirmed CVT who had at least 1 risk factor for a poor outcome (mental status disorder, coma state, intracerebral hemorrhage, or thrombosis of the deep venous system) were included. Data were analyzed according to the intention-to-treat principle from March 2018 to February 2019. The trial was halted after the first interim analysis for reasons of futility.

INTERVENTIONS Patients were randomized to receive either EVT with standard medical care (intervention group) or guideline-based standard medical care only (control group). The EVT consisted of mechanical thrombectomy, local intrasinus application of alteplase or urokinase, or a combination of both strategies. Patients in the intervention group underwent EVT as soon as possible but no later than 24 hours after randomization.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary end point was the proportion of patients with a good outcome at 12 months (recovered without a disability; modified Rankin Scale [mRS] score of 0-1). Secondary end points were the

proportion of patients with an mRS score of 0 to 1 at 6 months and an mRS score of 0 to 2 at 6 and 12 months, outcome on the mRS across the ordinal continuum at 12 months, recanalization rate, and surgical interventions in relation to CVT. Safety end points included symptomatic intracranial hemorrhage.

RESULTS Of the 67 patients enrolled and randomized, 33 (49%) were randomized to the intervention group and 34 (51%) were randomized to the control group. Patients in the intervention group vs those in the control group were slightly older (median [interquartile range (IQR)] age, 43 [33-50] years vs 38 [23-48] years) and comprised fewer women (23 women [70%] vs 27 women [79%]). The median (IQR) baseline National Institutes of Health Stroke Scale score was 12 (7-20) in the EVT group and 12 (5-20) in the standard care group. At the 12-month follow-up, 22 intervention patients (67%) had an mRS score of 0 to 1 compared with 23 control patients (68%) (relative risk ratio, 0.99; 95%CI, 0.71-1.38). Mortality was not statistically significantly higher in the EVT group (12%[n = 4] vs 3%[n = 1]; $P = .20$). The frequency of symptomatic intracerebral hemorrhage was not statistically significantly lower in the intervention group (3%[n = 1] vs 9%[n = 3]; $P = .61$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The TO-ACT trial showed that EVT with standard medical care did not appear to improve functional outcome of patients with CVT. Given the small sample size, the possibility exists that future studies will demonstrate better recovery rates after EVT for this patient population.

Comentário (L. Fonseca)

A trombose venosa cerebral (TVC) é uma causa rara de AVC representando 0,5 a 1% dos AVCs, mas tem um impacto significativo já que afeta doentes mais jovens e cerca de 20% dos pacientes internados com esta patologia morrem ou ficam com alguma incapacidade. Dada a baixa incidência o número de ensaios clínicos que avaliam tratamento, quer na fase aguda, quer após a fase aguda, são escassos e sempre com um número reduzido de participantes.

Neste estudo os autores propõem-se avaliar a eficácia e segurança da terapêutica endovascular no tratamento dos doentes com TVC sob terapêutica anticoagulante (tratamento standard) com pelo menos 1 critério de gravidade (alteração de estado de consciência, coma ($ECG < 9$), hemorragia intracerebral ou trombose do sistema venoso profundo), sendo o endpoint primário o outcome funcional aos 12 meses (mRS 0-1).

Este estudo ocorreu em 8 hospitais divididos por 3 países (Holanda, China e Portugal) e foram randomizados no total 67 doentes (no período de setembro 2011 a outubro 2016) para realizar terapêutica endovascular associada à terapêutica médica standard ou apenas terapêutica médica standard. O recrutamento foi suspenso após a primeira análise interina por futilidade, em Novembro 2016, ficando aquém do recrutamento necessário previsto (164 doentes).

Não foi identificada diferença no grau de incapacidade aos 12 meses entre os dois grupos com cerca de 2/3 dos doentes em ambos os braços com mRS 0-1 (67% no braço intervenção versus 68% no braço controle], sugerindo que a terapêutica endovascular não parece melhorar o outcome funcional nos doentes com TVC grave. Apesar da mortalidade ser mais elevada no grupo da trombectomia (12% versus 3%, $P=0.20$) com 4 dos 5 óbitos a ocorrer nos 10 dias após randomização devido a edema cerebral, as hemorragias intracranianas foram menores nesse grupo (3% versus 9%, $P=0.61$)

Devido ao pequeno tamanho da amostra, o resultado neutro do estudo não deve ser interpretado como definitivo. Serão necessários estudos futuros com outros critérios de seleção e diferentes técnicas e dispositivos de trombectomia adaptados ao sistema venoso para responder a esta importante questão clínica.

Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA

Johnston SC, Amarenco P, Denison H, for the THALES Investigators
N Engl J Med 2020;383:207-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870

BACKGROUND Trials have evaluated the use of clopidogrel and aspirin to prevent stroke after an ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). In a previous trial, ticagrelor was not better than aspirin in preventing vascular events or death after stroke or TIA. The effect of the combination of ticagrelor and aspirin on prevention of stroke has not been well studied.

METHODS We conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind trial involving patients who had had a mild-to-moderate acute noncardioembolic ischemic stroke, with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 5 or less (range, 0 to 42, with higher scores indicating more severe stroke), or TIA and who were not undergoing thrombolysis or thrombectomy. The patients were assigned within 24 hours after symptom onset, in a 1:1 ratio, to receive a 30-day regimen of either ticagrelor (180-mg loading dose followed by 90 mg twice daily) plus aspirin (300 to 325 mg on the first day followed by 75 to 100 mg daily) or matching placebo plus aspirin. The primary outcome was a composite of stroke or death within 30 days. Secondary outcomes were first subsequent ischemic stroke and the incidence of disability within 30 days. The primary safety outcome was severe bleeding.

RESULTS A total of 11,016 patients underwent randomization (5523 in the ticagrelor–aspirin group and 5493 in the aspirin group). A primary-outcome event occurred in 303 patients (5.5%) in the ticagrelor–aspirin group and in 362 patients (6.6%) in the aspirin group (hazard ratio, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.71 to 0.96; $P=0.02$). Ischemic stroke occurred in 276 patients (5.0%) in the ticagrelor–aspirin group and in 345 patients (6.3%) in the aspirin group (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.68 to 0.93; $P=0.004$). The incidence of disability did not differ significantly between the two groups. Severe bleeding occurred in 28 patients (0.5%) in the ticagrelor–aspirin group and in 7 patients (0.1%) in the aspirin group ($P=0.001$).

CONCLUSIONS Among patients with a mild-to-moderate acute noncardioembolic ischemic stroke (NIHSS score ≤5) or TIA who were not undergoing intravenous or endovascular thrombolysis, the risk of the composite of stroke or death within 30 days was lower with ticagrelor–aspirin than with aspirin alone, but the incidence of disability did not differ significantly between the two groups. Severe bleeding was more frequent with ticagrelor. (Funded by AstraZeneca; THALES ClinicalTrial.gov number, NCT03354429.)

Comentário (L. Fonseca)

Sem início de terapêutica dirigida o risco de recorrência de AVC na semana após AIT ou AVC minor pode ser até 10%. O início imediato de terapêutica com antiagregante e estatina, associado a controle de HTA, pode diminuir esse risco em 70-80%.

Ainda nenhum antiagregante conseguiu provar ser nitidamente superior à aspirina na fase aguda do AVC isquémico ou AIT.

No estudo SOCRATES que comparou a utilização de ticagrelor versus aspirina em doentes com AVC minor ou AIT de alto risco, a terapêutica com ticagrelor, apesar de evidenciar diminuição de recorrência precoce de AVC, sem aumento de risco de hemorragia intracraniana, se iniciada precocemente até 12h após evento vascular, não foi superior à terapêutica com aspirina na redução de risco de AVC, AIT ou EAM e na mortalidade aos 90 dias, em doentes com AVC minor ou AIT de alto risco.

Dois ensaios prévios (POINT e CHANCE) demonstraram que a dupla antiagregação com Aspirina e Clopidogrel versus a Aspirina em monoterapia após AVC minor ou AIT, durante 21 dias, reduz o risco de recorrência de AVC, sem significativo aumento de eventos hemorrágicos, nesta janela temporal.

Neste estudo os autores comparam a terapêutica com ticagrelor (dose carga 180mg, seguida 90mg 2xdia) em conjunto com Aspirina (dose carga 300-

325mg, seguido de 75-100mg/dia) versus monoterapia com Aspirina nos doentes com AVC agudo minor, não cardioembólico ou AIT. O outcome primário (AVC recorrente ou morte) foi mais frequente no grupo de monoterapia 6,6% versus 5,5% (HR 0,83; 95% CI 0,71 a 0,96; P=0,02). Em relação ao outcome de segurança, a dupla抗agregação associou-se a um risco mais elevado de hemorragias, 0,5% versus 0,1% (HR 3,99; 95% CI 1,74 a 9,14; P=0,001), apesar de não se repercutir na incapacidade ou morte.

A terapêutica combinada está associada a menor taxa de AVC, eventos fatais ou AVC isquémico, mas com um risco mais elevado de hemorragias graves nos 30 dias de seguimento. Apesar de voltar destacar o benefício da dupla antiagregação, por período de tempo reduzido após o AVC minor ou AIT, a vantagem da utilização de ticagrelor em vez de clopidogrel permanece incerta.

Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke

Yang P, Zhang Y, Zhang L, for the DIRECT-MT Investigators.
N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1981-1993.

Background: In acute ischemic stroke, there is uncertainty regarding the benefit and risk of administering intravenous alteplase before endovascular thrombectomy.

Methods: We conducted a trial at 41 academic tertiary care centers in China to evaluate endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in patients with acute ischemic stroke. Patients with acute ischemic stroke from large-vessel occlusion in the anterior circulation were randomly assigned in a 1:1 ratio to undergo endovascular thrombectomy alone (thrombectomy-alone group) or endovascular thrombectomy preceded by intravenous alteplase, at a dose of 0.9 mg per kilogram of body weight, administered within 4.5 hours after symptom onset (combination-therapy group). The primary analysis for noninferiority assessed the between-group difference in the distribution of the modified Rankin scale scores (range, 0 [no

symptoms] to 6 [death]) at 90 days on the basis of a lower boundary of the 95% confidence interval of the adjusted common odds ratio equal to or larger than 0.8. We assessed various secondary outcomes, including death and reperfusion of the ischemic area.

Results: Of 1586 patients screened, 656 were enrolled, with 327 patients assigned to the thrombectomy-alone group and 329 assigned to the combination-therapy group. Endovascular thrombectomy alone was noninferior to combined intravenous alteplase and endovascular thrombectomy with regard to the primary outcome (adjusted common odds ratio, 1.07; 95% confidence interval, 0.81 to 1.40; $P = 0.04$ for noninferiority) but was associated with lower percentages of patients with successful reperfusion before thrombectomy (2.4% vs. 7.0%) and overall successful reperfusion (79.4% vs. 84.5%). Mortality at 90 days was 17.7% in the thrombectomy-alone group and 18.8% in the combination-therapy group.

Conclusions: In Chinese patients with acute ischemic stroke from large-vessel occlusion, endovascular thrombectomy alone was noninferior with regard to functional outcome, within a 20% margin of confidence, to endovascular thrombectomy preceded by intravenous alteplase administered within 4.5 hours after symptom onset. (Funded by the Stroke Prevention Project of the National Health Commission of the People's Republic of China and the Wu Jieping Medical Foundation; DIRECT-MT ClinicalTrials.gov number, NCT03469206.).

Comentário (P. C. Chaves)

O ano de 2015 constituiu indubitavelmente um marco na história do tratamento do AVC isquémico agudo com a demonstração clara da eficácia da trombectomia mecânica no tratamento do AVC isquémico com oclusão de grande vaso nas primeiras 6h de sintomas. O desenho destes ensaios clínicos primou pela simplicidade na tentativa de responder a uma questão concreta, mas como é hábito da simplificação em Medicina novas questões mais complexas surgem logo a seguir. Uma delas prende-se com a necessidade ou não de administração de alteplase previamente à trombectomia.

Na verdade, tendo em conta que a fibrinólise endovenosa com alteplase constituía uma terapêutica aprovada com indicação classe I e grau de evidência A nas recomendações internacionais prévias, os diversos ensaios clínicos que conduziram à aprovação da trombectomia mecânica basearam-se na terapêutica combinada com fibrinólise + trombectomia. É certo que a fibrinólise pode ter um papel na resposta à própria trombectomia mecânica, permitindo a reperfusão do grande vaso previamente à angiografia (embora raramente) ou facilitando a reperfusão de eventuais embolizações distais durante o procedimento. Contudo, a fibrinólise acresce aos custos do tratamento e pode acompanhar-se de aumento de risco de complicações hemorrágicas, quer locais (hematoma no local de punção), quer cerebrais (risco de transformação hemorrágica) ou outras.

Este ensaio clínico, realizado exclusivamente na China, é o primeiro a ser publicado que tenta responder a esta questão. É importante sublinhar que a circunstância do ensaio clínico ser realizado exclusivamente na população chinesa limita a sua generalização, nomeadamente porque existem idiossincrasias que não são aplicáveis noutras locais (como por exemplo, os doentes terem de pagar antecipadamente pelo tratamento com alteplase, as vias verdes não serem estruturadas e as equipas não serem ativadas com notificação pré-hospitalar). Contudo, apesar destas limitações, os resultados mostram não inferioridade do tratamento com trombectomia apenas versus terapêutica combinada.

Outro dado importante a reter é que a terapêutica combinada esteve associada a maior taxa de recanalização (79 vs 84.5%), sem comprometer a segurança, já que não houve diferenças em termos de hemorragias intracranianas (sintomáticas ou assintomáticas) ou complicações peri-procedimento. Sendo isto verdade, é importante sublinhar que os dois grupos não diferiram significativamente no tempo stroke onset-randomization, nem no tempo hospital admission-groin puncture.

Adicionalmente, nos dois grupos o tempo entre os sintomas e a randomização foi de aproximadamente 170 minutos, o que é bastante significativo. Isto denota, logo à partida, que estes resultados não são aplicáveis em contexto de doentes admitidos em Hospitais periféricos e depois transferidos para Hospitais centrais com capacidade para trombectomia. E mesmo em Hospitais centrais, os fluxogramas de Via Verde e ativação das equipas de

trombectomia têm de estar muito bem oleados para que estes resultados possam ser aplicáveis. Por isso, esta é uma daquelas situações em que a especificidade do ensaio clínico pode ter muitas dificuldades em ser transposta para a circunstância bem mais complexa do mundo real.

Portanto, esta questão permanece em aberto e vai ser alvo de intenso escrutínio durante o ano de 2021 com a publicação expectável de vários ensaios clínicos que refletem melhor a realidade europeia, nomeadamente. Será de esperar que aspetos como a questão organizativa para minimização do tempo sintomas-punção, bem como a necessidade ou não de transferência inter-hospitalar, sejam críticos para os resultados obtidos nestes ensaios que se aguardam ansiosamente.

Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data.

Thomalla G, Boutitie F, Ma H, for the Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators.

Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):1574-1584.

Background: Patients who have had a stroke with unknown time of onset have been previously excluded from thrombolysis. We aimed to establish whether intravenous alteplase is safe and effective in such patients when salvageable tissue has been identified with imaging biomarkers.

Methods: We did a systematic review and meta-analysis of individual patient data for trials published before Sept 21, 2020. Randomised trials of intravenous alteplase versus standard of care or placebo in adults with stroke with unknown time of onset with perfusion-diffusion MRI, perfusion CT, or MRI with diffusion weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery (DWI-FLAIR) mismatch were eligible. The primary outcome was favourable functional outcome (score of 0-1 on the modified Rankin Scale [mRS]) at 90 days indicating no disability using an unconditional mixed-effect logistic-regression model fitted to estimate the treatment effect. Secondary

outcomes were mRS shift towards a better functional outcome and independent outcome (mRS 0-2) at 90 days. Safety outcomes included death, severe disability or death (mRS score 4-6), and symptomatic intracranial haemorrhage. This study is registered with PROSPERO, CRD42020166903.

Findings: Of 249 identified abstracts, four trials met our eligibility criteria for inclusion: WAKE-UP, EXTEND, THAWS, and ECASS-4. The four trials provided individual patient data for 843 individuals, of whom 429 (51%) were assigned to alteplase and 414 (49%) to placebo or standard care. A favourable outcome occurred in 199 (47%) of 420 patients with alteplase and in 160 (39%) of 409 patients among controls (adjusted odds ratio [OR] 1·49 [95% CI 1·10-2·03]; $p=0\cdot011$), with low heterogeneity across studies ($I^2=27\%$). Alteplase was associated with a significant shift towards better functional outcome (adjusted common OR 1·38 [95% CI 1·05-1·80]; $p=0\cdot019$), and a higher odd of independent outcome (adjusted OR 1·50 [1·06-2·12]; $p=0\cdot022$). In the alteplase group, 90 (21%) patients were severely disabled or died (mRS score 4-6), compared with 102 (25%) patients in the control group (adjusted OR 0·76 [0·52-1·11]; $p=0\cdot15$). 27 (6%) patients died in the alteplase group and 14 (3%) patients died among controls (adjusted OR 2·06 [1·03-4·09]; $p=0\cdot040$). The prevalence of symptomatic intracranial haemorrhage was higher in the alteplase group than among controls (11 [3%] vs two [<1%], adjusted OR 5·58 [1·22-25·50]; $p=0\cdot024$).

Interpretation: In patients who have had a stroke with unknown time of onset with a DWI-FLAIR or perfusion mismatch, intravenous alteplase resulted in better functional outcome at 90 days than placebo or standard care. A net benefit was observed for all functional outcomes despite an increased risk of symptomatic intracranial haemorrhage. Although there were more deaths with alteplase than placebo, there were fewer cases of severe disability or death.

Comentário (P. C. Chaves)

Em cerca de 25% dos AVC isquémicos a hora de instalação dos défices neurológicos, referente à pertinente questão “quando foi visto bem pela última vez”, não é conhecida constituindo, por isso, uma causa frequente para

exclusão dos tratamentos de reperfusão de fase aguda. Em 2018, com a publicação dos ensaios clínicos DAWN e DEFUSE-3, ganhamos evidência para a realização de trombectomia mecânica guiada pela penumbra em AVC isquémicos com oclusão de grande vaso e janela temporal tardia ou desconhecida.

A presente meta-análise tenta demonstrar a eficácia e segurança da trombólise endovenosa em AVC isquémicos sem oclusão de grande vaso e tempo de instalação desconhecido. Para que esta estratégia seja efetiva é crítica a utilização de biomarcadores, através de técnicas de imagem avançada (para além da TAC não contrastada e imagem vascular por angiotac realizadas por rotina), de forma a detetar a presença de viabilidade tecidual significativa.

Nesta meta-análise foram incorporados, após um processo prévio de seleção, quatro ensaios clínicos com um total de 843 indivíduos, sem heterogeneidade significativa entre eles, embora com critérios de seleção ligeiramente diferentes.

Foram utilizadas duas estratégias de imagem para a seleção dos doentes: a) imagem de penumbra (por RMN de perfusão-difusão ou TAC de perfusão) ou b) imagem de relógio tecidual (por DWI-FLAIR mismatch em RMN, ou seja, discrepância entre lesão isquémica visível na difusão (DWI) e ausência de hiperintensidade parenquimatosa no FLAIR). Ambas as estratégias se revelaram igualmente eficazes na seleção de doentes neste contexto.

Os resultados da meta-análise mostram benefícios claros no endpoint primário com uma maior probabilidade de atingir um outcome funcional favorável (mRankin 0-1) aos 90 dias (adjusted odds ratio [OR] 1,49 [95% CI 1,10-2,03]; p=0,011). O tratamento trombolítico também esteve associado a maior shift para melhor outcome funcional e maior probabilidade de independência. Contudo, esteve também associado a maior risco de hemorragia intracraniana (3% vs <1%), embora com valores dentro daquilo que seria expectável para a utilização deste tratamento. Embora a mortalidade seja maior no grupo tratado com trombolítico (adjusted OR 2,06 [1,03-4,09]; p=0,040), verifica-se que o número de pacientes com mRankin 5 no grupo controlo é significativamente maior, fazendo com que no final a percentagem de doentes no intervalo de mRankin 5-6 não seja

significativamente diferente entre os dois grupos. A análise efetuada não encontrou heterogeneidade significativa em qualquer dos subgrupos e confirmou, portanto, um efeito consistente numa grande diversidade de contextos.

Em relação à utilização prática desta abordagem, as recomendações europeias da ESO emitidas em 2021 refletem estes resultados defendendo a sua aplicabilidade. Contudo, é importante sublinhar que estas técnicas de imagem não estão atualmente acessíveis na maioria dos centros a nível nacional. Embora isto seja verdade no momento atual, face à evidência reunida por este e por outros estudos semelhantes, a estruturação dos protocolos de Via Verde terá de necessariamente vir a refletir estes dados fazendo com que as técnicas de imagem avançada sejam introduzidas gradualmente. Isto de forma a garantir cuidados de fase aguda de acordo com as melhores evidências e o estado da arte.

Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients with Acute Ischemic Stroke.

Man S, Xian Y, Holmes DN, et al
JAMA. 2020 Jun 2;323(21):2170-2184.

Importance: Earlier administration of intravenous tissue plasminogen activator (tPA) in acute ischemic stroke is associated with reduced mortality by the time of hospital discharge and better functional outcomes at 3 months. However, it remains unclear whether shorter door-to-needle times translate into better long-term outcomes.

Objective: To examine whether shorter door-to-needle times with intravenous tPA for acute ischemic stroke are associated with improved long-term outcomes.

Design, setting, and participants: This retrospective cohort study included Medicare beneficiaries aged 65 years or older who were treated for acute ischemic stroke with intravenous tPA within 4.5 hours from the time they were last known to be well at Get With The Guidelines-Stroke participating

hospitals between January 1, 2006, and December 31, 2016, with 1-year follow-up through December 31, 2017. Exposures: Door-to-needle times for intravenous tPA.

Main outcomes and measures: The primary outcomes were 1-year all-cause mortality, all-cause readmission, and the composite of all-cause mortality or readmission.

Results: Among the 61 426 patients treated with tPA within 4.5 hours, the median age was 80 years and 43.5% were male. The median door-to-needle time was 65 minutes (interquartile range, 49-88 minutes). The 48 666 patients (79.2%) who were treated with tPA and had door-to-needle times of longer than 45 minutes, compared with those treated within 45 minutes, had significantly higher all-cause mortality (35.0% vs 30.8%, respectively; adjusted HR, 1.13 [95% CI, 1.09-1.18]), higher all-cause readmission (40.8% vs 38.4%; adjusted HR, 1.08 [95% CI, 1.05-1.12]), and higher all-cause mortality or readmission (56.0% vs 52.1%; adjusted HR, 1.09 [95% CI, 1.06-1.12]). The 34 367 patients (55.9%) who were treated with tPA and had door-to-needle times of longer than 60 minutes, compared with those treated within 60 minutes, had significantly higher all-cause mortality (35.8% vs 32.1%, respectively; adjusted hazard ratio [HR], 1.11 [95% CI, 1.07-1.14]), higher all-cause readmission (41.3% vs 39.1%; adjusted HR, 1.07 [95% CI, 1.04-1.10]), and higher all-cause mortality or readmission (56.8% vs 53.1%; adjusted HR, 1.08 [95% CI, 1.05-1.10]). Every 15-minute increase in door-to-needle times was significantly associated with higher all-cause mortality (adjusted HR, 1.04 [95% CI, 1.02-1.05]) within 90 minutes after hospital arrival, but not after 90 minutes (adjusted HR, 1.01 [95% CI, 0.99-1.03]), higher all-cause readmission (adjusted HR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03), and higher all-cause mortality or readmission (adjusted HR, 1.02 [95% CI, 1.01-1.03]).

Conclusions and relevance: Among patients aged 65 years or older with acute ischemic stroke who were treated with tissue plasminogen activator, shorter door-to-needle times were associated with lower all-cause mortality and lower all-cause readmission at 1 year. These findings support efforts to shorten time to thrombolytic therapy.

Comentário (P. C. Chaves)

Um dos principais fundamentos da abordagem terapêutica do AVC isquémico agudo, independentemente da técnica utilizada para tal, é a noção clara de que tempo é cérebro.

Em 2006, num artigo publicado na Stroke, Saver chegou mesmo ao extremo de o quantificar: por cada minuto são perdidos 1,9 milhões de neurónios, 14 biliões de sinapses e 12 Km de fibras mielinizadas. Tendo em conta estes factos, é sabido que quanto mais cedo depois do início dos sintomas a terapêutica fibrinolítica for administrada, melhor será a resposta e, portanto, melhor será o prognóstico funcional. Neste sentido, o tempo porta-agulha assume uma particular relevância na medida em que depende criticamente da capacidade organizativa dos Centros e das Equipas de AVC. Medidas simples como critérios de ativação de Via Verde de AVC, notificação pré-hospitalar, referenciação para área de observação imediata do Serviço de Urgência ou administração de trombolítico na TAC, por exemplo, contribuem para reduzir este tempo. O tempo porta-agulha é, por isso, um importante critério de qualidade para avaliação dos cuidados prestados por Centros de AVC e, tal como referido na introdução do artigo, é desejável que seja inferior a 45min para pelo menos 50% dos pacientes.

O estudo publicado agora na revista JAMA, embora retrospectivo, é particularmente importante porque demonstra numa população alargada de 61426 pacientes com mais de 65 anos os benefícios da redução dos tempos porta-agulha. Embora alguns doentes tivessem tempos sintoma-porta mais longos, o que foi especificamente analisado foi o tempo porta-agulha. Nos primeiros 90 minutos, cada aumento de 15 minutos no tempo porta-agulha estava associado significativamente a piores outcomes ao 1 ano. Curiosamente, uma redução do tempo porta-agulha para menos de 30 minutos não estava associado a ainda melhores outcomes (possivelmente por falta de capacidade estatística, mas esta observação requer análise adicional).

Desta forma, tempos porta-agulha acelerados, especificamente entre os 45 e os 60 minutos, estavam significativamente associados a melhores outcomes, incluindo mortalidade de todas as causas ao 1 ano, readmissão de qualquer causa ao 1 ano, conjunção de mortalidade e readmissão de qualquer causa

ao 1 ano e readmissão por causa cardiovascular ao 1 ano. De acordo com os autores, é possível que a melhor função neurológica à alta e aos 3 meses associada a tempos porta-agulha mais curtos tenha permitido mais atividade física e hábitos mais saudáveis conduzindo a menos eventos cardiovasculares e readmissões.

De qualquer forma, os resultados deste estudo com uma quantidade muito significativa de pacientes mostram o benefício da redução deste tempo e, portanto, a necessidade constante de esforço por parte de todos os envolvidos na cadeia de sobrevivência do AVC, nomeadamente depois da porta do Hospital, para a implementação de medidas que visem encurtar os tempos até à administração das terapêuticas de reperfusão.

Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.

Meretoja A, Yassi N, Wu TY, et al
Lancet Neurol. 2020 Dec;19(12):980-987.

Background: Despite intracerebral haemorrhage causing 5% of deaths worldwide, few evidence-based therapeutic strategies other than stroke unit care exist. Tranexamic acid decreases haemorrhage in conditions such as acute trauma and menorrhoea. We aimed to assess whether tranexamic acid reduces intracerebral haemorrhage growth in patients with acute intracerebral haemorrhage.

Methods: We did a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled, investigator-led, phase 2 trial at 13 stroke centres in Australia, Finland, and Taiwan. Patients were eligible if they were aged 18 years or older, had an acute intracerebral haemorrhage fulfilling clinical criteria (eg, Glasgow Coma Scale score of >7, intracerebral haemorrhage volume <70 mL, no identified or suspected secondary cause of intracerebral haemorrhage, no thrombotic events within the previous 12 months, no planned surgery in the next 24 h, and no use of anticoagulation), had contrast extravasation on CT angiography (the so-called spot sign), and were treatable within 4·5 h of

symptom onset and within 1 h of CT angiography. Patients were randomly assigned (1:1) to receive either 1 g of intravenous tranexamic acid over 10 min followed by 1 g over 8 h or matching placebo, started within 4·5 h of symptom onset. Randomisation was done using a centralised web-based procedure with randomly permuted blocks of varying size. All patients, investigators, and staff involved in patient management were masked to treatment. The primary outcome was intracerebral haemorrhage growth ($>33\%$ relative or >6 mL absolute) at 24 h. The primary and safety analyses were done in the intention-to-treat population. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01702636).

Findings: Between March 1, 2013, and Aug 13, 2019, we enrolled and randomly assigned 100 participants to the tranexamic acid group ($n=50$) or the placebo group ($n=50$). Median age was 71 years (IQR 57–79) and median intracerebral haemorrhage volume was 14·6 mL (7·9–32·7) at baseline. The primary outcome was not different between the two groups: 26 (52%) patients in the placebo group and 22 (44%) in the tranexamic acid group had intracerebral haemorrhage growth (odds ratio [OR] 0·72 [95% CI 0·32–1·59], $p=0·41$). There was no evidence of a difference in the proportions of patients who died or had thromboembolic complications between the groups: eight (16%) in the placebo group vs 13 (26%) in the tranexamic acid group died and two (4%) vs one (2%) had thromboembolic complications. None of the deaths was considered related to study medication.

Interpretation: Our study does not provide evidence that tranexamic acid prevents intracerebral haemorrhage growth, although the treatment was safe with no increase in thromboembolic complications. Larger trials of tranexamic acid, with simpler recruitment methods and an earlier treatment window, are justified.

Comentário (P. C. Chaves)

A terapêutica de fase aguda do tratamento da hemorragia intracerebral tem sido, ao longo dos anos, uma espécie de parente pobre da abordagem do AVC agudo. Para além dos cuidados gerais de estabilização do doente prestados pelas Unidade de AVC e do controlo tensional agressivo, as restantes

estratégias de intervenção em fase aguda têm-se revelado infrutíferas ou ficado aquém do esperado. Por isso, é com alguma expectativa que se aguardam os resultados de novas terapêuticas. O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico que diminui a conversão do plasminogénio em plasmina e, dessa forma, previne a degradação da rede de fibrina, preservando-a. Tem uma atividade antifibrinolítica cerca de 8 vezes maior do que o ácido aminocapróico e tem sido utilizado em diversos contextos de perdas hemáticas.

No contexto da doença vascular cerebral, nomeadamente em hemorragias subaracnoides ou em hemorragias parenquimatosas, existem estudos prévios mais antigos que no seu desenho experimental utilizaram doses mais elevadas ou iniciaram a terapêutica mais tarde e, por isso, estiveram associados a risco tromboembólico ou a ausência de efeito, respetivamente. Já em contexto de trauma, o início de tratamento com ácido tranexâmico nas primeiras 3h e com uma dose standard (1g em 100mL SF em 10min seguido por 1g em 500mL de SF em 8h) revestiu-se de benefício no outcome, sem aumento de incidência de fenómenos trombóticos. O efeito nestas situações é maior na primeira hora e perde-se depois das 3h. Por isso, tal como acontece noutras situações de tratamento do AVC agudo, os critérios de seleção são críticos para o sucesso da intervenção.

No presente trabalho, um estudo de fase II, pretendeu-se avaliar a utilização deste fármaco, usando doses standard, em doentes com hemorragias cerebrais parenquimatosas não traumáticas com Glasgow \geq 8 e volume <70mL em fase inicial (nas primeiras 4h30) e com sinais de sangramento ativo (com spot signal na angiotAC, sendo que muitos Centros não usam esta técnica na fase aguda e o sinal nem sempre é fácil de identificar). Os critérios de seleção restritivos levaram a que o período de recrutamento fosse longo e o número de doentes selecionados não fosse particularmente elevado (50 no grupo controlo e 50 no grupo intervenção). Os resultados finais podem parecer mais uma vez desapontadores, já que não foram observadas diferenças significativas no endpoint primário (crescimento do hematoma nas primeiras 24h), nem nos endpoints secundários como incapacidade aos 3 meses. Contudo, revelou-se um tratamento seguro, sem diferenças nos eventos tromboembólicos major ou mortalidade.

Na análise por subgrupos verifica-se a presença de resultados no limiar do significado estatístico nos grupos tratados com <3h e com hemorragias mais pequenas. Portanto, o número relativamente pequeno de doentes incluídos neste trabalho constitui uma limitação importante, sendo necessário explorar melhor esta hipótese de tratamento com ensaios mais amplos e com janelas temporais mais curtas.

Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.

Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al

JAMA Neurol. 2020 Jul 2;77(11):1-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730

Importance: It is uncertain whether coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with a higher risk of ischemic stroke than would be expected from a viral respiratory infection.

Objective: To compare the rate of ischemic stroke between patients with COVID-19 and patients with influenza, a respiratory viral illness previously associated with stroke.

Design, setting, and participants: This retrospective cohort study was conducted at 2 academic hospitals in New York City, New York, and included adult patients with emergency department visits or hospitalizations with COVID-19 from March 4, 2020, through May 2, 2020. The comparison cohort included adults with emergency department visits or hospitalizations with influenza A/B from January 1, 2016, through May 31, 2018 (spanning moderate and severe influenza seasons).

Exposures: COVID-19 infection confirmed by evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in the nasopharynx by polymerase chain reaction and laboratory-confirmed influenza A/B.

Main outcomes and measures: A panel of neurologists adjudicated the primary outcome of acute ischemic stroke and its clinical characteristics, mechanisms, and outcomes. We used logistic regression to compare the

proportion of patients with COVID-19 with ischemic stroke vs the proportion among patients with influenza.

Results: Among 1916 patients with emergency department visits or hospitalizations with COVID-19, 31 (1.6%; 95% CI, 1.1%-2.3%) had an acute ischemic stroke. The median age of patients with stroke was 69 years (interquartile range, 66-78 years); 18 (58%) were men. Stroke was the reason for hospital presentation in 8 cases (26%). In comparison, 3 of 1486 patients with influenza (0.2%; 95% CI, 0.0%-0.6%) had an acute ischemic stroke. After adjustment for age, sex, and race, the likelihood of stroke was higher with COVID-19 infection than with influenza infection (odds ratio, 7.6; 95% CI, 2.3-25.2). The association persisted across sensitivity analyses adjusting for vascular risk factors, viral symptomatology, and intensive care unit admission.

Conclusions and relevance: In this retrospective cohort study from 2 New York City academic hospitals, approximately 1.6% of adults with COVID-19 who visited the emergency department or were hospitalized experienced ischemic stroke, a higher rate of stroke compared with a cohort of patients with influenza. Additional studies are needed to confirm these findings and to investigate possible thrombotic mechanisms associated with COVID-19.

Comentário (P. C. Chaves)

A pandemia COVID-19 é um daqueles cisnes negros que pelo seu caráter inesperado e arrebatador vai certamente marcar o ano de 2020 e seguintes. Pensando especificamente na doença vascular cerebral, o impacto que teve sobre os cuidados prestados aos doentes com AVC foi muito significativo nas diversas fases da cadeia de sobrevivência abrangendo o pré-hospitalar, a fase hospitalar e a fase pós-hospitalar. O seu impacto fortíssimo irá certamente fazer-se sentir nos próximos tempos.

Por isso, é particularmente interessante fazer uma comparação entre a infecção por SARS-CoV2 e outra infecção viral das vias respiratórias comum como a infecção por vírus influenza quanto ao risco de AVC. Esta última infecção tem sido associada em múltiplos estudos a ocorrência de AVC e pode ser uma

das explicações para, por exemplo, o seu aumento de incidência nos meses de Inverno.

Num estudo retrospectivo, levado a efeito em dois Hospitais da cidade de Nova Iorque, os autores analisaram a ocorrência de AVC em 1916 pacientes admitidos entre Março e Maio de 2020 com COVID-19 e compararam-na com a ocorrência de AVC em 1486 pacientes admitidos entre Janeiro de 2016 e Maio de 2018 com infecção por influenza A/B. E as diferenças não podiam ser mais evidentes. A taxa de AVC agudo foi significativamente mais elevada nos doentes admitidos por COVID-19 do que com gripe, com um odds ratio não ajustado de 8,1 (95% CI, 2,5-26,6). Os resultados mantiveram-se significativos após ajuste para idade, fatores de risco cardiovascular ou admissão em Cuidados Intensivos, permanecendo numa magnitude de efeito entre 4,0 e 9,3. Na coorte de doentes com COVID-19, o AVC era mais frequente nos idosos, nos pacientes com mais fatores de risco, níveis mais elevados de marcadores inflamatórios e doença mais grave.

Portanto, apesar da sua natureza retrospectiva, este trabalho sugere que a infecção por SARS-CoV2 se acompanha de um risco de AVC maior do que a infecção por vírus influenza. Existem certamente vários fatores que poderão explicar esta observação, a que os efeitos inflamatórios, protrombóticos e de lesão endotelial da COVID-19 não serão certamente alheios, e será seguramente relevante compreender os seus mecanismos subjacentes.

Adicionalmente, dada a maior frequência de AVC nos doentes com COVID-19 é importante que os clínicos estejam atentos para esta realidade, de forma a permitir o seu diagnóstico e tratamento precoces.

Cardiopatia Isquémica 2020

João Porto

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Rui Valente

Hospital Beatriz Ângelo

Introdução

A doença arterial coronária, na sua componente aguda ou crónica, continua a ser uma área em que tanto a prevenção primária ou secundária, como os cuidados de fase aguda são alvo de grande investigação clínica. O ano 2020 foi marcante nesta área, com uma actividade científica intensa, e com implicações directas na prática clínica.

Existem novidades em quase todas as vertentes da doença cardíaca isquémica, desde a prevenção, às síndromes coronárias sem supradesnívelamento de ST, às formas atípicas de enfarte, como os MINOCA, passando pelas especificidades de certos grupos como os doentes renais crónicos ou os doentes idosos, ou a diferença da abordagem da doença cardiovascular de acordo com o género. Este ano saiu reforçada a importância da terapêutica médica optimizada, cumprindo as guidelines mais actualizadas e com uma boa adesão à terapêutica.

Vimos inovação, com identificação de novos marcadores (como o GLP-1) e reinvenção, com a consolidação da eficácia da colchicina na fase aguda dos enfartes agudos do miocárdio. A discussão na área da antiagregação plaquetária mantém-se acesa, sobretudo pelas alternativas existentes, com estudos interessantes acerca da melhor abordagem tendo em consideração o risco hemorrágico.

Não se pode falar em 2020 sem falar de COVID-19, tendo o impacto da pandemia na doença coronária sido enorme, não só pelo risco tromboembólico inerente à infecção por SARS-CoV2 mas também pela restruturação dos serviços de saúde e necessidade de alocação de recursos a estes doentes.

The year in cardiovascular medicine 2020: acute coronary syndromes and intensive cardiac care

Ibanez B, Roque D, Price S.

Eur Heart J. 2021 Mar 1;42(9):884-895.

Epidemiology of acute coronary syndromes ACS incidence and mortality has declined in elderly population but not in younger age-groups. ² Women have lower 30-day mortality despite undergoing fewer coronary revascularizations. ⁸	Management of NSTE-ACS Application of the 4UDMI leads to reclassification of 30% of patients, improving risk stratification. ¹¹ Invasive management in very elderly patients improve long-term survival and re-admissions. ¹⁵ Concomitant diagnosis of active cancer is associated with conservative management and worse outcomes. ¹⁶	Management of STEMI Primary PCI beyond the recommended time is associated with poorer outcomes than immediate fibrinolysis. ²¹ Regular monitoring and feedback from STEMI care networks is associated with improved quality indicators and possibly improved survival. ²³ Complete revascularization is associated with less cardiac mortality. ^{28,29} Angiography-measured stenosis severity and lower FFR values in non-IRA are associated with a higher rate of adverse outcomes. ^{31,33} Preventive non-IRA PCI in STEMI reduces hard outcomes when guided by angiography. ^{32,33} Metoprolol is the only beta-blocker that reduces infarct size in STEMI. ⁴³ Metoprolol acts by reducing ischemia ⁴⁴ and reperfusion injuries. ⁴³	Pharmacological agents for acute coronary syndromes Proposed alternatives to currently accepted DAPT. - Potent P2Y12 inhibitor monotherapy after 3 months of DAPT. ^{52,59} - Prasugrel dose reduction to 5mg daily after one month DAPT. ⁵² Pre-loading with P2Y12 inhibitors is not associated with clinical benefits. ⁵⁹ The use of CYP2C19 genotyping to tailor antiplatelet therapy yielded mixed results. ^{72,74} In elderly patients, clopidogrel results in a superior net benefit than potent P2Y12 inhibitors. ⁷⁵ Potent P2Y12 inhibitors outperform clopidogrel in patients with chronic kidney disease. ⁷⁷ Colchicine reduces residual risk in acute and chronic infections. ⁵⁰⁻⁶²
Critical care for high-risk acute coronary syndromes Mechanical circulatory support is increasingly used in patients with cardiogenic shock and cardiac arrest. ^{88,90,91}			Atypical forms of myocardial infarction: from coronary dissection to spasm MINOCA in the elderly has a relatively high incidence of long-term events, but prognosis is better than for type I MI. ⁹² Intracoronary acetylcholine testing is a safe provocative test for the diagnosis of coronary spasm in MINOCA patients. ⁹³ SCAD is associated with a high incidence of 30-day readmissions. ⁹⁴ Most SCAD patients have no or small infarctions on long-term CMR. ⁹⁵
			Acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic A reduction in the incidence of ACS was observed during the first wave of the COVID-19 pandemic. ^{98,103} SARS-CoV2 infection is associated with a high thrombogenic status, resulting in a higher incidence of multivessel thrombosis, and a high incidence of stent thrombosis. ¹⁰⁶ Mortality is higher in ACS patients with concurrent SARS-CoV-2. ¹⁰⁷ Myocardial injury is frequent in COVID-19 hospitalized patients. ¹¹¹
			Post-acute coronary syndrome myocardial healing No clinical benefits were detected after intracoronary infusion of autologous bone marrow-derived mononuclear or of allogeneic cardiac progenitor cells after infarction. ^{112,113}

Comentário (R. Valente):

A Sociedade Europeia de Cardiologia produziu, como habitualmente, um conjunto de revisões dos estudos mais importantes nas diferentes áreas no

ano de 2020. Esta revisão é dirigida à doença arterial coronária e aos cuidados intensivos cardíacos.

A revisão divide-se essencialmente em oito secções: *Epidemiologia, abordagem do Enfarte Agudo do Miocárdio sem supra-ST, abordagem do Enfarte Agudo do Miocárdio com supra-ST, cuidados intensivos nas síndromes coronárias agudas, terapêutica farmacológica nas SCA, formas atípicas de enfarte, SCA e COVID-19 e cicatrização após SCA.*

Na área da epidemiologia continua a ser chamada a atenção para a diferença entre géneros no tratamento das SCA, com as mulheres a serem tratadas de forma mais conservadora na fase aguda e na prevenção secundária. Paradoxalmente, as mulheres apresentam melhor prognóstico a 30 dias após evento agudo.

Relativamente à abordagem aos SCA (STEMI e NSTEMI) a mensagem a reter é a da importância da intervenção coronária percutânea dentro dos timings previstos. Os doentes submetidos a intervenção no tempo adequado da lesão culpada e, no mesmo internamento, a intervenção de outras lesões significativas após angiografia directa (melhor do que a Fractional Flow Reserve (FFR)), são os que apresentam menos complicações a longo prazo. Mesmo na população > 80 anos, os doentes submetidos a intervenção coronária apresentam menos complicações a longo prazo quando comparados com os doentes tratados de forma conservadora.

Na área dos cuidados intensivos, ganham terreno os mecanismos de suporte circulatório mecânico como o dispositivo de assistência ventricular (Impella) e o ECMO, com melhor prognóstico quando usados em conjunto.

Na terapêutica farmacológica discute-se a eterna questão do risco trombótico Vs. risco hemorrágico em doentes sob antiagregação após SCA. O Prasugrel parece ganhar destaque pela sua eficácia e perfil de segurança na dose de 5 mg, estando proposta a sua utilização em monoterapia após 3 meses de dupla antiagregação. No entanto, o clopidogrel continua a ser o antiagregante com melhor perfil nos doentes mais idosos.

É feita ainda uma chamada de atenção aos estudos com a Colchicina, que ganha importância na fase aguda do evento isquémico e à administração de Metoprolol EV durante a intervenção coronária, que parece reduzir a área de enfarte.

É impossível falar de 2020 sem falar de COVID-19 e o seu impacto nos doentes coronários foi enorme. O número de eventos no primeiro pico da pandemia foi francamente inferior ao do ano anterior e muitos doentes foram diagnosticados em fases mais avançadas, com agravamento do prognóstico. A infecção por SARS-CoV2 apresenta ainda, por si, um aumento do risco tromboembólico, estando documentado que os doentes com COVID-19 apresentam lesões trombóticas coronárias mais extensas e uma maior prevalência de trombose de stents. A lesão miocárdica observada nos doentes com COVID-19 parece estar mais associada à tempestade de citocinas e ao desequilíbrio nas necessidades de O₂ do que a processos de miocardite, apesar destes últimos também estarem descritos.

Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease

**Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, for the ISCHEMIA Research Group
N Engl J Med 2020;382(15):1395-407.**

BACKGROUND: Among patients with stable coronary disease and moderate or severe ischemia, whether clinical outcomes are better in those who receive an invasive intervention plus medical therapy than in those who receive medical therapy alone is uncertain.

METHODS: We randomly assigned 5179 patients with moderate or severe ischemia to an initial invasive strategy (angiography and revascularization when feasible) and medical therapy or to an initial conservative strategy of medical therapy alone and angiography if medical therapy failed. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or hospitalization for unstable angina, heart failure, or resuscitated

cardiac arrest. A key secondary outcome was death from cardiovascular causes or myocardial infarction.

RESULTS: Over a median of 3.2 years, 318 primary outcome events occurred in the invasive-strategy group and 352 occurred in the conservative-strategy group. At 6 months, the cumulative event rate was 5.3% in the invasive-strategy group and 3.4% in the conservative-strategy group (difference, 1.9 percentage points; 95% confidence interval [CI], 0.8 to 3.0); at 5 years, the cumulative event rate was 16.4% and 18.2%, respectively (difference, -1.8 percentage points; 95% CI, -4.7 to 1.0). Results were similar with respect to the key secondary outcome. The incidence of the primary outcome was sensitive to the definition of myocardial infarction; a secondary analysis yielded more procedural myocardial infarctions of uncertain clinical importance. There were 145 deaths in the invasive-strategy group and 144 deaths in the conservative-strategy group (hazard ratio, 1.05; 95% CI, 0.83 to 1.32).

CONCLUSIONS: Among patients with stable coronary disease and moderate or severe ischemia, we did not find evidence that an initial invasive strategy, as compared with an initial conservative strategy, reduced the risk of ischemic cardiovascular events or death from any cause over a median of 3.2 years. The trial findings were sensitive to the definition of myocardial infarction that was used.

Comentário (J. Porto):

O estudo ISCHEMIA foi um dos mais importantes publicados no ano 2020, mostrando que a terapêutica médica optimizada não se revelou inferior ao tratamento invasivo nos doentes com doença coronária isquémica estável. Nestes doentes, comparou-se uma estratégia inicial invasiva com cateterismo cardíaco seguido de intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização (se necessário), com uma estratégia inicial conservadora de terapêutica médica isolada, havendo neste grupo a hipótese de realizar angiografia no caso de falência da terapêutica médica, o que sucedeu em 26% dos doentes, tendo 21% sido submetidos a revascularização.

Ao fim de um período de 3.2 anos, não se verificaram diferenças a nível de eventos entre os dois grupos, nem houve diferença a nível da mortalidade, e deste modo a estratégia invasiva não confirmou ser superior à conservadora. Apesar de ter havido algumas limitações a nível da amostra e de o período de follow-up ser relativamente curto, este estudo vem reforçar a importância da terapêutica médica optimizada, cumprindo as guidelines mais recentes e com adesão reforçada à terapêutica, nos doentes com doença coronária estável, sendo sensato protelar a estratégia invasiva.

Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease

**Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM for the ISCHEMIA-CKD Research Group
N Engl J Med 2020; 382:1608-1618**

BACKGROUND: Clinical trials that have assessed the effect of revascularization in patients with stable coronary disease have routinely excluded those with advanced chronic kidney disease.

METHODS: We randomly assigned 777 patients with advanced kidney disease and moderate or severe ischemia on stress testing to be treated with an initial invasive strategy consisting of coronary angiography and revascularization (if appropriate) added to medical therapy or an initial conservative strategy consisting of medical therapy alone and angiography reserved for those in whom medical therapy had failed. The primary outcome was a composite of death or nonfatal myocardial infarction. A key secondary outcome was a composite of death, nonfatal myocardial infarction, or hospitalization for unstable angina, heart failure, or resuscitated cardiac arrest.

RESULTS: At a median follow-up of 2.2 years, a primary outcome event had occurred in 123 patients in the invasive-strategy group and in 129 patients in the conservative-strategy group (estimated 3-year event rate, 36.4% vs.

36.7%; adjusted hazard ratio, 1.01; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 1.29; P = 0.95). Results for the key secondary outcome were similar (38.5% vs. 39.7%; hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.79 to 1.29). The invasive strategy was associated with a higher incidence of stroke than the conservative strategy (hazard ratio, 3.76; 95% CI, 1.52 to 9.32; P = 0.004) and with a higher incidence of death or initiation of dialysis (hazard ratio, 1.48; 95% CI, 1.04 to 2.11; P = 0.03).

CONCLUSIONS: Among patients with stable coronary disease, advanced chronic kidney disease, and moderate or severe ischemia, we did not find evidence that an initial invasive strategy, as compared with an initial conservative strategy, reduced the risk of death or nonfatal myocardial infarction.

Comentário (R. Valente):

A abordagem da doença coronária estável nos doentes com doença renal crónica em estádios avançados apresenta um desafio na prática clínica. Os doentes renais crónicos são, por regra, excluídos dos estudos da abordagem dos síndromes coronários agudos. Além disso são doentes em que é mais difícil optimizar a terapêutica médica e ao mesmo tempo o risco de complicações da estratégia interventiva é muito maior. A estratificação não invasiva nestes doentes é difícil, uma vez que, em muitos casos, a utilização de angio-TC coronário está limitada pela função renal.

O ISCHEMIA-CKD, com inclusão de mais de 700 doentes torna-o o maior estudo dirigido a esta população. Olhando para os resultados podemos concluir que a estratégia invasiva não parece ter benefício (redução de morte ou de eventos coronários agudos) em doentes sem insuficiência cardíaca descompensada ou síndrome coronário agudo. Assim, é aceitável tratar estes doentes com terapêutica médica, da forma mais optimizada possível, com prognóstico semelhante ao grupo de intervenção coronária.

(comentário adicional no capítulo RV mix)

Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study

Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, et al

Lancet. 2020 Jul 11;396(10244):97-109.

Background: Some studies, mainly from high-income countries (HICs), report that women receive less care (investigations and treatments) for cardiovascular disease than do men and might have a higher risk of death. However, very few studies systematically report risk factors, use of primary or secondary prevention medications, incidence of cardiovascular disease, or death in populations drawn from the community. Given that most cardiovascular disease occurs in low-income and middle-income countries (LMICs), there is a need for comprehensive information comparing treatments and outcomes between women and men in HICs, middle-income countries, and low-income countries from community-based population studies.

Methods: In the Prospective Urban Rural Epidemiological study (PURE), individuals aged 35–70 years from urban and rural communities in 27 countries were considered for inclusion. We recorded information on participants' sociodemographic characteristics, risk factors, medication use, cardiac investigations, and interventions. 168490 participants who enrolled in the first two of the three phases of PURE were followed up prospectively for incident cardiovascular disease and death.

Findings: From Jan 6, 2005 to May 6, 2019, 202072 individuals were recruited to the study. The mean age of women included in the study was 50·8 (SD 9·9) years compared with 51·7 (10) years for men. Participants were followed up for a median of 9·5 (IQR 8·5–10·9) years. Women had a lower cardiovascular disease risk factor burden using two different risk scores (INTERHEART and Framingham). Primary prevention strategies, such as adoption of several healthy lifestyle behaviours and use of proven medicines, were more

frequent in women than men. Incidence of cardiovascular disease (4·1 [95% CI 4·0–4·2] for women vs 6·4 [6·2–6·6] for men per 1000 person-years; adjusted hazard ratio [aHR] 0·75 [95% CI 0·72–0·79]) and all-cause death (4·5 [95% CI 4·4–4·7] for women vs 7·4 [7·2–7·7] for men per 1000 person-years; aHR 0·62 [95% CI 0·60–0·65]) were also lower in women. By contrast, secondary prevention treatments, cardiac investigations, and coronary revascularisation were less frequent in women than men with coronary artery disease in all groups of countries. Despite this, women had lower risk of recurrent cardiovascular disease events (20·0 [95% CI 18·2–21·7] versus 27·7 [95% CI 25·6–29·8] per 1000 person-years in men, adjusted hazard ratio 0·73 [95% CI 0·64–0·83]) and women had lower 30-day mortality after a new cardiovascular disease event compared with men (22% in women versus 28% in men; $p<0·0001$). Differences between women and men in treatments and outcomes were more marked in LMICs with little differences in HICs in those with or without previous cardiovascular disease.

Interpretation: Treatments for cardiovascular disease are more common in women than men in primary prevention, but the reverse is seen in secondary prevention. However, consistently better outcomes are observed in women than in men, both in those with and without previous cardiovascular disease. Improving cardiovascular disease prevention and treatment, especially in LMICs, should be vigorously pursued in both women and men.

Comentário (J. Porto):

Existe a ideia generalizada de que há uma abordagem da doença cardiovascular menos intensiva no sexo feminino que no sexo masculino, quer a nível do cumprimento de guidelines quer na implementação de estratégias de revascularização.

O estudo PURE, envolvendo uma grande coorte internacional de mais de 200000 mulheres de 35 a 70 anos de idade, devidamente estratificadas conforme o score de risco cardiovascular, procurou responder à questão de haver ou não uma diferença de tratamento entre os dois sexos, não só a nível

global, mas também analisando as diferenças entre países mais ricos e países mais pobres.

Constatou-se que as mulheres tinham menos comportamentos de risco (menos tabagismo, mais actividade física, hipertensão melhor controlada, etc.) e registaram menor taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade que os homens, o que era transversal a quase todas as regiões do mundo, sendo esta diferença entre homens e mulheres mais marcada nos países mais pobres.

Se por um lado as mulheres fazem mais terapêutica do foro cardiovascular em prevenção primária, por outro lado há mais tratamentos, procedimentos e exames complementares nos homens que nas mulheres em prevenção secundária. Verifica-se no fundo um menor atingimento da doença aterosclerótica no sexo feminino, que por estar mais protegido tem melhor prognóstico, apesar de sujeito a tratamentos menos agressivos.

Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data

Kaura A, Sterne J, Trickey A, et al.
Lancet 2020; 396:623-34

Background: Previous trials suggest lower long-term risk of mortality after invasive rather than non-invasive management of patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), but the trials excluded very elderly patients. We aimed to estimate the effect of invasive versus non-invasive management within 3 days of peak troponin concentration on the survival of patients aged 80 years or older with NSTEMI.

Methods: Routine clinical data for this study were obtained from five collaborating hospitals hosting NIHR Biomedical Research Centres in the UK

(all tertiary centres with emergency departments). Eligible patients were 80 years old or older when they underwent troponin measurements and were diagnosed with NSTEMI between 2010 (2008 for University College Hospital) and 2017. Propensity scores (patients' estimated probability of receiving invasive management) based on pretreatment variables were derived using logistic regression; patients with high probabilities of non-invasive or invasive management were excluded. Patients who died within 3 days of peak troponin concentration without receiving invasive management were assigned to the invasive or non-invasive management groups based on their propensity scores, to mitigate immortal time bias. We estimated mortality hazard ratios comparing invasive with non-invasive management and compared the rate of hospital admissions for heart failure.

Findings: Of the 1976 patients with NSTEMI, 101 died within 3 days of their peak troponin concentration and 375 were excluded because of extreme propensity scores. The remaining 1500 patients had a median age of 86 (IQR 82–89) years of whom (845 [56%] received non-invasive management. During median follow-up of 3·0 (IQR 1·2–4·8) years, 613 (41%) patients died. The adjusted cumulative 5-year mortality was 36% in the invasive management group and 55% in the non-invasive management group (adjusted hazard ratio 0·68, 95% CI 0·55–0·84). Invasive management was associated with lower incidence of hospital admissions for heart failure (adjusted rate ratio compared with non-invasive management 0·67, 95% CI 0·48–0·93).

Interpretation: The survival advantage of invasive compared with non-invasive management appears to extend to patients with NSTEMI who are aged 80 years or older.

Comentário (J.Porto):

Este estudo de coorte é o primeiro a avaliar o impacto de uma estratégia invasiva numa população de doentes idosos no enfarte sem SST, os quais tinham estado excluídos da maioria dos ensaios clínicos realizados até à data. Esses ensaios mostravam vantagem no uso de estratégias invasivas nos doentes mais novos, desconhecendo-se se essa vantagem se poderia transpor

para os doentes mais idosos. Ainda por cima, a maioria dos doentes com EAM sem SST têm idade igual ou superior a 70 anos, e esta tendência irá aumentar no futuro próximo.

Apesar de estes doentes serem mais frágeis e apresentarem mais comorbilidades, e por isso terem maior risco de complicações a curto e longo prazo, a taxa de angiografia coronária invasiva diminui com a idade, optando em regra a classe médica por uma estratégia mais conservadora.

Utilizando o método de estimativa de probabilidade (propensity scores) com regressão logística, o estudo SENIOR-NSTEMI permitiu aferir uma menor mortalidade nos doentes submetidos à estratégia invasiva, além de menor incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou de síndrome coronário agudo. Comprovou-se assim a vantagem da estratégia invasiva nos doentes com EAM sem SST, que é também defendida pelas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia para os doentes idosos.

Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label,non-inferiority trial

**Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al.
Lancet 2020; 395: 1374-81**

Background: Current guidelines recommend potent platelet inhibition with ticagrelor or prasugrel in patients after an acute coronary syndrome. However, data about optimal platelet inhibition in older patients are scarce. We aimed to investigate the safety and efficacy of clopidogrel compared with ticagrelor or prasugrel in older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS).

Methods: We did the open-label, randomised controlled POPular AGE trial in 12 sites (ten hospitals and two university hospitals) in the Netherlands.

Patients aged 70 years or older with NSTE-ACS were enrolled and randomly assigned in a 1:1 ratio using an internet-based randomisation procedure with block sizes of six to receive a loading dose of clopidogrel 300 mg or 600 mg, or ticagrelor 180 mg or prasugrel 60 mg, and then a maintenance dose for the duration of 12 months (clopidogrel 75 mg once daily, ticagrelor 90 mg twice daily, or prasugrel 10 mg once daily) on top of standard care. Patient and treating physicians were aware of the allocated treatment strategy, but the outcome assessors were masked to treatment allocation. Primary bleeding outcome consisted of PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO; major or minor bleeding [superiority hypothesis]). Co-primary net clinical benefit outcome consisted of all-cause death, myocardial infarction, stroke, PLATO major and minor bleeding (non-inferiority hypothesis, margin of 2%). Follow-up duration was 12 months. Analyses were done on intention-to-treat basis.

Findings: Between June 10, 2013, and Oct 17, 2018, 1002 patients were randomly assigned to clopidogrel (n=500) or ticagrelor or prasugrel (n=502). Because 475 (95%) patients received ticagrelor in the ticagrelor or prasugrel group, we will refer to this group as the ticagrelor group. Premature discontinuation of the study drug occurred in 238 (47%) of 502 ticagrelor group patients randomly assigned to ticagrelor, and in 112 (22%) of 500 patients randomly assigned to clopidogrel. Primary bleeding outcome was significantly lower in the clopidogrel group (88 [18%] of 500 patients) than in the ticagrelor group (118 [24%] of 502; hazard ratio 0·71, 95% CI 0·54 to 0·94; $p=0\cdot02$ for superiority). Co-primary net clinical benefit outcome was non-inferior for the use of clopidogrel (139 [28%]) versus ticagrelor (161 [32%]; absolute risk difference -4%, 95% CI -10·0 to 1·4; $p=0\cdot03$ for non-inferiority). The most important reasons for discontinuation were occurrence of bleeding (n=38), dyspnoea (n=40), and the need for treatment with oral anticoagulation (n=35).

Interpretation: In patients aged 70 years or older presenting with NSTE-ACS, clopidogrel is a favourable alternative to ticagrelor, because it leads to fewer bleeding events without an increase in the combined endpoint of all-cause death, myocardial infarction, stroke, and bleeding. Clopidogrel could be an

alternative P2Y12 inhibitor especially for elderly patients with a higher bleeding risk.

Comentário (J. Porto):

Mais um estudo feito em população idosa, neste caso com idade igual ou superior a 70 anos, e nos síndromes coronárias agudos sem elevação de ST, para definir qual a estratégia de antiagregação plaquetária ideal nesta população.

Desde há algum tempo que quer a evidência científica quer as guidelines recomendam o uso de inibidores P2Y12 mais potentes, ticagrelor ou prasugrel, em detrimento do clopidogrel nos doentes com SCA, excepto se houver um risco excessivo de hemorragia. Esse risco parece aumentar com a idade, afectando principalmente os idosos, está fortemente associado com um aumento de mortalidade, e é menos marcado com o clopidogrel.

O estudo POPular AGE, realizado nos Países Baixos, é o primeiro ensaio clínico aleatorizado a investigar o clopidogrel comparado com ticagrelor ou prasugrel em doentes com 70 ou mais anos com síndrome coronária agudo sem SST. O clopidogrel revelou-se uma alternativa favorável ao ticagrelor, pois demonstrou não-inferioridade relativamente aos benefícios clínicos com uma redução significativa do risco hemorrágico. Também a adesão à terapêutica revelou-se maior com o clopidogrel do que com o ticagrelor, embora possa ter havido algum enviesamento porque era suposto haver doentes a fazer prasugrel, e a esmagadora maioria acabou por fazer ticagrelor.

Esta poderá ser a estratégia terapêutica adequada nos doentes idosos, especialmente se têm um risco hemorrágico elevado, o qual pode ser significativamente reduzido pelo uso de clopidogrel em vez de ticagrelor nestes doentes.

Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. The TICO Randomized Clinical Trial

Kim BK, Hong SJ; Cho YH for the TICO Investigators
JAMA 2020; 323(23): 2407-2426

IMPORTANCE: Discontinuing aspirin after short-term dual antiplatelet therapy (DAPT) was evaluated as a bleeding reduction strategy. However, the strategy of ticagrelor monotherapy has not been exclusively evaluated in patients with acute coronary syndromes (ACS).

OBJECTIVE: To determine whether switching to ticagrelor monotherapy after 3 months of DAPT reduces net adverse clinical events compared with ticagrelor-based 12-month DAPT in patients with ACS treated with drug-eluting stents.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: A randomized multicenter trial was conducted in 3056 patients with ACS treated with drug-eluting stents between August 2015 and October 2018 at 38 centers in South Korea. Follow-up was completed in October 2019.

INTERVENTIONS: Patients were randomized to receive ticagrelor monotherapy (90 mg twice daily) after 3-month DAPT ($n = 1527$) or ticagrelor-based 12-month DAPT ($n = 1529$).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was a 1-year net adverse clinical event, defined as a composite of major bleeding and adverse cardiac and cerebrovascular events (death, myocardial infarction, stent thrombosis, stroke, or target-vessel revascularization). Prespecified secondary outcomes included major bleeding and major adverse cardiac and cerebrovascular events.

RESULTS: Among 3056 patients who were randomized (mean age, 61 years; 628 women [20%]; 36% ST-elevation myocardial infarction), 2978 patients

(97.4%) completed the trial. The primary outcome occurred in 59 patients (3.9%) receiving ticagrelor monotherapy after 3-month DAPT and in 89 patients (5.9%) receiving ticagrelor-based 12-month DAPT (absolute difference, -1.98% [95% CI, -3.50% to -0.45%]; hazard ratio [HR], 0.66 [95% CI, 0.48 to 0.92]; $P = .01$). Of 10 prespecified secondary outcomes, 8 showed no significant difference. Major bleeding occurred in 1.7% of patients with ticagrelor monotherapy after 3-month DAPT and in 3.0% of patients with ticagrelor-based 12-month DAPT (HR, 0.56 [95% CI, 0.34 to 0.91]; $P = .02$). The incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events was not significantly different between the ticagrelor monotherapy after 3-month DAPT group (2.3%) vs the ticagrelor-based 12-month DAPT group (3.4%) (HR, 0.69 [95% CI, 0.45 to 1.06]; $P = .09$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Among patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting stents, ticagrelor monotherapy after 3 months of dual antiplatelet therapy, compared with ticagrelor-based 12-month dual antiplatelet therapy, resulted in a modest but statistically significant reduction in a composite outcome of major bleeding and cardiovascular events at 1 year. The study population and lower than expected event rates should be considered in interpreting the trial.

Comentário (J. Porto):

Este estudo também aborda diferentes estratégias de antiagregação plaquetária, nomeadamente a monoterapia com ticagrelor em comparação com a habitual dupla antiagregação (aspirina + ticagrelor) durante um ano após o síndrome coronário agudo.

O estudo TICO, realizado exclusivamente na Coreia do Sul, foi feito com a ideia de que a dupla antiagregação de aspirina com um inibidor da P2Y12 durante 12 meses, tal como recomendado pelas guidelines, é uma estratégia que faz aumentar o risco hemorrágico, o qual poderia ser reduzido caso se descontinuasse a aspirina 3 meses após o SCA. Os doentes envolvidos eram randomizados 1 dia após a realização de angioplastia coronária com stents de nova geração.

A estratégia de monoterapia com ticagrelor causou menos hemorragia que a de dupla antiagregação, sem aumento dos eventos cardiovasculares, podendo vir a ser considerada a melhor opção, contudo o estudo foi feito com stents de nova geração, não podendo por isso os resultados ser extrapolados para os outros tipos de stents. Essa é uma das limitações do estudo, para além de outras falhas no cálculo do poder estatístico e na monitorização da terapêutica, e no facto de terem sido excluídos os doentes em risco elevado de hemorragia, que são cerca de 40% dos doentes no mundo real.

Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)

Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, et al
Eur Heart J. 2020 Nov 7;41(42):4092-4099.

Aims: The COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) demonstrated the benefits of targeting inflammation after myocardial infarction (MI). We aimed to determine whether time-to-treatment initiation (TTI) influences the beneficial impact of colchicine.

Methods and results: In COLCOT, patients were randomly assigned to receive colchicine or placebo within 30 days post-MI. Time-to-treatment initiation was defined as the length of time between the index MI and the initiation of study medication. The primary efficacy endpoint was a composite of cardiovascular death, resuscitated cardiac arrest, MI, stroke, or urgent hospitalization for angina requiring coronary revascularization. The relationship between endpoints and various TTI (<3, 4–7 and >8 days) was examined using multivariable Cox regression models. Amongst the 4661 patients included in this analysis, there were 1193, 720, and 2748 patients, respectively, in the three TTI strata. After a median follow-up of 22.7 months, there was a significant reduction in the incidence of the primary endpoint for patients in whom colchicine was initiated < Day 3 compared with placebo

[hazard ratios (HR) = 0.52, 95% confidence intervals (CI) 0.32–0.84], in contrast to patients in whom colchicine was initiated between Days 4 and 7 (HR = 0.96, 95% CI 0.53–1.75) or > Day 8 (HR = 0.82, 95% CI 0.61–1.11). The beneficial effects of early initiation of colchicine were also demonstrated for urgent hospitalization for angina requiring revascularization (HR = 0.35), all coronary revascularization (HR = 0.63), and the composite of cardiovascular death, resuscitated cardiac arrest, MI, or stroke (HR = 0.55, all P < 0.05).

Conclusion: Patients benefit from early, in-hospital initiation of colchicine after MI.

Comentário (R. Valente):

A actividade inflamatória associada ao evento isquémico coronário agudo tem vindo a tornar-se um alvo terapêutico em estudos clínicos nos últimos anos, sobretudo pelo estudo CANTOS com o canakinumab, um anticorpo que inibe a interleucina-1 β e mostrou reduzir a inflamação e os eventos cardiovasculares. Apesar de não ter sido comprovado o efeito com o Metotrexato (estudo CIRT), a Colchicina mostrou, neste estudo, benefício na redução de recorrências de eventos cardiovasculares major, apesar do mecanismo não estar totalmente esclarecido.

Este estudo vem reforçar o papel da colchicina na fase aguda do EAM, ao demonstrar que a administração precoce, nos três primeiros dias após o evento agudo, apresenta uma maior redução do número de revascularizações e do composto de morte cardiovascular, paragem cardíaca, enfarte agudo do miocárdio ou AVC.

A visão da aterosclerose como uma doença inflamatória sai reforçada com este estudo, abrindo portas para mais investigação nesta área e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

Glucagon-like peptide 1 levels predict cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction

Kahles F, Rückbeil MV, Mertens RW, et al
Eur Heart J. 2020 Feb 14;41(7):882-889.

Aims: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is a gut incretin hormone inducing post-prandial insulin secretion. Glucagon-like peptide 1 levels were recently found to be increased in patients with acute myocardial infarction. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists improve cardiovascular outcomes in patients with diabetes. The aim of this study was to assess the predictive capacity of GLP-1 serum levels for cardiovascular outcome in patients with myocardial infarction.

Methods and results: In 918 patients presenting with myocardial infarction [321 ST-segment elevation myocardial infarction and 597 non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)] total GLP-1, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score were assessed at time of hospital admission. The primary composite outcome of the study was the first occurrence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. Kaplan–Meier survival plots and univariable Cox regression analyses found GLP-1 to be associated with adverse outcome [hazard ratio (HR) of logarithmized GLP-1 values: 6.29, 95% confidence interval (CI): 2.67–14.81; $P < 0.0001$].

After further adjustment for age, sex, family history of cardiovascular disease, smoking, diabetes, hypertension, hypercholesterinaemia, glomerular filtration rate (GFR) CKD-EPI, hs-CRP, hs-Troponin T, and NT-proBNP levels the HR remained significant at 10.98 (95% CI: 2.63– 45.90; $P = 0.0010$). Time-dependent receiver operating characteristic curve analyses illustrated that GLP-1 levels are a strong indicator for early events. For events up to 30 days after admission, GLP-1 proved to be superior to other biomarkers including hs-Troponin T, GFR CKD-EPI, hs-CRP, and NT-proBNP. Adjustment of the

GRACE risk estimate by addition of GLP-1 increased the area under the receiver operating characteristic curve over time in NSTEMI patients.

Conclusion: In patients hospitalized for myocardial infarction, GLP-1 levels are associated with cardiovascular events.

Comentário (Rui Valente):

Os agonistas do GLP-1 tornaram-se uma das primeiras linhas terapêuticas dos doentes com diabetes. Eficazes a nível do controlo glicémico e na redução de peso, esta classe farmacológica mostrou ainda reduzir o número de eventos cardiovasculares major em estudos como o SUSTAIN (Semaglutido), o LEADER (Liraglutido) e o REWIND (Dulaglutido).

Apesar de não estar totalmente esclarecido o mecanismo por trás destes resultados, este estudo vem demonstrar que os doentes com enfarte agudo do miocárdio apresentam níveis elevados de GLP-1, podendo representar um marcador de risco de desenvolvimento de eventos isquémicos major. Esta elevação do GLP-1 é interpretada como estando associada a um estado pro-inflamatório e, consequentemente, a um pior prognóstico.

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in aMedicare population

Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al
Eur Heart J. 2020 Feb 14;41(7):870-878

Aims: The prognosis of patients with MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) is poorly understood. We examined major adverse cardiac events (MACE) defined as all-cause mortality, re-hospitalization for acute myocardial infarction (AMI), heart failure (HF), or

stroke 12-months post-AMI in patients with MINOCA versus AMI patients with obstructive coronary artery disease (MICAD).

Methods and results: Multicentre, observational cohort study of patients with AMI (> 65 years) from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry (July 2009–December 2013) who underwent coronary angiography with linkage to the Centers for Medicare and Medicaid (CMS) claims data. Patients were classified as MICAD or MINOCA by the presence or absence of an epicardial vessel with $> 50\%$ stenosis. The primary endpoint was MACE at 12 months, and secondary endpoints included the components of MACE over 12 months. Among 286 780 AMI admissions (276 522 unique patients), 16 849 (5.9%) had MINOCA. The 12-month rates of MACE (18.7% vs. 27.6%), mortality (12.3% vs. 16.7%), and re-hospitalization for AMI (1.3% vs. 6.1%) and HF (5.9% vs. 9.3%) were significantly lower for MINOCA vs. MICAD patients ($P < 0.001$), but was similar between MINOCA and MICAD patients for rehospitalization for stroke (1.6% vs. 1.4%, $P = 0.128$). Following risk-adjustment, MINOCA patients had a 43% lower risk of MACE over 12 months (hazard ratio = 0.57, 95% confidence interval 0.55–0.59), in comparison to MICAD patients. This pattern was similar for adjusted risks of the MACE components.

Conclusion This study confirms an unfavourable prognosis in elderly patients with MINOCA undergoing coronary angiography, with one in five patients with MINOCA suffering a major adverse event over 12 months.

Comentário (R. Valente):

Este estudo levanta a questão importante do prognóstico dos doentes com enfarte agudo do miocárdio sem lesões coronárias significativas (MINOCA). Apesar destes doentes apresentarem melhor prognóstico quando comparados com os doentes com lesões hemodinamicamente significativas isso não significa que o prognóstico seja semelhante aos doentes que não tenham enfarte.

Este estudo avaliou especificamente os doentes com mais de 65 anos e o prognóstico nestes, apesar de estatisticamente melhor face aos doentes com doença coronária significativa, é pior do que a população geral com MINOCA (com quase o dobro dos eventos face a estudos prévios). A mensagem a reter aqui é a de que a etiologia dos enfartes nestes doentes, bem como a sua documentação por exame de imagem (como a RM cardíaca, deve ser procurada de forma proactiva por forma a reduzir o risco de eventos subsequentes. Não existindo guidelines específicas para o tratamento destes doentes no geral, a identificação de uma etiologia específica e a abordagem individualizada podem alterar, de forma significativa, o prognóstico.

Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019. The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)

**Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, et al
Circulation. 2020;141:1541–1553**

Background: Recent American College of Cardiology/American Heart Association Primary Prevention Guidelines recommended considering low-dose aspirin therapy only among adults 40 to 70 years of age who are at higher atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk but not at high risk of bleeding. However, it remains unclear how these patients are best identified. The present study aimed to assess the value of coronary artery calcium (CAC) for guiding aspirin allocation for primary prevention by using 2019 aspirin meta-analysis data on cardiovascular disease relative risk reduction and bleeding risk.

Methods: The study included 6470 participants from the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). ASCVD risk was estimated using the pooled cohort equations, and 3 strata were defined: <5%, 5% to 20%, and >20%. All participants underwent CAC scoring at baseline, and CAC scores were stratified as =0, 1 to 99, ≥100, and ≥400. A 12% relative risk reduction in cardiovascular disease events was used for the 5-year number needed to

treat (NNT5) calculations, and a 42% relative risk increase in major bleeding events was used for the 5-year number needed to harm (NNH5) estimations.

Results: Only 5% of MESA participants would qualify for aspirin consideration for primary prevention according to the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines and using >20% estimated ASCVD risk to define higher risk. Benefit/harm calculations were restricted to aspirin-naïve participants <70 years of age not at high risk of bleeding (n=3540). The overall NNT5 with aspirin to prevent 1 cardiovascular disease event was 476 and the NNH5 was 355. The NNT5 was also greater than or similar to the NNH5 among estimated ASCVD risk strata. Conversely, CAC≥100 and CAC≥400 identified subgroups in which NNT5 was lower than NNH5. This was true both overall (for CAC≥100, NNT5=140 versus NNH5=518) and within ASCVD risk strata. Also, CAC=0 identified subgroups in which the NNT5 was much higher than the NNH5 (overall, NNT5=1190 versus NNH5=567).

Conclusions: CAC may be superior to the pooled cohort equations to inform the allocation of aspirin in primary prevention. Implementation of current 2019 American College of Cardiology/American Heart Association guideline recommendations together with the use of CAC for further risk assessment may result in a more personalized, safer allocation of aspirin in primary prevention. Confirmation of these findings in experimental settings is needed

Comentário (Francisco Araújo):

Depois do ARRIVE, ASCEND e ASPREE, que apresentámos no RV de 2018, parecia já não existir espaço para a aspirina em prevenção primária, para doentes com risco moderado, para pessoas com diabetes ou idosos. O risco hemorrágico sobreponha-se sempre ao eventual benefício isquémico obtido.

Contudo cada vez mais se percebe que não existe um limite bem definido onde está o limite da definição de prevenção primária. A identificação de aterosclerose subclínica pode ser a forma de selecionar aqueles que beneficiam da aspirina. Isto parece ser verdade, pelo menos para aqueles doentes com scores de cálcio mais elevados, o que implicará uma mudança

de paradigma no rastreio de aterosclerose subclínica, com implicações clínicas, mas também económicas que serão necessárias ter em linha de conta.

Insuficiência Cardíaca 2020

Paulo Bettencourt

Faculdade de Medicina da Universidade Porto, Hospital CUF Porto

Joana Pimenta

Faculdade de Medicina da Universidade Porto, Hospital São João Porto

Introdução:

O ano de 2020 foi indelevelmente marcado pela pandemia de Covid-19. Na área cardiovascular em geral e da insuficiência cardíaca, em particular, foi grande a preocupação e intensa a investigação relacionada com a repercussão da infecção por SARS-CoV 2 no sistema cardiovascular e com a susceptibilidade acrescida dos doentes a eventos adversos quando infectados pelo vírus. A pandemia teve ainda óbvia repercussão na prestação de cuidados de saúde e no desenvolvimento da investigação clínica - só a título de exemplo, os ensaios SOLOIST-HF e AFFIRM-HF sofreram implicações e adaptaram a análise dos dados a estas circunstâncias.

Ainda assim, em 2020 produziu-se no campo da insuficiência cardíaca (IC) evidência clínica muito importante e que irá seguramente ter impacto na forma como abordamos os nossos doentes. Alguns ensaios consolidaram o papel dos inibidores SGLT-2 no tratamento de doentes com IC (com fração de ejeção reduzida /IC-FER) (EMPEROR-reduced e SOLOIST-WHF); os ensaios VICTORIA e GALACTIC-HF abriram novas possibilidades na abordagem farmacológica da síndrome e o AFFIRM-HF explorou a suplementação de ferro na IC aguda. Deles e de outras publicações, das muitas relevantes produzidas em 2020, vos daremos conta nas próximas páginas. Sendo uma seleção forçosamente restrita, deixará de mencionar muitos artigos que poderão e deverão informar a nossa prática. Esta, no entanto, terá, na nossa opinião, um lugar de destaque no que de melhor se produziu na ciência cardiovascular nesse ano.

Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials

**Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al
Lancet 2020;396:121–128**

Background: Three drug classes (mineralocorticoid receptor antagonists [MRAs], angiotensin receptor-neprilysin inhibitors [ARNIs], and sodium/glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors) reduce mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) beyond conventional therapy consisting of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) and β blockers. Each class was previously studied with different background therapies and the expected treatment benefits with their combined use are not known. Here, we used data from three previously reported randomised controlled trials to estimate lifetime gains in event-free survival and overall survival with comprehensive therapy versus conventional therapy in patients with chronic HFrEF.

Methods: In this cross-trial analysis, we estimated treatment effects of comprehensive disease-modifying pharmacological therapy (ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor) versus conventional therapy (ACE inhibitor or ARB and β blocker) in patients with chronic HFrEF by making indirect comparisons of three pivotal trials, EMPHASIS-HF (n=2737), PARADIGM-HF (n=8399), and DAPA-HF (n=4744). Our primary endpoint was a composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure; we also assessed these endpoints individually and assessed all-cause mortality. Assuming these relative treatment effects are consistent over time, we then projected incremental long-term gains in event-free survival and overall survival with comprehensive disease-modifying therapy in the control group of the EMPHASIS-HF trial (ACE inhibitor or ARB and β blocker).

Findings: The hazard ratio (HR) for the imputed aggregate treatment effects of comprehensive disease-modifying therapy versus conventional therapy on

the primary endpoint of cardiovascular death or hospital admission for heart failure was 0·38 (95% CI 0·30-0·47). HRs were also favourable for cardiovascular death alone (HR 0·50 [95% CI 0·37-0·67]), hospital admission for heart failure alone (0·32 [0·24-0·43]), and all-cause mortality (0·53 [0·40-0·70]). Treatment with comprehensive disease-modifying pharmacological therapy was estimated to afford 2·7 additional years (for an 80-year-old) to 8·3 additional years (for a 55-year-old) free from cardiovascular death or first hospital admission for heart failure and 1·4 additional years (for an 80-year-old) to 6·3 additional years (for a 55-year-old) of survival compared with conventional therapy.

Interpretation: Among patients with HFrEF, the anticipated aggregate treatment effects of early comprehensive disease-modifying pharmacological therapy are substantial and support the combination use of an ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor as a new therapeutic standard.

Comentário:

Esta análise compara a estimativa de sobrevivência dos doentes com IC-FeR tratados apenas com IECA e bloqueador-beta com a dos doentes tratados com uma estratégia terapêutica compreensiva, incluindo bloqueador beta, sacubitril/valsartan, um antagonista dos receptores mineralocorticoides e um inibidor SGLT-2, usando os dados de vários ensaios clínicos.

A conclusão de que o ganho em tempo de vida pode variar de 1,4 a 6,3 anos de acordo com a idade de início do tratamento é muito elucidativa quanto ao benefício marcado que podemos trazer aos nossos doentes quando optimizamos a terapêutica modificadora de prognóstico. É, também, um forte argumento a favor da recentemente proposta de abordagem da IC-FER assente nos 4 pilares de tratamento.

Na prática clínica, é muitas vezes difícil para o médico, e incompreensível para o doente, a justificação da necessidade de utilizar as várias classes destes fármacos e da sua titulação ao longo do tempo. Este artigo, ao materializar este benefício de uma forma tão expressiva, é ainda uma preciosa ajuda nesse sentido.

Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction.

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, for the VICTORIA Study Group
N Engl J Med 2020; 382:1883-1893

Background: the effect of vericiguat, a novel oral soluble guanylate cyclase stimulator, in patients with heart failure and reduced ejection fraction who had recently been hospitalized or had received intravenous diuretic therapy is unclear.

Methods: in this phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned 5050 patients with chronic heart failure (New York Heart Association class II, III, or IV) and an ejection fraction of less than 45% to receive vericiguat (target dose, 10 mg once daily) or placebo, in addition to guideline-based medical therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure.

Results: over a median of 10.8 months, a primary-outcome event occurred in 897 of 2526 patients (35.5%) in the vericiguat group and in 972 of 2524 patients (38.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.90; 95% confidence interval [CI], 0.82 to 0.98; $P=0.02$). A total of 691 patients (27.4%) in the vericiguat group and 747 patients (29.6%) in the placebo group were hospitalized for heart failure (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.81 to 1.00). Death from cardiovascular causes occurred in 414 patients (16.4%) in the vericiguat group and in 441 patients (17.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.06). The composite of death from any cause or hospitalization for heart failure occurred in 957 patients (37.9%) in the vericiguat group and in 1032 patients (40.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.83 to 0.98; $P=0.02$). Symptomatic hypotension occurred in 9.1% of the patients in the vericiguat group and in 7.9% of the patients in the placebo group ($P=0.12$), and syncope occurred in 4.0% of the patients in the vericiguat group and in 3.5% of the patients in the placebo group ($P=0.30$).

Conclusions: among patients with high-risk heart failure, the incidence of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure was lower among those who received vericiguat than among those who received placebo. (Funded by Merck Sharp & Dohme [a subsidiary of Merck] and Bayer; VICTORIA ClinicalTrials.gov number, [NCT02861534](#). opens in new tab.)

Comentário:

O ano de 2020 foi fértil em ensaios clínicos em doentes com IC. O estudo VICTORIA avaliou o efeito de um estimulador da guanilciclase, vericiguat, em doentes com IC-FEr com descompensação recente (uso de diurético endovenoso ou hospitalização).

Este fármaco associou-se a uma menor ocorrência do evento primário, um composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC. O efeito foi maioritariamente devido à redução de hospitalizações. Apesar de uma redução de risco relativo de 10%, inferior à de ensaios contemporâneos de fármacos de outras classes na IC-FEr, o efeito absoluto nesta população de alto risco foi comparável, estimando-se um número necessário para tratar de 24 doentes para evitar um evento primário. O fármaco foi bem tolerado, embora a hipotensão sintomática e síncope tenham sido mais comuns nos doentes sob vericiguat.

O ensaio VICTORIA documenta o benefício da estimulação da via do óxido nítrico com esta classe de fármacos na IC-FEr, numa população de alto risco, particularmente vulnerável a eventos. Estabelece assim uma nova opção no tratamento farmacológico dessa patologia, a ser considerada pelo menos para os doentes mais avançados. Será o início da medicina de precisão na IC-FEr?

Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, for the GALACTIC-HF Investigators.
N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):105-116. Epub 2020 Nov 13.

BACKGROUND The selective cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil has been shown to improve cardiac function in patients with heart failure with a reduced ejection fraction. Its effect on cardiovascular outcomes is unknown.

METHODS We randomly assigned 8256 patients (inpatients and outpatients) with symptomatic chronic heart failure and an ejection fraction of 35% or less to receive omecamtiv mecarbil (using pharmacokinetic-guided doses of 25 mg, 37.5 mg, or 50 mg twice daily) or placebo, in addition to standard heart-failure therapy. The primary outcome was a composite of a first heart-failure event (hospitalization or urgent visit for heart failure) or death from cardiovascular causes.

RESULTS During a median of 21.8 months, a primary-outcome event occurred in 1523 of 4120 patients (37.0%) in the omecamtiv mecarbil group and in 1607 of 4112 patients (39.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.92; 95% confidence interval [CI], 0.86 to 0.99; $P=0.03$). A total of 808 patients (19.6%) and 798 patients (19.4%), respectively, died from cardiovascular causes (hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.92 to 1.11). There was no significant difference between groups in the change from baseline on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score. At week 24, the change from baseline for the median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level was 10% lower in the omecamtiv mecarbil group than in the placebo group; the median cardiac troponin I level was 4 ng per liter higher. The frequency of cardiac ischemic and ventricular arrhythmia events was similar in the two groups.

CONCLUSIONS Among patients with heart failure and a reduced ejection, those who received omecamtiv mecarbil had a lower incidence of a

composite of a heart-failure event or death from cardiovascular causes than those who received placebo.

Comentário:

Baseada no conceito da IC como uma doença hemodinâmica, em que a disfunção sistólica ventricular desempenha um papel crucial, é longa a história das tentativas de uso de inotrópicos nesta doença. No entanto, até 2020, nenhum dos fármacos testados demonstrou um efeito conclusivo no prognóstico da IC- FER. Pelo contrário, os seus riscos de indução de isquemia miocárdica, arritmias e morte são bem conhecidos.

Os activadores da miosina cardíaca são um grupo de fármacos que melhoraram a função miocárdica por aumento directo da função sarcomérica. O omecantiv mecarbilo, primeiro fármaco desta classe, demonstrou melhorar parâmetros de função e volume cardíacos, níveis de NT-proBNP e a frequência cardíaca em doentes com IC FER. Deste modo, o passo seguinte foi testar o efeito do omecantiv mecarbilo na redução de morte CV e eventos relacionados com a IC em doentes ambulatórios ou hospitalizados com IC FER , no ensaio de fase 3 GALACTIC-HF..

Verificou-se uma redução modesta, mas significativa no objectivo primário composto descrito acima, sem se verificar um aumento significativo de eventos adversos. A análise de sub-grupos levantou a hipótese, biologicamente plausível, de maior benefício nos doentes com fração de ejeção mais baixa (<=28%) mas, algo desapontante, não foi documentado benefício na mortalidade ou outros objectivos secundários.

Este ensaio torna o omecantiv mecarbilo, o primeiro “miotrópico”, numa opção válida adicional para o tratamento da IC FER, embora não seja claro o seu papel no futuro algoritmo de tratamento desta patologia e o desinvestimento no desenvolvimento e comercialização do fármaco dificultem a sua entrada no armamentário farmacológico disponível na prática clínica.

Sotagliflozin in Patients With Diabetes and Recent Worsening Heart Failure.

Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, for the SOLOIST-WHF Trial Investigators.
N Engl J Med2021;284:117-28.

ABSTRACT NO CAPÍTULO DIABETES

Comentário:

O ensaio SOLOIST-HF foi um exemplo paradigmático das vicissitudes impostas pela pandemia de COVID-19 na investigação clínica não relacionada com a infecção por SARS-CoV2. Este estudo foi interrompido precocemente e o seu financiamento suspenso pelas circunstâncias referidas. Ainda assim, a determinação dos investigadores permitiu efectuar a análises dos dados obtidos até à altura, possibilitando retirar informação científica e clinicamente relevante num campo de intensa investigação nos últimos tempos.

Foi documentado o benefício da sotagliflozina, um inibidor da SGLT-1 e SGLT-2, na redução de eventos cardiovasculares em doentes com IC e diabetes com uma hospitalização por IC recente, reforçando a evidência resultante de dois ensaios anteriores de inibidores SGLT-2 (DAPA-HF com a dapagliflozina e EMPEROR-Reduced com a empagliflozina).

A maior relevância deste estudo, porém, terá sido a de demonstrar a segurança da utilização destes fármacos após a estabilização dos doentes com IC aguda (ainda durante a hospitalização ou até 3 dias após a alta) e a sugestão de aparente eficácia similar num grupo relativamente pequeno de doentes com IC com fração de ejeção preservada (IC-Fep) (na análise de subgrupos não houve interacção significativa com o grupo com IC-FEr).

Esta consistência de resultados nos doentes com IC-FEp é um sinal de esperança em relação a esta patologia para a qual não existem actualmente grandes alternativas terapêuticas e de redobrada expectativa em relação aos ensaios com inibidores de SGLT-2 nesta patologia que estão a decorrer.

Heart Failure With recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel.

Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL.

J Am Coll Cardiol 2020;76:719–734

Reverse left ventricular (LV) remodeling and recovery of LV function are associated with improved clinical outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. A growing body of evidence suggests that even among patients who experience a complete normalization of LV ejection fraction, a significant proportion will develop recurrent LV dysfunction accompanied by recurrent heart failure events. This has led to intense interest in understanding how to manage patients with heart failure with recovered ejection fraction (HFrecEF).

Because of the lack of a standard definition for HFrecEF, and the paucity of clinical data with respect to the natural history of HFrecEF patients, there are no current guidelines on how these patients should be followed up and managed. Accordingly, this *JACC* Scientific Expert Panel reviews the biology of reverse LV remodeling and the clinical course of patients with HFrecEF, as well as provides guidelines for defining, diagnosing, and managing patients with HFrecEF.

Comentário:

A IC com recuperação de função ventricular esquerda é uma entidade indefinida em múltiplos aspectos. É relativamente frequente encontrar doentes que se enquadram nesta classificação e a sua orientação, ao contrário da Ic-FER, não é regida por guidelines.

No documento acima citado procurou-se reunir e sistematizar a evidência disponível, descrevendo a história natural e propondo uniformizar a definição da doença e a sua abordagem diagnóstica e clínica, quer no que respeita ao tratamento, quer ao seguimento.

É um documento de apoio importante para quem trata estes doentes, garantido a sua gestão segundo o melhor estado da arte.

São ainda identificadas lacunas de conhecimento, como a falta de dados da história natural destes doentes a longo prazo, e definidas perspectivas futuras, como uma antevisão de uma melhor fenotipagem da IC-FER, a realização de estudos de coorte e ensaios clínicos que permitam conhecer e tratar melhor os doentes com IC com FE recuperada.

Loop Diuretic Prescription and 30-Day Outcomes in Older Patients With Heart Failure

Faselis C, Arundel C, Patel S, et al

J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 11;76(6):669-679.

Background: Heart failure (HF) is a major source of morbidity and mortality. Fluid retention and shortness of breath are its cardinal manifestations for which loop diuretics are used. Although their usefulness is well accepted, less is known about their role in improving clinical outcomes.

Objectives: The purpose of this study was to determine the relationship between loop diuretics and clinical outcomes in patients with HF.

Methods: Of the 25,345 older patients hospitalized for HF in the Medicare-linked OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) registry, 9,866 (39%) received no pre-admission diuretics. The study excluded 1,083 patients receiving dialysis and 847 discharged on thiazide diuretics. Of the remaining 7,936 patients, 5,568 (70%) were prescribed loop diuretics at discharge. Using propensity scores for receipt of loop diuretics estimated for each of the 7,936 patients, a matched cohort of 2,191 pairs of patients was assembled balanced on 74 baseline characteristics. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for outcomes were estimated in the matched cohort.

Results: Matched patients ($n = 4,382$) had a mean age of 78 years, 54% were women, and 11% were African American. The 30-day all-cause mortality occurred in 4.9% (107 of 2,191) and 6.6% (144 of 2,191) of patients in the loop diuretic and no loop diuretic groups, respectively (HR when the use of loop diuretics was compared with nonuse: 0.73; 95% CI: 0.57 to 0.94; $p = 0.016$). Patients in the loop diuretic group had a significantly lower risk of 30-day HF readmission (HR: 0.79; 95% CI: 0.63 to 0.99; $p = 0.037$) but not of 30-day all-cause readmission (HR: 0.89; 95% CI: 0.79 to 1.01; $p = 0.081$). None of the associations was statistically significant during 60 days of follow-up.

Conclusions: Hospitalized older patients not taking diuretics prior to hospitalization for HF decompensation who received a discharge prescription for loop diuretics had significantly better 30-day clinical outcomes than those not discharged on loop diuretics. These findings provide new information about short-term clinical benefits associated with loop diuretic use in HF.

Comentário:

Estudo muito interessante que sugere fortemente que o controlo de volume em doentes com IC é fundamental para melhores resultados no curto prazo. Este estudo que avaliou uma quantidade muito considerável de doentes mostra que os doentes que tiveram alta com diuréticos da ansa tiveram melhor prognóstico a curto prazo. Estes resultados reforçam a necessidade de controlo de volume em doentes com IC independentemente da função ventricular.

Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, for the AFFIRM-AHF investigators.
Lancet. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.

Background: Intravenous ferric carboxymaltose has been shown to improve symptoms and quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency. We aimed to evaluate the effect of ferric carboxymaltose, compared with placebo, on outcomes in patients who were stabilised after an episode of acute heart failure.

Methods: AFFIRM-AHF was a multicentre, double-blind, randomised trial done at 121 sites in Europe, South America, and Singapore. Eligible patients were aged 18 years or older, were hospitalised for acute heart failure with concomitant iron deficiency (defined as ferritin <100 µg/L, or 100–299 µg/L with transferrin saturation <20%), and had a left ventricular ejection fraction of less than 50%. Before hospital discharge, participants were randomly assigned (1:1) to receive intravenous ferric carboxymaltose or placebo for up to 24 weeks, dosed according to the extent of iron deficiency. The primary outcome was a composite of total hospitalisations for heart failure and cardiovascular death up to 52 weeks after randomisation, analysed in all patients who received at least one dose of study treatment and had at least one post-randomisation data point. Secondary outcomes were the composite of total cardiovascular hospitalisations and cardiovascular death; cardiovascular death; total heart failure hospitalisations; time to first heart failure hospitalisation or cardiovascular death; and days lost due to heart failure hospitalisations or cardiovascular death, all evaluated up to 52 weeks after randomisation. Safety was assessed in all patients for whom study treatment was started. A pre-COVID-19 sensitivity analysis on the primary and secondary outcomes was prespecified.

Findings: Between March 21, 2017, and July 30, 2019, 1525 patients were screened, of whom 1132 patients were randomly assigned to study groups.

Study treatment was started in 1110 patients, and 1108 (558 in the carboxymaltose group and 550 in the placebo group) had at least one post-randomisation value. 293 primary events (57·2 per 100 patient-years) occurred in the ferric carboxymaltose group and 372 (72·5 per 100 patient-years) occurred in the placebo group (rate ratio [RR] 0·79, 95% CI 0·62-1·01, $p=0\cdot059$). 370 total cardiovascular hospitalisations and cardiovascular deaths occurred in the ferric carboxymaltose group and 451 occurred in the placebo group (RR 0·80, 95% CI 0·64-1·00, $p=0\cdot050$). There was no difference in cardiovascular death between the two groups (77 [14%] of 558 in the ferric carboxymaltose group vs 78 [14%] in the placebo group; hazard ratio [HR] 0·96, 95% CI 0·70-1·32, $p=0\cdot81$). 217 total heart failure hospitalisations occurred in the ferric carboxymaltose group and 294 occurred in the placebo group (RR 0·74; 95% CI 0·58-0·94, $p=0\cdot013$). The composite of first heart failure hospitalisation or cardiovascular death occurred in 181 (32%) patients in the ferric carboxymaltose group and 209 (38%) in the placebo group (HR 0·80, 95% CI 0·66-0·98, $p=0\cdot030$). Fewer days were lost due to heart failure hospitalisations and cardiovascular death for patients assigned to ferric carboxymaltose compared with placebo (369 days per 100 patient-years vs 548 days per 100 patient-years; RR 0·67, 95% CI 0·47-0·97, $p=0\cdot035$). Serious adverse events occurred in 250 (45%) of 559 patients in the ferric carboxymaltose group and 282 (51%) of 551 patients in the placebo group.

Interpretation: In patients with iron deficiency, a left ventricular ejection fraction of less than 50%, and who were stabilised after an episode of acute heart failure, treatment with ferric carboxymaltose was safe and reduced the risk of heart failure hospitalisations, with no apparent effect on the risk of cardiovascular death.

Comentário:

Este estudo é o primeiro a demonstrar que a correção da deficiência de ferro se associa a melhores resultados de morbidade em doentes com IC. É um estudo que marcará a nossa prática clínica. A organização de cuidados aos doentes com IC após um episódio agudo deverá no futuro incluir a correção da deficiência de ferro.

Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial

Galinier M, Roubille F, Berdague P, for the OSICAT Investigators.

Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):985-994.

Aims: The aim was to assess the effect of a telemonitoring programme vs. standard care (SC) in preventing all-cause deaths or unplanned hospitalisations in heart failure (HF) at 18 months.

Methods and results: OSICAT was a randomised, multicentre, open-label French study in 937 patients hospitalised for acute HF \leq 12 months before inclusion. Patients were randomised to telemonitoring (daily body weight measurement, daily recording of HF symptoms, and personalised education) ($n = 482$) or to SC ($n = 455$). Mean \pm standard deviation number of events for the primary outcome was 1.30 ± 1.85 for telemonitoring and 1.46 ± 1.98 for SC [rate ratio 0.97, 95% confidence interval (CI) 0.77-1.23; $P = 0.80$]. In New York Heart Association (NYHA) class III or IV HF, median time to all-cause death or first unplanned hospitalisation was 82 days in the telemonitoring group and 67 days in the SC group ($P = 0.03$). After adjustment for known predictive factors, telemonitoring was associated with a 21% relative risk reduction in first unplanned hospitalisation for HF [hazard ratio (HR) 0.79, 95% CI 0.62-0.99; $P = 0.044$]; the relative risk reduction was 29% in patients with NYHA class III or IV HF (HR 0.71, 95% CI 0.53-0.95; $P = 0.02$), 38% in socially isolated patients (HR 0.62, 95% CI 0.39-0.98; $P = 0.043$), and 37% in patients who were \geq 70% adherent to body weight measurement (HR 0.63, 95% CI 0.45-0.88; $P = 0.006$).

Conclusion: Telemonitoring did not result in a significantly lower rate of all-cause deaths or unplanned hospitalisations in HF patients. The pre-specified subgroup results suggest the telemonitoring approach improves clinical outcomes in selected populations but need further confirmation.

Comentário:

Este ensaio inclui quase 1000 doentes com IC. Contrariamente a outros estudos de telemonitorização não foram identificados benefícios relevantes nos doentes que realizaram telemonitorização em relação com os doentes com os cuidados habituais. Não é surpreendente num período em que a comunidade médica esta sensibilizada para os cuidados dos doentes com IC observar estes resultados. Necessitamos de clínicos atentos, doentes esclarecidos e boa acessibilidade a cuidados de saúde. Este ensaio é mais um que mostra que a telemonitorização não tem ganhos em saúde, deixando a hipótese de que em doentes selecionados, nomeadamente em doentes com isolamento social esta abordagem poderá ter vantagens.

Meta-Analysis of Antithrombotic Strategies in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Sinus Rhythm

Ueyama H, Takagi H, Briassoulis A, et al
Am J Cardiol. 2020 Jul 15;127:92-98.

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is associated with an increased risk of thrombotic events. We compared the safety and efficacy of different antithrombotic strategies for HFrEF and sinus rhythm. PubMed and Embase were searched through January 2020 for studies comparing oral anticoagulants versus antiplatelet agents or placebo in HFrEF and sinus rhythm to include in this network meta-analysis. We identified 5 randomized controlled trials with a total of 9,390 patients randomized to low dose rivaroxaban, vitamin K antagonist (VKA), antiplatelets, or placebo. Low dose rivaroxaban and VKA did not show a significant decrease in stroke compared with placebo but were associated with an increased risk of major bleeding (risk ratio [RR] 6.86, 95% confidence interval [CI] 1.16 to 40.7; RR 8.62, 95% CI 1.52 to 48.9, respectively).

When compared with antiplatelets, low dose rivaroxaban and VKA were associated with a significantly decreased risk of stroke (RR 0.67, 95% CI 0.47

to 0.96; RR 0.50, 95% CI 0.33 to 0.76, respectively), but with a significantly increased risk of major bleeding (RR 1.65, 95% CI 1.16 to 2.33; RR 2.07, 95% CI 1.51 to 2.84, respectively). There was no significant difference in these outcomes between low dose rivaroxaban versus VKA and antiplatelets versus placebo. There were no significant differences in all-cause mortality, myocardial infarction, or rehospitalization for heart failure among each treatment. In conclusion, in patient with HFrEF and sinus rhythm, use of oral anticoagulation with or without antiplatelet agents increases the risk of bleeding without substantial effects on the risk of ischemic stroke.

Comentário:

A questão da hipocoagulação de doentes com IC em ritmo sinusal tem sido recorrente ao longo dos últimos anos. Não é incomum depararmo-nos com doentes que estão hipocoagulados pela gravidade da disfunção ventricular. Esta meta-análise vem esclarecer definitivamente a futilidade da hipocoagulação em doentes com disfunção ventricular em ritmo sinusal e alertar para o aumento do risco hemorrágico.

Incidence of New-Onset and Worsening Heart Failure Before and After the COVID-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study

Andersson C, Gerds T, Fosbøl E, et al
Circ Heart Fail. 2020 Jun;13(6):e007274.

Background: The Danish government ordered a public lockdown on March 12, 2020, because of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. We investigated the immediate consequences of such a lockdown for patients with heart failure (HF).

Methods: Using the Danish nationwide administrative databases, we investigated the incidence of new-onset HF and hospitalizations for worsening HF before and after the lockdown (January 1 to March 11 versus March 12 to March 31) in 2020 versus 2019. We also investigated the mortality for all patients with HF and in COVID-19-infected patients with HF.

Results: Rates of new-onset HF between January 1 and March 11 were comparable for 2020 and 2019 (1.83 versus 1.78 per 10 000 person-years; $P=0.19$), while hospitalizations for worsening HF were slightly higher in 2020 versus 2019 (1.04 versus 0.93 per 1000 person-years; $P=0.02$). In the lockdown period, rates of new-onset HF diagnoses (1.26 versus 2.25 per 1000 person-years) and of hospitalizations for worsening HF (0.63 versus 0.99 per 1000 person-years) were significantly lower in 2020 versus 2019 (P for both, <0.0001). Mortality was similar before and after the national lockdown for the population with HF. We observed 90 HF patients with diagnosed COVID-19 infection, of whom 37% (95% CI, 23%-50%) died within 15 days.

Conclusions: The number of patients hospitalized with worsening HF or diagnosed with new-onset HF was markedly reduced after lockdown but has not yet impacted mortality in HF patients at a population-based level. However, these data raise concerns for a potential undertreatment of HF currently that may impact prognosis in the longer term.

Comentário:

Este estudo Nacional com proveniência da Dinamarca ilustra o impacto brutal que o confinamento teve em doentes com IC. Os doentes perderam a acessibilidade aos cuidados de saúde com um decréscimo significativo de diagnósticos de IC de novo e agudizações de IC. Este registo demonstra ainda a elevadíssima mortalidade por doença COIVD 19 em doentes com diagnóstico prévio de IC.

Effect of an Early Palliative Care Telehealth Intervention vs Usual Care on Patients with Heart Failure: The ENABLE CHF-PC Randomized Clinical Trial

**Bakitas MA, Dionne-Odom JN, Ejem DB, et al
JAMA Intern Med. 2020 Sep 1;180(9):1203-1213.**

Importance: National guidelines recommend early palliative care for patients with advanced heart failure, which disproportionately affects rural and minority populations.

Objective: To determine the effect of an early palliative care telehealth intervention over 16 weeks on the quality of life, mood, global health, pain, and resource use of patients with advanced heart failure.

Design, setting, and participants: A single-blind, intervention vs usual care randomized clinical trial was conducted from October 1, 2015, to May 31, 2019, among 415 patients 50 years or older with New York Heart Association class III or IV heart failure or American College of Cardiology stage C or D heart failure at a large Southeastern US academic tertiary medical center and a Veterans Affairs medical center serving high proportions of rural dwellers and African American individuals.

Interventions: The ENABLE CHF-PC (Educate, Nurture, Advise, Before Life Ends Comprehensive Heartcare for Patients and Caregivers) intervention comprises an in-person palliative care consultation and 6 weekly nurse-coach telephonic sessions (20-40 minutes) and monthly follow-up for 48 weeks.

Main outcomes and measures: Primary outcomes were quality of life (as measured by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]: score range, 0-100; higher scores indicate better perceived health status and clinical summary scores ≥ 50 are considered "fairly good" quality of life; and the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative-14 [FACIT-Pal-14]: score range, 0-56; higher scores indicate better quality of life) and mood (as measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]) over 16 weeks. Secondary outcomes were global health (Patient Reported Outcome Measurement System Global Health), pain (Patient Reported Outcome

Measurement System Pain Intensity and Interference), and resource use (hospital days and emergency department visits).

Results: Of 415 participants (221 men; baseline mean [SD] age, 63.8 [8.5] years) randomized to ENABLE CHF-PC ($n = 208$) or usual care ($n = 207$), 226 (54.5%) were African American, 108 (26.0%) lived in a rural area, and 190 (45.8%) had a high-school education or less, and a mean (SD) baseline KCCQ score of 52.6 (21.0). At week 16, the mean (SE) KCCQ score improved 3.9 (1.3) points in the intervention group vs 2.3 (1.2) in the usual care group (difference, 1.6; SE, 1.7; $d = 0.07$ [95% CI, -0.09 to 0.24]) and the mean (SE) FACIT-Pal-14 score improved 1.4 (0.6) points in the intervention group vs 0.2 (0.5) points in the usual care group (difference, 1.2; SE, 0.8; $d = 0.12$ [95% CI, -0.03 to 0.28]). There were no relevant between-group differences in mood (HADS-anxiety, $d = -0.02$ [95% CI, -0.20 to 0.16]; HADS-depression, $d = -0.09$ [95% CI, -0.24 to 0.06]).

Conclusions and relevance: This randomized clinical trial with a majority African American sample and baseline good quality of life did not demonstrate improved quality of life or mood with a 16-week early palliative care telehealth intervention. However, pain intensity and interference (secondary outcomes) demonstrated a clinically important improvement.

Comentário:

Este estudo gerou muito interesse, em que a intervenção dita paliativa não se associa a melhores resultados em Saúde para doentes com IC avançada. O facto de doentes na randomização para o estudo terem bons índices de qualidade de vida poderá estar relacionado com a falta de ganhos no grupo que se submeteu a intervenção.

A identificação dos doentes que realmente necessitam de intervenção paliativa requer investigação adicional para que no futuro consigamos que os doentes que necessitam de intervenção paliativa de facto tenham benefício nessa intervenção.

The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials

Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P.
Eur J Heart Fail 2020 Dec;22(12):2340-2346.

Aims: To examine the impact of palliative care on acute care hospitalizations, survival, symptoms, and quality of life (QOL) in patients with advanced heart failure.

Methods and results: We conducted a systematic search of publications through CENTRAL, CINAHL, EMBASE, and MEDLINE originally up to July 2017, and then updated to June 2019. The study was registered (PROSPERO ID: CRD42017069685) prior to its initiation. Randomized controlled trials (RCTs) were included that tested an interdisciplinary palliative care intervention (compared to usual care) primarily in a heart failure population. Main outcomes assessed were hospitalizations, mortality, QOL, and symptom burden. Ten independent RCTs were selected, representing a total of 1050 participants (921 with a diagnosis of heart failure). Compared with usual care, palliative care interventions were associated with a substantial reduction in hospitalizations [odds ratio 0.56 (0.33-0.94); four trials; $I^2 = 27\%$], modest improvement in QOL [standardized mean difference (SMD) 0.25; 95% confidence interval (CI) 0.06-0.45; seven trials; $I^2 = 15\%$], and modest reduction in symptom burden (SMD -0.29; 95% CI -0.54-0.03; three trials; $I^2 = 15\%$). There was no clear adverse impact on mortality. Most studies had methodological limitations that increased the risk of biases.

Conclusion: Compared to usual care, palliative care interventions substantially reduce hospitalizations, with no clear adverse effect on survival. Effects on QOL and symptom burden appear to be modest, and indicate that further efforts to improve these patient centred outcomes are needed.

Comentário:

Esta análise sistemática avaliou o impacto de intervenções paliativas em doentes com IC avançada. Os resultados são impressionantes no que respeita a redução de hospitalizações e muito interessantes nessa perspetiva. Os doentes poderão beneficiar em sua casa dos cuidados que necessitam. Contudo e falta de ganhos em qualidade de vida e nos sintomas mostra claramente que existe um percurso imenso a percorrer para podermos melhor cuidar dos doentes com IC grave.

RV Fibrilhação Auricular 2020

Rodrigo Leão

Hospital de Santo António dos Capuchos, Núcleo de Investigação Arterial de Santa Marta, Universidade Nova de Lisboa

Introdução

O ano de 2020 foi, obviamente, marcado pela pandemia Covid-19. Esta pandemia pôs à prova a resiliência dos serviços de saúde e dos seus profissionais e ficou demonstrada a importância e necessidade de os países promoverem e incentivarem a ciência, tecnologia e inovação na saúde. Se, por um lado, foi um ano para esquecer, por outro, a partilha internacional de conhecimentos, técnicas e soluções criou pontes que podem vir a ter um impacto profundo e duradouro na melhoria dos cuidados de saúde prestados e, consequentemente, na qualidade de vida dos nossos doentes, assim se mantenha e se alargue a outros campos a força, motivação, cooperação e solidariedade que une atualmente médicos, cientistas e todos os outros profissionais que trabalham na área da saúde.

Apesar de todas as dificuldades que enfrentámos e de ter sido um ano dominado por múltiplas publicações relacionadas com a pandemia Covid-19 tivemos várias publicações relevantes na área da prevenção e risco vascular, nomeadamente no que concerne este tópico.

As novas diretrizes europeias sobre taquicardia supraventricular e fibrilhação auricular trouxeram algumas novidades na abordagem destes doentes. Neste documento os autores promovem o lema “CC to ABC”. Assim, enfatiza-se a necessidade de confirmação diagnóstica e caracterização estruturada da fibrilhação auricular (CC) baseando-se esta última no esquema “4S-AF” (Stroke risk, severity of Symptoms, Severity of atrial fibrillation burden, and Substrate severity) e enaltece-se a importância de agilizar o atendimento

integrado destes doentes com a criação de uma via de fibrilhação auricular (ABC - “atrial better care”) com o intuito de evitar o acidente vascular cerebral, melhorar o controlo sintomático e otimizar comorbilidades e fatores de risco cardiovasculares numa avaliação integrada e a longo prazo. Destaca-se ainda, entre outras recomendações, a ablação por cateter para melhoria sintomática e para controlo da insuficiência cardíaca associada à fibrilhação auricular, podendo ser aplicada após insucesso da terapêutica médica.

O eterno debate entre as estratégias de controlo de ritmo vs controlo de frequência voltou a merecer a atenção de vários investigadores. O estudo EAST-AFNET 4, um ensaio multinacional europeu que incluiu doentes com diagnóstico recente de fibrilhação auricular e que foram aleatorizados para controlo de ritmo precoce ou para a estratégia usual (ou seja, controlo agressivo inicial da frequência seguido de controlo de ritmo para doentes que se mantenham sintomáticos) demonstrou superioridade nos doentes submetidos a estratégia de controlo de ritmo precoce. Em relação à segurança e eficácia da estratégia de controlo de ritmo precoce nas urgências destaco o estudo RAFF2. Neste ensaio randomizado os investigadores compararam a procainamida e a cardioversão elétrica de resgate, se necessário, com a cardioversão elétrica imediata. Ambas as estratégias foram eficazes e seguras. Já em relação a qual a melhor estratégia para controlo do ritmo a crioablação mostrou superioridade nos estudos EARLY-AF e STOP AF First.

Estudos anteriores compararam a ablação com a terapêutica farmacológica para fibrilhação auricular depois de se verificar falência com os fármacos antiarrítmicos prescritos, facto que pode ter distorcido os resultados a favor da ablação. Para dissipar estas dúvidas, os investigadores destes dois ensaios compararam essas abordagens entre indivíduos sem tratamento prévio com fibrilhação auricular paroxística com vantagem para a ablação. Não poderia terminar esta síntese dos estudos da fibrilhação auricular relacionados com a sua abordagem terapêutica sem mencionar o pequeno estudo RATE-AF que demonstrou que a digoxina é equivalente ao beta-bloqueante no que concerne a qualidade de vida de doentes com fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca e o estudo RIVER em que o rivaroxabano demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz à varfarina para doentes com fibrilhação auricular e com válvula mitral biológica.

O sucesso da terapêutica da fibrilação auricular depende não só da terapêutica que lhe prescrevemos, mas, também, da sua adesão a um estilo de vida saudável e ao controlo das comorbilidades de que padece. Neste ano de 2020 o estudo ALL-IN veio demonstrar que estes doentes beneficiam de uma abordagem integrada, multidisciplinar, com um seguimento próximo, implementando-se estratégias educacionais e de co-responsabilização do doente no sentido de alterar comportamentos, melhorando o estilo de vida e adesão à terapêutica proposta. Desenvolvimentos na tecnologia, nomeadamente o desenvolvimento de aplicações móveis como TeleCheck-AF (*Europace* 2020; doi: 10.1093/europace/euaa201) e mobile AF podem vir a desempenhar um papel importante nesta gestão integrada dos nossos doentes com fibrilação auricular.

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.

**Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al
Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.**

Atrial fibrillation (AF) poses significant burden to patients, physicians, and healthcare systems globally. Substantial research efforts and resources are being directed towards gaining detailed information about the mechanisms underlying AF, its natural course and effective treatments and new evidence is continuously generated and published.

The complexity of AF requires a multifaceted, holistic, and multidisciplinary approach to the management of AF patients, with their active involvement in partnership with clinicians. Streamlining the care of patients with AF in daily

clinical practice is a challenging but essential requirement for effective management of AF. In recent years, substantial progress has been made in the detection of AF and its management, and new evidence is timely integrated in this third edition of the ESC guidelines on AF.

The 2016 ESC AF Guidelines introduced the concept of the five domains to facilitate an integrated structured approach to AF care and promote consistent, guideline-adherent management for all patients. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) approach in the 2020 ESC AF Guidelines is a continuum of this approach, with the goal to further improve the structured management of AF patients, promote patient values, and finally improve patient outcomes. Reflecting the multidisciplinary input into the management of patients with AF and interpretation of new evidence, the Task Force includes cardiologists with varying subspecialty expertise, cardiac surgeons, methodologists, and specialist nurses amongst its members. Further to adhering to the standards for generating recommendations that are common to all ESC guidelines (see preamble), this Task Force discussed each draft recommendation during web-based conference calls dedicated to specific chapters, followed by consensus modifications and an online vote on each recommendation. Only recommendations that were supported by at least 75% of the Task Force members were included in the Guidelines.

Comentário

Nos últimos anos as várias publicações e investigações na área da fibrilação auricular demonstraram a importância e abrangência desta patologia. Estas novas recomendações são o reflexo disto mesmo. Devido aos vários desafios que estes doentes colocam, os autores propõem-nos uma abordagem mais ampla e multidisciplinar que deve ser mantida e reavaliada ao longo do tempo de forma a diagnosticar e otimizar terapêutica precocemente, bem como melhorar o controlo sintomático, a qualidade de vida e evitar as complicações associadas. Para além da abordagem integrada, já mencionada previamente, destaco alguns pontos importantes a reter:

1. “Fibrilhação auricular clínica” é definida como fibrilhação auricular sintomática ou assintomática documentada por eletrocardiografia. “Fibrilhação auricular subclínica” refere-se a indivíduos sem sintomas, cuja interrogação do pacemaker ou CDI revela um episódio de elevada frequência auricular e nos quais não foi detetada fibrilhação auricular em eletrocardiografia
2. Deve-se realizar rastreio oportuno de fibrilhação auricular nos doentes com 65 ou mais anos de idade, hipertensos e naqueles com apneia obstrutiva do sono. O rastreio sistemático está recomendado em todos os doentes com 75 ou mais anos de idade e naqueles com elevado risco de acidente vascular cerebral;
3. Todos os doentes com fibrilhação auricular devem ser submetidos a uma caracterização estruturada, que inclua a avaliação do risco de acidente vascular cerebral, gravidade dos sintomas, gravidade e substrato da fibrilhação auricular. Recomenda-se uma gestão integrada do doente realizada por uma equipa multidisciplinar, formada por médicos, enfermeiro e farmacêutico, e centrada no doente, isto é, baseada nos resultados referidos ou percecionados pelo doente;
4. Recomenda-se a utilização do score de risco CHA2DS2-VASc para identificação de doentes com baixo risco de acidente vascular cerebral e, portanto, sem indicação para anticoagulação (0 nos homens e 1 nas mulheres). A anticoagulação encontra-se indicada nos homens com score igual ou superior a 2 e nas mulheres com score igual ou superior a 3;
5. O score de risco de hemorragia HAS-BLED deve ser utilizado para identificar os doentes com elevado risco de hemorragia e que, portanto, devem ser reavaliados mais frequentemente. O risco de hemorragia estimado, na ausência de contraindicação para anticoagulação oral, não deve, por si só, evitar a prescrição da mesma;
6. Deve-se preferir anticoagulantes diretos aos antagonistas da vitamina k (exceto nos doentes com válvulas mecânicas ou com estenose mitral moderada a grave). Nos doentes com fibrilhação auricular e síndrome

coronário agudo submetidos a intervenção coronária percutânea sugere-se a interrupção precoce de aspirina (1 semana no máximo) e continuação de terapêutica dupla anticoagulante oral e inibidor P2Y12 (preferencialmente com clopidogrel) por até 12 meses. Caso haja risco de trombose de stent superior ao risco hemorrágico deve-se considerar prolongar a terapêutica tripla até 1 mês;

7. *A estratégia de controlo de frequência cardíaca é, geralmente, suficiente para melhorar o controlo sintomático destes doentes. A principal indicação para controlo do ritmo é a necessidade de redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida. Neste caso, a ablação por cateter assume-se como uma alternativa segura e superior à terapêutica antiarrítmica para manutenção do ritmo sinusal e, nos doentes com miocardiopatia induzida por taquicardia, esta técnica reverte a disfunção do ventrículo esquerdo na maioria dos doentes;*
8. *A obesidade e apneia do sono são agora considerados fatores de risco importantes para o desenvolvimento de fibrilhação auricular e a perda de peso melhora os resultados nestes doentes. Estratégias agressivas para redução de fatores de risco com foco no controlo do peso, hiperlipidemia, apneia obstrutiva do sono, hipertensão, diabetes, cessação do tabagismo e redução da ingestão de álcool associam-se a redução significativa de prevalência de fibrilhação após ablação.*

Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation

Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., et al.

New England Journal of Medicine, 2020, 383.14: 1305-1316

Background: Despite improvements in the management of atrial fibrillation, patients with this condition remain at increased risk for cardiovascular complications. It is unclear whether early rhythm-control therapy can reduce this risk.

Methods: In this international, investigator-initiated, parallel-group, open, blinded-outcome-assessment trial, we randomly assigned patients who had early atrial fibrillation (diagnosed ≤ 1 year before enrollment) and cardiovascular conditions to receive either early rhythm control or usual care. Early rhythm control included treatment with antiarrhythmic drugs or atrial fibrillation ablation after randomization. Usual care limited rhythm control to the management of atrial fibrillation-related symptoms. The first primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, stroke, or hospitalization with worsening of heart failure or acute coronary syndrome; the second primary outcome was the number of nights spent in the hospital per year. The primary safety outcome was a composite of death, stroke, or serious adverse events related to rhythm-control therapy. Secondary outcomes, including symptoms and left ventricular function, were also evaluated.

Results: In 135 centers, 2789 patients with early atrial fibrillation (median time since diagnosis, 36 days) underwent randomization. The trial was stopped for efficacy at the third interim analysis after a median of 5.1 years of follow-up per patient. A first-primary-outcome event occurred in 249 of the patients assigned to early rhythm control (3.9 per 100 person-years) and in 316 patients assigned to usual care (5.0 per 100 person-years) (hazard ratio, 0.79; 96% confidence interval, 0.66 to 0.94; $P=0.005$). The mean ($\pm SD$) number of nights spent in the hospital did not differ significantly between the groups (5.8 ± 21.9 and 5.1 ± 15.5 days per year, respectively; $P=0.23$). The percentage of patients with a primary safety outcome event did not differ

significantly between the groups; serious adverse events related to rhythm-control therapy occurred in 4.9% of the patients assigned to early rhythm control and 1.4% of the patients assigned to usual care. Symptoms and left ventricular function at 2 years did not differ significantly between the groups.

Conclusions: Early rhythm-control therapy was associated with a lower risk of adverse cardiovascular outcomes than usual care among patients with early atrial fibrillation and cardiovascular conditions.

Comentário:

O ensaio multicêntrico EAST-AFNET 4 decorreu na Europa e englobou 2789 doentes, com idade média de 70 anos e diagnóstico recente de fibrilação auricular (tempo médio de diagnóstico até inclusão no estudo foi de 36 dias). Os doentes incluídos foram aleatorizados para controlo de ritmo precoce ou controlo de frequência agressivo, inicialmente, seguido de controlo de ritmo para os que se mantêm sintomáticos.

O estudo acabou por ser interrompido precocemente pois a ocorrência de evento primário foi significativamente menor nos doentes do grupo de controlo de ritmo (18 vs 23%). Mais de 70% de ambos os grupos eram assintomáticos nos anos 1 e 2. O ritmo sinusal foi mais comum no grupo submetido a controlo de ritmo (85% em 1 ano; 82% em 2 anos) do que no grupo controlo (66% em 1 ano; 61% em 2 anos). Os resultados de segurança não diferiram significativamente entre os grupos e também não houve diferença significativa no que concerne o tempo de internamento.

Assim, os autores concluíram que a estratégia de controlo de ritmo nos doentes com fibrilação auricular minimamente sintomática ou assintomática mostrou clara superioridade. No entanto, devemos ter cuidado na interpretação dos resultados deste ensaio:

- a estratégia de controlo do ritmo foi iniciada precocemente, antes que a remodelagem auricular pudesse ocorrer;
- a maioria dos doentes incluídos foram mantidos sob anticoagulação;

- poucos doentes foram submetidos a ablação (cerca de 8% em 1 ano, 20% em 2 anos).

Este ensaio provavelmente não vai provocar alterações imediatas na nossa prática clínica diária, mas os seus resultados somam evidência ao estudo CABANA (mencionado na nossa síntese RV 2019, JAMA 2019; 321: 1261–1274) incrementando-se a noção de que a conversão a ritmo sinusal é importante não só para a qualidade de vida como para a prevenção de eventos cardiovasculares primários.

Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial.

Stiell IG, Sivilotti ML, Taljaard M., et al.
The Lancet, 2020, 395.10221: 339-349.

Background: Acute atrial fibrillation is the most common arrhythmia treated in the emergency department. Our primary aim was to compare conversion to sinus rhythm between pharmacological cardioversion followed by electrical cardioversion (drug–shock), and electrical cardioversion alone (shock-only). Our secondary aim was to compare the effectiveness of two pad positions for electrical cardioversion.

Methods: We did a partial factorial trial of two protocols for patients with acute atrial fibrillation at 11 academic hospital emergency departments in Canada. We enrolled adult patients with acute atrial fibrillation. Protocol 1 was a randomised, blinded, placebo-controlled comparison of attempted pharmacological cardioversion with intravenous procainamide (15 mg/kg over 30 min) followed by electrical cardioversion if necessary (up to three shocks, each of ≥ 200 J), and placebo infusion followed by electrical cardioversion. For patients having electrical cardioversion, we used Protocol 2, a randomised, open-label, nested comparison of anteroposterior versus

anterolateral pad positions. Patients were randomly assigned (1:1, stratified by study site) for Protocol 1 by on-site research personnel using an online electronic data capture system. Randomisation for Protocol 2 occurred 30 min after drug infusion for patients who had not converted and was stratified by site and Protocol 1 allocation. Patients and all research and emergency department staff were masked to treatment allocation for Protocol 1. The primary outcome was conversion to normal sinus rhythm for at least 30 min at any time after randomisation and up to a point immediately after three shocks. Protocol 1 was analysed by intention to treat and Protocol 2 excluded patients who did not receive electrical cardioversion. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT01891058.

Findings: Between July 18, 2013, and Oct 17, 2018, we enrolled 396 patients, and none were lost to follow-up. In the drug–shock group ($n=204$), conversion to sinus rhythm occurred in 196 (96%) patients and in the shock-only group ($n=192$), conversion occurred in 176 (92%) patients (absolute difference 4%; 95% CI 0–9; $p=0.07$). The proportion of patients discharged home was 97% ($n=198$) versus 95% ($n=183$; $p=0.60$). 106 (52%) patients in the drug–shock group converted after drug infusion only. No patients had serious adverse events in follow-up. The different pad positions in Protocol 2 ($n=244$), had similar conversions to sinus rhythm (119 [94%] of 127 in anterolateral group vs 108 [92%] of 117 in anteroposterior group; $p=0.68$).

Interpretation: Both the drug–shock and shock-only strategies were highly effective, rapid, and safe in restoring sinus rhythm for patients in the emergency department with acute atrial fibrillation, avoiding the need for return to hospital. The drug infusion worked for about half of patients and avoided the resource intensive procedural sedation required for electrical cardioversion. We also found no significant difference between the anterolateral and anteroposterior pad positions for electrical cardioversion. Immediate rhythm control for patients in the emergency department with acute atrial fibrillation leads to excellent outcomes.

Comentário:

O RAFF2 foi um estudo randomizado que incluiu 396 doentes com idade média de 60 anos, admitidos em 11 serviços de urgência canadianos com episódio agudo de fibrilhação auricular (média de dez horas desde início de sintomas). Estes doentes foram aleatorizados para uma estratégia de controlo de ritmo com procainamida seguida de cardioversão eléctrica nos doentes em que mantinham ritmo de fibrilhação auricular vs infusão de placebo seguida de cardioversão eléctrica.

Os autores não verificaram vantagem significativa de qualquer uma das abordagens sobre a outra, com taxas de conversão a ritmo sinusal de 96 vs 92%, $p = 0,07$. Estes doentes foram seguidos durante 14 dias e verificou-se que no grupo submetido a procainamida houve mais eventos adversos, a maioria hipotensão transitória e nenhum foi grave. Após 14 dias nenhum doente teve um acidente vascular cerebral e verificou-se apenas um óbito não relacionado com a fibrilhação auricular ou a sua terapêutica e 95% dos doentes manteve-se em ritmo sinusal.

Assim, concluíram que qualquer uma das abordagens para controlo de ritmo no serviço de urgência é segura e determina uma proporção muito alta de conversão a ritmo sinusal sem eventos adversos graves. O resultado mais importante deste estudo é que ambas as estratégias de cardioversão são igualmente muito eficazes e, aparentemente, seguras. O acompanhamento por apenas 14 dias levanta a dúvida se terão ocorrido eventos tromboembólicos após este período pelo que ficamos a aguardar a publicação do follow up destes doentes. Desta forma, apesar dos resultados positivos, a questão de como decidir qual a melhor estratégia a aplicar em cada doente permanece uma incógnita.

Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation

Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, for the EARLY-AF Investigators

N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):305-315.

Background: Guidelines recommend a trial of one or more antiarrhythmic drugs before catheter ablation is considered in patients with atrial fibrillation. However, first-line ablation may be more effective in maintaining sinus rhythm.

Methods: We randomly assigned 303 patients with symptomatic, paroxysmal, untreated atrial fibrillation to undergo catheter ablation with a cryotherapy balloon or to receive antiarrhythmic drug therapy for initial rhythm control. All the patients received an implantable cardiac monitoring device to detect atrial tachyarrhythmia. The follow-up period was 12 months. The primary end point was the first documented recurrence of any atrial tachyarrhythmia (atrial fibrillation, atrial flutter, or atrial tachycardia) between 91 and 365 days after catheter ablation or the initiation of an antiarrhythmic drug. The secondary end points included freedom from symptomatic arrhythmia, the atrial fibrillation burden, and quality of life.

Results: At 1 year, a recurrence of atrial tachyarrhythmia had occurred in 66 of 154 patients (42.9%) assigned to undergo ablation and in 101 of 149 patients (67.8%) assigned to receive antiarrhythmic drugs (hazard ratio, 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.35 to 0.66; $P<0.001$). Symptomatic atrial tachyarrhythmia had recurred in 11.0% of the patients who underwent ablation and in 26.2% of those who received antiarrhythmic drugs (hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.22 to 0.68). The median percentage of time in atrial fibrillation was 0% (interquartile range, 0 to 0.08) with ablation and 0.13% (interquartile range, 0 to 1.60) with antiarrhythmic drugs. Serious adverse events occurred in 5 patients (3.2%) who underwent ablation and in 6 patients (4.0%) who received antiarrhythmic drugs.

Conclusions: Among patients receiving initial treatment for symptomatic, paroxysmal atrial fibrillation, there was a significantly lower rate of atrial

fibrillation recurrence with catheter cryoballoon ablation than with antiarrhythmic drug therapy, as assessed by continuous cardiac rhythm monitoring. (Funded by the Cardiac Arrhythmia Network of Canada and others; EARLY-AF ClinicalTrials.gov number, NCT02825979).

Comentário:

No estudo EARLY-AF foram incluídos 303 doentes com fibrilhação auricular sintomática, paroxística e não tratada para crioablação ou terapêutica farmacológica para controlo de ritmo. O seguimento destes doentes foi feito com implementação de um monitor de eventos (24h após terapêutica) para detetar taquidisrritmia auricular. Verificou-se recorrência de taquidisrritmia auricular em 42,9% dos doentes submetidos a crioablação e em 67,8% dos tratados com fármacos antiarrítmicos. Além disso, a taquidisrritmia auricular sintomática também foi menos frequente no grupo submetido a crioablação (11,0 vs 26,2%). Eventos adversos graves ocorreram em cinco doentes (3,2%) submetidos à crioablação e em seis (4,0%) que receberam medicamentos antiarrítmicos.

Este foi o maior ensaio randomizado realizado nesta população. Apesar da superioridade da crioablação vs fármacos antiarrítmicos, com menos de metade dos episódios de fibrilhação auricular sintomática, a recorrência de fibrilhação auricular assintomática foi ainda bastante alta e alerta-nos para a necessidade de manter estes doentes sob anticoagulação. Para além disso, teve um período de follow up relativamente curto para ter resultados mais sólidos. Para que estes resultados possam ser generalizados será importante realizar estudos com mais doentes e mais abrangentes, que incluam mais idosos e centros com menor experiência.

Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation

Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, for the STOP AF First Trial Investigators
N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):316-324.

Background: In patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation that has not responded to medication, catheter ablation is more effective than antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm. However, the safety and efficacy of cryoballoon ablation as initial first-line therapy have not been established.

Methods: We performed a multicenter trial in which patients 18 to 80 years of age who had paroxysmal atrial fibrillation for which they had not previously received rhythm-control therapy were randomly assigned (1:1) to receive treatment with antiarrhythmic drugs (class I or III agents) or pulmonary vein isolation with a cryoballoon. Arrhythmia monitoring included 12-lead electrocardiography conducted at baseline and at 1, 3, 6, and 12 months; patient-activated telephone monitoring conducted weekly and when symptoms were present during months 3 through 12; and 24-hour ambulatory monitoring conducted at 6 and 12 months. The primary efficacy end point was treatment success (defined as freedom from initial failure of the procedure or atrial arrhythmia recurrence after a 90-day blanking period to allow recovery from the procedure or drug dose adjustment, evaluated in a Kaplan-Meier analysis). The primary safety end point was assessed in the ablation group only and was a composite of several procedure-related and cryoballoon system-related serious adverse events.

Results: Of the 203 participants who underwent randomization and received treatment, 104 underwent ablation, and 99 initially received drug therapy. In the ablation group, initial success of the procedure was achieved in 97% of patients. The Kaplan-Meier estimate of the percentage of patients with treatment success at 12 months was 74.6% (95% confidence interval [CI], 65.0 to 82.0) in the ablation group and 45.0% (95% CI, 34.6 to 54.7) in the drug-therapy group ($P<0.001$ by log-rank test). Two primary safety end-point events occurred in the ablation group (Kaplan-Meier estimate of the

percentage of patients with an event within 12 months, 1.9%; 95% CI, 0.5 to 7.5).

Conclusions: Cryoballoon ablation as initial therapy was superior to drug therapy for the prevention of atrial arrhythmia recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Serious procedure-related adverse events were uncommon. (Supported by Medtronic; STOP AF First ClinicalTrials.gov number, NCT03118518).

Comentário:

O estudo multicêntrico STOP-AF incluiu 203 doentes com fibrilação paroxística sintomática, com uma idade média de 61 anos, com poucas comorbilidades e que não estavam sob qualquer terapêutica antiarrítmica nos 7 dias antes da sua randomizados para ablação por catéter ou terapêutica com antiarrítmicos de classe I ou III. A taxa de sucesso do tratamento - que incluiu ausência de arritmias auriculares documentadas - foi de 75% nos doentes tratados com ablação e 45% naqueles tratados inicialmente com medicamentos antiarrítmicos. Nos doentes que foram submetidos a ablação verificaram-se apenas dois eventos adversos graves - um derrame pericárdico significativo nos primeiros 30 dias e um enfarte do miocárdio nos primeiros 7 dias após-procedimento (1,9 vs 12% esperados) pelo que se considerou um procedimento seguro e não inferior à terapêutica farmacológica.

Atualmente existem poucos estudos que avaliaram a estratégia de ablação por catéter vs fármacos antiarrítmicos. Neste ensaio, a estratégia de ablação por catéter foi superior nos doentes com fibrilação auricular paroxística e esta estratégia pareceu ser segura com poucos eventos adversos relacionados com o procedimento. Tal como no estudo EARLY-AF estes resultados demonstram que o tratamento precoce e agressivo da fibrilação auricular, particularmente com ablação, leva a melhores resultados em curto prazo. No entanto, ambos os ensaios incluíram doentes relativamente jovens sem grandes comorbilidades pelo que não sabemos se podemos extrapolar estes resultados para uma população mais idosa e com mais comorbilidades.

Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-AF randomized clinical trial.

Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al.
JAMA, 2020, 324.24: 2497-2508

Importance: There is little evidence to support selection of heart rate control therapy in patients with permanent atrial fibrillation, in particular those with coexisting heart failure.

Objective: To compare low-dose digoxin with bisoprolol (a β -blocker).

Design, Setting, and Participants: Randomized, open-label, blinded end-point clinical trial including 160 patients aged 60 years or older with permanent atrial fibrillation (defined as no plan to restore sinus rhythm) and dyspnea classified as New York Heart Association class II or higher. Patients were recruited from 3 hospitals and primary care practices in England from 2016 through 2018; last follow-up occurred in October 2019. **Interventions:** Digoxin ($n = 80$; dose range, 62.5-250 $\mu\text{g}/\text{d}$; mean dose, 161 $\mu\text{g}/\text{d}$) or bisoprolol ($n = 80$; dose range, 1.25-15 mg/d; mean dose, 3.2 mg/d).

Main Outcomes and Measures: The primary end point was patient-reported quality of life using the 36-Item Short Form Health Survey physical component summary score (SF-36 PCS) at 6 months (higher scores are better; range, 0-100), with a minimal clinically important difference of 0.5 SD. There were 17 secondary end points (including resting heart rate, modified European Heart Rhythm Association [EHRA] symptom classification, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide [NT-proBNP] level) at 6 months, 20 end points at 12 months, and adverse event (AE) reporting.

Results: Among 160 patients (mean age, 76 [SD, 8] years; 74 [46%] women; mean baseline heart rate, 100/min [SD, 18/min]), 145 (91%) completed the trial and 150 (94%) were included in the analysis for the primary outcome. There was no significant difference in the primary outcome of normalized SF-

36 PCS at 6 months (mean, 31.9 [SD, 11.7] for digoxin vs 29.7 [11.4] for bisoprolol; adjusted mean difference, 1.4 [95% CI, -1.1 to 3.8]; $P = .28$). Of the 17 secondary outcomes at 6 months, there were no significant between-group differences for 16 outcomes, including resting heart rate (a mean of 76.9/min [SD, 12.1/min] with digoxin vs a mean of 74.8/min [SD, 11.6/min] with bisoprolol; difference, 1.5/min [95% CI, -2.0 to 5.1/min]; $P = .40$). The modified EHRA class was significantly different between groups at 6 months; 53% of patients in the digoxin group reported a 2-class improvement vs 9% of patients in the bisoprolol group (adjusted odds ratio, 10.3 [95% CI, 4.0 to 26.6]; $P < .001$). At 12 months, 8 of 20 outcomes were significantly different (all favoring digoxin), with a median NT-proBNP level of 960 pg/mL (interquartile range, 626 to 1531 pg/mL) in the digoxin group vs 1250 pg/mL (interquartile range, 847 to 1890 pg/mL) in the bisoprolol group (ratio of geometric means, 0.77 [95% CI, 0.64 to 0.92]; $P = .005$). Adverse events were less common with digoxin; 20 patients (25%) in the digoxin group had at least 1 AE vs 51 patients (64%) in the bisoprolol group ($P < .001$). There were 29 treatment-related AEs and 16 serious AEs in the digoxin group vs 142 and 37, respectively, in the bisoprolol group.

Conclusions and Relevance: Among patients with permanent atrial fibrillation and symptoms of heart failure treated with low-dose digoxin or bisoprolol, there was no statistically significant difference in quality of life at 6 months. These findings support potentially basing decisions about treatment on other end points.

Comentário:

Neste estudo foram incluídos 160 doentes com insuficiência cardíaca e fibrilação auricular permanente com idade igual ou superior a 60 anos que foram randomizados para digoxina ou bisoprolol. Reavaliados aos 6 e 12 meses, os grupos não diferiram na aferição da qualidade de vida. Aos 12 meses, 8 dos 20 outcomes secundários avaliados diferiram entre os 2 grupos, todos a favor da digoxina, incluindo o nível de NT-proBNP, que foi menor no grupo digoxina (960 vs 1250 pg/mL) e classe NYHA (1,5 vs 2,0). Não houve diferença significativa na frequência cardíaca em repouso entre os 2 grupos

em 12 meses e, para além disso, a digoxina foi associada a menos efeitos adversos (29 vs 142).

Apesar da falta de benefício da digoxina no que concerne a avaliação da qualidade de vida, no grupo submetido a digoxina verificou-se maior redução na classe NYHA e NT-proBNP e verificaram-se menos eventos adversos em comparação com os betabloqueantes. Apesar disso, o significado clínico destes resultados permanece incerto. Este é o primeiro ensaio clínico randomizado da digoxina para controlo da frequência cardíaca em doentes com fibrilação auricular permanente e novos estudos com populações maiores e com maior período de follow up serão necessários para verificar estas vantagens.

Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve

Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, for the RIVER Trial Investigators

N Engl J Med. 2020 Nov 26;383(22):2117-2126.

Background: The effects of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve remain uncertain.

Methods: In this randomized trial, we compared rivaroxaban (20 mg once daily) with dose-adjusted warfarin (target international normalized ratio, 2.0 to 3.0) in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. The primary outcome was a composite of death, major cardiovascular events (stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, valve thrombosis, or hospitalization for heart failure), or major bleeding at 12 months.

Results: A total of 1005 patients were enrolled at 49 sites in Brazil. A primary-outcome event occurred at a mean of 347.5 days in the rivaroxaban group and 340.1 days in the warfarin group (difference calculated as restricted mean survival time, 7.4 days; 95% confidence interval [CI], -1.4 to 16.3;

P<0.001 for noninferiority). Death from cardiovascular causes or thromboembolic events occurred in 17 patients (3.4%) in the rivaroxaban group and in 26 (5.1%) in the warfarin group (hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.35 to 1.20). The incidence of stroke was 0.6% in the rivaroxaban group and 2.4% in the warfarin group (hazard ratio, 0.25; 95% CI, 0.07 to 0.88). Major bleeding occurred in 7 patients (1.4%) in the rivaroxaban group and in 13 (2.6%) in the warfarin group (hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.21 to 1.35). The frequency of other serious adverse events was similar in the two groups.

Conclusions: In patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve, rivaroxaban was noninferior to warfarin with respect to the mean time until the primary outcome of death, major cardiovascular events, or major bleeding at 12 months. (Funded by PROADI-SUS and Bayer; RIVER ClinicalTrials.gov number, NCT02303795).

Comentário:

O estudo RIVER foi o primeiro desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do rivaroxabano em dose padrão em comparação com a varfarina (ajustada para manter um INR de 2 a 3) nos doentes com fibrilação ou flutter auricular e válvula biológica. Neste ensaio multicêntrico brasileiro foram randomizados 1005 doentes provenientes de 49 centros e o outcome primário avaliado foi a ocorrência de morte, eventos cardiovasculares major (acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, embolia sistémica, trombose valvular ou hospitalização por insuficiência cardíaca) ou hemorragia major em 12 meses.

Os autores deste trabalho verificaram que o tempo médio até ocorrer um evento foi superior no grupo medicado com rivaroxabano (347,5 vs 340,1). Verificou-se morte por causas cardiovasculares ou eventos tromboembólicos em 3,4% dos doentes tratados com rivaroxabano e 5,1% daqueles que tomaram varfarina. Os eventos hemorrágicos major também foram inferiores no grupo do rivaroxabano (1,4 vs 2,6%). Os doentes sob varfarina mantiveram-se na faixa de INR terapêutica em apenas 65,5% do tempo de seguimento.

Dado o desafio de manter um INR terapêutico com varfarina (como verificado nesta investigação), torna-se importante arranjar outras opções para este fármaco.

Estes resultados apoiam o rivaroxabano como uma alternativa segura e eficaz à varfarina em doentes com fibrilhação auricular portadores de válvulas mitrais biológicas. Apesar de algumas limitações, como o facto de não se saber se estes doentes tinham doença reumática ou não ter existido ocultação do fármaco, este ensaio pode vir a trazer alterações à nossa prática clínica num futuro próximo.

Integrated management of atrial fibrillation in primary care: results of the ALL-IN cluster randomized trial

**van den Dries CJ, van Doorn S, Rutten FH, et al
Eur Heart J. 2020 Aug 7;41(30):2836-2844.**

Aims: To evaluate whether integrated care for atrial fibrillation (AF) can be safely orchestrated in primary care.

Methods and results: The ALL-IN trial was a cluster randomized, open-label, pragmatic non-inferiority trial performed in primary care practices in the Netherlands. We randomized 26 practices: 15 to the integrated care intervention and 11 to usual care. The integrated care intervention consisted of (i) quarterly AF check-ups by trained nurses in primary care, also focusing on possibly interfering comorbidities, (ii) monitoring of anticoagulation therapy in primary care, and finally (iii) easy-access availability of consultations from cardiologists and anticoagulation clinics. The primary endpoint was all-cause mortality during 2 years of follow-up. In the intervention arm, 527 out of 941 eligible AF patients aged ≥65 years provided informed consent to undergo the intervention. These 527 patients were compared with 713 AF patients in the control arm receiving usual care.

Median age was 77 (interquartile range 72–83) years. The all-cause mortality rate was 3.5 per 100 patient-years in the intervention arm vs. 6.7 per 100 patient-years in the control arm [adjusted hazard ratio (HR) 0.55; 95% confidence interval (CI) 0.37–0.82]. For non-cardiovascular mortality, the adjusted HR was 0.47 (95% CI 0.27–0.82). For other adverse events, no statistically significant differences were observed.

Conclusion: In this cluster randomized trial, integrated care for elderly AF patients in primary care showed a 45% reduction in all-cause mortality when compared with usual care.

Comentário:

Este estudo avaliou se uma rede de cuidados integrados para fibrilhação auricular em doentes idosos pode ser organizada com segurança nos cuidados primários. O atendimento integrado envolveu a realização de avaliações trimestrais por uma enfermeira, monitorização da anticoagulação e colaboração simples e fácil entre profissionais de saúde.

Os resultados mostraram que os cuidados integrados da fibrilhação auricular em ambiente de cuidados primários associam-se a uma redução importante na mortalidade (45%). No entanto, essa diferença deveu-se principalmente à mortalidade não cardíaca, sugerindo que esta abordagem pode ter sido importante não só no seguimento e otimização da fibrilhação auricular, mas também das comorbilidades dos doentes. Para além disso, aqueles a quem foram prestados cuidados integrados mostraram uma redução de 16% de todas as causas de hospitalização.

Apesar dos bons resultados, se fizermos uma análise cuidada aos doentes incluídos, verificamos que o grupo de controlo tinha mais doentes com insuficiência cardíaca e que a sua idade média era ligeiramente superior e este facto pode ter criado algum viés a favor do modelo de cuidados integrados. No entanto, não é questionável o valor acrescentado criado pelas avaliações frequentes dos diversos profissionais de saúde.

Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation

Guo Y, Lane DA, Wang L, for the mAF-App II Trial Investigators.
J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 7;75(13):1523-1534.

Background: Current management of patients with atrial fibrillation (AF) is limited by low detection of AF, non-adherence to guidelines, and lack of consideration of patients' preferences, thus highlighting the need for a more holistic and integrated approach to AF management.

Objective: The objective of this study was to determine whether a mobile health (mHealth) technology-supported AF integrated management strategy would reduce AF-related adverse events, compared with usual care.

Methods: This is a cluster randomized trial of patients with AF older than 18 years of age who were enrolled in 40 cities in China. Recruitment began on June 1, 2018 and follow-up ended on August 16, 2019. Patients with AF were randomized to receive usual care, or integrated care based on a mobile AF Application (mAFA) incorporating the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway: A, Avoid stroke; B, Better symptom management; and C, Cardiovascular and other comorbidity risk reduction. The primary composite outcome was a composite of stroke/thromboembolism, all-cause death, and rehospitalization. Rehospitalization alone was a secondary outcome. Cardiovascular events were assessed using Cox proportional hazard modeling after adjusting for baseline risk.

Results: There were 1,646 patients allocated to mAFA intervention (mean age, 67.0 years; 38.0% female) with mean follow-up of 262 days, whereas 1,678 patients were allocated to usual care (mean age, 70.0 years; 38.0% female) with mean follow-up of 291 days. Rates of the composite outcome of 'ischemic stroke/systemic thromboembolism, death, and rehospitalization' were lower with the mAFA intervention compared with usual care (1.9% vs. 6.0%; hazard ratio [HR]: 0.39; 95% confidence interval [CI]: 0.22 to 0.67; $p < 0.001$). Rates of rehospitalization were lower with the mAFA intervention

(1.2% vs. 4.5%; HR: 0.32; 95% CI: 0.17 to 0.60; $p < 0.001$). Subgroup analyses by sex, age, AF type, risk score, and comorbidities demonstrated consistently lower HRs for the composite outcome for patients receiving the mAFA intervention compared with usual care (all $p < 0.05$).

Conclusions: An integrated care approach to holistic AF care, supported by mHealth technology, reduces the risks of rehospitalization and clinical adverse events.

Comentário:

O ensaio mAFA II foi um estudo multicêntrico, randomizado, que envolveu 3324 doentes provenientes de 40 cidades da China. Os doentes foram aleatorizados para intervenção com aplicação móvel ou cuidados habituais e foram acompanhados por uma média de 286 dias. Houve uma redução significativa no outcome primário (ocorrência de pelo menos um evento entre: acidente vascular cerebral isquémico, tromboembolismo sistémico, morte e reinternamento) naqueles que foram tratados com a ajuda da aplicação móvel (1,9% vs 6,0%) com uma redução importante dos reinternamentos (1,2% vs 4,5%).

Este é um dos primeiros estudos a demonstrar que uma aplicação móvel projetada para otimizar o atendimento integrado dos doentes com fibrilhação auricular reduz os eventos clínicos.

Para além disso, os resultados consistentes em idosos tranquilizam os investigadores. Anteviam-se dificuldades nesta população devido às dificuldades na utilização de aplicações informáticas. Por outro lado, este ensaio teve uma curta duração o que pode ser considerada uma limitação importante pois, como sabemos, um grande desafio da saúde móvel é a elevada taxa de desistência do uso das aplicações.

Para que estas e outras aplicações móveis cumpram a sua promessa, estudos futuros devem demonstrar que a durabilidade do envolvimento dos doentes se traduz em resultados clínicos mantidos a longo prazo e que a tecnologia

pode ser perfeitamente integrada na nossa prática clínica diária. Também devemos ser cautelosos quanto à potencial generalização do sucesso desta intervenção de saúde móvel, visto que o estudo foi realizado num único país.

Na Europa foi apresentado no último Europace o projeto TeleCheck-AF (Europace 2020;doi: 10.1093/europace/euaa201). No contexto da pandemia Covid-19, investigadores da Universidade de Maastricht sentiram a necessidade de desenvolver uma infraestrutura para monitorização à distância e vigilância em teleconsulta destes doentes. Já implementada em 23 centros europeus aguardamos resultados do sucesso da sua implementação.

Tromboembolismo Venoso

João Pacheco Pereira

Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna; Hospital da Luz Torres de Lisboa; Hospital Beatriz Ângelo; GESCAT – Grupo de Estudos de Cancro e Trombose

Tiago Judas

Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna; Hospital Garcia D'Orta; Consulta de Tromboembolismo Venoso

Introdução

O ano 2020 ficará, inevitavelmente, associado à infecção pelo novo coronavírus, responsável pela pandemia da doença COVID-19. Cedo se constatou que uma percentagem relevante da mortalidade provocada por esta patologia resultava de complicações tromboembólicas venosas e/ou arteriais.

Os primeiros 7 artigos selecionados deixam-nos uma visão transversal da incidência de complicações trombóticas em doentes COVID19, aprofundam a interação complexa e única entre coronavírus e células endoteliais, a resposta inflamatória local e sistêmica e o sistema de coagulação. Discutem e compararam diferentes estratégias de tromboprofilaxia em contexto de internamento em enfermaria e cuidados intensivos. Nesta pequena amostra encontra-se também refletida a incerteza própria de quem enfrenta uma patologia “nova”, complexa e desafiadora.

Seguramente que o ano 2021 nos reservará mais informação neste tema, decorrente da verdadeira profusão de ciência básica, farmacológica e clínica desencadeada pela premência do combate a esta grave pandemia.

A segunda compilação de artigos foca-se numa visão mais alargada do espectro da doença tromboembólica venosa e no que o ano de 2020 trouxe de novo em áreas tão distintas como a tromboprofilaxia em doente ortopédico, o tratamento do tromboembolismo relacionado com doença neoplásica ou a prevenção do síndrome pós-trombótico na trombose venosa iléo-femoral.

COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation

Connors JM, Levy JH.

Blood.2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced infection can be associated with a coagulopathy, findings consistent with infection-induced inflammatory changes as observed in patients with disseminated intravascular coagulopathy (DIC). The lack of prior immunity to COVID-19 has resulted in large numbers of infected patients across the globe and uncertainty regarding management of the complications that arise in the course of this viral illness.

The lungs are the target organ for COVID-19; patients develop acute lung injury that can progress to respiratory failure, although multiorgan failure can also occur. The initial coagulopathy of COVID-19 presents with prominent elevation of D-dimer and fibrin/fibrinogen-degradation products, whereas abnormalities in prothrombin time, partial thromboplastin time, and platelet counts are relatively uncommon in initial presentations. Coagulation test screening, including the measurement of D-dimer and fibrinogen levels, is suggested.

COVID-19-associated coagulopathy should be managed as it would be for any critically ill patient, following the established practice of using thromboembolic prophylaxis for critically ill hospitalized patients, and standard supportive care measures for those with sepsis-induced

coagulopathy or DIC. Although D-dimer, sepsis physiology, and consumptive coagulopathy are indicators of mortality, current data do not suggest the use of full-intensity anticoagulation doses unless otherwise clinically indicated. Even though there is an associated coagulopathy with COVID-19, bleeding manifestations, even in those with DIC, have not been reported. If bleeding does occur, standard guidelines for the management of DIC and bleeding should be followed.

Comentário:

Neste excelente artigo de perspetiva, é realizada uma revisão de todas as alterações clínicas e analíticas associadas à coagulopatia induzida pela infecção por SARSCoV2.

A prevenção da trombose microvascular tem sido realizada em alguns centros com a utilização de anticoagulação em “full-dose” na tentativa de evitar a formação de microtrombos de fibrina/plaquetas na microcirculação e parênquima pulmonar, observado nos achados post mortem. No entanto, não existem dados que apoiem esta estratégia.

Os autores discutem os aspectos do modelo que interliga a inflamação e a trombose, trombo-inflamatório, os seus componentes moleculares, celulares e bioquímicos.

Muitas foram (e são) as questões clínicas desencadeadas com o progressivo conhecimento deste processo. No decorrer da leitura levantam-se questões pertinentes como a importância das alterações analíticas como a elevação do D-dímero no prognóstico clínico, a relação causa-consequência da própria coagulopatia e também a demonstração se a intensidade da terapêutica anticoagulante se relaciona de forma linear com o prognóstico da própria infecção.

Serão os anticoagulantes a melhor abordagem para limitar as complicações trombóticas do processo de tromboinflamação, ou teremos que testar abordagens com vários fármacos, incluindo tratamentos com anti citoquinas?

A coagulopatia associada à COVID-19 marca o fim de modelos de risco trombótico muito simples e leva-nos a um domínio complexo alimentado por alterações polimórficas, por vezes sistémicas, que afetam vários sistemas biológicos interligados, que ainda não sabemos como qualificar, explorar e quantificar.

Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.

**Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al.
J Thromb Haemost. 2020;18:1995-2002.**

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to systemic coagulation activation and thrombotic complications.

Objectives: to investigate the incidence of objectively confirmed venous thromboembolism (VTE) in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: single-center cohort study of 198 hospitalized patients with COVID-19.

Results: Seventy-five patients (38%) were admitted to the intensive care unit (ICU). At time of data collection, 16 (8%) were still hospitalized and 19% had died. During a median follow-up of 7 days (IQR, 3-13), 39 patients (20%) were diagnosed with VTE of whom 25 (13%) had symptomatic VTE, despite routine thrombosis prophylaxis. The cumulative incidences of VTE at 7, 14 and 21 days were 16% (95% CI, 10-22), 33% (95% CI, 23-43) and 42% (95% CI 30-54) respectively. For symptomatic VTE, these were 10% (95% CI, 5.8-16), 21% (95% CI, 14-30) and 25% (95% CI 16-36). VTE appeared to be associated with death (adjusted HR, 2.4; 95% CI, 1.02-5.5). The cumulative incidence of VTE was higher in the ICU (26% (95% CI, 17-37), 47% (95% CI, 34-58), and 59% (95% CI, 42-72) at 7, 14 and 21 days) than on the wards (any VTE and

symptomatic VTE 5.8% (95% CI, 1.4-15), 9.2% (95% CI, 2.6-21), and 9.2% (2.6-21) at 7, 14, and 21 days).

Conclusions: the observed risk for VTE in COVID-19 is high, particularly in ICU patients, which should lead to a high level of clinical suspicion and low threshold for diagnostic imaging for DVT or PE. Future research should focus on optimal diagnostic and prophylactic strategies to prevent VTE and potentially improve survival.

Comentário:

Neste artigo, os autores realizam inicialmente uma reflexão acerca da correlação dos níveis de D-dímeros (na altura do diagnóstico e posteriormente ao longo do internamento) com a ativação sistémica da coagulação e posterior taxa de mortalidade. Este estudo nasce na sequência de um período de elevada incidência de TEV sintomático, na UCI do Amsterdam University Medical Center.

A elevada incidência cumulativa de TEV (59% aos 21 dias) verificada na UCI justifica uma reflexão profunda dos seus mecanismos fisiopatológicos e estratégia de prevenção, principalmente se tivermos em conta que todos os eventos foram diagnosticados com os doentes sob terapêutica tromboprofilática. Mais ainda, os autores salientam que o risco de TEV não diminuiu, mesmo depois de alterarem a dose profilática de nadroparina para o dobro.

Por se tratar de um estudo realizado num único centro, apresenta algumas limitações. Este artigo chama a atenção para a necessidade de os clínicos terem um elevado nível de suspeição clínica de TEV em doentes com COVID19, especialmente os que internados em unidades de Cuidados Intensivos.

Enfatiza também a importância da optimização das estratégias de profilaxia com vista a incrementar a sobrevida destes doentes.

Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia

Ning Tang, Dengju Li, Xiong Wang, Ziyong Sun

J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.

Background: in the recent outbreak of novel coronavirus infection in Wuhan, China, significantly abnormal coagulation parameters in severe novel coronavirus pneumonia (NCP) cases were a concern.

Objectives: to describe the coagulation feature of patients with NCP.

Methods: conventional coagulation results and outcomes of 183 consecutive patients with confirmed NCP in Tongji hospital were retrospectively analyzed.

Results: the overall mortality was 11.5%, the non-survivors revealed significantly higher D-dimer and fibrin degradation product (FDP) levels, longer prothrombin time and activated partial thromboplastin time compared to survivors on admission ($P < .05$); 71.4% of non-survivors and 0.6% survivors met the criteria of disseminated intravascular coagulation during their hospital stay.

Conclusions: the present study shows that abnormal coagulation results, especially markedly elevated D-dimer and FDP are common in deaths with NCP.

Comentário:

Neste artigo, publicado no início da pandemia (fevereiro de 2020), os autores sublinham que nas publicações anteriores as características clínicas dos doentes com COVID19 foram investigadas, constatando-se disfunção orgânica e coagulopatia. Neste sentido, foram descritos e caracterizados os parâmetros da coagulação de uma série de 183 doentes e posteriormente comparados entre os grupos de sobrevidentes e não-sobrevidentes. 71,4% dos

doentes que faleceram, cumpriam os critérios de CID da ISTH, em comparação com somente 1 doente que sobreviveu.

Os autores descrevem toda a cadeia de alterações analíticas, desencadeadas pela infecção viral, até aos mecanismos de activação da coagulação e hiperfibrinólise secundária, presente nestes doentes.

Este trabalho apresenta como principal limitação o facto de se tratar de uma serie com poucos doentes, proveniente de um único centro. Contudo, este estudo conseguiu demonstrar que a existência de CID em doentes falecidos com infecção por SARS-CoV2 é frequente e que as alterações da coagulação (dinâmicas e progressivas ao longo da doença), principalmente as grandes elevações dos valores de D-dímero e PDF correlacionam-se com pior prognóstico e poderão servir de guia para estabelecer uma estratégia terapêutica mais adequada.

Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al
Ann Intern Med. 2020;173:268-277. doi: 10.7326/M20-2003

Background: the new coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), has caused more than 210 000 deaths worldwide. However, little is known about the causes of death and the virus's pathologic features.

Objective: to validate and compare clinical findings with data from medical autopsy, virtual autopsy, and virologic tests.

Design: prospective cohort study. Setting: Autopsies performed at a single academic medical center, as mandated by the German federal state of Hamburg for patients dying with a polymerase chain reaction–confirmed

diagnosis of COVID-19. Patients: the first 12 consecutive COVID-19-positive deaths.

Measurements: complete autopsy, including postmortem computed tomography and histopathologic and virologic analysis, was performed. Clinical data and medical course were evaluated.

Results: median patient age was 73 years (range, 52 to 87 years), 75% of patients were male, and death occurred in the hospital ($n = 10$) or outpatient sector ($n = 2$). Coronary heart disease and asthma or chronic obstructive pulmonary disease were the most common comorbid conditions (50% and 25%, respectively). Autopsy revealed deep venous thrombosis in 7 of 12 patients (58%) in whom venous thromboembolism was not suspected before death; pulmonary embolism was the direct cause of death in 4 patients. Postmortem computed tomography revealed reticular infiltration of the lungs with severe bilateral, dense consolidation, whereas histomorphologically diffuse alveolar damage was seen in 8 patients. In all patients, SARS-CoV-2 RNA was detected in the lung at high concentrations; viremia in 6 of 10 and 5 of 12 patients demonstrated high viral RNA titers in the liver, kidney, or heart.

Conclusion: the high incidence of thromboembolic events suggests an important role of COVID-19-induced coagulopathy. Further studies are needed to investigate the molecular mechanism and overall clinical incidence of COVID-19-related death, as well as possible therapeutic interventions to reduce it. Limitation: limited sample size.

Comentário:

Esta foi a primeira série que caracterizou e comparou dados clínicos de casos COVID-19 com resultados obtidos em autópsias, (suplementadas por tomografia computorizada post-mortem, histologia e virologia).

Na tentativa de esclarecer melhor a causa de morte em doentes com COVID, os autores depararam-se com o achado de TVP em 58% dos cadáveres autopsiados, nos quais, em vida não tinha sido levantada essa hipótese

diagnóstica. Em 25% dos doentes, o Tromboembolismo Venoso foi a causa direta de morte.

O achado de elevados níveis de RNA viral no fígado, rins e coração consubstancia o carácter sistémico desta infecção.

A dificuldade de realização de autópsias neste contexto de pandemia condicionou a amostra, tornando-se na principal limitação deste trabalho. Contudo, a sua originalidade e a importância dos achados, justificaram a seleção deste artigo que abriu portas ao melhor conhecimento da incidência e consequências fisiopatológicas de uma das principais causas de morte em doentes COVID.

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy

Tang N, Bai H, Chen X et al

J Thromb Haemost 2020 May;18(5):1094-1099.

Background: a relatively high mortality of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is worrying, the application of heparin in COVID-19 has been recommended by some expert consensus due to the risk of disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. However, its efficacy remains to be validated.

Methods: coagulation results, medications and outcomes of consecutive patients being classified as severe COVID-19 in Tongji hospital were retrospectively analysed. The 28-day mortality between heparin users and nonusers were compared, also in different risk of coagulopathy which was stratified by the sepsis-induced coagulopathy (SIC) score or D-dimer result.

Results: there were 449 patients with severe COVID-19 enrolled into the study, 99 of them received heparin (mainly with low molecular weight heparin, LMWH) for 7 days or longer. The D-dimer, prothrombin time and age

were positively, and platelet count was negatively, correlated with 28-day mortality in multivariate analysis. No difference on 28-day mortality was found between heparin users and nonusers (30.3% vs 29.7%, P=0.910). But the 28-day mortality of heparin users were lower than nonusers. In patients with SIC score ≥ 4 (40.0% vs 64.2%, P=0.029), or D-dimer > 6 fold of upper limit of normal (32.8% vs 52.4%, P=0.017).

Conclusions: anticoagulant therapy mainly with LMWH appears to be associated with better prognosis in severe COVID-19 patients meeting SIC criteria or with markedly elevated D-dimer.

Comentário:

Na introdução deste artigo salienta-se o elevado risco tromboembólico dos doentes com COVID19, considerando o estado inflamatório agudo provocado pela infecção viral, a disfunção respiratória, a permanência prolongada em internamento e a utilização de corticoterapia, entre outros.

A International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) propôs a criação de uma nova categoria que identifica uma fase precoce de Coagulação Intravascular Disseminada, a Coagulopatia induzida pela sepsis. Os doentes que cumpram os critérios (ISTH SIC scoring system), beneficiam de terapêutica anticoagulante. Os autores propõem-se a validar a utilização deste score e outros parâmetros de coagulação, através de uma análise retrospectiva dos doentes admitidos com COVID19 no Tongji Hospital, em Wuhan.

Foram considerados 449 doentes, sendo que 21,6% cumpriam os critérios (SIC score > 4). 22% dos doentes fizeram profilaxia com HBPM. Não existiram complicações hemorrágicas relevantes e a mortalidade foi semelhante nos dois grupos, excepto naqueles com SIC score > 4.

O artigo tem como highlights:

1. A tromboprofilaxia com heparina foi recomendada nos doentes com COVID-19. No entanto, a sua eficácia ainda precisa ser validada.
2. Nos doentes com score SIC ≥ 4 ou dímero D $> 3,0 \mu\text{g/mL}$, a mortalidade aos 28 dias do grupo que fez heparina foi menor do que a do grupo controlo.
3. O tratamento com HNF/HBPM parece estar associado a um melhor prognóstico em doentes com COVID-19 grave com coagulopatia.

COVID-19, coagulopathy, and venous thromboembolism: more questions than answers

Marietta M; Coluccio V; Luppi M
Intern Emerg Med. 2020 Nov;15(8):1375-1387.

The acute respiratory illnesses caused by severe acquired respiratory syndrome corona Virus-2 (SARS-CoV-2) is a global health emergency, involving more than 8.6 million people worldwide with more than 450,000 deaths.

Among the clinical manifestations of COVID-19, the disease that results from SARS-CoV-2 infection in humans, a prominent feature is a pro-thrombotic derangement of the hemostatic system, possibly representing a peculiar clinicopathologic manifestation of viral sepsis. The severity of the derangement of coagulation parameters in COVID-19 patients has been associated with a poor prognosis, and the use of low molecular weight heparin (LMWH) at doses registered for prevention of venous thromboembolism (VTE) has been endorsed by the World Health Organization and by Several Scientific societies. However, some relevant issues on the relationships between COVID-19, coagulopathy and VTE have yet to be fully elucidated.

This review is particularly focused on four clinical questions: What is the incidence of VTE in COVID-19 patients? How do we frame the COVID-19

associated coagulopathy? Which role, if any, do antiphospholipid antibodies have? How do we tackle COVID-19 coagulopathy?

In the complex scenario of an overwhelming pandemic, most everyday clinical decisions have to be taken without delay, although not yet supported by a sound scientific evidence. This review discusses the most recent findings of basic and clinical research about the COVID-associated coagulopathy, to foster a more thorough knowledge of the mechanisms underlying this compelling disease.

Comentário:

Artigo de revisão muito pertinente, que se foca nos aspetos mais controversos relacionados com associação de doença tromboembólica venosa e infecção pandémica SARS-CoV2: qual a incidência do TEV nos doentes COVID 19? como enquadrar a coagulopatia associada a COVID-19? Qual o papel dos anticorpos antifosfolípicos? Como podemos lidar com a coagulopatia COVID-19?

No que se refere à incidência do TEV associado à infecção SARS-CoV2, os autores salientam a discrepância das incidências verificadas nos vários estudos, argumentando que a real incidência se encontra infra-estimada muito provavelmente pela incapacidade de se conseguir fazer uma triagem sistemática neste grupo de doentes em contexto pandémico. Referem ainda a particularidade de a incidência de TEP ser muito superior à de TVP nestes doentes o que levanta a questão da fisiopatologia associada ao processo trombótico: estaremos perante um quadro de microangiopatia trombótica local e qual será o papel do tratamento anticoagulante neste contexto?

Analizando a questão do enquadramento da coagulopatia associada a COVID-19, os autores referem que o mecanismo fisiopatológico que mais provavelmente estará na génese do estado procoagulante será a activação da cascata da coagulação despoletada pela resposta inflamatória de larga escala provocada pelo vírus, de forma semelhante ao que acontece nos quadros sépticos.

O estado de hipercoagulabilidade associado à infecção SARS-CoV2 tem sido documentada por métodos viscoelásticos e por níveis elevados do valor de d-dímeros, ainda que o papel exato da elevação de d-dímeros na coagulopatia COVID 19 ainda não esteja determinado. A utilização deste marcador como fator de prognóstico é igualmente incerto. Neste contexto a determinação do valor de d-dímeros corrigidos para a geração de trombina e plasmina parece ter muito maior impacto prognóstico, estando inversamente relacionado com a mortalidade, refletindo a inibição da fibrinólise como marcador de risco para eventos tromboembólicos, necessidade de hemodiálise e mortalidade em doentes internados em UCI.

De referir que a maioria destes doentes não apresentava critérios quer de coagulopatia induzida pela sépsis, quer de coagulação intravascular disseminada quando avaliados pelos scores SIC e DIC da ISTH, levantando a hipótese de existir uma forma de coagulopatia própria associada à COVID 19, que apresenta características distintas: falta de consumo de plaquetas e de factores de coagulação; baixa incidência de hemorragia e envolvimento predominante da microvasculatura pulmonar.

No que se refere ao envolvimento da microvasculatura pulmonar os autores decorrem na especulação do processo fisiopatológico que estará na sua génesis: activação inflamatória despoletada pela tempestade de citocinas associada à activação viral condicionada pela ligação do vírus aos receptores endoteliais ECA2 provocando disfunção endotelial, microtrombose generalizada e microangiopatia trombótica induzida pela interacção plaquetas/parede vascular que levam à libertação de multímeros do fator Von Willebrand e consumo de ADAMTS 13.

Quando considerado qual o papel dos anticorpos antifosfolipídicos na génesis da coagulopatia associada à infecção SARS-CoV2 os autores concluem que não existe evidência convincente que os anticorpos antifosfolipídicos possam ter um papel importante no estado de hipercoagulabilidade destes doentes e que consequentemente deverá existir alguma cautela na interpretação de resultados positivos de anticorpos antifosfolipídicos e também numa estratégia de anticoagulação mais potente neste contexto.

Finalmente, analisando as estratégias terapêuticas para tratamento da coagulopatia, o foco da evidência até então recaía nas heparinas, em dose profilática com particular evidência nos doentes com maior gravidade clínica. Argumentava-se do possível benefício de doses profiláticas superiores em virtude do seu possível maior efeito anti-inflamatório. Contudo, a evidência é insuficiente para suportar esta estratégia.

Mencionam ainda o fondaparinux, pelos seus conhecidos efeitos anti-inflamatórios e pela vantagem de não induzir trombocitopenia. Na ausência de evidência suficiente, vários estudos foram desenhados com dosagens diferentes de heparinas, recomendando os autores que o tratamento seja individualizado, tendo por base os riscos trombótico e hemorrágico de cada doente.

Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19

Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L et al

Blood. 2020 Sep 10;136(11):1347-1350. doi: 10.1182/blood.2020008086.

The association of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) with an increased risk of venous thromboembolism (VTE) has resulted in specific guidelines for its prevention and management. The VTE risk appears highest in those with critical care admission. The need for post discharge thromboprophylaxis remains controversial, which is reflected in conflicting expert guideline recommendations. Our local protocol provides thromboprophylaxis to COVID-19 patients during admission only.

We report post discharge VTE data from an ongoing quality improvement program incorporating root-cause analysis of hospital associated VTE (HA-VTE). Following 1877 hospital discharges associated with COVID-19, 9 episodes of HA-VTE were diagnosed within 42 days, giving a post discharge rate of 4.8 per 1000 discharges. Over 2019, following 18 159 discharges associated with a medical admission; there were 56 episodes of HA-VTE

within 42 days (3.1 per 1000 discharges). The odds ratio for postdischarge HA-VTE associated with COVID-19 compared with 2019 was 1.6 (95% confidence interval, 0.77-3.1).

COVID-19 hospitalization does not appear to increase the risk of postdischarge HA-VTE compared with hospitalization with other acute medical illness. Given that the risk-benefit ratio of postdischarge thromboprophylaxis remains uncertain, randomized controlled trials to evaluate the role of continuing thromboprophylaxis in COVID-19 patients following hospital discharge are required.

Comentário:

Estudo observacional muito interessante desenvolvido nos hospitais do grupo King's College e que pretendeu avaliar a incidência de eventos tromboembólicos venosos após alta hospitalar em doentes que haviam tido internamento hospitalar por infecção SARS-CoV2. O estudo pretendia responder à questão se se deveria equacionar a implementação de tromboprofilaxia farmacológica nos doentes COVID no pós-alta hospitalar.

Foram avaliados em regime de ambulatório 1877 doentes. A proporção de doentes que desenvolveu TEV após alta hospitalar foi de 4.8 por 1000 doentes (após 42 dias de alta hospitalar). Por comparação no ano de 2019 a proporção de doentes com internamento por patologia médica que apresentou TEV após-alta hospitalar foi de 3.1 por cada 1000 doentes.

Os resultados do estudo sugerem que a incidência de TEV após alta hospitalar nos doentes com infecção SARS-CoV2 é relativamente baixa e que consequentemente não será recomendada a adopção de estratégia tromboprofilática farmacológica neste grupo de doentes, ao contrário do que se verifica na fase aguda da doença nos doentes que requerem internamento hospitalar e que apresentam critérios de gravidade de doença.

Os autores salientam, contudo, as limitações do estudo em face de ser um estudo observacional.

Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial

Notten P, Cate-Hoek AJ, Arnoldussen C, et al
Lancet Haematol. 2020 Jan;7(1): e40-e49.

Background: early thrombus removal might prevent post-thrombotic syndrome by preserving venous function and restoring flow. Previous trials comparing additional catheter-directed thrombolysis to standard treatment showed conflicting outcomes. We aimed to assess the benefit of additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for the prevention of post-thrombotic syndrome compared with standard therapy in patients with iliofemoral deep-vein thrombosis.

Methods: we did a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, parallel group, superiority trial in 15 hospitals in the Netherlands. Patients aged 18–85 years with a first-time acute iliofemoral deep-vein thrombosis and symptoms for no more than 14 days were randomly assigned (1:1) to either standard treatment with additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis or standard treatment alone. Randomisation was done with a web-based automatic programme and a random varying block size (2–12), stratified by age and centre. Standard treatment included anticoagulant therapy, compression therapy (knee-high elastic compression stockings; 30–40 mmHg), and early ambulation. Additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis was done with urokinase with a starting bolus of 250 000 international units (IU) in 10 mL NaCl followed by a continuous dose of 100 000 IU/h for a maximum of 96 h through the Ekos Endowave-system. Adjunctive percutaneous transluminal angioplasty, thrombosuction, or stenting was performed at the discretion of the physician who performed the intervention. The primary outcome was the proportion of patients with post-thrombotic syndrome at 12 months diagnosed according to the original Villalta criteria—a Villalta-score of at least 5 on two consecutive occasions at least 3 months apart or the occurrence of venous ulceration—and was assessed in a modified intention-to-treat population of

all randomly assigned patients who passed screening and started treatment. The safety analysis was assessed in the same modified intention-to-treat population. This study is complete and is registered at ClinicalTrials.gov, NCT00970619.

Findings: between May 28, 2010, and Sept 18, 2017, 184 patients were randomly assigned to either additional ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis ($n=91$) or standard treatment alone ($n=93$). Exclusion because of screening failure or early withdrawal of informed consent resulted in 77 patients in the intervention group and 75 in the standard treatment group starting allocated treatment. Median follow-up was 12·0 months (IQR 6·0–12·0). 12-month post thrombotic syndrome occurred in 22 (29%) patients allocated to additional treatment versus 26 (35%) patients receiving standard treatment alone (odds ratio 0·75 [95% CI 0·38 to 1·50]; $p=0·42$). Major bleeding occurred in four (5%) patients in the intervention group, with associated neuropraxia or the peroneal nerve in one patient, and no events in the standard treatment group. No serious adverse events occurred. None of the four deaths (one [1%] in the intervention group vs three [4%] in the standard treatment group) were treatment related.

Interpretation: this study showed that additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis does not change the risk of post-thrombotic syndrome 1 year after acute iliofemoral deep-vein thrombosis compared with standard therapy alone. Although this trial is inconclusive, the outcome suggests the possibility of a moderate beneficial effect with additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis. Further research is therefore warranted to better understand this outcome in the context of previous trials, preferably by combining the available evidence in an individual patient data meta-analysis

Comentário:

Estudo multicêntrico aleatorizado que pretendeu comparar duas estratégias de tratamento na fase aguda da trombose venosa profunda ileo-femoral (tratamento conservador vs tratamento conservador +

trombólise dirigida por cateter acelerada por ecografia) na prevenção tardia de síndrome pós-trombótica.

O racional do estudo baseou-se no conceito de que a remoção precoce do trombo pudesse prevenir o desenvolvimento de síndrome pós-trombótica por preservar a função venosa pelo rápido restabelecimento do fluxo circulatório. Estudos anteriores que compararam a estratégia testada vs tratamento conservador mostraram resultados dispares.

O presente ensaio, que incluiu 77 doentes no grupo de tratamento fibrinolítico e 75 doentes no grupo de tratamento conservador, mostrou não existir diferença significativa quer na ocorrência de síndrome pós-trombótica, quer na sua gravidade (diminuição da incidência de 6.1% vs tratamento conservador, sem significância estatística). Não se verificou impacto na melhoria de qualidade de vida. Para além do descrito verificou-se incidência de hemorragia significativa nos primeiros 10 dias após tratamento em 5% dos doentes submetidos a tratamento trombolítico (sem atingimento do SNC).

Uma possível causa que poderá explicar a ausência de benefício terapêutico foi a elevada incidência de trombose de stent verificada (13%).

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

**Agnelli G, Becattini C, Meyer G for the Caravaggio Investigators
N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.**

Background: recent guidelines recommend consideration of the use of oral edoxaban or rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. However, the benefit of these oral agents is limited by the increased risk of bleeding associated with their use.

Methods: this was a multinational, randomized, investigator-initiated, open-label, noninferiority trial with blinded central outcome adjudication. We

randomly assigned consecutive patients with cancer who had symptomatic or incidental acute proximal deep-vein thrombosis or pulmonary embolism to receive oral apixaban (at a dose of 10 mg twice daily for the first 7 days, followed by 5 mg twice daily) or subcutaneous dalteparin (at a dose of 200 IU per kilogram of body weight once daily for the first month, followed by 150 IU per kilogram once daily). The treatments were administered for 6 months. The primary outcome was objectively confirmed recurrent venous thromboembolism during the trial period. The principal safety outcome was major bleeding.

Results: recurrent venous thromboembolism occurred in 32 of 576 patients (5.6%) in the apixaban group and in 46 of 579 patients (7.9%) in the dalteparin group (hazard ratio, 0.63; 95% confidence interval [CI], 0.37 to 1.07; $P < 0.001$ for noninferiority). Major bleeding occurred in 22 patients (3.8%) in the apixaban group and in 23 patients (4.0%) in the dalteparin group (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.40 to 1.69; $P = 0.60$).

Conclusions: oral apixaban was noninferior to subcutaneous dalteparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism without an increased risk of major bleeding.

Comentário:

Estudo multinacional, randomizado, controlado e aberto, de não inferioridade, que permitiu avaliar o tratamento de fase aguda de tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda associados a neoplasia activa com o agente oral anti-Xa apixabano vs tratamento standard of care com heparina de baixo peso molecular, neste caso a dalteparina.

Foram incluídos um total de 1170 doentes, 576 receberam apixabano e 579 dalteparina. Não foram incluídos doentes com neoplasia ou metástases do sistema nervoso central nem doentes com leucemia. O tratamento com apixabano mostrou ser não inferior a dalteparina neste grupo de doentes no que diz respeito à ocorrência de tromboembolismo venoso recorrente (incidência 5.6% no grupo do apixabano vs 7.9% no grupo da dalteparina).

Verificou-se ainda bom perfil de segurança com incidência de hemorragia maior sobreponível nos dois grupos e sem evidência de aumento de risco de hemorragia gastrointestinal e genito-urinária vs a dalteparina.

O resultado deste estudo vem em linha do verificado nos estudos prévios com DOACs na população de doentes com TEV no contexto de neoplasia activa (particularmente nos estudos com os agentes orais rivaroxabano e edoxabano) e abre a possibilidade de utilização deste tipo de anticoagulantes no tratamento do TEV associado a neoplasia.

De salientar o facto de, ao contrário do verificado nos estudos com os agentes referidos, o apixabano no estudo presente não se associar a aumento de risco de hemorragia dos sistemas gastrointestinal e genito-urinário vs dalteparina, ainda que os critérios de selecção dos doentes possam ter contribuído para estes resultados tão positivos.

Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery

**Samama CM, Laporte S, Rosencher N, for the PRONOMOS Investigators
N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1916-1925.**

Background: nonmajor orthopedic surgery of the lower limbs that results in transient reduced mobility places patients at risk for venous thromboembolism. Rivaroxaban may be noninferior to enoxaparin with regard to the prevention of major venous thromboembolism in these patients.

Methods: in this international, parallel-group, randomized, double-blind, noninferiority trial, we randomly assigned adult patients undergoing lower-limb nonmajor orthopedic surgery who were considered to be at risk for venous thromboembolism on the basis of the investigator's judgment to receive either rivaroxaban or enoxaparin. The primary efficacy outcome of major venous thromboembolism was a composite of symptomatic distal or

proximal deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, or venous thromboembolism-related death during the treatment period or asymptomatic proximal deep-vein thrombosis at the end of treatment. A test for superiority was planned if rivaroxaban proved to be noninferior to enoxaparin. For all outcomes, multiple imputation was used to account for missing data. Prespecified safety outcomes included major bleeding (fatal, critical, or clinically overt bleeding or bleeding at the surgical site leading to intervention) and nonmajor clinically relevant bleeding.

Results: a total of 3604 patients underwent randomization; 1809 patients were assigned to receive rivaroxaban, and 1795 to receive enoxaparin. Major venous thromboembolism occurred in 4 of 1661 patients (0.2%) in the rivaroxaban group and in 18 of 1640 patients (1.1%) in the enoxaparin group (risk ratio with multiple imputation, 0.25; 95% confidence interval, 0.09 to 0.75; $P < 0.001$ for noninferiority; $P = 0.01$ for superiority). The incidence of bleeding did not differ significantly between the rivaroxaban group and the enoxaparin group (1.1% and 1.0%, respectively, for major bleeding or nonmajor clinically relevant bleeding; 0.6% and 0.7%, respectively, for major bleeding).

Conclusions: rivaroxaban was more effective than enoxaparin in the prevention of venous thromboembolic events during a period of immobilization after nonmajor orthopedic surgery of the lower limbs. (Funded by Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne and Bayer; PRONOMOS ClinicalTrials.gov number, NCT02401594.)

Comentário:

A cirurgia ortopédica não major dos membros inferiores está associada a risco tromboembólico venoso de cerca de 3%, quando não é instituída tromboprofilaxia. Este risco pode ainda aumentar quando considerados outros fatores de risco relacionados com o doente. Existe uma falta de consenso sobre o uso de tromboprofilaxia em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica não-major.

O estudo em causa pretendeu avaliar a utilização do agente oral anti-Xa rivaroxabano (dosagem 10mg oral) vs enoxaparina (40mg sc), iniciados entre as 6 e as 10h após a cirurgia e que eram mantidos até ao final do período de imobilização do doente, na prevenção da ocorrência de TEV.

Foram incluídos 3604 doentes e verificou-se diminuição estatisticamente significativa da ocorrência de TEV nos doentes que mantiveram tromboprofilaxia com rivaroxabano (incidência TEV 0.2% vs 1.1% no grupo da enoxaparina), sem que se verificasse aumento do risco de hemorragia (1.1% no grupo rivaroxabano vs 1% no grupo enoxaparina).

O presente estudo torna mais robusta a evidência da utilização de tromboprofilaxia farmacológica nos doentes submetidos a cirurgia ortopédica não major dos membros inferiores que resulte em limitação funcional e vem sugerir que o agente oral rivaroxabano seja mais eficaz e igualmente seguro do que a enoxaparina neste grupo de doentes.

RV Mix 2020

Pedro von Hafe

Centro Hospitalar Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Coordenador da região Norte do Núcleo de Risco de Prevenção e Risco Vascular da SPMI

José Pereira de Moura

Centro Hospitalar Universitário Universidade de Coimbra, Coordenador adjunto do Núcleo de Risco de Prevenção e Risco Vascular da SPMI

Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study.

Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al

N Engl J Med 2020; 383:1535-1543

Background - Obesity shortens life expectancy. Bariatric surgery is known to reduce the long-term relative risk of death, but its effect on life expectancy is unclear.

Methods - We used the Gompertz proportional hazards regression model to compare mortality and life expectancy among patients treated with either bariatric surgery (surgery group) or usual obesity care (control group) in the prospective, controlled Swedish Obese Subjects (SOS) study and participants in the SOS reference study (reference cohort), a random sample from the general population.

Results - In total, 2007 and 2040 patients were included in the surgery group and the control group, respectively, and 1135 participants were included in the reference cohort. At the time of the analysis (December 31, 2018), the

median duration of follow-up for mortality was 24 years (interquartile range, 22 to 27) in the surgery group and 22 years (interquartile range, 21 to 27) in the control group; data on mortality were available for 99.9% of patients in the study. In the SOS reference cohort, the median duration of follow-up was 20 years (interquartile range, 19 to 21), and data on mortality were available for 100% of participants. In total, 457 patients (22.8%) in the surgery group and 539 patients (26.4%) in the control group died (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 0.87; $P<0.001$). The corresponding hazard ratio was 0.70 (95% CI, 0.57 to 0.85) for death from cardiovascular disease and 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.96) for death from cancer. The adjusted median life expectancy in the surgery group was 3.0 years (95% CI, 1.8 to 4.2) longer than in the control group but 5.5 years shorter than in the general population. The 90-day postoperative mortality was 0.2%, and 2.9% of the patients in the surgery group underwent repeat surgery.

Conclusions - Among patients with obesity, bariatric surgery was associated with longer life expectancy than usual obesity care. Mortality remained higher in both groups than in the general population.

Comentário (JP Moura)

A obesidade está associada a uma redução significativa da esperança média de vida (5 a 20 anos). No presente estudo realizado na Suécia em indivíduos obesos, compararam-se a esperança média de vida e a mortalidade num grupo submetido a cirurgia bariátrica, noutro que recebeu o tratamento convencional para a obesidade e ainda num grupo de referência de indivíduos não obesos.

Durante o período de follow-up, superior a 20 anos, verificou-se um número de mortes por 1000 pessoas/ano de 10,7 no grupo da cirurgia, de 13,2 no grupo controlo e de 5,2 no grupo de referência. A mortalidade foi menor no grupo da cirurgia do que no grupo controlo (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.68 to 0.87; $P < 0.001$) e foi igualmente menor no grupo de referência do que no grupo controlo (hazard ratio, 0.44; 95% CI, 0.31 to 0.48; $P < 0.001$).

Relativamente à esperança média de vida ela foi significativamente superior no grupo da cirurgia (mais 2,5 anos) e no grupo de referência (mais 7,4 anos) relativamente ao grupo controlo. Comparando o grupo da cirurgia ao grupo de referência, a esperança média de vida foi 5,5 anos mais curta, o que mais uma vez está de acordo com o efeito legado dos factores de risco e aponta para uma eventual necessidade de uma abordagem cirúrgica mais precoce da obesidade, logicamente sempre que indicada.

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

**Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, for the LoDoCo2 Trial Investigators.
N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1838-1847.**

Background: Evidence from a recent trial has shown that the antiinflammatory effects of colchicine reduce the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction, but evidence of such a risk reduction in patients with chronic coronary disease is limited.

Methods: In a randomized, controlled, double-blind trial, we assigned patients with chronic coronary disease to receive 0.5 mg of colchicine once daily or matching placebo. The primary end point was a composite of cardiovascular death, spontaneous (nonprocedural) myocardial infarction, ischemic stroke, or ischemia-driven coronary revascularization. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, spontaneous myocardial infarction, or ischemic stroke.

Results: a total of 5522 patients underwent randomization; 2762 were assigned to the colchicine group and 2760 to the placebo group. The median duration of follow-up was 28.6 months. A primary end-point event occurred in 187 patients (6.8%) in the colchicine group and in 264 patients (9.6%) in the placebo group (incidence, 2.5 vs. 3.6 events per 100 person-years; hazard ratio, 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.57 to 0.83; $P<0.001$). A key secondary end-point event occurred in 115 patients (4.2%) in the colchicine

group and in 157 patients (5.7%) in the placebo group (incidence, 1.5 vs. 2.1 events per 100 person-years; hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.57 to 0.92; P=0.007). The incidence rates of spontaneous myocardial infarction or ischemia-driven coronary revascularization (composite end point), cardiovascular death or spontaneous myocardial infarction (composite end point), ischemia-driven coronary revascularization, and spontaneous myocardial infarction were also significantly lower with colchicine than with placebo. The incidence of death from noncardiovascular causes was higher in the colchicine group than in the placebo group (incidence, 0.7 vs. 0.5 events per 100 person-years; hazard ratio, 1.51; 95% CI, 0.99 to 2.31).

Conclusions: In a randomized trial involving patients with chronic coronary disease, the risk of cardiovascular events was significantly lower among those who received 0.5 mg of colchicine once daily than among those who received placebo.

Comentário (JP Moura)

A possibilidade de a terapêutica inflamatória poder reduzir os eventos cardiovasculares em indivíduos com doença coronária e com um nível elevado de hsPCR, foi inicialmente demonstrada no Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS).

Num pequeno estudo realizado em doentes com coronariopatia crónica (LoDoCo), a colchicina reduziu o risco de eventos cardiovasculares. Por último, no Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), realizado em indivíduos com enfarte agudo do miocárdio há menos de 30 dias, a colchicina reduziu significativamente o número de eventos cardiovasculares. No presente estudo, (LoDoCo2), em doentes com doença coronária crónica, sob terapêutica cardiovascular otimizada, a colchicina na dose de 0,5 mg reduziu em 31% o risco relativo do composto de morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio espontâneo, AVC isquémico ou revascularização coronária induzida por isquémia.

Perante estes resultados é evidente o papel da inflamação e das terapêuticas anti-inflamatórias na aterosclerose e na doença cardiovascular. Fica a pergunta: quais os doentes coronários em que se deve utilizar a colchicina? Em todos? Apenas nos que apresentam elevação dos parâmetros inflamatórios?

Erythrocytosis in the general population: clinical characteristics and association with clonal hematopoiesis

**Wouters HJCM, Mulder R, Isabelle A van Zeeventer IA, et al
Blood Adv 2020 Dec 22;4(24):6353-6363.**

Erythrocytosis is a common reason for referral to hematology services and is usually secondary in origin. The aim of this study was to assess clinical characteristics and clonal hematopoiesis (CH) in individuals with erythrocytosis in the population-based Lifelines cohort ($n = 147\,167$). Erythrocytosis was defined using strict (WHO] 2008/British Committee for Standards in Hematology) and wide (WHO 2016) criteria.

Individuals with erythrocytosis (strict criteria) and concurrent leukocytosis and/or thrombocytosis were 1:2 matched with individuals with isolated erythrocytosis and analyzed for somatic mutations indicative of CH ($\geq 5\%$ variant allele frequency). One hundred eighty five males (0.3%) and 223 females (0.3%) met the strict criteria, whereas 4868 males (7.6%) and 309 females (0.4%) met the wide criteria.

Erythrocytosis, only when defined using strict criteria, was associated with cardiovascular morbidity (odds ratio [OR], 1.8; 95% confidence interval [CI], 1.2-2.6), cardiovascular mortality (hazard ratio [HR], 2.2; 95% CI, 1.0-4.6), and all-cause mortality (HR, 1.7; 95% CI, 1.2-2.6), independent of conventional risk factors.

Mutations were detected in 51 of 133 (38%) evaluable individuals, with comparable frequencies between individuals with and without concurrent

cytosis. The JAK2 V617F mutation was observed in 7 of 133 (5.3%) individuals, all having concurrent cytosis. The prevalence of mutations in BCOR/BCORL1 (16%) was high, suggesting aberrant epigenetic regulation.

Erythrocytosis with CH was associated with cardiovascular morbidity (OR, 9.1; 95% CI, 1.2-68.4) in a multivariable model. Our data indicate that only when defined using strict criteria erythrocytosis is associated with cardiovascular morbidity (especially in the presence of CH), cardiovascular mortality, and all-cause mortality

Comentário (PvH):

A eritrociteose definida por critérios estritos esteve associada neste estudo a um aumento da mortalidade cardiovascular e global. Conhecem-se bem as implicações cardiovasculares da policitemia vera. Na eritrociteose secundária ou não-explicada o risco cardiovascular acrescido não está estabelecido.

A eritrociteose foi definida em duas maneiras: com critérios estritos (hemoglobina >18.5g/dL ou hematócrito ≥52% nos homens, Hb >16.5 g/dL ou Hct ≥48% nas mulheres), ou critérios alargados (hemoglobina >16.5g/dL ou hematócrito ≥49% nos homens, Hb >16.0 g/dL ou Hct ≥48% nas mulheres).

No primeiro caso verificou-se um aumento da mortalidade total e cardiovascular. Nos indivíduos com eritrociteose, aqueles com hematopoiese clonal tinham maior risco do que aqueles isentos dela. De referir que os doentes com eritrociteose eram mais velhos, com maior índice da massa corporal, apresentavam concentrações de colesterol mais elevados e havia uma maior percentagem de fumadores, pelo que seria expectável um maior risco cardiovascular. De qualquer forma este estudo reforça a associação entre a hematopoiese monoclonal e o risco cardiovascular.

Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases

Harshfield E, Pennells L, Schwartz JE et al.
JAMA 2020 Dec 15;324(23):2396-2405.

Objective: To characterize the association between depressive symptoms and CVD incidence across the spectrum of lower mood.

Design, setting, and participants: A pooled analysis of individual-participant data from the Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC; 162 036 participants; 21 cohorts; baseline surveys, 1960-2008; latest follow-up, March 2020) and the UK Biobank (401 219 participants; baseline surveys, 2006-2010; latest follow-up, March 2020). Eligible participants had information about self-reported depressive symptoms and no CVD history at baseline.

Exposures: Depressive symptoms were recorded using validated instruments. ERFC scores were harmonized across studies to a scale representative of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale (range, 0-60; ≥16 indicates possible depressive disorder). The UK Biobank recorded the 2-item Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2; range, 0-6; ≥3 indicates possible depressive disorder).

Main outcomes and measures: Primary outcomes were incident fatal or nonfatal coronary heart disease (CHD), stroke, and CVD (composite of the 2). Hazard ratios (HRs) per 1-SD higher log CES-D or PHQ-2 adjusted for age, sex, smoking, and diabetes were reported.

Results: Among 162 036 participants from the ERFC (73%, women; mean age at baseline, 63 years [SD, 9 years]), 5078 CHD and 3932 stroke events were recorded (median follow-up, 9.5 years). Associations with CHD, stroke, and CVD were log linear. The HR per 1-SD higher depression score for CHD was 1.07 (95% CI, 1.03-1.11); stroke, 1.05 (95% CI, 1.01-1.10); and CVD, 1.06 (95% CI, 1.04-1.08). The corresponding incidence rates per 10 000 person-years of

follow-up in the highest vs the lowest quintile of CES-D score (geometric mean CES-D score, 19 vs 1) were 36.3 vs 29.0 for CHD events, 28.0 vs 24.7 for stroke events, and 62.8 vs 53.5 for CVD events. Among 401 219 participants from the UK Biobank (55% were women, mean age at baseline, 56 years [SD, 8 years]), 4607 CHD and 3253 stroke events were recorded (median follow-up, 8.1 years). The HR per 1-SD higher depression score for CHD was 1.11 (95% CI, 1.08-1.14); stroke, 1.10 (95% CI, 1.06-1.14); and CVD, 1.10 (95% CI, 1.08-1.13). The corresponding incidence rates per 10 000 person-years of follow-up among individuals with PHQ-2 scores of 4 or higher vs 0 were 20.9 vs 14.2 for CHD events, 15.3 vs 10.2 for stroke events, and 36.2 vs 24.5 for CVD events. The magnitude and statistical significance of the HRs were not materially changed after adjustment for additional risk factors.

Conclusions and relevance: In a pooled analysis of 563 255 participants in 22 cohorts, baseline depressive symptoms were associated with CVD incidence, including at symptom levels lower than the threshold indicative of a depressive disorder. However, the magnitude of associations was modest

Comentário (PvH):

Neste grande estudo, com um desenho e controlo bem realizados, houve evidência de que a depressão é na realidade um factor de risco de doença cardiovascular, apesar desse risco ser muito pequeno. Os sintomas depressivos aumentaram o risco de doença cardiovascular, independentemente da gravidade da doença e de outros factores de risco. Não se sabe neste momento, no entanto, se o tratamento da depressão irá reduzir esse risco.

Endotoxinemia Accelerates Atherosclerosis Through Electrostatic Charge-Mediated Monocyte Adhesion

Schumski A, Ortega-Gómez A , Wichapong K et al

Circulation 2021 Jan 19;143(3):254-266

Background: Acute infection is a well-established risk factor of cardiovascular inflammation increasing the risk for a cardiovascular complication within the first weeks after infection. However, the nature of the processes underlying such aggravation remains unclear. Lipopolysaccharide derived from Gram-negative bacteria is a potent activator of circulating immune cells including neutrophils, which foster inflammation through discharge of neutrophil extracellular traps (NETs). Here, we use a model of endotoxinemia to link acute infection and subsequent neutrophil activation with acceleration of vascular inflammation

Methods: Acute infection was mimicked by injection of a single dose of lipopolysaccharide into hypercholesterolemic mice. Atherosclerosis burden was studied by histomorphometric analysis of the aortic root. Arterial myeloid cell adhesion was quantified by intravital microscopy.

Results: Lipopolysaccharide treatment rapidly enhanced atherosclerotic lesion size by expansion of the lesional myeloid cell accumulation. Lipopolysaccharide treatment led to the deposition of NETs along the arterial lumen, and inhibition of NET release annulled lesion expansion during endotoxinemia, thus suggesting that NETs regulate myeloid cell recruitment. To study the mechanism of monocyte adhesion to NETs, we used in vitro adhesion assays and biophysical approaches. In these experiments, NET-resident histone H2a attracted monocytes in a receptor-independent, surface charge-dependent fashion. Therapeutic neutralization of histone H2a by antibodies or by *in silico* designed cyclic peptides enables us to reduce luminal monocyte adhesion and lesion expansion during endotoxinemia.

Conclusions: Our study shows that NET-associated histone H2a mediates charge-dependent monocyte adhesion to NETs and accelerates atherosclerosis during endotoxinemia

Comentário (PvH):

Os NET's (Neutrophil Extracellular Traps) têm vindo a ser associados a morbidade e mortalidade em vários tipos de infecções incluindo formas graves de COVID-19. Os NET's induzidos pelos lipopolissacáideos levam a um aumento do recrutamento dos monócitos para a parede arterial e aceleram a aterosclerose. Isto pode ser uma explicação para o aumento agudo de risco de eventos cardiovasculares associados a infecções como pneumonias e infecções urinárias. A inibição farmacológica dos NET's interrompeu a expansão da lesão aterosclerótica.

Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women

Kurth T, Rist PM, Ridker PM, et al
JAMA 2020 Jun 9;323(22):2281-2289

Importance: Migraine with aura is known to increase the risk of cardiovascular disease (CVD). The absolute contribution of migraine with aura to CVD incidence in relation to other CVD risk factors remains unclear.

Objective: To estimate the CVD incidence rate for women with migraine with aura relative to women with other major vascular risk factors.

Design, setting, and participants: Female health professionals in the US (the Women's Health Study cohort) with lipid measurements and no CVD at baseline (1992-1995) were followed up through December 31, 2018.

Exposures: Self-reported migraine with aura compared with migraine without aura or no migraine at baseline.

Main outcomes and measures: The primary outcome was major CVD (first myocardial infarction, stroke, or CVD death). Generalized modeling procedures were used to calculate multivariable-adjusted incidence rates for major CVD events by risk factor status that included all women in the cohort.

Results: The study population included 27 858 women (mean [SD] age at baseline, 54.7 [7.1] years), among whom 1435 (5.2%) had migraine with aura and 26 423 (94.8%) did not (2177 [7.8%] had migraine without aura and 24 246 [87.0%] had no migraine in the year prior to baseline). During a mean follow-up of 22.6 years (629 353 person-years), 1666 major CVD events occurred. The adjusted incidence rate of major CVD per 1000 person-years was 3.36 (95% CI, 2.72-3.99) for women with migraine with aura vs 2.11 (95% CI, 1.98-2.24) for women with migraine without aura or no migraine ($P < .001$). The incidence rate for women with migraine with aura was significantly higher than the adjusted incidence rate among women with obesity (2.29 [95% CI, 2.02-2.56]), high triglycerides (2.67 [95% CI, 2.38-2.95]), or low high-density lipoprotein cholesterol (2.63 [95% CI, 2.33-2.94]), but was not significantly different from the rates among those with elevated systolic blood pressure (3.78 [95% CI, 2.76-4.81]), high total cholesterol (2.85 [95% CI, 2.38-3.32]), or family history of myocardial infarction (2.71 [95% CI, 2.38-3.05]). Incidence rates among women with diabetes (5.76 [95% CI, 4.68-6.84]) or who currently smoked (4.29 [95% CI, 3.79-4.79]) were significantly higher than those with migraine with aura. The incremental increase in the incidence rate for migraine with aura ranged from 1.01 additional cases per 1000 person-years when added to obesity to 2.57 additional cases per 1000 person-years when added to diabetes.

Conclusions and relevance: In this study of female health professionals aged at least 45 years, women with migraine with aura had a higher adjusted incidence rate of CVD compared with women with migraine without aura or no migraine. The clinical importance of these findings, and whether they are generalizable beyond this study population, require further research.

Comentário (PvH):

Neste estudo prospectivo, os eventos cardiovasculares foram mais comuns em mulheres com enxaqueca e com aura do que naquelas sem enxaqueca ou com enxaqueca sem aura, com obesidade ou triglicerídeos elevados e comparáveis às taxas relacionadas com hipertensão arterial, colesterol elevado ou história familiar de enfarte agudo do miocárdio prematuro.

Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults : A Cross-sectional Study

**Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, et al.
Ann Intern Med 2020 Oct 20;173(8):605-613**

Background: Influenza may contribute to the burden of acute cardiovascular events during annual influenza epidemics.

Objective: To examine acute cardiovascular events and determine risk factors for acute heart failure (aHF) and acute ischemic heart disease (aiHD) in adults with a hospitalization associated with laboratory-confirmed influenza.

Design: Cross-sectional study. **Setting:** U.S. Influenza Hospitalization Surveillance Network during the 2010-to-2011 through 2017-to-2018 influenza seasons. **Participants:** Adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza and identified through influenza testing ordered by a practitioner. **Measurements:** Acute cardiovascular events were ascertained using discharge codes from the International Classification of Diseases (ICD), Ninth Revision, Clinical Modification, and ICD, 10th Revision. Age, sex, race/ethnicity, tobacco use, chronic conditions, influenza vaccination, influenza antiviral medication, and influenza type or subtype were included as exposures in logistic regression models, and marginal adjusted risk ratios and 95% CIs were estimated to describe factors associated with aHF or aiHD. **Results:** Among 89 999 adults with laboratory-confirmed influenza, 80 261 had complete medical record abstractions and available ICD codes (median

age, 69 years [interquartile range, 54 to 81 years]) and 11.7% had an acute cardiovascular event. The most common such events (non-mutually exclusive) were aHF (6.2%) and alHD (5.7%). Older age, tobacco use, underlying cardiovascular disease, diabetes, and renal disease were significantly associated with higher risk for aHF and alHD in adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza.

Limitation: Underdetection of cases was likely because influenza testing was based on practitioner orders. Acute cardiovascular events were identified by ICD discharge codes and may be subject to misclassification bias.

Conclusion: In this population-based study of adults hospitalized with influenza, almost 12% of patients had an acute cardiovascular event. Clinicians should ensure high rates of influenza vaccination, especially in those with underlying chronic conditions, to protect against acute cardiovascular events associated with influenza

Comentário (PvH):

Os eventos cardiovasculares são frequentes em adultos hospitalizados por gripe e a vacinação diminui esse risco, segundo este estudo. Num editorial foi referido que está na altura de encara a vacina da gripe como uma medida de prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

Association of Factor V Leiden With Subsequent Atherothrombotic Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data

**Mahmoodi BK, Tragante V, Kleber ME, et al.
Circulation 2020 Aug 11;142(6):546-555.**

Background: Studies examining the role of factor V Leiden among patients at higher risk of atherothrombotic events, such as those with established coronary heart disease (CHD), are lacking. Given that coagulation is involved

in the thrombus formation stage on atherosclerotic plaque rupture, we hypothesized that factor V Leiden may be a stronger risk factor for atherothrombotic events in patients with established CHD.

Methods: We performed an individual-level meta-analysis including 25 prospective studies (18 cohorts, 3 case-cohorts, 4 randomized trials) from the GENIUS-CHD (Genetics of Subsequent Coronary Heart Disease) consortium involving patients with established CHD at baseline. Participating studies genotyped factor V Leiden status and shared risk estimates for the outcomes of interest using a centrally developed statistical code with harmonized definitions across studies. Cox proportional hazards regression models were used to obtain age- and sex-adjusted estimates. The obtained estimates were pooled using fixed-effect meta-analysis. The primary outcome was composite of myocardial infarction and CHD death. Secondary outcomes included any stroke, ischemic stroke, coronary revascularization, cardiovascular mortality, and all-cause mortality.

Results: The studies included 69 681 individuals of whom 3190 (4.6%) were either heterozygous or homozygous ($n=47$) carriers of factor V Leiden. Median follow-up per study ranged from 1.0 to 10.6 years. A total of 20 studies with 61 147 participants and 6849 events contributed to analyses of the primary outcome. Factor V Leiden was not associated with the combined outcome of myocardial infarction and CHD death (hazard ratio, 1.03 [95% CI, 0.92-1.16]; $I^2=28\%$; P -heterogeneity=0.12). Subgroup analysis according to baseline characteristics or strata of traditional cardiovascular risk factors did not show relevant differences. Similarly, risk estimates for the secondary outcomes including stroke, coronary revascularization, cardiovascular mortality, and all-cause mortality were also close to identity.

Conclusions: Factor V Leiden was not associated with increased risk of subsequent atherothrombotic events and mortality in high-risk participants with established and treated CHD. Routine assessment of factor V Leiden status is unlikely to improve atherothrombotic events risk stratification in this population

Comentário (PvH):

O factor V de Leiden é uma mutação genética associada a um estado protrombótico, que confere um risco acrescido em quatro vezes de tromboembolismo venoso. Nesta análise de dados individuais de 25 estudos, a presença da mutação não esteve associada a um aumento do risco de eventos aterotrombóticos, em doentes com doença coronária estabelecida.

Associations Between Cardiovascular Risk, Structural Brain Changes, and Cognitive Decline

Song R, Xu H, Dintica CS et al.

J Am Coll Cardiol 2020 May 26;75(20):2525-2534

Background: The impact of cardiovascular risk burden on cognitive trajectories and brain structure changes remains unclear.

Objectives: This study aimed to examine whether cardiovascular risk burden assessed by the Framingham General Cardiovascular Risk Score (FGCRS) is associated with cognitive decline and structural brain differences.

Methods: Within the Rush Memory and Aging Project, 1,588 dementia-free participants (mean age: 79.5 years) were followed for up to 21 years. FGCRS was assessed at baseline and categorized into tertiles (lowest, middle, and highest). Episodic memory, semantic memory, working memory, visuospatial ability, and perceptual speed were assessed annually with a battery of 19 tests, from which composite scores were derived. A subsample ($n = 378$) of participants underwent magnetic resonance imaging. Structural total and regional brain volumes were estimated. Data were analyzed using linear mixed-effects models and linear regression models.

Results: In all participants, FGCRS ranged from 4 to 28 (mean score: 15.6 ± 3.7). Compared with the lowest tertile of FGCRS, the highest tertile was

associated with faster decline in global cognition ($\beta = -0.019$; 95% confidence interval [CI]: -0.035 to -0.003), episodic memory ($\beta = -0.023$; 95% CI: -0.041 to -0.004), working memory ($\beta = -0.021$; 95% CI: -0.035 to -0.007), and perceptual speed ($\beta = -0.027$; 95% CI: -0.042 to -0.011) over the follow-up. In magnetic resonance imaging data analyses, higher FGCRS was related to smaller volumes of the hippocampus ($\beta = -0.021$; 95% CI: -0.042 to -0.000), gray matter ($\beta = -1.569$; 95% CI: -2.757 to -0.382), and total brain ($\beta = -1.588$; 95% CI: -2.832 to -0.344), and greater volume of white matter hyperintensities ($\beta = 0.035$; 95% CI: 0.001 to 0.069).

Conclusions: Higher cardiovascular risk burden may predict decline in episodic memory, working memory, and perceptual speed and is associated with neurodegeneration and vascular lesions in the brain

Comentário (PvH):

Neste estudo os participantes no tercil superior dos scores de Framingham apresentavam um declíneo cognitivo e estrutural mais rápido em múltiplos domínios. Um ponto fraco desta análise é a falta de informação sobre fibrilhação auricular, que também pode afectar a cognição.

Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate A Randomized Trial

Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW et al.
Ann Intern Med 2020 Mar 172(6):369-380

Background: Low-dose methotrexate (LD-MTX) is the most commonly used drug for systemic rheumatic diseases worldwide and is the recommended first-line agent for rheumatoid arthritis. Despite extensive clinical use for more than 30 years, few data on adverse event (AE) rates derive from randomized, placebo-controlled trials, where both causality and magnitude of risk can be inferred.

Objective: To investigate AE rates, risk, and risk differences comparing LD-MTX versus placebo.

Design: Prespecified secondary analyses of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. (ClinicalTrials.gov: NCT01594333). **Setting:** North America. **Participants:** Adults with known cardiovascular disease and diabetes or metabolic syndrome. **Intervention:** Random allocation to LD-MTX (≤ 20 mg/wk) or placebo. All participants received folic acid, 1 mg/d, 6 days per week. **Measurements:** Risks for specific AEs of interest, as well as for all AEs, were compared across treatment groups after blinded adjudication.

Results: After an active run-in period, 6158 patients were enrolled and 4786 randomly assigned to a group; median follow-up was 23 months and median dosage 15 mg/wk. Among the randomly assigned participants, 81.2% were male, median age was 65.7 years, and median body mass index was 31.5 kg/m². Of 2391 participants assigned to LD-MTX, 2080 (87.0%) had an AE of interest, compared with 1951 of 2395 (81.5%) assigned to placebo (hazard ratio [HR], 1.17 [95% CI, 1.10 to 1.25]). The relative hazards of gastrointestinal (HR, 1.91 [CI, 1.75 to 2.10]), pulmonary (HR, 1.52 [CI, 1.16 to 1.98]), infectious (HR, 1.15 [CI, 1.01 to 1.30]), and hematologic (HR, 1.15 [CI, 1.07 to 1.23]) AEs were elevated for LD-MTX versus placebo. With the exception of increased risk for skin cancer (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28]), the treatment groups did not differ in risk for other cancer or mucocutaneous, neuropsychiatric, or musculoskeletal AEs. Renal AEs were reduced in the LD-MTX group (HR, 0.85 [CI, 0.78 to 0.93]).

Limitation: The trial was done in patients without rheumatic disease who tolerated LD-MTX during an active run-in period.

Conclusion: Use of LD-MTX was associated with small to moderate elevations in risks for skin cancer and gastrointestinal, infectious, pulmonary, and hematologic AEs, whereas renal AEs were decreased

Comentário (PvH):

Neste estudo de análise secundária de um ensaio aleatorizado o metotrexato em baixa dose esteve associado a uma taxa aumentada de eventos adversos quando comparado com o placebo em doentes em risco cardiovascular (com doença cardiovascular e diabetes ou síndrome metabólica). O metotrexato esteve associado a um risco aumentado de efeitos laterais gastrointestinais, pulmonares, infeciosos e hematológicos, assim como cancro da pele (2.2% vs. 1.1%).

Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease

Mosley JD, Gupta DK, Tan J, et al
JAMA 2020 Feb 18;323(7):627-635.

Importance: Polygenic risk scores comprising millions of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) could be useful for population-wide coronary heart disease (CHD) screening.

Objective: To determine whether a polygenic risk score improves prediction of CHD compared with a guideline-recommended clinical risk equation.

Design, setting, and participants: A retrospective cohort study of the predictive accuracy of a previously validated polygenic risk score was assessed among 4847 adults of white European ancestry, aged 45 through 79 years, participating in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and 2390 participating in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) from 1996 through December 31, 2015, the final day of follow-up. The performance of the polygenic risk score was compared with that of the 2013 American College of Cardiology and American Heart Association pooled cohort equations.

Exposures: Genetic risk was computed for each participant by summing the product of the weights and allele dosage across 6 630 149 SNPs. Weights were based on an international genome-wide association study.

Main outcomes and measures: Prediction of 10-year first CHD events (including myocardial infarctions, fatal coronary events, silent infarctions, revascularization procedures, or resuscitated cardiac arrest) assessed using measures of model discrimination, calibration, and net reclassification improvement (NRI).

Results: The study population included 4847 adults from the ARIC study (mean [SD] age, 62.9 [5.6] years; 56.4% women) and 2390 adults from the MESA cohort (mean [SD] age, 61.8 [9.6] years; 52.2% women). Incident CHD events occurred in 696 participants (14.4%) and 227 participants (9.5%), respectively, over median follow-up of 15.5 years (interquartile range [IQR], 6.3 years) and 14.2 (IQR, 2.5 years) years. The polygenic risk score was significantly associated with 10-year CHD incidence in ARIC with hazard ratios per SD increment of 1.24 (95% CI, 1.15 to 1.34) and in MESA, 1.38 (95% CI, 1.21 to 1.58). Addition of the polygenic risk score to the pooled cohort equations did not significantly increase the C statistic in either cohort (ARIC, change in C statistic, -0.001; 95% CI, -0.009 to 0.006; MESA, 0.021; 95% CI, -0.0004 to 0.043). At the 10-year risk threshold of 7.5%, the addition of the polygenic risk score to the pooled cohort equations did not provide significant improvement in reclassification in either ARIC (NRI, 0.018, 95% CI, -0.012 to 0.036) or MESA (NRI, 0.001, 95% CI, -0.038 to 0.076). The polygenic risk score did not significantly improve calibration in either cohort.

Conclusions and relevance: In this analysis of 2 cohorts of US adults, the polygenic risk score was associated with incident coronary heart disease events but did not significantly improve discrimination, calibration, or risk reclassification compared with conventional predictors. These findings suggest that a polygenic risk score may not enhance risk prediction in a general, white middle-aged population

Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease

Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al
JAMA. 2020 Feb 18;323(7):636-645

Importance: The incremental value of polygenic risk scores in addition to well-established risk prediction models for coronary artery disease (CAD) is uncertain.

Objective: To examine whether a polygenic risk score for CAD improves risk prediction beyond pooled cohort equations.

Design, setting, and participants: Observational study of UK Biobank participants enrolled from 2006 to 2010. A case-control sample of 15 947 prevalent CAD cases and equal number of age and sex frequency-matched controls was used to optimize the predictive performance of a polygenic risk score for CAD based on summary statistics from published genome-wide association studies. A separate cohort of 352 660 individuals (with follow-up to 2017) was used to evaluate the predictive accuracy of the polygenic risk score, pooled cohort equations, and both combined for incident CAD. **Exposures:** Polygenic risk score for CAD, pooled cohort equations, and both combined.

Main outcomes and measures: CAD (myocardial infarction and its related sequelae). Discrimination, calibration, and reclassification using a risk threshold of 7.5% were assessed.

Results: In the cohort of 352 660 participants (mean age, 55.9 years; 205 297 women [58.2%]) used to evaluate the predictive accuracy of the examined models, there were 6272 incident CAD events over a median of 8 years of follow-up. CAD discrimination for polygenic risk score, pooled cohort equations, and both combined resulted in C statistics of 0.61 (95% CI, 0.60 to 0.62), 0.76 (95% CI, 0.75 to 0.77), and 0.78 (95% CI, 0.77 to 0.79), respectively. The change in C statistic between the latter 2 models was 0.02 (95% CI, 0.01

to 0.03). Calibration of the models showed overestimation of risk by pooled cohort equations, which was corrected after recalibration. Using a risk threshold of 7.5%, addition of the polygenic risk score to pooled cohort equations resulted in a net reclassification improvement of 4.4% (95% CI, 3.5% to 5.3%) for cases and -0.4% (95% CI, -0.5% to -0.4%) for noncases (overall net reclassification improvement, 4.0% [95% CI, 3.1% to 4.9%]).

Conclusions and relevance: The addition of a polygenic risk score for CAD to pooled cohort equations was associated with a statistically significant, yet modest, improvement in the predictive accuracy for incident CAD and improved risk stratification for only a small proportion of individuals. The use of genetic information over the pooled cohort equations model warrants further investigation before clinical implementation.

Comentário (PvH):

Aqui estão dois estudos diferentes, com diferentes resultados mas uma mesma interpretação. No estudo de Elliot juntar o score de risco poligénico às equações de coorte melhorou de forma marginal a previsão de risco de doença das coronárias mas este benefício reduzido na previsão sugere uma falta de significado clínico. O estudo de Mosley não encontrou qualquer benefício adicional na associação do score poligénico de risco.

Lipoprotein (a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Tsimikas S, Karwatowska-Prokopcuk E, Gouni-Berthold I, for the AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators.

N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):244-255.

Abstract no capítulo RV dislipidemias

Comentário (JP Moura)

A *Lp(a)*, estruturalmente uma lipoproteína LDL com uma apo(a) covalentemente ligada, contribui para a doença cardiovascular através dos efeitos pro-aterogénicos próprios das LDL, pró-inflamatórios associados aos fosfolípidos oxidados e pró-trombóticos devido à semelhança estrutural da apo(a) com o plasminogénio. Estes efeitos mecanísticos, associados à evidência epidemiológica e genética, contribuíram para que níveis muito elevados de *Lp(a)*, superiores a 180 mg/dl, sejam associados a um nível de risco de doença cardiovascular aterosclerótica semelhante à da hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Apenas o ácido nicotínico e os inibidores da CEPT e mais recentemente os inibidores da PCSK9 mostraram alguma capacidade em reduzir os níveis plasmáticos desta lipoproteína, com as estatinas a demonstrarem uma ausência de efeito. Não está demonstrado que estas reduções se associem a uma redução do risco de doença vascular.

Neste trabalho, realizado em indivíduos com doença cardiovascular estabelecida e níveis de *Lp(a)* \geq 60 mg/dl, utilizando uma terapêutica antisense que inibe a produção hepática da apo(a), conseguiram-se reduções significativas dos níveis plasmáticos da *Lp(a)*, de 35 a 80%, sendo a magnitude destas reduções dependentes das doses utilizadas e da frequência da sua administração. Verificaram-se igualmente reduções da apoB e das LDL, assim como dos fosfolípidos oxidados.

Esta terapêutica mostrou-se segura sendo os principais efeitos os associados ao desconforto no local da injecção. Será necessário um estudo de eventos para avaliar da utilidade desta terapêutica.

Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease

Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM for the ISCHEMIA-CKD Research Group
N Engl J Med 2020; 382:1608-1618

Abstract no capítulo cardiopatia isquémica

Comentário (JP Moura)

A doença cardiovascular é a principal causa de morte do doente renal crónico e paradoxalmente a grande maioria dos ensaios sobre a doença cardiovascular excluiu os doentes com doença renal avançada ou terminal. No ISCHEMIA-CKD, que incluiu doentes coronários crónicos com isquemia moderada a severa e doença renal avançada (<30 ml/min por 1.73 m^2), compararam-se duas estratégias terapêuticas: uma estratégia invasiva inicial, associada a terapêutica médica otimizada e uma terapêutica médica otimizada.

O endpoint primário, um composto de morte ou enfarte do miocárdio não fatal, ocorreu em percentagens perfeitamente sobreponíveis nas duas abordagens terapêuticas. Os doentes que inicialmente não faziam diálise e que foram submetidos à estratégia invasiva apresentaram uma maior taxa de início de terapêutica dialítica, motivada maioritariamente pela lesão renal aguda desencadeada pelo produto de contraste.

Os autores concluíram que em doentes com doença coronária crónica e doença renal avançada, uma estratégia invasiva não reduziu o risco de morte e enfarte do miocárdio não fatal.

The burden of atherosclerosis in Portugal.

Costa J, Alarcão J, Araujo F, et al

Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021 Mar 15;7(2):154-162. Published on line 18 September 2020

Aims: This article sought to estimate the burden of disease attributable to atherosclerosis in mainland Portugal in 2016.

Methods and results: The burden of atherosclerosis was measured in disability-adjusted life years following the latest 2010 Global Burden of Disease (GBD) methodology. Disability-adjusted life years were estimated as the sum of years of life lost (YLL) with years lived with disability (YLD). The following clinical manifestations of atherosclerosis were included: ischaemic heart disease (IHD) (including acute myocardial infarction, stable angina, and ischaemic heart failure), ischaemic cerebrovascular disease (ICVD), and peripheral arterial disease (PAD). Years of life lost were estimated based on all-cause mortality data for the Portuguese population and mortality due to IHD, ICVD, and PAD for the year 2016 sourced from national statistics. Standard life expectancy was sourced from the GBD study. Years lived with disability corresponded to the product of the number of prevalent cases by an average disability weight for all possible combinations of disease. Prevalence data for the different clinical manifestations of atherosclerosis were sourced from epidemiological studies. Disability weights were sourced from the published literature. In 2016, 15 123 deaths were attributable to atherosclerosis, which corresponded to 14.3% of overall mortality in mainland Portugal. Disability-adjusted life years totalled 260 943, 75% due to premature death (196 438 YLL) and 25% due to disability (64 505 YLD).

Conclusion: Atherosclerosis entails a high disease burden to society. A large part of this burden would be avoidable if evidence-based effective and cost-effective interventions targeting known risk factors, from prevention to treatment, were implemented.

Comentário (Francisco Araújo)

Em 2016, ano analisado pelos autores, a esperança de vida em Portugal era de 77,8 anos para os homens e 83,4 anos para as mulheres, sendo a doença cardiovascular a maior causa de morbi-mortalidade. Um dos problemas referentes aos dados de saúde em Portugal tem a ver com o aumento da mortalidade precoce. Neste estudo demonstrou-se que do ponto de vista de anos perdidos por morte prematura (YLL – Years Life Lost) o maior contribuidor foi a doença cardíaca isquémica (6887 mortes e 106 905 YLL), seguido da doença cerebrovascular isquémica (7592 mortes e 83 916 YLL), e

da doença arterial periférica e outras formas de aterosclerose (644 mortes e 5616 YLL).

Globalmente quando avaliados os DALY (anos de vida ajustados pela incapacidade) três quartos dessa perda deveu-se aos anos perdidos por morte prematura, e o restante aos YLD (anos perdidos por incapacidade). O valor de DALY superior a 260.000, representa que cada adulto em Portugal perde 10 dias de vida por ano por causa da doença aterosclerótica e das suas complicações.