

RV 21-22

Risco vascular em 2021-2022

síntese de publicações



RV 2021/22

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

**Coordenação:
Francisco Araújo**

Índice

Introdução	3
Nutrição: Ricardo Marinho, Ana Pessoa	4
Dislipidemias: Diogo Cruz, Patrícia Mendes	25
Diabetes: Susana Heitor, Anabela Raimundo	52
Hipertensão Arterial: Vitória Cunha, Ana Tornada	82
AVC: Luísa Fonseca, Paulo Castro Chaves	114
Cardiopatia Isquémica: Rodrigo Leão, Rui Valente	156
Insuficiência Cardíaca: Joana Pimenta	180
Fibrilação Auricular e outras arritmias: Rogério Ferreira, Helena Rodrigues	204
Tromboembolismo Venoso: Sofia Santos, Carolina Guedes	226
Melhores trabalhos Hot Topics 2021	248

RV 2021/22

Introdução: o regresso ao quase normal

A repercussão da pandemia na sociedade foi terrível. Também a nível da doença cardiovascular a sua influência foi enorme, com acesso dificultado aos cuidados de saúde e um controlo dos factores de risco cardiovascular deficiente que está a ter repercussões na saúde dos nossos doentes.

Também no nosso livro foi afetado, e a nossa opção foi passar a apresentá-lo na nossa reunião Hot Topics em dezembro. Por isso o que vêm é uma coletânea de artigos que engloba 2021 e os primeiros oito meses de 2022.

Procurámos estabelecer pontes de contacto ainda mais estreitas com outros núcleos da SPMI, como o de Diabetes, AVC, Insuficiência cardíaca, Nutrição e tromboembolismo que aqui colaboram connosco, dando garantias de uma escolha de qualidade no material que foi selecionado com o melhor do ano.

Introduzimos também uma curta , mas importante secção em que publicamos os melhores trabalhos referentes à última edição do Hot Topics.

Esperamos que gostem

Francisco Araújo

RV Nutrição 2021-2022

Ricardo Marinho e Ana Pessoa

Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Centro Hospitalar do Médio Ave

Introdução:

As doenças cardiovasculares constituem atualmente a principal causa de morte em Portugal, pelo que a sua prevenção se reveste de particular importância. A chave para uma boa saúde cardiovascular é um “estilo de vida saudável”, no qual se inclui a alimentação.

Contudo, as intervenções nutricionais são muito difíceis de avaliar, quer pela sua diversidade, quer pela sua individualização, assim como pela própria heterogeneidade da população e a complexidade das vias metabólicas. No entanto, têm sido publicados alguns estudos nesta área que nos ajudam a entender a nossa própria biologia, assim como nos dão pistas para a melhor abordagem nutricional dos nossos doentes.

The impact of nutrition and lifestyle modification on health.

Lélita Santos.

Eur J Intern Med. 2022 Mar;97:18-25

ABSTRACT: The main recommendations from public health entities include healthy diets and physical activity as the main lifestyle factors impacting the development of chronic diseases such as cardiovascular and metabolic diseases, cancer, and even neurological diseases. Randomized clinical trials have been designed to demonstrate those lifestyle modifications can change the pattern of chronic diseases development and progression. Among these, nutrition is one of the most impacting factors. Therefore, nutrition and diets were also included in different randomized clinical trials, and most of them showed a favorable impact of nutrition modification on the participant's health.

Nevertheless, study designs were considerably different, and future studies are needed to support nutrition modifications further. The choice of a healthy considered diet, like the Mediterranean diet, was shown to impact chronic diseases, cardiovascular risk, and adult life expectancy mainly due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. Furthermore, a high intake of fibers, fruits, and vegetables together with a low intake of fat and energy-dense, processed foods contribute to an inflammation reduction and a more robust immune system leading. Besides these well-known properties, all lifestyle modifications must be personalized according to the availability of foods, geographic localizations, and the healthy status of the patient.

Comentário:

Nesta revisão a Prof. Doutora Lélita Santos comenta a importância cada vez maior da "Lifestyle Medicine", ou seja o impacto do estilo de vida atual na prevenção e tratamento de doenças. Na faculdade, as cadeiras que abordam risco cardiovascular enfatizam as alterações do estilo de vida como um dos pilares de tratamento. Contudo, o currículo universitário em Medicina é ainda

parco e prepara de forma inadequada os seus alunos para estes temas, nomeadamente para a Nutrição Clínica, que atualmente é uma cadeira opcional na maioria das faculdades. Apesar de haver vários estudos que tentam isolar benefícios de nutrientes específicos, esses dificilmente serão reprodutíveis na “vida real”, pelo que temos de falar em padrões alimentares ou de “dieta”. Como sabemos, dado a nossa posição geográfica, a dieta mediterrânea é mais recomendada. Esta é considerada uma das dietas com melhor eficácia em relação à prevenção da doença cardiovascular, com benefício no perfil lipídico, pressão arterial, peso corporal e gordura abdominal, mas não só. Tal como explicado neste artigo, a dieta mediterrânica tem um poder imunomodulador com efeitos anti-inflamatórios que poderão ser importantes em muitas doenças crónicas associadas à inflamação, tais como doenças neurodegenerativas e doenças respiratórias. Este benefício não advém de um só nutriente, mas de uma combinação de efeitos que estão presentes nesta dieta, como o uso de azeite como principal fonte de gordura, o consumo de vinho tinto e o consumo de peixe, fibras, frutas e hortícolas. Um dos aspetos negativos da dieta mediterrânea é o baixo teor em vitamina D, que no nosso país não é importante dado a exposição solar, mas que poderá ser de relevo caso esta dieta seja replicada noutros países, como os países nórdicos. Adicionalmente, esta dieta preconiza um consumo relativamente baixo de carnes vermelhas, o que poderá levar a ferropenia, existindo, assim, necessidade de monitorização frequente.

Com esta revisão, a Prof. Doutora Lélita alerta, uma vez mais, para a importância da Nutrição Clínica, dado que muitas patologias deste século são causadas ou agravadas pela Obesidade ou pela Malnutrição, sendo que a dieta um papel importante no combate às mesmas. Numa altura que a dieta é cada vez mais influenciada por “modas” internacionais é importante lembrar que a nossa dieta tradicional (em algumas partes do país) é de fato um exemplo a nível mundial e devemos fazer um esforço para a preservar e difundir.

Associations of unprocessed and processed meat intake with mortality and cardiovascular disease in 21 countries [Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study]: a prospective cohort study.

Iqbal R, Dehghan M, Mente A , on behalf of the PURE study

Am J Clin Nutr. 2021 Sep 1;114(3):1049-1058.

Background: Dietary guidelines recommend limiting red meat intake because it is a major source of medium- and long-chain SFAs and is presumed to increase the risk of cardiovascular disease (CVD). Evidence of an association between unprocessed red meat intake and CVD is inconsistent.

Objective: The study aimed to assess the association of unprocessed red meat, poultry, and processed meat intake with mortality and major CVD.

Methods: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study is a cohort of 134,297 individuals enrolled from 21 low-, middle-, and high-income countries. Food intake was recorded using country-specific validated FFQs. The primary outcomes were total mortality and major CVD. HRs were estimated using multivariable Cox frailty models with random intercepts.

Results: In the PURE study, during 9.5 y of follow-up, we recorded 7789 deaths and 6976 CVD events. Higher unprocessed red meat intake (≥ 250 g/wk vs. < 50 g/wk) was not significantly associated with total mortality (HR: 0.93; 95% CI: 0.85, 1.02; P-trend = 0.14) or major CVD (HR: 1.01; 95% CI: 0.92, 1.11; P-trend = 0.72). Similarly, no association was observed between poultry intake and health outcomes. Higher intake of processed meat (≥ 150 g/wk vs. 0 g/wk) was associated with higher risk of total mortality (HR: 1.51; 95% CI: 1.08, 2.10; P-trend = 0.009) and major CVD (HR: 1.46; 95% CI: 1.08, 1.98; P-trend = 0.004).

Conclusions: In a large multinational prospective study, we did not find significant associations between unprocessed red meat and poultry intake and mortality or major CVD. Conversely, a higher intake of processed meat was associated with a higher risk of mortality and major CVD.

Comentário:

em relação ao consumo de carnes vermelhas, sempre se verificaram estudos com resultados divergentes em relação ao risco cardiovascular. Nas carnes vermelhas processadas existe um consenso quanto ao aumento do risco cardiovascular e mortalidade, enquanto que não são consensuais em relação à carne vermelha não processada. Esta análise do estudo PURE, sendo um estudo prospetivo multicêntrico com mais de 13400 doentes, avaliou a relação entre o consumo de carnes vermelhas não processadas e processadas e carnes brancas em relação ao risco cardiovascular.

Este estudo mostra que não existe uma relação direta entre o consumo de carnes vermelhas não processadas e o risco cardiovascular e mortalidade. Contudo, a média de consumo de 37g/dia é inferior a outros estudos realizados apenas em países ocidentais (~57g/dia). Também não foi avaliado o método de confeção da carne, dado que a maioria dos estudos onde existe aumento da mortalidade são de países ocidentais, enquanto que nos estudos nos países orientais não apresentaram aumento da mortalidade. Neste estudo foram realizadas subanálises regionais com resultados concordantes. Também não houve aumento de mortalidade em doentes com consumo elevado de carnes brancas. Os autores compararam ainda os grupos de maior consumo de carnes vermelhas não processadas e carnes brancas, usando como comparador dietas vegetarianas e mesmo assim não houve aumento significativo de eventos cardiovasculares.

Em relação às carnes vermelhas processadas, os resultados foram coincidentes com estudos prévios, verificando-se um aumento do risco cardiovascular e da mortalidade. Esta associação provavelmente pode estar relacionada com os aditivos e conservantes adicionados a estas carnes, dado que o conteúdo de lípidos é semelhante entre carnes processadas e não processadas. Estudos prévios mostraram relação com a concentração de nitratos nestas carnes processadas.

Whole and Refined-Grain Consumption and Longitudinal Changes in Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Offspring Cohort

Sawicki CM, Jacques PF, Lichtenstein AH et al

J Nutr. 2021 Sep 4;151(9):2790-2799.

Background: Greater whole grain (WG) consumption is associated with reduced risk of cardiovascular disease (CVD); however, few prospective studies have examined WG or refined grain (RG) intake and intermediate cardiometabolic risk factors.

Objectives: We examined the longitudinal association between WG and RG intake on changes in waist circumference (WC); fasting HDL cholesterol, triglyceride, and glucose concentrations; and blood pressure.

Methods: Subjects were participants in the Framingham Offspring cohort study [n = 3121; mean \pm SD baseline age: 54.9 \pm 0.2 y; BMI (kg/m²) 27.2 \pm 0.1]. FFQ, health, and lifestyle data were collected approximately every 4 y over a median 18-y follow-up. Repeated measure mixed models were used to estimate adjusted mean changes per 4-y interval in risk factors across increasing categories of WG or RG intake.

Results: Greater WG intake was associated with smaller increases in WC (1.4 \pm 0.2 compared with 3.0 \pm 0.1 cm in the highest compared with the lowest category, respectively; P-trend < 0.001), fasting glucose concentration (0.7 \pm 0.4 compared with 2.6 \pm 0.2 mg/dL; P-trend < 0.001), and systolic blood pressure (SBP; 0.2 \pm 0.5 compared with 1.4 \pm 0.3 mm Hg; P-trend < 0.001) per 4-y interval. When stratified by sex, a stronger association with WC was observed among females than males. Higher intake of WG was associated with greater increases in HDL cholesterol and declines in triglyceride concentrations; however, these differences did not remain significant after adjustment for change in WC. Conversely, greater RG intake was associated with greater increases in WC (2.7 \pm 0.2 compared with 1.8 \pm 0.1 cm, P-trend < 0.001) and less decline in triglyceride concentration (-0.3 \pm 1.3 compared with -7.0 \pm 0.7 mg/dL, P-trend < 0.001).

Conclusions: Among middle- to older-age adults, replacing RG with WG may be an effective dietary modification to attenuate abdominal adiposity, dyslipidemia, and hyperglycemia over time, thereby reducing the risk of cardiometabolic diseases.

Comentário:

Este estudo utilizou dados da coorte Framingham Heart Study nos Estados Unidos para analisar a relação entre o consumo de cereais integrais (whole grain) e refinados (refined grain) e o risco cardiovascular. Existem vários estudos observacionais a mostrar o possível benefício do consumo de cereais integrais na redução do risco cardiovascular, com principal ênfase no perfil lipídico. Contudo, nenhum deles tem o impacto deste estudo, dado o extenso tempo de follow-up (mais de 20 anos). Estes resultados estão de acordo com estudos prévios, verificando-se que o consumo de cereais integrais tem benefícios ao nível do perímetro abdominal, perfil lipídico, pressão arterial e glicemia em jejum.

Os benefícios dos cereais integrais advêm do maior teor em fibras e melhoria da saciedade, efeitos pré-bióticos, assim como efeitos ao nível do índice glicémico e perfil lipídico, ao contrário do consumo de cereais refinados, que apresenta uma correlação contrária com aumento dos índices avaliados durante o estudo.

Já estudos prévios mostraram que o benefício dos cereais integrais pode ser bastante reduzido caso o consumo concomitante de cereais refinados seja mantido, ou seja, para obtermos o benefício do risco cardiovascular dos cereais integrais, não basta integrá-los na nossa dieta, é necessário que haja, também, uma substituição dos cereais refinados por integrais. No entanto, não podemos deixar de realçar que este é apenas um “pilar” de uma alimentação equilibrada, que deve ser integrada numa abordagem multifacetada.

Elevated LDL Cholesterol with a Carbohydrate-Restricted Diet: Evidence for a “Lean Mass Hyper-Responder” Phenotype

Norwitz NG, Feldman D, Soto-Mota A, Kalayjian T, Ludwig DS

Curr Dev Nutr. 2021 Nov 30;6(1):nzab144.

Background: People commencing a carbohydrate-restricted diet (CRD) experience markedly heterogeneous responses in LDL cholesterol, ranging from extreme elevations to reductions.

Objectives: The aim was to elucidate possible sources of heterogeneity in LDL cholesterol response to a CRD and thereby identify individuals who may be at risk for LDL cholesterol elevation.

Methods: Hypothesis-naïve analyses were conducted on web survey data from 548 adults consuming a CRD. Univariate and multivariate regression models and regression trees were built to evaluate the interaction between body mass index (BMI) and baseline lipid markers. Data were also collected from a case series of five clinical patients with extremely high LDL cholesterol consuming a CRD.

Results: BMI was inversely associated with LDL cholesterol change. Low triglyceride (TG) to HDL cholesterol ratio, a marker of good metabolic health, predicted larger LDL cholesterol increases. A subgroup of respondents with LDL cholesterol ≥ 200 mg/dL, HDL cholesterol ≥ 80 mg/dL, and TG ≤ 70 mg/dL were characterized as “lean mass hyper-responders.” Respondents with this phenotype ($n = 100$) had a lower BMI and, remarkably, similar prior LDL cholesterol versus other respondents. In the case series, moderate reintroduction of carbohydrate produced a marked decrease in LDL cholesterol.

Conclusions: These data suggest that, in contrast to the typical pattern of dyslipidemia, greater LDL cholesterol elevation on a CRD tends to occur in the context of otherwise low cardiometabolic risk.

Comentário:

Este estudo refere-se a um fenótipo denominado “lean mass hyper-responder” (hiperrespondedores de massa magra). Pessoas com este fenótipo apresentam elevação do colesterol LDL (≥ 200 mg/dL), do colesterol HDL (≥ 80 mg/dL) e diminuição dos triglicéridos (≤ 70 mg/dL) em resposta ao consumo de uma dieta restrita em hidratos de carbono. Esta alteração do perfil lipídico parece ocorrer em indivíduos com IMC mais baixos e metabolicamente saudáveis (isto é, com rácio triglicéridos/HDL baixo).

Esta elevação do colesterol LDL coloca a hipótese deste tipo de dieta ter efeitos deletérios no risco cardiovascular. Contudo, o rácio triglicéridos/HDL é também importante para o risco cardiovascular, e não apenas o nível de colesterol LDL. Estudos recentes mostraram que a dislipidemia aterogénica está associada a níveis elevados de triglicéridos e níveis baixos de colesterol HDL, e não apenas a um colesterol LDL elevado. Outros estudos sugerem também que indivíduos com colesterol LDL elevado isolado parecem beneficiar menos de terapêutica com estatinas. Além disso, a dieta restrita em hidratos de carbono parece aumentar o tamanho das partículas de colesterol LDL, resultando num perfil lipoproteico associado a menor risco vascular. No entanto, mesmo assim, estes dados não permitem excluir o papel da elevação do colesterol LDL no risco cardiovascular, e põem em evidência a complexidade metabólica da espécie humana.

Apesar do aporte de gorduras saturadas não ter sido avaliado, os autores põem como hipótese mais provável para esta variação de LDL uma alteração no metabolismo energético. A diminuição do aporte de hidratos de carbono aumenta o transporte de lípidos através das VLDL, com metabolismo de VLDL a LDL e HDL, resultando num aumento de LDL e HDL, e redução de triglicéridos. Os autores especulam que este efeito possa ser maior em indivíduos com IMC mais baixos e com maior necessidade energética.

Neste estudo foram ainda avaliados 5 doentes com elevação do colesterol LDL após início de uma dieta restrita em hidratos de carbono e sem história de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Estes doentes recusaram estatinas para controlo da dislipidemia, e em vez disso iniciaram uma reintrodução moderada de hidratos de carbono (50-100 g/dia). Esta intervenção levou a uma diminuição de LDL entre -100 mg/dL e -480 mg/dL.

Os dois doentes que cumpriam critérios fenotípicos de “lean mass hyper-responders” apresentaram o maior aumento de colesterol LDL após o início da dieta, assim como a maior diminuição de colesterol LDL com a reintrodução de hidratos de carbono em quantidade moderada.

Assim, os autores apresentam resultados interessantes em que levantam a questão do efeito de uma dieta com pressupostos saudáveis na prevenção cardiovascular, decorrente de um aparente paradoxo de aumento de colesterol com restrição de hidratos de carbono. Isto tem implicação na prática clínica, mostrando que devemos ter em atenção o fenótipo do doente e o tipo de dieta que vamos recomendar. No entanto, não devemos esquecer que este estudo foi feito com base num questionário online, divulgado através das redes sociais, o que põe também em causa a fiabilidade dos dados, pois não houve supervisão ou confirmação dos resultados apresentados pelos doentes.

Association of prolonged nightly fasting with cardiovascular, renal, inflammation, and nutritional status biomarkers in community-dwelling older adults

Estrada-de León DB, Struijk EA, Caballero FF et al

Am J Clin Nutr. 2022 May 1;115(5):1282-1289.

Background: Prolonged fasting as a dietary strategy has been linked to metabolic benefits; however, data supporting these benefits corresponded to studies in very small samples of young participants in controlled environments, with few cardiovascular risk markers, who were studied for short periods of time.

Objectives: We sought to assess the association of habitual prolonged nightly fasting with a wide array of cardiovascular, renal, inflammation, and nutritional status biomarkers among community-dwelling older adults.

Methods: Cross-sectional analysis of data were obtained from 1047 adults aged ≥65 y from the Seniors Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in

Spain 2 (Seniors-ENRICA-2) cohort. Habitual diet was assessed through a validated diet history. Fasting time was classified into the following categories: <10, 10 to <12, and 2 h/d, the latter being considered prolonged nightly fasting. Adjusted geometric means of biomarker concentrations in blood and serum were estimated using linear regression models, by categories of fasting time. Main confounders included overall diet quality, defined as adherence to a Mediterranean diet score, and BMI (in kg/m²).

Results: Longer fasting time was associated with: lower concentration of HDL cholesterol (difference between the longest and shortest fasting category: -2.94 mg/dL; 95% CI: -4.80, -1.09; P-trend: 0.01); higher potassium concentration (0.11 mEq/L; 95% CI: 0.03, 0.19; P-trend: 0.01); and lower concentration of chloride (-0.50 mEq/L; 95% CI: -0.91, -0.09; P-trend: 0.03). These results were slightly attenuated after additional adjustment for BMI.

Conclusions: Habitual prolonged nightly fasting did not show beneficial associations with the examined biomarkers. By contrast, some modest detrimental associations were found suggesting that extended periods of time between meals may not be beneficial for older adults.

Comentário:

O jejum intermitente tem atualmente muitos adeptos. A evidência disponível sugere que este tipo de dieta pode proteger contra doença cardiovascular, cancro, doenças neurodegenerativas e aumentar a esperança de vida, mas o efeito em doentes idosos é desconhecido. Neste estudo, os autores estudaram idosos residentes na comunidade, que fazem habitualmente jejum noturno superior a 12 horas, e observaram nestes casos uma associação com maiores concentrações de potássio e menores concentrações de colesterol HDL e cloro, sem outras associações significativas com os restantes biomarcadores estudados (referentes a risco cardiovascular, função renal, inflamação e estado nutricional).

Estes resultados estão de acordo com outros estudos que sugerem que o jejum intermitente não tem efeito benéfico no perfil lipídico, independentemente do índice de massa corporal. Aproveitamos para lembrar o estudo anterior, que avaliou um fenótipo de doentes que apresenta elevação do colesterol LDL com

restrição de hidratos de carbono. Os mecanismos envolvidos no metabolismo são complexos e ainda largamente desconhecidos, sendo difícil estabelecer relações lineares entre o tipo de dieta e o resultado na saúde.

Assim, o jejum noturno prolongado não pareceu ter associações benéficas com os biomarcadores estudados, pelo que atualmente este regime específico não pode ser recomendado em idosos. No entanto, são necessários mais estudos em doentes submetidos a diferentes regimes de jejum intermitente intencional e com diferentes perfis cardiometabólicos.

Alcohol – The myth of cardiovascular protection

Schutte R, Smith L, Wannamethee G

Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):348-355.

Background & aims: To investigate potential biases that exist in available epidemiological evidence resulting in negative associations or underestimation of cardiovascular (CV) risk associated with alcohol consumption.

Methods: UK Biobank involved baseline data collection from 22 assessment centres across the United Kingdom. The cohort consisted of 333 259 alcohol consumers and 21 710 never drinkers. Participants were followed up for a median 6.9 years capturing incident fatal and non-fatal CV events, ischemic heart disease and cerebrovascular disease. Alcohol intake was reported as grams/week.

Results: Using never drinkers as reference, alcohol from all drink types combined (hazard ratios ranging between 0.61 and 0.74), beer/cider (0.70–0.80) and spirits combined, and all wines combined (0.66–0.77) associated with a reduced risk for all outcome measures (all CV events, ischaemic heart disease, cerebrovascular disease). In continuous analysis, alcohol captured from all drink types combined (hazard ratio, 1.08, 95% confidence interval, 1.01–1.14), and beer/cider and spirits combined (1.24, 1.17–1.31) associated

with an increased risk for overall CV events, however hazard ratios were stronger for beer/cider and spirits ($P < 0.0001$). Wine associated with a reduced risk for overall CV events (0.92, 0.86–0.98) and ischemic heart disease (0.75, 0.67–0.84). This negative relationship with overall CV events was lost after excluding ischemic heart disease events (1.00, 0.93–1.08), while the positive association of alcohol captured from beer/cider and spirits remained significant (1.30, 1.22–1.40). This positive association with overall CV events was present even when consuming less than 14 units per week.

Conclusions: Avoiding potential biases prevents underestimation of cardiovascular risk and indicates that consuming up to 14 units per week also associated with increased CV risk in the general population.

Comentário:

Apesar de sabermos que o consumo elevado de álcool é prejudicial à saúde, o efeito do seu consumo ligeiro a moderado na saúde cardiovascular não está ainda bem definido.

Os autores advogam que o álcool aumenta o risco cardiovascular mesmo em doses baixas/moderadas. Um dos argumentos usados é que o grupo de controlo frequentemente utilizado nos estudos, os abstémicos, apresenta maior risco cardiovascular. Uma das hipóteses colocadas para este efeito é que os abstémicos o são por apresentarem comorbilidades que contra-indicam o consumo de álcool. Outra questão colocada é os estudos agregarem todos os tipos de álcool consumido e todos os eventos cardiovasculares, misturando aqui o fator protetor do vinho (e do vinho apenas) na doença cardíaca isquémica (e apenas nesta), reduzindo assim o risco cardiovascular global com o consumo de álcool. Isto dá uma falsa ideia de segurança, que esta análise demonstrou não ser verdade. Quando a análise dos tipos de bebidas ingeridas é feita em separado, observa-se que apenas o vinho apresenta benefício, mas também apenas relativamente à doença cardíaca isquémica. Ainda assim, pensa-se que o efeito protetor do vinho advém dos polifenóis, e não do álcool em si, pois outros estudos mostraram proteção cardiovascular em doentes que consomem vinho sem álcool. Os polifenóis são antioxidantes, reduzem a

agregação plaquetária, apresentam propriedades antitrombóticas e melhoram a atividade do óxido nítrico.

Assim, tendo todos estes fatores em atenção, mesmo consumos ligeiros a moderados de álcool (até 14 unidades por semana) aumentam o risco cardiovascular. Um estudo interessante seria comparar esta análise com consumidores de vinho sem álcool.

Omega-3 for the prevention of cardiovascular diseases: meta-analysis and trial-sequential analysis

Cabiddu MF, Russi A, Appolloni L, Mengato D, Chiumente M

Eur J Hosp Pharm. 2022 May;29(3):134-138

Objectives: The effectiveness of omega-3 fatty acids (PUFAs) in cardiovascular diseases (CVD) remains a matter of debate. The aim of this work was to evaluate PUFAs in the reduction of cardiovascular mortality in primary and secondary prevention of CVD to determine if further original studies are needed or the available data can be considered conclusive.

Methods: A meta-analysis was performed according to a dichotomous endpoint followed by a trial-sequential analysis (TSA). Clinical data were identified through a PubMed search based on the following keywords: omega-3 fatty acids; cardiovascular disease; death; and cardiovascular risk. The clinical trials identified by this procedure were subjected to standard meta-analysis and TSA.

Results and conclusions: A total of 11 randomised studies for 100 609 patients were analysed. Our meta-analysis showed a statistically significant reduction in mortality due to cardiovascular issues (RR=0.937; 95% CI: 0.88 to 0.98; P=0.018). The TSA indicated that no further trials are needed to better evaluate the efficacy of PUFAs in preventing death related to CVD.

Comentário:

A eficácia dos ácidos gordos poli-insaturados ômega-3 tem sido alvo de extenso debate relativamente ao seu efeito na doença cardiovascular, mas o seu papel não está ainda bem definido. Neste trabalho, os autores fizeram uma meta-análise que mostrou um benefício ligeiro, mas estatisticamente significativo, da utilização de ômega-3 na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular. No entanto, sabemos que resultados estatisticamente significativos podem não ser clinicamente significativos. A evidência atual é robusta relativamente ao uso de estatinas para a prevenção de doença cardiovascular.

Deste modo, estes fármacos devem ser considerados de primeira linha. Contudo, em doentes com intolerância às estatinas, ou em doentes que não atingem o alvo de colesterol LDL recomendado com a terapêutica antidislipidémica otimizada, os ácidos gordos poli-insaturados ômega-3 podem ser considerados como adjuntos no controlo do risco cardiovascular.

Design and rationale for the supermarket and web-based intervention targeting nutrition (SuperWIN) for cardiovascular risk reduction trial

Couch SC, Helsley RN, Siegel FU, et al

Am Heart J. 2022 Jun;248:21-34.

Purpose: The prevalence of chronic diseases is increasing largely due to suboptimal dietary habits. It is not known whether individualized, supermarket-based, nutrition education delivered by registered dietitians, utilizing the advantages of the in-store and online environments, and electronically collected purchasing data, can increase dietary quality.

Methods and results: The supermarket and web-based intervention targeting nutrition (SuperWIN) for cardiovascular risk reduction trial is a randomized, controlled dietary intervention study. Adults identified from a primary care network with 1 or more risk factors were randomized at their preferred store to: (1) standard of care plus individualized, point-of-purchase nutrition education; (2) standard of care plus individualized, point-of-purchase nutrition education enhanced with online shopping technologies and training; or (3) standard of care alone. Educational sessions within each store's clinic and aisles, emphasized the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. The primary assessment was an intention-to-treat comparison on the effects of the dietary interventions on mean change in DASH score (90-point range) from baseline to 3 months (post-intervention). Additional outcomes included blood pressure, lipids, weight, purchasing behavior, food literacy, and intervention feedback. Between April 2019 to February 2021, 267 participants were randomized (20 excluded due to coronavirus disease pandemic). Median age was 58 years, 69% were female, 64% had a college degree, 53% worked full-time, 64% were obese, 73% were treated with blood pressure and 42% with cholesterol medications, and most had low-to-moderate diet quality.

Conclusion: The SuperWIN trial was designed to provide a rigorous evaluation of the efficacy of 2 novel, comprehensive, supermarket-based dietary intervention programs.

Comentário:

Este é um artigo sobre o racional e o desenho de um estudo com o objetivo de avaliar uma nova intervenção nutricional, que consiste em oferecer aconselhamento dietético no supermercado relativo à dieta DASH (“Dietary Approaches to Stop Hypertension”). Este estudo inclui pessoas com idades entre 21 e 75 anos que são os principais responsáveis pela alimentação nos seus domicílios, fazem compras num dos supermercados incluídos no estudo, têm acesso a computador e apresentam pelo menos um fator de risco cardiovascular, e cujo médico dos cuidados de saúde primários pertence à instituição do estudo. As intervenções consistiram em “standard of care”,

aconselhamento no supermercado e aconselhamento no supermercado juntamente com aconselhamento online.

De facto, os erros alimentares são principalmente cometidos no supermercado. Se não comprarmos os produtos, existe uma menor probabilidade de os ingerirmos. Isto torna esta abordagem muito interessante, pois permite reduzir significativamente a compra de determinados alimentos nefastos, no próprio local da sua aquisição. Poderá ser também mais eficaz, dado que deixa de existir um intervalo de tempo entre a intervenção do nutricionista e a aquisição dos alimentos, diminuindo o risco de perda de motivação dos compradores e esquecimento do aconselhamento feito. Aguardamos ansiosamente a publicação destes resultados.

Comparing effects of obesity treatment with very low energy diet and bariatric surgery after 2 years: a prospective cohort study

Höskuldsdóttir G, Engström M, Rawshani A, et al

BMJ Open. 2022 Apr 8;12(4):e053242

Objectives: To compare long-term effects and complications of medical treatment (MT) of obesity including very low energy diet with bariatric surgery.

Design and setting: This prospective study conducted in a clinical setting recruited individuals with body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² referred for obesity treatment. Demographic and anthropometric data, laboratory samples, and questionnaire replies were collected at baseline and 2 years.

Participants and interventions: 971 individuals were recruited 2015-2017. 382 received MT, 388 Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and 201 sleeve gastrectomy (SG).

Main outcome measures: Primary outcomes included changes in anthropometric measures, metabolic variables and safety. These were analyzed using a linear regression model. A logistic regression model was used to analyze composite variables for treatment success (secondary outcomes). A random forest (RF) model was used to examine the importance of 15 clinical domains as predictors for successful treatment.

Results: Two-year data were available for 667 individuals (68.7%). Regarding primary outcomes, the decrease in excess BMI was 27.5%, 82.5% and 70.3% and proportion achieving a weight of >10% was 45.3%, 99.6% and 95.6% for MT, RYGB and SG, respectively ($p < 0.001$). The groups were comparable regarding levels of vitamins, minerals and haemoglobin or safety measures. Likelihood for success (secondary outcome) was higher in the surgical groups (RYGB: OR 5.3 (95% CI 3.9 to 7.2) vs SG: OR 4.3 ((95% CI 3.0 to 6.2)) in reference to MT. Baseline anthropometry had the strongest predictive value for treatment success, according to the RF model.

Conclusions: In clinical practice, bariatric surgery by RYGB or SG is most effective, but meaningful weight loss is achievable by MT with strict caloric restriction and stepwise introduction of a normal diet. All treatments showed positive effects on well-being, cardiovascular risk factors, and levels of vitamins and minerals at 2-year follow-up and groups were similar regarding safety measures.

Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial

Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, et al

Lancet. 2021 Jan 23;397(10271):293-304.

Background: No data from randomised controlled trials of metabolic surgery for diabetes are available beyond 5 years of follow-up. We aimed to assess 10-

year follow-up after surgery compared with medical therapy for the treatment of type 2 diabetes.

Methods: We did a 10-year follow-up study of an open-label, single-centre (tertiary hospital in Rome, Italy), randomised controlled trial, in which patients with type 2 diabetes (baseline duration >5 years; glycated haemoglobin [HbA1c] >7·0%, and body-mass index ≥ 35 kg/m²) were randomly assigned (1:1:1) to medical therapy, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), or biliopancreatic diversion (BPD) by a computerised system. The primary endpoint of the study was diabetes remission at 2 years (HbA1c <6·5% and fasting glycaemia <5·5 mmol/L without ongoing medication for at least 1 year). In the 10-year analysis, durability of diabetes remission was analysed by intention to treat (ITT). This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT00888836.

Findings: Between April 30, 2009, and Oct 31, 2011, of 72 patients assessed for eligibility, 60 were included. The 10-year follow-up rate was 95·0% (57 of 60). Of all patients who were surgically treated, 15 (37·5%) maintained diabetes remission throughout the 10-year period. Specifically, 10-year remission rates in the ITT population were 5·5% for medical therapy (95% CI 1·0-25·7; one participant went into remission after crossover to surgery), 50·0% for BPD (29·9-70·1), and 25·0% for RYGB (11·2-46·9; $p=0\cdot0082$). 20 (58·8%) of 34 participants who were observed to be in remission at 2 years had a relapse of hyperglycaemia during the follow-up period (BPD 52·6% [95% CI 31·7-72·7]; RYGB 66·7% [41·7-84·8]). All individuals with relapse, however, maintained adequate glycaemic control at 10 years (mean HbA1c 6·7% [SD 0·2]). Participants in the RYGB and BPD groups had fewer diabetes-related complications than those in the medical therapy group (relative risk 0·07 [95% CI 0·01-0·48] for both comparisons). Serious adverse events occurred more frequently among participants in the BPD group (odds ratio [OR] for BPD vs medical therapy 2·7 [95% CI 1·3-5·6]; OR for RYGB vs medical therapy 0·7 [0·3-1·9]).

Interpretation: Metabolic surgery is more effective than conventional medical therapy in the long-term control of type 2 diabetes. Clinicians and policy makers should ensure that metabolic surgery is appropriately considered in the management of patients with obesity and type 2 diabetes.

Comentário:

Nestes 2 estudos publicados em revistas conceituadas, fala-se do benefício a médio/longo prazo da cirurgia bariátrica, ou cada vez mais chamada cirurgia metabólica, no tratamento da obesidade e de uma das complicações mais frequentemente associadas, a diabetes mellitus tipo 2. A Cirurgia Bariátrica é um ramo da cirurgia relativamente recente, que tem sido cada vez mais aperfeiçoada em relação a efeitos secundários e em relação à eficácia, sendo que apenas agora começam a existir os primeiros estudos de follow-up, de modo a ver os benefícios a médio/longo prazo destas intervenções. No entanto, ainda há bastantes incertezas relativamente a efeitos a longo prazo, nomeadamente ao efeito na idade geriátrica, dado que estes indivíduos apresentaram mais provavelmente um risco de malnutrição elevado. Por este motivo ainda se mantém a regulação destas cirurgias a doentes muito obesos, onde o risco cardiovascular é extremamente elevado e os benefícios a curto/médio prazo poderão ser superiores às consequências a muito longo prazo.

Relativamente ao benefício na perda de peso, Höskuldsdotti et al comparou uma população de mais de 600 doentes divididos entre 2 tipos de cirurgia bariátrica e terapêutica médica com restrição calórica severa durante 3-4 meses, seguida de uma dieta estruturada durante 12 meses com intervenção farmacológica associada. Em todos os grupos houve benefício, com perda ponderal e melhoria do perfil metabólico, contudo o grupo cirúrgico apresentou melhores resultados (odds ratio 4-5x de ter um resultado positivo em relação ao grupo médico). Um dos aspetos mais relevantes que foi avaliado foi o comportamento pós-intervenção, sendo que após 2 anos de follow-up, os doentes médicos apresentavam maior nível de ansiedade, associado a níveis mais elevados de “binge eating” em relação ao grupo cirúrgico. Além disso, não foram observadas deficiências a nível de minerais e vitaminas nos doentes operados.

Em relação à diabetes mellitus, Mingrone et al compara 2 intervenções de cirurgia bariátrica vs terapêutica médica (note-se, contudo, que os antidiabéticos orais mais recentes, nomeadamente os iSGLT2, não foram incorporados neste estudo) num follow-up de 10 anos, sendo que a cirurgia metabólica foi eficaz em quase todos os aspetos, quer em termos de perda de peso mantida ao longo do tempo, quer em termos de perfil glicémico e das

complicações associadas. Um dos pontos mais relevante é que após 10 anos, apenas 5% dos doentes operados necessitava de insulina (vs >50% na terapêutica medica) e cerca de 40% não necessitava de qualquer medicação para controlo glicémico. A proporção de complicações também foi bastante díspar: nenhum dos doentes operados apresentou complicações macro ou microvascular associadas com a diabetes mellitus (ao contrário de quase 60% do grupo médico), mesmo nos doentes com recidiva da hiperglicemia, e apenas ocorreram 5% de complicações cirúrgicas. O risco de recidiva da diabetes foi maior nos primeiros 5 anos e reduziu posteriormente. É por este motivo que esta cirurgia é também apelidada de cirurgia metabólica, pois esta poderá em certos doentes “curar” a diabetes mellitus.

Em suma, em doentes com IMC > 35 kg/m² e risco cardiovascular muito elevado, a cirurgia metabólica poderá ser um tratamento eficaz a nível de perda ponderal, redução do risco cardiovascular e melhoria/“cura” da diabetes mellitus, apresentando um risco de complicações favorável a médio prazo. Ficam a faltar dados em relação às complicações a muito longo prazo.

RV 2021-2022 Dislipidemia

Patrícia Mendes

Centro Hospitalar Universidade de Coimbra

Diogo Cruz

Hospital de Cascais

Introdução (F Araújo):

O ano de 2022 demonstra a qualidade de dados portugueses. A análise big data, com base em processos clínicos eletrónicos permite ter uma visão macro do país, mas também ter uma noção da realidade local. Os estudos “Custo e Carga” e “Latino”, foram uma pedrada no charco, obtendo dados impensáveis até há pouco tempo. A noção de que 40% dos doentes seguidos em cuidados de saúde primários em Portugal têm risco vascular elevado e muito elevado, é uma das conclusões principais, indicando que apenas o trabalho de equipa permitirá ter mais doentes controlados em Portugal.

O reconhecimento precoce do risco, quer seja por scores de risco calibrados à realidade nacional (como o score 2) ou a utilização de métodos de imagem como o score de cálcio coronário, são também motivo de forte investigação e de consensos clínicos, permitindo a gestão mais correcta do risco vascular. Caminhamos para uma estratificação fenotípica mais profunda, levando a que o doente possa ser tratado mais cedo e mais eficazmente.

As novas terapêuticas continuam no caminho de um melhor controlo do LDL e há cada vez mais informação sobre os ansiosamente aguardados inclisiran e ácido bempedóico, mas outros objetivos como a lipoproteína (a), remanescente de partículas ricas em triglicéridos são também alvo de análise este ano.

Atherosclerosis in the primary health care setting: A real-word data study

**Ascensão R, Alarcão J, Araújo F, et al
Rev Port Card, 2022; 41 (6) : 475-484**

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: To characterize patients with atherosclerosis, a disease with a high socioeconomic impact, in the Lisbon and Tagus Valley Health Region.

METHODS: A cross-sectional observational study was carried out through the Lisbon and Tagus Valley Regional Health Administration primary health care database, extracting data on the clinical and demographic characteristics and resource use of adult primary health care users with atherosclerosis during 2016. Different criteria were used to define atherosclerosis (presence of clinical manifestations, atherothrombotic risk factors and/or consumption of drugs related to atherosclerosis). Comparisons between different subpopulations were performed using parametric tests.

RESULTS: A total of 318 692 users were identified, most of whom (n=224 845 users; 71%) had no recorded clinical manifestations. The subpopulation with clinical manifestations were older (72.0 ± 11.5 vs. 71.3 ± 11.0 years), with a higher proportion of men (58.0% vs. 45.9%), recorded hypertension (78.3% vs. 73.5%) and dyslipidemia (55.8% vs. 53.5%), and a lower proportion of recorded obesity (18.2% vs. 20.8%), compared to those without clinical manifestations ($p < 0.001$). Mean blood pressure, LDL-C and glycated hemoglobin values were lower in the subpopulation with manifestations (142/74 vs. 146/76 mmHg, 101 vs. 108 mg/dl, and 6.80 vs. 6.84%, respectively; $p < 0.001$). Each user with atherosclerosis attended 4.1 ± 2.9 face-to-face medical consultations and underwent 8.6 ± 10.0 laboratory test panels, with differences in subpopulations with and without clinical manifestations (4.4 ± 3.2 vs. 4.0 ± 2.8 and 8.3 ± 10.3 vs. 8.7 ± 9.8 , respectively; $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: About one in three adult primary health care users with atherosclerosis have clinical manifestations. The results suggest that control of cardiovascular risk factors is suboptimal in patients with atherosclerosis.

Comentário:

Este é um importante estudo observacional realizado numa das áreas mais populosas de Portugal. Tentou avaliar diferenças entre utentes dos Cuidados de Saúde Primários com manifestações clínicas da aterosclerose, que incluíram doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, versus os utentes sem estas manifestações.

Quase 1 em cada 5 utentes (17%) dos Centros de Saúde da população da ARS de Lisboa e Vale do Tejo tinha patologia ou factores de risco compatíveis com doença aterosclerótica. A população feminina nestas condições não era negligenciável como se costuma pensar, correspondendo a 51% dos casos. A maioria da população (71%) tinha manifestações clínicas de aterosclerose sendo que a aterosclerose clínica era sim mais frequente nos homens e, curiosamente, nos menos obesos. Apenas 37% dos doentes com aterosclerose clínica tinha a pressão arterial controlada, sendo esta percentagem ligeiramente maior nos doentes sem manifestações clínicas, mas, ainda assim, longe do controlo esperado (46,6% de doentes controlados). Apesar de fármacos anti-dislipidiantes estarem prescritos em 76% dos doentes, fica por confirmar a adesão terapêutica dos mesmos.

Este estudo vem, acima de tudo, mostrar que apesar da extensa informação para a população geral sobre o risco cardiovascular e a importância do controlo de factores de risco cardiovasculares e doenças associadas à aterosclerose, continuamos ainda muito longe do minimamente aceitável. Pretende-se sempre a prevenção da doença, mas demonstra-se, com as devidas limitações condicionadas pelo desenho do estudo, que a maioria da população estudada já tem consequências da doença aterosclerótica. Mesmo nestes doentes, o controlo dos factores de risco está muito longe do expectável. Impera modificarmos não só a mentalidade dos nossos doentes

como também contrariar a nossa inércia terapêutica e intervirmos antes de haver doença.

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology

**Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al
European Heart Journal 2021; 42(34), 3227-3337**

Sem abstract disponível

Comentário:

É difícil resumir tão extensas recomendações. Dado nos encontrarmos no capítulo das Dislipidemias, este comentário terá apenas esse enfoque. As novidades trazidas pelas recomendações são, acima de tudo, numa nova reformulação da estratificação do risco dos doentes, aqui resumido na Figura 1.

É introduzido, para os doentes aparentemente saudáveis, o SCORE 2 e SCORE 2 OP, que se baseia nos dados epidemiológicos mais recentes, e do qual se falará mais à frente. A estratificação do risco cardiovascular dos diabéticos sofre grandes alterações face às recomendações das Guidelines de Dislipidémias da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2019, baseando-se sobretudo na taxa de filtração glomerular, presença de albuminúria e lesão de órgão alvo. Também na doença renal crónica se dá destaque à presença de albuminúria. Outra novidade importante é a classificação dos doentes em muito alto risco, apenas pela presença de placas de aterosclerose,

contrariamente a 2019, em que os doentes, para pertencerem a este grupo de risco, tinham que ter placas, mas com estenose hemodinamicamente significativa.

CATEGORIA DO DOENTE			RISCO		
Doente aparentemente saudável (sem DCVA, DM, DRC ou HF)	SCORE 2/OP	<50 anos	<2.5%	2.5 a <7.5%	≥ 7.5%
	(Eventos fatais e NÃO FATAIS)	50-69 anos	<5%	5 a <10%	≥ 10%
		≥70 anos	<5%	7.5 a <15%	≥ 15%
Doente com DRC	Sem DM ou DCVA	DRC moderada: TFG 30-44 e albuminúria <30 OU TFG 45-59 e albuminúria 30-300 OU TFG ≥60 e albuminúria >300	Alto Risco		
		Doença grave: TFG < 30 ou TFG 30-44 e albuminúria >30	Muito alto risco		
Doente com DM2 (doentes com DM1 com >40A também podem ser classificados consoante estas categorias)	DM bem controlada e de curta duração (10A) s/ evidência de LOA e s/ outros FRCVA		Risco Intermédio		
	DM s/ DCVA e/ou LOA grave, e que não cumprem os critérios de risco intermédio		Alto Risco		
	Doentes com DM e DCVA estabelecida e/ou LOA grave * TFG < 45 independentemente de albuminúria * TFG 45-59 e albuminúria 30-300 * Proteinúria (albuminúria >300) * Presença de doença microvascular em pelo menos 3 locais (microalbuminúria + retinopatia + neuropatia p.ex.)		Muito alto risco		
Doente com DCVA estabelecida	Clinica: EAM, SCA, revascularização coronária, procedimentos revascularização arterial, AVC ou AIT, aneurisma aórtico ou DAP Imagiológica: placas em angiografia coronária ou doppler carotídeo ou em TC coronária. NÃO INCLUI: espessamento da íntima-média		Muito alto risco		
Doente com hipercolesterolemia familiar	Associada com elevação marcada dos níveis de colesterol		Alto risco		

Figura 1 - Resumo da estratificação de risco de diversas populações. Adaptado das *Guidelines* em destaque. *Legenda:* AVC – Acidente vascular cerebral; AIT – Acidentes isquémico transitório; DAP – Doença arterial periférica; DCVA -Doença cardiovascular aterosclerótica; DM- Diabetes Mellitus; DRC - Doença renal crónica; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; FRCVA – Factores de risco cardiovascular ateroscleróticos; HF - Hipercolesterolemia familiar; LOA – Lesão de órgão alvo; SCA – Síndrome coronária aguda; TC- Tomografia computadorizada; TFG - Taxa de filtração glomerular (em mL/min/1,73m2)

Apesar de sabermos que a intervenção de estilo de vida e terapêutica deve ser o mais precoce possível especialmente devido à exposição cumulativa, estas *Guidelines* ainda não recomendam o rastreio sistemático do risco de doença cardiovascular na população geral (homens adultos >40 e mulheres >50 anos

de idade) sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos, por este não parecer ser custo-efetivo na redução de eventos vasculares subsequentes e morte prematura. Os alvos de C-LDL e colesterol não HDL a atingir consoante os estratos de risco, não sofreram alterações.

Mantém-se também a recomendação da prescrição de estatina até à dose máxima tolerada, e só depois a associação com ezetimiba, se não forem atingidos os alvos de C-LDL. A manutenção desta abordagem em escada contraria um pouco a nova máxima ("the lower the better", "the earlier the better", "the longer the better") publicada nos meses antecessores à publicação das Guidelines pela European Atherosclerosis Society Task Force.

SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe.

SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration European Heart Journal, 2021, 42.25: 2439-2454

AIMS: The aim of this study was to develop, validate, and illustrate an updated prediction model (SCORE2) to estimate 10-year fatal and non-fatal cardiovascular disease (CVD) risk in individuals without previous CVD or diabetes aged 40–69 years in Europe.

METHODS AND RESULTS: We derived risk prediction models using individual-participant data from 45 cohorts in 13 countries (677 684 individuals, 30 121 CVD events). We used sex-specific and competing risk-adjusted models, including age, smoking status, systolic blood pressure, and total- and HDL-cholesterol. We defined four risk regions in Europe according to country-specific CVD mortality, recalibrating models to each region using expected incidences and risk factor distributions. Region-specific incidence was estimated using CVD mortality and incidence data on 10 776 466 individuals. For external validation, we analysed data from 25 additional cohorts in 15 European countries (1 133 181 individuals, 43 492 CVD events). After applying

the derived risk prediction models to external validation cohorts, C-indices ranged from 0.67 (0.65–0.68) to 0.81 (0.76–0.86). Predicted CVD risk varied several-fold across European regions. For example, the estimated 10-year CVD risk for a 50-year-old smoker, with a systolic blood pressure of 140 mmHg, total cholesterol of 5.5 mmol/L, and HDL-cholesterol of 1.3 mmol/L, ranged from 5.9% for men in low-risk countries to 14.0% for men in very high-risk countries, and from 4.2% for women in low-risk countries to 13.7% for women in very high-risk countries.

CONCLUSION: SCORE2—a new algorithm derived, calibrated, and validated to predict 10-year risk of first-onset CVD in European populations—enhances the identification of individuals at higher risk of developing CVD across Europe.

Comentário:

As tabelas de SCORE usadas previamente eram baseadas numa coorte de 1986, não tendo sido adaptadas estatisticamente às alterações epidemiológicas verificadas no risco cardiovascular das diversas populações. Para além disso o SCORE não permitia variações substanciais de risco entre países da mesma região de risco, o que podia significar estimativas erradas de risco nessas circunstâncias. Foi por isso desenvolvido o SCORE 2 para estimar o risco de doenças cardiovasculares (DCV) fatais e não fatais (outra novidade face ao antigo SCORE) aos 10 anos, em indivíduos na Europa, sem DCV anterior, ou diabetes, e com idade entre 40 e 69 anos.

Esta recalibração do risco permitiu também a construção de um modelo de predição de risco para os idosos (SCORE 2 OP) com um risco adaptado à idade.

Portugal passou, por esse motivo, a ser considerada uma população de risco intermédio em vez de baixo risco cardiovascular. Estas modificações ajudam a que sejamos mais agressivos no tratamento de doentes em prevenção primária, evitando ao máximo eventos associados à aterosclerose e todos os custos monetários e de tempo (anos de vida perdidos prematuramente), bem como morbilidade associada à doença aterosclerótica.

How low is safe? The frontier of very low (< 30 mg/dL) LDL cholesterol

Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al
European Heart Journal, 2021; 22: 2154–2169

ABSTRACT: Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a proven causative factor for developing atherosclerotic cardiovascular disease. Individuals with genetic conditions associated with lifelong very low LDL-C levels can be healthy. We now possess the pharmacological armamentarium (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors) to reduce LDL-C to an unprecedented extent. Increasing numbers of patients are expected to achieve very low (<30 mg/dL) LDL-C. Cardiovascular event reduction increases log linearly in association with lowering LDL-C, without reaching any clear plateau even when very low LDL-C levels are achieved. It is still controversial whether lower LDL-C levels are associated with significant clinical adverse effects (e.g. new-onset diabetes mellitus or possibly haemorrhagic stroke) and long-term data are needed to address safety concerns.

This review presents the familial conditions characterized by very low LDL-C, analyses trials with lipid-lowering agents where patients attained very low LDL-C, and summarizes the benefits and potential adverse effects associated with achieving very low LDL-C. Given the potential for cardiovascular benefit and short-term safe profile of very low LDL-C, it may be advantageous to attain such low levels in specific high-risk populations. Further studies are needed to compare the net clinical benefit of non-LDL-C-lowering interventions with very low LDL-C approaches, in addition to comparing the efficacy and safety of very low LDL-C levels vs. current recommended targets.

Comentário:

Com a possibilidade de uso dos inibidores da PCSK9 como terapêutica anti-dislipidemiante, tem sido possível atingir níveis cada vez mais baixos de colesterol total e C-LDL. Frequentemente nos deparamos com doentes com valores de C-LDL inferiores a 30mg/dL. Fica muitas vezes o receio das

consequências para os mesmos, e que justificam frequentemente a suspensão inusitada da terapêutica, especialmente quando os doentes vão às farmácias auto-avaliar os valores de colesterol..

Este artigo vem um pouco desmistificar estes medos. Efectivamente, se considerarmos que existem seis doenças genéticas que cursam com valores muito baixos de C-LDL sem consequências clinicamente significativas desta alteração congénita, e que bebés saudáveis e plena fase de crescimento têm valores de C-LDL entre 30 a 70 mg/dL, poderemos ter evidência para reduzir os níveis de ansiedade do médico prescriptor e do doente.

Até agora os efeitos secundários descritos são possíveis associações com aparecimento de diabetes mellitus de novo, AVC hemorrágico (intraparenquimatoso) e cataratas, mas são necessários mais estudos a longo prazo.

O que não levanta dúvidas são os benefícios da redução de C-LDL, quanto maior for o risco cardiovascular, com regressão da placa aterosclerótica coronária e redução do composto morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, AVC isquémico, revascularização coronária e angina instável.

Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force

**Averna M, Banach M, Bruckert E et al
Atherosclerosis. 2021 May; 325:99-109**

BACKGROUND AND AIMS: This European Atherosclerosis Society (EAS) Task Force provides practical guidance for combination therapy for elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and/or triglycerides (TG) in high-risk and very-high-risk patients.

METHODS: Evidence-based review.

RESULTS: Statin-ezetimibe combination treatment is the first choice for managing elevated LDL-C and should be given upfront in very-high-risk patients with high LDL-C unlikely to reach goal with a statin, and in primary prevention familial hypercholesterolaemia patients. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor may be added if LDL-C levels remain high. In high and very-high-risk patients with mild to moderately elevated TG levels (>2.3 and < 5.6 mmol/L [>200 and < 500 mg/dL]) on a statin, treatment with either a fibrate or high-dose omega-3 fatty acids (icosapent ethyl) may be considered, weighing the benefit versus risks. Combination with fenofibrate may be considered for both macro- and microvascular benefits in patients with type 2 diabetes mellitus.

CONCLUSIONS: This guidance aims to improve real-world use of guideline-recommended combination lipid modifying treatment.

Comentário:

Esta Task Force introduz o conceito agora tão falado para o controlo dos valores de C-LDL, apostando na máxima “quanto mais baixo, melhor” juntamente com estratégias de gestão terapêutica de “quanto mais cedo melhor” e “quanto mais tempo melhor”. Estas directivas apoiam-se nos estudos de randomização Mendeliana que mostraram que quanto mais baixo o C-LDL menor era o risco de doença coronária.

Assumindo-se que é possível prever a descida do C-LDL consoante a estatina administrada e, considerando que os doentes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) têm que atingir valores baixos de C-LDL para além de redução do valor basal > 50%, isto não é matematicamente possível, muitas vezes, com doses máximas de estatina em monoterapia. É por isso recomendado ad initium a associação estatina com ezetimiba nestes doentes, que tenham C-LDL ≥ 100 mg/dL, bem como nos doentes com hipercolesterolemia familiar em prevenção primária.

É também abordada a hipertrigliceridemia. Quando esta é leve a moderada (até 500 mg/dL), a intervenção terapêutica está associada ao benefício da DCVA, enquanto que, para níveis mais altos de triglicerídeos, o tratamento é necessário para reduzir o risco de pancreatite. Também os estudos de randomização Mendeliana mostraram que o risco aterogénico das partículas de VLDL ricas em triglicerídeos e remanescentes, se aproxima do risco de uma partícula de LDL por unidade de partícula de apoB. Posto isto, a Task Force recomenda então neste âmbito:

- *Em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 com triglicerídeos elevados já sob antilipidemiantes para redução do C-LDL, o fenofibrato pode ser considerado para efeitos benéficos macro e microvasculares.*
- *Doses altas de ácidos gordos ómega-3 (icosapent etil) podem ser consideradas, ponderando o benefício versus os riscos do tratamento.*

Lipoprotein (a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target

**Di Fusco SA, Arca M, Scicchitano P, et al
Heart 2022 Mar 14;heartjnl-2021-320708.**

ABSTRACT: Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a complex circulating lipoprotein, and increasing evidence has demonstrated its role as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and as a possible therapeutic target. Lp(a) atherogenic effects are attributed to several potential mechanisms in addition to cholesterol accumulation in the arterial wall, including proinflammatory effects mainly mediated by oxidised phospholipids.

Several studies have found a causal and independent relationship between Lp(a) levels and cardiovascular risk. Furthermore, several studies also suggest a causal association between Lp(a) levels and calcific aortic valve stenosis. Available lipid-lowering agents have at best moderate impact on Lp(a) levels.

Among available therapies, antibody proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors are the most effective in reducing Lp(a). Potent Lp(a)-lowering treatments that target LPA expression are under development. Lp(a) level measurement poses some challenges due to the absence of a definitive reference method and the reporting of Lp(a) values as molar (nanomoles per litre (nmol/L)) or mass concentrations (milligrams per decilitre (mg/dL)) by different assays. Currently, Lp(a) measurement is recommended to refine cardiovascular risk in specific clinical settings, that is, in individuals with a family history of premature ASCVD, in patients with ASCVD not explained by standard risk factors or in those with recurrent events despite optimal management of traditional risk factors. Patients with high Lp(a) levels should be managed with more intensive approaches to treat other modifiable cardiovascular risk factors. Overall, this review focuses on Lp(a) as an ASCVD risk factor and therapeutic target. Furthermore, it reports practical recommendations for Lp(a) measurement and interpretation and updated evidence on Lp(a)-lowering approaches.

Comentário:

Muitas vezes, mesmo mantendo o doente dentro dos alvos estipulados para os factores de risco cardiovasculares, ocorrem, ainda assim, eventos atribuíveis à aterosclerose. Isto prende-se com o risco residual. Têm sido atribuídos diversos factores aterogénicos ao risco residual, tais como as lipoproteínas ricas em triglicéridos e os seus remanescentes, inflamação e a lipoproteína (a) (Lp(a)).

A aterogenicidade da Lp(a) parece estar relacionada não só com a sua infiltração na parede dos vasos, como também com processos pró-trombóticos e pró-inflamatórios. O limite a partir do qual é considerado um aumento do risco cardiovascular é quando os valores circulantes são superiores a 50mg/dL. Quando estes estão acima de 180 mg/dL, podem ser identificadores de doentes com risco aumentado de DCVA, equivalente ao dos doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Estudos recentes sugerem ainda que a Lp(a) possa ser um factor causal para a estenose da válvula aórtica por cálcio.

Ainda não há terapêutica dirigida para reduzir os valores Lp(a). Os anti-dislipidiantes disponíveis, têm apenas efeitos modestos nos valores circulantes desta molécula, sendo que os inibidores da PCSK9 são os que parecem ser mais eficazes. A aferese de lipoproteínas é actualmente o único tratamento disponível altamente eficaz na redução dos níveis de Lp(a) e que demonstrou a redução da DCVA. No entanto não se consegue afirmar se esta redução na DCVA foi devida à redução de Lp(a), C-LDL ou de outros componentes circulantes com impacto no risco cardiovascular.

O fármaco Pelacarsen, um ASO conjugado-N-acetil-galactosamina que tem como alvo o mRNA apo(a) hepático, está actualmente em ensaios clínicos de fase 3. Conseguiu reduções de Lp(a) até 92%, aguardando então os resultados do impacto clínico nos eventos relacionados com a doença cardiovascular aterosclerótica. Estão também a ser estudados dois siRNA: Olpasiran e SLN360.

Ainda não há dados suficientes sobre os riscos da redução da Lp(a), parecendo estar associada a um aumento modesto do risco de aparecimento de Diabetes Mellitus tipo 2. Actualmente, as Guidelines da ESC sobre dislipidémias de 2019, recomendam a medição pelo menos uma vez na vida dos valores circulantes de Lp(a).

Advantages and disadvantages of inclisiran: a small interfering ribonucleic acid molecule targeting PCSK9—a narrative review

**Merćep I, Friščić N, Strikić D., Reiner, Ž
Cardiovascular Therap. 2022 Article ID 8129513**

ABSTRACT: As dyslipidemias remain one of the main risk factors for developing cardiovascular disease, the question of maintaining optimal lipid levels with pharmacotherapy remains a subject of interest worldwide. In contrast to conventional pharmacotherapy, human monoclonal antibodies directed against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and small

interfering RNA- (siRNA-) based drug targeting PCSK9 represent a new strategy for managing lipid disorders and reducing cardiovascular risk. Inclisiran is a long-acting, synthetic siRNA that targets hepatic production of PCSK9 and consequently causes a reduction in LDL-C concentrations by approximately 50% compared to placebo. The structural modification of inclisiran has led to better stability and prolonged biological activity of the drug.

The main advantage over conventional pharmacotherapy and anti-PCSK9 monoclonal antibodies is its favourable administration regimen (0-90-180 days), which should lead to much better compliance. Clinical trials conducted so far have confirmed the tolerability and efficacy of inclisiran in long-term PCSK9 and LDL-C level reductions. Moreover, a short-term follow-up on the safety of inclisiran showed a relatively good safety profile of the drug. However, it is still of great importance for ongoing and forthcoming clinical trials to be continued on a larger group of patients in order to assess long-term tolerability, efficacy, and safety of inclisiran.

Comentário:

O Inclisiran é um novo fármaco, um siRNA sintético, actualmente em ensaios clínicos fase III. Actua reduzindo os níveis de PCSK9 intra e extracelular, ao contrário dos anticorpos monoclonais que reduzem apenas os níveis de PCSK9 extracelular, causando uma redução considerável e mais duradoura nas concentrações de LDL-C.

Devido a um componente sintético da molécula, o inclisiran é específico para os hepatócitos, o que pode explicar o menor risco de efeitos secundários. A sua farmacocinética permite que seja administrado por via subcutânea, inicialmente no mês 0 e 3 e, depois, de 6 em 6 meses, reduzindo o C-LDL em aproximadamente 50% nos doentes de alto e muito alto risco, bem como nos com hipercolesterolemia familiar e nos intolerantes às estatinas. Esta forma de administração, apesar de injectável, poderá vir a ser uma excelente arma nos doentes com baixa adesão terapêutica ou renitência ao uso de injectáveis, bem como nos doentes com intolerância às estatinas se for aprovado para tal.

Os ensaios fase 3 ORION 10 (doentes com doença cardiovascular aterosclerótica -DCVA) e ORION 11 (doentes em risco de DCVA) com o esquema de administração acima descrito, conseguiram uma redução de 52,3% e 49,9% nos valores de C-LDL, respectivamente. Os efeitos secundários foram semelhantes ao placebo excepto os relacionados com o local de injeção que foram mais frequentes nos doentes que tomaram inclisiran. Os resultados do ORION 9 (doentes com hipercolesterolemia familiar) também são sobreponíveis.

Importam, no entanto, mais estudos para saber se há também regressão da placa aterosclerótica com este fármaco, como já se conseguiu comprovar em estudos com estatinas de alta intensidade ou sua associação com ezetimiba (PRECISE IVUS, SATURN e ASTEROID).

Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials.

**Laufs U, Ballantyne CM, Banach M et al
J Clin Lipidol 2022; 16 (3): 286-297.**

BACKGROUND: Despite the high incidence of patients with statin tolerance problems, randomized evaluations of nonstatin oral treatment options for lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in this population are sparse.

OBJECTIVE: To assess the LDL-C lowering effect of bempedoic acid in patients not taking statins.

METHODS: This was a pooled analysis of data from patients enrolled in four phase 3 bempedoic acid studies (12 to 52 weeks in duration) who were not taking concomitant statins (Phase 3 No Statin Cohort) and a phase 3 bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination study (BA+EZE FDC No Statin Cohort). The primary endpoint for all studies was the percent change

from baseline to week 12 in LDL-C levels. Safety and tolerability were assessed by laboratory values and adverse events.

RESULTS: In the Phase 3 No Statin Cohort, bempedoic acid (n = 394) lowered LDL-C levels at week 12 significantly more than placebo (n = 192; -26.5% [95% CI, -29.7%, -23.2%]; P<0.001). The fixed-dose combination of bempedoic acid with ezetimibe lowered LDL-C by 39.2% (95% CI, -51.7% to -26.7%; P<0.001). Muscle-related disorders occurred at a rate of 26.4 and 28.6 per 100 person-years with bempedoic acid and placebo, respectively.

CONCLUSIONS: In patients with hypercholesterolemia unable to take statins, bempedoic acid lowered LDL-C levels by a mean of 26.5% vs placebo and bempedoic acid + ezetimibe fixed-dose combination lowered LDL-C by 39.2%. The treatments were generally well tolerated, suggesting that bempedoic acid may be efficacious and well tolerated in this challenging-to-treat patient population.

Comentário:

Frequentemente deparamo-nos com doentes supostamente intolerantes às estatinas ou intolerantes às doses necessárias para reduzir o C-LDL para o valor alvo do estrato de risco. Apesar de por vezes ser apenas consequente ao efeito "drucebo", leva, no entanto, a baixa adesão terapêutica e manutenção de valores altos de C-LDL com os riscos daí inerentes.

Apesar de ainda não estar aprovado em Portugal, o ácido bempedóico tem vindo internacionalmente a ser falado como uma alternativa às estatinas nestes doentes, dado que tem como alvo a ATP-citrato liase (ACL), uma enzima que está a montante da HMG-CoA redutase, na via de síntese do colesterol. O ácido bempedóico é um pró-fármaco que requer activação para bempedoil CoA por uma enzima endógena, a acil-CoA sintetase-1 de cadeia muito longa (ASCVL1). A ASCVL1 é encontrada principalmente no fígado e não é detectável no músculo esquelético, fazendo com que não sejam expectáveis os efeitos secundários musculares descritos com as estatinas.

Este estudo tentou por isso demonstrar a eficácia e segurança do uso de ácido bempedóico nos doentes incapazes de usar estatinas. A redução do C-LDL foi observada a um nível comparável com uma estatina de intensidade intermédia (26,5% quando comparado com placebo e 39,2% com a associação fixa de ácido bempedóico e ezetimiba). Não houve diferença significativa na notificação de efeitos adversos musculares entre o ácido bempedóico e placebo.

Mais uma vez, importam também estudos a longo prazo sobre a redução da placa aterosclerótica.

Efficacy and safety of the apolipoprotein C-III inhibitor volanesorsen: a systematic evaluation and meta-analysis.

Cheng Y, Li T, Tan P, et al

Endocrine 2022; 76 (2): 253.62.

Purpose: Familial celiac disease syndrome (FCS) is a form of hypertriglyceridemia (HTG) caused by the accumulation of celiac particles. Currently, volanesorsen is considered to be used to treat patients with FCS and HTG to improve symptoms. To evaluate the effect of volanesorsen on lipid metabolism in patients with FCS, we performed a systematic evaluation and meta-analysis.

Methods A systematic search of PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, and the Cochrane Library was conducted, and the bibliographies of original articles were checked manually. The quality of the studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool.

Results: Four randomized, controlled trials involving 246 patients were analyzed in this study. Patients treated with volanesorsen showed (MD = -78.85%; 95% CI = -96.04 to -61.65, P = 0.67, I² = 0%) decrease in TG and (MD = -80.08%; 95% CI = -90.02 to -71.54, P = 0.25, I² = 29%) decrease in ApoC-III

levels compared to patients in the placebo group showing a significant decrease. In addition, HDL-C increased (MD = 46.01% 95% CI = 41.03 to 50.99, P = 0.41, I² = 0%), NHDL-C decreased (MD = -32.12%; 95% CI = -44.39 to -19.85, P = 0.11, I² = 55%), VLDL-C decreased (MD = -65.88%; 95% CI = -83.97 to -47.79, P = 0.71, I² = 0%), apo A1 increased (MD = 13.12%; 95% CI = 7.83 to 18.40, P = 0.72, I² = 0%), and apoB increased (MD = 7.94 %; 95% CI = -1.90 to 17.78, P = 0.54, I² = 0%) all suggest that volanesorsen has an overall FCS with a therapeutic effect. However, LDL-C increased (MD = 99.59%; 95% CI = 69.19 to 130.00, P = 0.61, I² = 0%) and apo B48 decreased (MD = 82.89%; 95% CI = -100.88 to -64.91, P = 0.42, I² = 0%), showing an inverse effect, suggesting that volanesorsen's did not target all proteins of lipid metabolism.

Comentário:

A quilomiconemia é uma situação clínica onde é difícil, obter um bom controle metabólico, particularmente nas situações genéticas como é o caso do síndrome da quilomiconemia familiar. Este síndrome é uma doença genética, muito rara, que se pode apresentar com manifestações clínicas diversas, mas onde habitualmente os doentes apresentam quadros de dor abdominal recorrente e episódios de pancreatite aguda.

O Inibidor da apolipoproteína CIII, veio dar uma primeira arma terapêutica para estes doentes, em termos de redução dos triglicéridos. Dado a raridade desta doença, não existem muitos estudos randomizados, pelo que estes autores fizeram uma meta-análise, com o intuito de analisar os valores esperados em termos de modificação do perfil lipídico, nas suas diferentes fracções, demonstrando uma eficaz redução nos valores dos triglicéridos e do c-não HDL.

Cardiovascular risk profile in Portugal: evidence from a large population-based cohort.

**Gavina C, Araujo F, Pardal M, et al
Eur Heart J, 42(S1), ehab724-2480.**

Background: The rising prevalence of CVD in Portugal translates into more than 35 thousand annual deaths, with stroke and ischemic heart disease as the leading causes of death. Reducing the incidence of AS- CVD is a public health priority, for which LDL-C lowering is paramount to halt atherosclerotic plaque progression. Real-world data is lacking regarding patient characterization, lipid-lowering therapy, and LDL-C levels by CV risk profile.

Purpose: To assess the proportion of patients with low, intermediate, high, and very high CV risk in a population with a complete spectrum of care, and describe their clinical characteristics, cardiovascular medications, and degree of LDL-C control.

Methods: This non-interventional, cross-sectional study included adult patients between 40 and 80 years old followed for primary or secondary CV risk prevention at a major healthcare institution that provides both primary and hospital care. Patient data spanned the period from 1/1/2008 to 31/12/2019. The index date for patient identification and characterization was 31/12/2019. CVD risk assessment was computed according to the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. Every criterion for risk assessment (excluding imaging and family history) was reconstructed using the most granular available records of clinical observations, measurements, episodes, lab orders, diagnosis and medications recorded at all primary and secondary care sites of the institution. We describe patient demographic and clinical characteristics for each CV risk level, lipid-lowering treatment (LLT), and LDL-C levels.

Results: We identified 111.394 patients eligible for analysis. Sufficient records for CV risk assessment were available for 82.271 patients. According to 2019 ESC/EAS Guidelines CV risk categories, 25.7%, 21.4%, 12.2% and 40.7% of

patients had low, intermediate, high and very high CV risk. High/very high CV risk patients had a mean (SD) age of 65.6 (10.1) years. Type 2 diabetes was present in 13.1% of high CV risk and 40% of very high CV risk groups. Although approximately 70% of patients with high/very high CV risk were treated with a LLT, only 5.1% of high CV risk and 3.6% of very high CV risk had LDL-C levels within the recommended targets. There was a very low use of high intensity statins or combination therapies in high/very high CV risk categories. Patients with atherosclerotic CV disease accounted for 34.6% of those at very high CV risk and only 4.8% attained desired goals.

Conclusions: There is a pressing need for better control of LDL-C levels at every stage of CV risk, with a particular focus on high and very high CV risk patients. Effective strategies for LDL-C control are thus needed.

Comentário:

Apesar de ser uma edição suplementar do ESC 2021, e apenas como abstract, este importante estudo nacional vem confirmar os resultados dos grandes estudos internacionais, como é o exemplo do Da-Vinci. Faltavam-nos estes dados nacionais a demonstrar que a controlo lipídico em Portugal está muito aquém do esperado. Num país em que a principal causa de morte, continuam a ser as doenças cérebro e cardiovasculares, um investimento na correcta identificação do grupo de risco dos doentes e a conseqüente tratamento para obter os alvos terapêuticos adequados deve ser uma das prioridades terapêuticas do nosso dia a dia.

Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study).

Cho Y, Rhee H, Kim YE, et al

BMC Med 2022; 20(1): 93. DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2

Background: The effect of ezetimibe, Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, on liver fat is not clearly elucidated. Our primary objective was to evaluate the efficacy of ezetimibe plus rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy to reduce liver fat using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (MRI-PDFF) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methods: A randomized controlled, open-label trial of 70 participants with NAFLD confirmed by ultrasound who were assigned to receive either ezetimibe 10 mg plus rosuvastatin 5 mg daily or rosuvastatin 5 mg for up to 24 weeks. The liver fat change was measured as average values in each of nine liver segments by MRI-PDFF. Magnetic resonance elastography (MRE) was used to measure liver fibrosis change.

Results: Combination therapy significantly reduced liver fat compared with monotherapy by MRI-PDFF (mean difference: 3.2%; $p = 0.020$). There were significant reductions from baseline to study completion by MRI-PDFF for both the combination and monotherapy groups, respectively (18.1 to 12.3%; $p < 0.001$ and 15.0 to 12.4%; $p = 0.003$). Individuals with higher body mass index, type 2 diabetes, insulin resistance, and severe liver fibrosis were likely to be good responders to treatment with ezetimibe. MRE-derived change in liver fibrosis was not significantly different (both groups, $p > 0.05$). Controlled attenuation parameter (CAP) by transient elastography was significantly reduced in the combination group (321 to 287 dB/m; $p = 0.018$), but not in the monotherapy group (323 to 311 dB/m; $p = 0.104$).

Conclusions: Ezetimibe and rosuvastatin were found to be safe to treat participants with NAFLD. Furthermore, ezetimibe combined with rosuvastatin significantly reduced liver fat in this population.

Comentário:

O fígado gordo não alcoólico, era uma área da investigação pouco abordada, levando a que não existissem grandes armas terapêuticas para esta patologia. Neste ensaio, os autores vieram tentar demonstrar a eficácia da terapêutica anti-lipidemiante combinada (rosuvastatina com ezetimiba) na redução da

gordura hepática no fígado. Neste sentido vieram mostrar que a melhoria do perfil lipídico sistémico, tem um papel importante na redução desta “manifestação” hepática da dislipidemia.

Mais importante, ao identificar um grupo de doentes que potencialmente respondem melhor à associação (obesos, diabéticos, com insulino-resistência e fibrose hepática severa), colocam a hipótese de se iniciar terapêutica combinada logo na abordagem inicial, tentando atingir valores alvo de c-LDL mais baixos.

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease.

**Schmidt AF, Hunt NB, Gordillo-Marañón M, et al
Nature Commun, 2021; 12(1), 1-10.**

Abstract: Development of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors for coronary heart disease (CHD) has yet to deliver licensed medicines. To distinguish compound from drug target failure, we compared evidence from clinical trials and drug target Mendelian randomization of CETP protein concentration, comparing this to Mendelian randomization of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). We show that previous failures of CETP inhibitors are likely compound related, as illustrated by significant degrees of between-compound heterogeneity in effects on lipids, blood pressure, and clinical outcomes observed in trials. On-target CETP inhibition, assessed through Mendelian randomization, is expected to reduce the risk of CHD, heart failure, diabetes, and chronic kidney disease, while increasing the risk of age-related macular degeneration. In contrast, lower PCSK9 concentration is anticipated to decrease the risk of CHD, heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, multiple sclerosis, and stroke, while potentially increasing the risk of Alzheimer’s disease and asthma. Due to distinct effects on lipoprotein metabolite profiles, joint inhibition of CETP and PCSK9 may provide added benefit. In conclusion, we provide genetic evidence

that CETP is an effective target for CHD prevention but with a potential on-target adverse effect on age-related macular degeneration.

Comentário:

A ideia de aumentar farmacologicamente o c-HDL, não se tem demonstrado eficaz na prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares, ao contrário do que os estudos observacionais nos deixavam antever.

Mais recentemente estudos de espectrometria, sugerem que existem diferentes sub-frações do c-HDL que podem ter comportamentos biológicos diferentes, podendo ser esta uma das justificações para a não eficácia das estratégias farmacológicas de modulação do c-HDL. Mesmo os ensaios de randomização mendeliana, sugere que a inibição da CETP é eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares, o que não foi demonstrado com a inibição farmacológica da CETP.

Este ensaio vem-nos mostrar os diferentes comportamentos de 4 inibidores da CETP, no que concerne ao seu perfil hipolipidemiante nas diferentes frações lipídicas. Este estudo, volta a relançar o c-HDL, para a investigação científica, deixando antever a complexidade desta molécula e deixado a colocados os fármacos iniciadores da CETP como um grupo farmacológico heterogéneo e com respostas clínicas muitos diferentes. O futuro ainda não está terminado para os fármacos que modelam o c-HDL.

Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment.

**Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al
J Am Coll Cardiol 2021; 78 (12): 1210-1222**

BACKGROUND Most people who begin statins abandon them, most commonly because of side effects. **OBJECTIVES** The purpose of this study was to assess daily symptom scores on statin, placebo, and no treatment in participants who had abandoned statins.

METHODS Participants received 12 1-month medication bottles, 4 containing atorvastatin 20 mg, 4 placebo, and 4 empty. We measured daily symptom intensity for each using an app (scale 1-100). We also measured the “nocebo” ratio: the ratio of symptoms induced by taking statin that was also induced by taking placebo.

RESULTS A total of 60 participants were randomized and 49 completed the 12-month protocol. Mean symptom score was 8.0 (95% CI: 4.7-11.3) in no-tablet months. It was higher in statin months (16.3; 95% CI: 13.0-19.6; $P < 0.001$), but also in placebo months (15.4; 95% CI: 12.1-18.7; $P < 0.001$), with no difference between the 2 ($P = 0.388$). The corresponding nocebo ratio was 0.90. In the individual-patient daily data, neither symptom intensity on starting (OR: 1.02; 95% CI: 0.98-1.06; $P = 0.28$) nor extent of symptom relief on stopping (OR: 1.01; 95% CI: 0.98-1.05; $P = 0.48$) distinguished between statin and placebo. Stopping was no more frequent for statin than placebo ($P = 0.173$), and subsequent symptom relief was similar between statin and placebo. At 6 months after the trial, 30 of 60 (50%) participants were back taking statins.

CONCLUSIONS The majority of symptoms caused by statin tablets were nocebo. Clinicians should not interpret symptom intensity or timing of symptom onset or offset (on starting or stopping statin tablets) as indicating pharmacological causation, because the pattern is identical for placebo. (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo [SAMSON];

Comentário:

Os eventuais efeitos adversos das estatinas continuam a ser utilizados como argumento/desculpa para a sua não utilização ou para a sua utilização em doses abaixo das desejadas, apesar dos benefícios documentados em

múltiplos ensaios clínicos randomizados, deixando muitas vezes os doentes subtratados e fora dos alvos pretendidos.

O ensaio SAMSON, realizado no Reino Unido, apresenta-nos uma metodologia diferente da habitual, sendo incluídos apenas doentes que já tinham feito medicação com estatinas e que a tinham descontinuado devido aos efeitos adversos.

Todos os doentes forma submetidos a atorvastatina 20mg, placebo e nenhuma medicação de forma aleatória e duplamente cega, de forma a aferir potenciais efeitos nocebos da medicação e/ou confirmar a intolerância às estatinas.

Apesar do pequeno número de doente incluídos, com apenas 60 participantes, a existência de efeitos adversos, pareceu estar mais relacionado com a toma do comprimido do que com o conteúdo do comprimido.

Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study.

**Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al
Eur Heart J 2021; 42 (3): 243–252**

Aims: Clinical trials have demonstrated that a reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduces cardiovascular (CV) events. This has, however, not yet been shown in a real-world setting. We aimed to investigate the association between LDL-C changes and statin intensity with prognosis after a myocardial infarction (MI).

Methods and results: Patients admitted with MI were followed for mortality and major CV events. Changes in LDL-C between the MI and a 6- to 10-week follow-up visit were analysed. The associations between quartiles of LDL-C change and statin intensity with outcomes were assessed using adjusted Cox regression analyses. A total of 40 607 patients were followed for a median of 3.78 years. The median change in LDL-C was a 1.20 mmol/L reduction. Patients

with larger LDL-C reduction (1.85 mmol/L, 75th percentile) compared with a smaller reduction (0.36 mmol/L, 25th percentile) had lower hazard ratios (HR) for all outcomes (95% confidence interval): composite of CV mortality, MI, and ischaemic stroke 0.77 (0.70-0.84); all-cause mortality 0.71 (0.63-0.80); CV mortality 0.68 (0.57-0.81); MI 0.81 (0.73-0.91); ischaemic stroke 0.76 (0.62-0.93); heart failure hospitalization 0.73 (0.63-0.85), and coronary artery revascularization 0.86 (0.79-0.94). Patients with $\geq 50\%$ LDL-C reduction using high-intensity statins at discharge had a lower incidence of all outcomes compared with those using a lower intensity statin.

Conclusions: Larger early LDL-C reduction and more intensive statin therapy after MI were associated with a reduced hazard of all CV outcomes and all-cause mortality. This supports clinical trial data suggesting that earlier lowering of LDL-C after an MI confers the greatest benefit.

Comentário:

Atualmente, é consensual que o c-LDL é um factor causal de aterosclerose e consequentemente da ocorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, para determinar o valor alvo individualizado a cada doente, nem sempre é fácil encontrar evidência científica que nos suporte os valores sugeridos nas guidelines internacionais. Ao longo dos últimos anos, as guidelines têm vindo progressivamente a reduzir os valores alvos a atingir adaptando-os ao risco estimado de cada doente. Adicionalmente, nos doentes de alto e muito alto risco, para além do valor alvo para o c-LDL, apresentam-nos também a necessidade de se obter uma redução superior a 50% do valor basal. Estratégia esta, que não foi alvo de nenhum ensaio clínico randomizado.

Neste estudo, os autores, utilizaram a registo sueco (SWEDEHEART) dos doentes com EAM, e foram verificar os major outcomes vascular events, em relação à % de redução do c-LDL. Verificou-se uma redução dos eventos é linear com a magnitude da redução do c-LDL, demonstrando ser benéfico atingirmos reduções superiores a 50% do valor basal do c-LDL. Este ensaio, vem reforçar a ideia, de que nos doentes de muito alto risco, vale a pena tentarmos reduções do c-LDL mais agressivas.

RV 2021-2022 Diabetes

Susana Heitor

Hospital Fernando da Fonseca

Anabela Raimundo

Hospital da Luz Lisboa

Introdução

Escolher os melhores nunca é fácil especialmente se as opções são muitas e de qualidade e felizmente 2021 e 2022 têm-se revelados anos generosos, diríamos mesmo vintage na área da diabetes. Tentámos por isso ser abrangentes, mas claramente não podíamos deixar de ressaltar as grandes novidades e o quanto estas vão ser impactantes no futuro dos nossos doentes. Não é todos os dias que assistimos ao aparecimento de um fármaco que se perfila como um modificador do curso de uma doença, quiçá até da sua remissão. E este ano trouxe-nos isso, colocando-nos como espetadores privilegiados da mudança de paradigma no tratamento da diabetes. Finalmente, após anos de investigação e múltiplos fármacos que falharam neste desiderato, temos à nossa disposição um fármaco, o tirzepatide, que parece ter, ao que tudo indica nos estudos publicados este ano, a possibilidade de levar à remissão da diabetes como consequência da redução de peso.

A mudança de paradigma que se antevê no horizonte é tremenda, pois com os dados que temos, o incremento da incidência da diabetes como consequência da pandemia da obesidade o seu principal indutor, apresenta números perfeitamente avassaladores, calcula-se a nível mundial um aumento de 463 milhões para 700 milhões de 2019 para 2045, de pessoas com diabetes. Sendo que esta realidade estende-se para além dos países desenvolvidos, atingindo também muitos países em vias de desenvolvimento e é decorrente do ambiente obesogénico em que vivemos, enxertado na genética desenvolvida ao longo da evolução do homem, cujo principal princípio é a conservação de

energia, o que nos permitiu sobreviver como espécie, mas que agora não nos é claramente favorável.

Até à data, a inversão desta caminhada para o abismo parecia estar fora das nossas mãos, e apenas a cirurgia metabólica parecia conseguir reverter a diabetes, especialmente se efetuada em fases mais precoces da doença, mantendo-se a discussão se apenas decorrente da perda de peso ou se per se tinha um efeito benéfico na remissão da dismetabolia. Esta é uma polémica que seguramente continuará nos próximos tempos.

Todos os fármacos à disposição e aprovados para o tratamento da obesidade foram sempre claramente insuficientes para permitir pensar em reverter a diabetes, pois calcula-se que será necessária uma perda de peso de cerca de 15% para tal acontecer e a eficácia destes está entre os 3 a 8%. Claro que sabemos que as medidas de estilo de vida são o seu mais eficaz meio de tratamento, mas também sabemos a dificuldade da sua implementação e a sua elevada taxa de recaída a médio, longo prazo.

Mas a perspetiva de remissão da diabetes, definida pela American Diabetes Association como $HbA1c < 6,5\%$ por mais de 3 meses, sem medicação, é algo que só mais recentemente foi colocado em cima da mesa com os estudos de fase 3 publicados com o tirzepatide.

Os resultados dos estudos com agonistas da GLP1, demonstraram que ter como alvo as vias das hormonas endógenas estimuladas pela ingesta era eficaz e seguro no tratamento da diabetes e da obesidade. O péptido inibidor gástrico (GIP) outro polipéptido dependente da glucose, produzido pelas células k do intestino, regula o balanço energético através de recetores de superfície presentes no tecido adiposo e no cérebro. A junção da ativação dos dois com a mesma molécula, o tirzepatide teoricamente apresentava-se como uma boa opção o que se veio a confirmar com os resultados dos ensaios SURPASS em que além dos resultados excelentes no controlo da diabetes também se verificaram perdas de peso significativas, o que foi confirmado no estudo SURMOUNT-1 publicado já em julho de 2022, que mostrou perdas de peso significativas em doentes não diabéticos, sem efeitos adversos significativos. E ainda com descidas de valores tensionais significativas, algo que ainda está a ser explorado. Claro que há ainda muitos dados em falta,

benefícios a médio e longo prazo, impacto sobre micro e macroangiopatia na diabetes, efeitos secundários a longo prazo e qual o esquema posológico de manutenção mais conveniente e claro, como vamos suportar os custos e quem pode beneficiar mais destas terapêuticas que dificilmente todos podem ter. Mas claramente a abordagem glucocêntrica que evoluiu para uma abordagem de risco cardiovascular global, irá ser substituída ou pelo menos complementada pela abordagem centrada no tratamento da obesidade como objetivo primário, no sentido de obter a remissão da diabetes de forma sustida.

Os últimos 10 anos foram muito importantes na terapêutica da diabetes e seguramente mudaram o prognóstico da doença e das suas complicações, nomeadamente a doença renal crónica diabética e a insuficiência cardíaca, e os artigos publicados no último ano e meio com os inibidores da SGLT2 mostram isso mesmo, com dados muito animadores para a doença renal crónica quer na diabetes quer nas restantes patologias, aliás os primeiros resultados positivos em 20 anos. Como inovação terapêutica, surge um fármaco dirigido de forma específica para a DRC nas pessoas com DMT2, a finerenona, um novo diurético antagonista dos recetores dos mineralocorticóides, com propriedades anti-inflamatórias (característica que o diferencia dos demais da classe). O programa de ensaios clínicos abrangeu mais de 13000 doentes, comtemplando vários estadios da doença renal crónica e com foco importante na albuminúria. Os resultados dos CVOTs demonstram benefício CV e renal on top de todas as terapêuticas modificadoras de prognóstico já consagradas nas guidelines.

Quando celebramos o centenário da insulina, temos mais uma inovação terapêutica, com o surgimento de uma insulina de administração semanal, icodec, que mantém uma boa performance metabólica, sem risco aumentado de hipoglicémia, traduzindo-se ganho de qualidade de vida, melhor controlo metabólico.

E, por fim, a verificação, através dum estudo de vida real, de como a introdução de novas tecnologias pode em pouco tempo modificar as complicações agudas da diabetes.

E, este ano foi COVID free!

High Burden of Subclinical and Cardiovascular Disease Risk in Adults With Metabolically Healthy Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

Commodore-Mensah Y, Lazo M, Tang O, et al
Diabetes Care. 2021 Jul; 44(7): 1657–1663.

OBJECTIVE. It is controversial whether adults who are obese but “metabolically healthy” have cardiovascular disease (CVD) risk comparable with that of normal-weight adults. High-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), a biomarker of myocardial damage, is useful in characterizing subclinical CVD. We categorized obesity phenotypes and studied their associations with subclinical and clinical CVD and CVD subtypes, including heart failure (HF).

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We conducted cross-sectional and prospective analyses of 9,477 adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. We used the Adult Treatment Panel III criteria and BMI to define obesity phenotypes as follows: metabolically healthy normal weight, metabolically healthy overweight, metabolically healthy obese, metabolically unhealthy normal weight, metabolically unhealthy overweight, and metabolically unhealthy obese.

RESULTS. At baseline (1990–1992), mean age was 56 years, 56% were female, 23% were Black, and 25% had detectable hs-cTnT (≥ 6 ng/L). Over a median of 17 years of follow-up, there were 2,603 clinical CVD events. Those with the metabolically healthy obese (hazard ratio [HR] 1.38, 95% CI 1.15–1.67), metabolically unhealthy normal weight (HR 1.51, 95% CI 1.30–1.76), metabolically unhealthy overweight (HR 1.60, 95% CI 1.41–1.82), and metabolically unhealthy obese (HR 2.14, 95% CI 1.88–2.44) phenotypes had higher CVD risks in comparison with metabolically healthy normal weight. Detectable hs-cTnT (≥ 6 ng/L) was associated with higher CVD risk, even among metabolically healthy normal-weight adults. Metabolically healthy obese adults had higher HF risk (HR 1.65, 95% CI 1.30–2.09) in comparison with metabolically healthy normal weight. **CONCLUSIONS** The metabolically healthy obese phenotype was associated with excess burden of clinical CVD, primarily driven by an excess risk of HF. hs-cTnT was useful in stratifying CVD

risk across all obesity phenotypes, even among obese individuals who appear otherwise metabolically healthy.

Comentário (SH)

Este estudo prospectivo, com duração de cerca de 27 anos, e que incluiu 9477 doentes, tenta associar o risco CV aos fenótipos de peso normal, excesso de peso e obesidade, com ou sem perfil metabolicamente saudável. Ou seja, definem 6 sub grupos, que serão caracterizados de acordo com a presença de troponina de elevada sensibilidade, como potencial marcador de risco CV, com os ajustes devidos para idade, sexo e raça, com o desenvolvimento de eventos CV ao longo dos anos. Assim, foi explorado o potencial da troponina de elevada sensibilidade, biomarcador de lesão cardíaca subclínica, considerado como fator de risco para o potencial desenvolvimento de CVD e aumento de mortalidade na população em geral. Neste estudo, ao estar elevada em cerca de 21% dos indivíduos com excesso de peso e obesos, mas metabolicamente saudáveis, confirmou-se como marcador precoce de eventos CV. Foi também avaliada a ocorrência de insuficiência cardíaca e estabelecida a sua associação com a obesidade metabolicamente saudável. Outra característica interessante, foi terem alargado a população do estudo aos indivíduos de raça negra, dado que até ao momento os estudos abrangiam apenas indivíduos de raça branca.

Na verdade, os resultados não são surpreendentes (e ainda bem), pois, mesmo nos fenótipos excesso de peso e obesidade metabolicamente saudáveis, vamos encontrar risco mais elevado de desenvolver insuficiência cardíaca. Na verdade, concluiu-se que o único subtipo isento de risco CV / insuficiência cardíaca é o sub-grupo normo ponderal com perfil metabólico saudável. Os indivíduos com obesidade metabolicamente saudável, não têm o mesmo prognóstico que os normo ponderais. Na prática, é um alerta para maior investimento na perda ponderal, mesmo com perfil metabólico saudável (e existem fármacos absolutamente promissores na perda ponderal...). E, considerar uma maior monitorização e a eventual utilização de mais ferramentas para rastreio de risco CV, como a troponina de elevada sensibilidade.

Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes - FÍGARO

**Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, for the FIGARO-DKD Investigators.
N Engl J Med 2021; 385:2252-2263**

BACKGROUND. Finerenone, a selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, has favorable effects on cardiorenal outcomes in patients with predominantly stage 3 or 4 chronic kidney disease (CKD) with severely elevated albuminuria and type 2 diabetes. The use of finerenone in patients with type 2 diabetes and a wider range of CKD is unclear.

METHODS. In this double-blind trial, we randomly assigned patients with CKD and type 2 diabetes to receive finerenone or placebo. Eligible patients had a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of 30 to less than 300 and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 25 to 90 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area (stage 2 to 4 CKD) or a urinary albumin-to-creatinine ratio of 300 to 5000 and an eGFR of at least 60 ml per minute per 1.73 m² (stage 1 or 2 CKD). Patients were treated with renin–angiotensin system blockade that had been adjusted before randomization to the maximum dose on the manufacturer’s label that did not cause unacceptable side effects. The primary outcome, assessed in a time-to-event analysis, was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure. The first secondary outcome was a composite of kidney failure, a sustained decrease from baseline of at least 40% in the eGFR, or death from renal causes. Safety was assessed as investigator-reported adverse events.

RESULTS. A total of 7437 patients underwent randomization. Among the patients included in the analysis, during a median follow-up of 3.4 years, a primary outcome event occurred in 458 of 3686 patients (12.4%) in the finerenone group and in 519 of 3666 (14.2%) in the placebo group (hazard ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.76 to 0.98; P=0.03), with the benefit

driven primarily by a lower incidence of hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.56 to 0.90). The secondary composite outcome occurred in 350 patients (9.5%) in the finerenone group and in 395 (10.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.76 to 1.01). The overall frequency of adverse events did not differ substantially between groups. The incidence of hyperkalemia-related discontinuation of the trial regimen was higher with finerenone (1.2%) than with placebo (0.4%).

CONCLUSIONS. Among patients with type 2 diabetes and stage 2 to 4 CKD with moderately elevated albuminuria or stage 1 or 2 CKD with severely elevated albuminuria, finerenone therapy improved cardiovascular outcomes as compared with placebo.

Comentário (SH)

Estamos perante um novo fármaco, que pertence a uma velha classe, mas que se reveste da capacidade de modificar prognósticos cardio renais, quando dado on top de todos os fármacos que fazem parte das guidelines. A finerenona é um diurético mineralocorticoide, com características específicas e propriedades anti inflamatórias, pois está envolvida na regulação da inflamação e fibrose a nível renal e não só.

Uma das complicações com maior impacto na diabetes tipo 2 é a doença renal crónica (DRC). As guidelines internacionais recomendam o controlo da hipertensão e da hiperglicemia, bem como o uso de antagonista do sistema de renina - angiotensina (RAS) (um inibidor de angiotensina-conversão-enzima [ACE] ou bloqueador de recetores de angiotensina [ARB]) e, mais recentemente, um inibidor do transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Apesar destas medidas, ainda existe progressão da DRC e, como tal, ainda encontramos benefício na utilização de um novo fármaco com propriedades anti-inflamatórias, que parece ser sinérgico com os fármacos supracitados.

O programa de ensaios clínicos da finerenona é composto pelo Fidélio- CKD (Finerenone reducing kidney failure and disease progression in patients with CKD and T2D) publicado em 2020 e o Fígaro (Finerenone reducing

cardiovascular mortality and morbidity in patients with CKD and T2D), envolvendo 13 026 doentes. Trata-se de ensaios em espelho em que os outcome primários de um serão os secundários do outro. Acabamos por ter uma visão abrangente da atuação da finerenona no eixo cardio renal (à semelhança do que se verificou com os ensaios clínicos de i-SGLT2 como a dapagliflozina e a empagliflozina).

Quando estes ensaios foram desenhados, ainda não existiam iSGLT2 disponíveis, nem tão pouco se antecipava toda a evidência gerada em termos de outcomes na DRC e na insuficiência cardíaca. Por isso, foram incluídos no ensaio doentes sob i SGLT2 e / ou a GLP1. Ainda assim, a finerenona apresenta outcomes cardiovasculares positivos vs placebo em doentes com albuminúria moderada e estádios DRC 2 a 4 e em doentes com macroalbuminúria e estádios DRC 1 a 2. O endpoint CV primário foi obtido devido à redução das hospitalizações por descompensação da insuficiência cardíaca, mesmo com exclusão de doentes com IC com Fej reduzida. O end point secundário renal, também foi atingido, o que corrobora e valida os resultados do ensaio Fidélio. Tendo em conta o percurso feito pelos i SGLT2 (fármaco antidiabético oral, que passou a ter indicação na DRC e IC, mesmo em não diabéticos), a lamentar que os ensaios e a indicação sejam exclusivamente para pessoas com diabetes.

Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis

Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, for the and FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators

Eur Heart J. 2022 Feb 7; 43(6): 474–484.

BACKGROUND. The complementary studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD) examined cardiovascular and kidney outcomes in different, overlapping stages of CKD.

The purpose of the FIDELITY analysis was to perform an individual patient-level prespecified pooled efficacy and safety analysis across a broad spectrum of CKD to provide more robust estimates of safety and efficacy of finerenone compared with placebo.

METHODS AND RESULTS. For this prespecified analysis, two phase III, multicentre, double-blind trials involving patients with CKD and type 2 diabetes, randomized 1:1 to finerenone or placebo, were combined. Main time-to-event efficacy outcomes were a composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, and a composite of kidney failure, a sustained $\geq 57\%$ decrease in estimated glomerular filtration rate from baseline over ≥ 4 weeks, or renal death. Among 13 026 patients with a median follow-up of 3.0 years (interquartile range 2.3–3.8 years), the composite cardiovascular outcome occurred in 825 (12.7%) patients receiving finerenone and 939 (14.4%) receiving placebo [hazard ratio (HR), 0.86; 95% confidence interval (CI), 0.78–0.95; $P = 0.0018$]. The composite kidney outcome occurred in 360 (5.5%) patients receiving finerenone and 465 (7.1%) receiving placebo (HR, 0.77; 95% CI, 0.67–0.88; $P = 0.0002$). Overall safety outcomes were generally similar between treatment arms. Hyperkalaemia leading to permanent treatment discontinuation occurred more frequently in patients receiving finerenone (1.7%) than placebo (0.6%).

CONCLUSION. Finerenone reduced the risk of clinically important cardiovascular and kidney outcomes vs. placebo across the spectrum of CKD in patients with type 2 diabetes.

Comentário (SH):

Ao associar estes dois ensaios clínicos é possível ter uma perspectiva mais abrangente do benefício global cardiovascular e renal. Do ponto de vista do endpoint cardiovascular os resultados foram atingidos pela redução das hospitalizações por IC descompensada e também pela redução global de morte CV.

Em relação ao endpoint renal, foi seleccionada uma diminuição sustentada de >57% na taxa de filtração glomerular TFG (equivalente à duplicação de creatinina sérica) porque é o resultado clássico nos ensaios de nefropatia diabética, e é um resultado para substituição renal mais robusto do que uma diminuição de >40% na TFG. Ainda em relação à função renal, há que salientar que nesta análise conjunta de doentes, 40% dos doentes tinham DRC, pelo critério de albuminúria, com função renal preservada (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73^{m2}).

Assim, o parâmetro chave neste ensaio é a valorização da albuminúria como identificador de DRC em progressão. Apesar de estarmos conscientes do valor da albuminúria como marcador de risco cardiovascular, neste momento existe um fármaco, que em conjunto com o bloqueio RAAS e os i SGLT2, permite atrasar o declínio da função renal em doentes com DMT2. A subanálise da população de doentes sob outros fármacos com impacto na função renal e albuminúria, também permitiu esclarecer que os benefícios CV da finerenona foram consistentes independentemente da TFG na baseline ou do valor de albuminúria ou ainda da utilização, dos I-SGLT2 or a- GLP1.

Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial

**Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al
Diabetes Care. 2021 Jul; 44(7): 1586–1594**

OBJECTIVE. Insulin icodec is a novel once-weekly basal insulin analog. This trial investigated two approaches for switching to icodec versus once-daily insulin glargine 100 units/mL (IGlar U100) in people with type 2 diabetes receiving daily basal insulin and one or more oral glucose-lowering medications.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. This multicenter, open-label, treat-to-target phase 2 trial randomized (1:1:1) eligible basal insulin–treated (total daily dose 10–50 units) people with type 2 diabetes (HbA_{1c} 7.0–10.0% [53.0–85.8 mmol/mol]) to icodec with an initial 100% loading dose (in which only the first dose was doubled [icodec LD]), icodec with no loading dose (icodec NLD), or IGlax U100 for 16 weeks. Primary end point was percent time in range (TIR; 3.9–10.0 mmol/L [70–180 mg/dL]) during weeks 15 and 16, measured using continuous glucose monitoring. Key secondary end points included HbA_{1c}, adverse events (AEs), and hypoglycemia.

RESULTS. Estimated mean TIR during weeks 15 and 16 was 72.9% (icodec LD; *n* = 54), 66.0% (icodec NLD; *n* = 50), and 65.0% (IGlar U100; *n* = 50), with a statistically significant difference favoring icodec LD versus IGlax U100 (7.9%-points [95% CI 1.8–13.9]). Mean HbA_{1c} reduced from 7.9% (62.8 mmol/mol) at baseline to 7.1% (54.4 mmol/mol icodec LD) and 7.4% (57.6 mmol/mol icodec NLD and IGlax U100); incidences and rates of AEs and hypoglycemic episodes were comparable.

CONCLUSIONS. Switching from daily basal insulin to once-weekly icodec was well tolerated and provided effective glycemic control. Loading dose use when switching to once-weekly icodec significantly increased percent TIR during weeks 15 and 16 versus once-daily IGlax U100, without increasing hypoglycemia risk.

Comentário (SH):

Este ensaio é de fase II, ou seja ainda não estamos perante o ensaio de segurança CV, mas sim a tentar encontrar a melhor forma de substituir uma insulina diária por uma insulina semanal...

Os progressos em Medicina ao longo deste século foram exponenciais. Estamos a celebrar o centenário da insulina, mas a forma de entrega deste fármaco não mudou, ou seja, continuamos a utilizar o tecido celular subcutâneo como forma de administração (mesmo quando usamos alta tecnologia como os sistemas de perfusão contínua de insulina).

A possibilidade de administração semanal é um marco em termos de insulinoterapia, principalmente as pessoas com DMT2 que necessitam insulinização basal.

Apesar de ainda não ser o cardiovascular outcome trial (CVOT), ter uma insulina semanal, que permite melhor controlo metabólico, melhor qualidade de vida e consequentemente, melhor controlo metabólico, sem risco acrescido de hipoglicémia, é uma ambição em termos de melhoria de risco CV. De acordo com este ensaio, existe benefício em utilizar dose de carga de insulina icodec, para manutenção do bom controlo metabólico, na primeira semana até ser atingido o steady state.

Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study

**Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, et al
Diabetes Care 2021;44(6):1368–1376**

OBJECTIVE. The RELIEF study assessed rates of hospitalization for acute diabetes complications in France before and after initiation of the FreeStyle Libre system.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. A total of 74,011 patients with type 1 diabetes or type 2 diabetes who initiated the FreeStyle Libre system were identified from the French national claims database with use of ICD-10 codes, from hospitalizations with diabetes as a contributing diagnosis, or the prescription of insulin. Patients were subclassified based on self-monitoring of blood glucose (SMBG) strip acquisition prior to starting FreeStyle Libre. Hospitalizations for diabetic ketoacidosis (DKA), severe hypoglycemia, diabetes-related coma, and hyperglycemia were recorded for the 12 months before and after initiation.

RESULTS. Hospitalizations for acute diabetes complications fell in type 1 diabetes (-49.0%) and in type 2 diabetes (-39.4%) following FreeStyle Libre initiation. DKA fell in type 1 diabetes (-56.2%) and in type 2 diabetes (-52.1%), as did diabetes-related comas in type 1 diabetes (-39.6%) and in type 2 diabetes (-31.9%). Hospitalizations for hypoglycemia and hyperglycemia decreased in type 2 diabetes (-10.8% and -26.5%, respectively). Before initiation, hospitalizations were most marked for people noncompliant with SMBG and for those with highest acquisition of SMBG, which fell by 54.0% and 51.2%, respectively, following FreeStyle Libre initiation. Persistence with FreeStyle Libre at 12 months was at 98.1%.

CONCLUSIONS. This large retrospective study on hospitalizations for acute diabetes complications shows that a significantly lower incidence of admissions for DKA and for diabetes-related coma is associated with use of flash glucose monitoring. This study has significant implications for patient-centered diabetes care and potentially for long-term health economic outcomes.

Comentário (SH):

O estudo RELIEF veio confirmar tudo o que verificamos na prática clínica nos doentes com DMT1 ou DMT2 tratados com múltiplas administrações de insulina, que utilizam o sistema flash de monitorização contínua da glicose (CGM): um melhor autocontrolo da glicémia, que se traduz na redução para cerca de metade das complicações agudas como cetacidose diabética ou hipoglicémias – situações que exigem recurso aos Serviços de Urgência e internamento.

Ao contrário de outros estudos prospectivos, randomizados como o IMPACT e o REPLACE, que demonstraram claro benefício utilização desta nova tecnologia (melhoria na HbA1C e redução de hipoglicémias), o RELIEF trata-se de um estudo retrospectivo, de Evidência de Mundo Real, em que a recolha dos dados foi feita através do Système National des Données de Santé (SNDS). O objetivo foi perceber como estava a ser feita a prescrição e utilização do dispositivo FreeStyle Libre pelas pessoas com diabetes e qual o impacto na ocorrência

complicações agudas (com consequente utilização cuidados de saúde e custos associados) antes e após a sua utilização.

Há a considerar que tratando-se de dados que pertencem a uma base nacional, não foi possível utilizar testes de probabilidades estatísticas para comparar a frequência de eventos antes e depois da utilização de Freestyle Libre. Foram comparadas taxas brutas de doentes com pelo menos um evento agudo: cetoacidose diabética e comas por hipo ou hiperglicemia. Assim sendo, não existe grupo controlo. Também existem vários fatores de confundimento, como a curva de aprendizagem do CMG e maior atenção por parte dos profissionais de saúde.

O impacto verificado foi muito relevante, principalmente na DMT1 (redução de 49%) mas também na DMT2 (redução de 39%), o que significa, que o critério de seleção das pessoas para uso de Freestyle Libre deve ser o esquema terapêutico com múltiplas administrações, mais do que o tipo de DM. A diminuição de internamentos por cetoacidose acontece a partir do primeiro mês de utilização, e a diminuição de hipoglicemias, a partir de cerca de 3 a 6 meses de utilização. Este estudo também permite inferir que na DMT1 com baixo autocontrolo ou elevada instabilidade glicémica (pessoas com muito baixa ou muito elevada aquisição de tiras de testes) foram as que mais reduziram as complicações agudas.

Acima de tudo, o que se verifica é um franco benefício na qualidade de vida das pessoas que necessitam várias administrações de insulina, com redução clara nos custos relacionados com utilização dos serviços de urgência e hospitalizações. Este estudo de vida real, permite aferir o comportamento natural desta população de doentes, assim como ter uma noção economicista de custos com nova tecnologia vs redução de custos com hospitalizações e dias de trabalho perdido.

Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction - DELIVER Trial

**Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al
JACC Heart Fail. 2022 Mar;10(3):184-197**

OBJECTIVES This report describes the baseline clinical profiles and management of DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) trial participants and how these compare with those in other contemporary heart failure with preserved ejection fraction trials.

BACKGROUND. The DELIVER trial was designed to evaluate the effects of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin on cardiovascular death, heart failure (HF) hospitalization, or urgent HF visits in patients with HF with mildly reduced and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF).

METHODS. Adults with symptomatic HF and LVEF >40%, with or without type 2 diabetes mellitus, elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, and evidence of structural heart disease were randomized to dapagliflozin 10 mg once daily or matching placebo.

RESULTS. A total of 6,263 patients were randomized (mean age: 72.10 years; 44% women; 45% type 2 diabetes mellitus; 45% with body mass index ≥ 30 kg/m²; and 57% with history of atrial fibrillation or flutter). Most participants had New York Heart Association functional class II symptoms (75%). Baseline mean LVEF was 54.2 ± 8.8% and median NT-proBNP of 1,399 pg/mL (IQR: 962 to 2,210 pg/mL) for patients in atrial fibrillation/flutter compared with 716 pg/mL (IQR: 469 to 1,281 pg/mL) in those who were not. Patients in both hospitalized and ambulatory settings were enrolled, including 10% enrolled in-hospital or within 30 days of a hospitalization for HF. Eighteen percent of participants had HF with improved LVEF.

CONCLUSIONS. DELIVER is the largest and broadest clinical trial of this population to date and enrolled high-risk, well-treated patients with HF with mildly reduced and preserved LVEF. (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure).

Comentário (SH):

Foi em setembro de 2015 que se iniciou a jornada de ensaios clínicos relevantes para pessoas com DM2. Neste momento, com o DELIVER estamos quase a encerrar a história dos I-SGLT2, que se passaram de antidiabéticos orais, a fármacos para tratar e prevenir DRC e IC em pessoas com e sem diabetes.

Especificamente em relação a este ensaio clínico a questão colocada é se ao utilizar dapagliflozina na população de doentes (com e sem diabetes) com Fej moderadamente reduzida, preservada e, a novidade, recuperada (pois com a utilização disseminada de terapêuticas modificadoras de prognóstico na IC, verifica-se efetivamente melhoria destes doentes, mas não a cura...) ainda é possível obter conseguir reduzir morte cardiovascular, hospitalização por IC, ou idas ao SU por IC descompensada?

Outro aspecto eventualmente interessante é o fato de serem incluídos no ensaio doentes ainda durante a hospitalização por IC descompensada, ou que tenham tido alta recente (doentes habitualmente excluídos deste tipo de ensaio).

Estamos sempre perante uma população com múltiplas comorbidades, com múltiplas terapêuticas instituídas, muitas delas modificadoras de prognóstico, em que o benefício em instituir mais terapêuticas, nem sempre é claro. Assim, em conjunto com toda a informação veiculada pelo ensaio Emperor preserved, vamos ter mais conhecimento acerca desta população de doentes tão heterogênea e de abordagem complexa.

Nutritional basis of type 2 diabetes remission

**Taylor R, Ramachandran A, Yancy Jr WS, Forouhi NG
BMJ 2021;374:n1449**

Type 2 diabetes mellitus was once thought to be irreversible and progressive, but a series of clinical studies over the past 12 years have clarified the mechanisms that cause the disease. We now know that the processes that cause type 2 diabetes can be returned to normal functioning by restriction of food energy to achieve weight loss of around 15 kg. Around half of people who are within the first 10 years of diagnosis and manage to follow food energy restriction can stop all diabetes medication and return to non-diabetic glucose control. Remission is achieved when haemoglobin A_{1c} concentrations of 48 mmol/mol are recorded after weight loss and at least six months later without any anti-diabetic medications. Here we summarise the new understanding of type 2 diabetes and consider how different changes to food intake can achieve the necessary weight loss and maintenance required for remission of diabetes.

Comentário (AR):

Este artigo faz um resumo da evidência publicada nos últimos 12 anos sobre os mecanismos fisiopatológicos que condicionam o aparecimento da diabetes e como a redução da ingestão de calorias e a perda de peso permitem a reversão destes mecanismos. Faz ainda uma análise do ponto de vista nutricional, explorando os dados existentes sobre as diferentes dietas, que nos permitem escolher a melhor maneira de atingir estes objetivos. Apesar de não ser um ensaio clínico permite de uma forma extensiva, mas compacta, uma visão clara deste tema, sobre o qual há centenas de publicações, muitas delas contraditórias. As implicações deste conhecimento na nossa prática clínica diária são evidentes e a sua divulgação importante.

É hoje claro, que a diabetes tipo 2 desenvolve-se à medida que a ingestão a longo prazo de excesso de energia alimentar leva à acumulação de gordura hepática, impulsionada por um ciclo vicioso de resistência à insulina hepática e hiperinsulinemia. O nível elevado de gordura hepática provoca o aumento da

produção hepática de triglicéridos transportados nas lipoproteínas de baixa densidade (VLDL). Se a deposição de gordura subcutânea não conseguir acomodar isto, a gordura ectópica acumular-se-á, incluindo no pâncreas. Em pessoas com células β suscetíveis, a resposta aguda da insulina aos alimentos é diminuída e a lipogênese a partir da glicose aumenta.

A função celular β pode ser restaurada se a gordura do fígado for reduzida através da perda de peso, ao contrário do que se pensava, que a redução em 50% da capacidade funcional das células pancreáticas, quando a diabetes era diagnosticada era irreversível e esta é a grande novidade da investigação dos últimos anos.

O que também é interessante perceber, é que o nível de gordura a ser acomodado a nível hepático, por cada indivíduo é variável, daí a existência de um número significativo de doentes não obesos que desenvolvem diabetes, os chamados magros metabolicamente obesos. Estes, se perderem peso também conseguem reverter a diabetes, assim como os obesos que não atingem um peso normal, mas que a redução de gordura hepática pode ser o suficiente para normalizar o metabolismo. Os vários estudos discutidos neste artigo mostram que independentemente da forma como se perde peso, dietas hipoglicídicas, hipolipídicas, jejum intermitente, etc. e especialmente se esta perda for sustida e conseguida nos primeiros 10 anos de diabetes, a remissão é atingida numa percentagem significativa de doentes.

Sabemos bem o quanto é difícil a implementação de uma dieta eficaz, confrontamo-nos com isso no nosso dia a dia, mas ter como objetivo a cura de uma doença tão impactante na longevidade e qualidade de vida dos nossos doentes deve fazer-nos manter este desiderato como principal objetivo, pelo menos numa fase inicial.

A implementação de políticas públicas no sentido de melhorar a saúde nutricional das populações é defendido no artigo e seguramente está nas nossas mãos pressionar decisores políticos nesse sentido, um caminho que já foi iniciado, mas que tem de continuar a ser trilhado.

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Frías JP and Others

N Engl J Med 2021; 385:503-515

BACKGROUND. Tirzepatide is a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that is under development for the treatment of type 2 diabetes. The efficacy and safety of once-weekly tirzepatide as compared with semaglutide, a selective GLP-1 receptor agonist, are unknown.

METHODS. In an open-label, 40-week, phase 3 trial, we randomly assigned 1879 patients, in a 1:1:1:1 ratio, to receive tirzepatide at a dose of 5 mg, 10 mg, or 15 mg or semaglutide at a dose of 1 mg. At baseline, the mean glycated hemoglobin level was 8.28%, the mean age 56.6 years, and the mean weight 93.7 kg. The primary end point was the change in the glycated hemoglobin level from baseline to 40 weeks.

RESULTS. The estimated mean change from baseline in the glycated hemoglobin level was -2.01 percentage points, -2.24 percentage points, and -2.30 percentage points with 5 mg, 10 mg, and 15 mg of tirzepatide, respectively, and -1.86 percentage points with semaglutide; the estimated differences between the 5-mg, 10-mg, and 15-mg tirzepatide groups and the semaglutide group were -0.15 percentage points (95% confidence interval [CI], -0.28 to -0.03; $P=0.02$), -0.39 percentage points (95% CI, -0.51 to -0.26; $P<0.001$), and -0.45 percentage points (95% CI, -0.57 to -0.32; $P<0.001$), respectively. Tirzepatide at all doses was noninferior and superior to semaglutide. Reductions in body weight were greater with tirzepatide than with semaglutide (least-squares mean estimated treatment difference, -1.9 kg, -3.6 kg, and -5.5 kg, respectively; $P<0.001$ for all comparisons). The most common adverse events were gastrointestinal and were primarily mild to moderate in severity in the tirzepatide and semaglutide groups (nausea, 17 to

22% and 18%; diarrhea, 13 to 16% and 12%; and vomiting, 6 to 10% and 8%, respectively). Of the patients who received tirzepatide, hypoglycemia (blood glucose level, <54 mg per deciliter) was reported in 0.6% (5-mg group), 0.2% (10-mg group), and 1.7% (15-mg group); hypoglycemia was reported in 0.4% of those who received semaglutide. Serious adverse events were reported in 5 to 7% of the patients who received tirzepatide and in 3% of those who received semaglutide.

CONCLUSIONS. In patients with type 2 diabetes, tirzepatide was noninferior and superior to semaglutide with respect to the mean change in the glycosylated hemoglobin level from baseline to 40 weeks.

Comentário (AR)

O termo incretina foi inicialmente descrito em 1932 e referia-se a hormonas segregadas pelo intestino e que regulavam a resposta da insulina aos alimentos. Num artigo seminal de 1964 Elrick et al, demonstraram uma subida significativa e sustentada da insulina em resposta à ingestão de glucose, quando comparada com a administração EV. Este fenómeno ficou conhecido mais tarde como o efeito das incretinas e é responsável por 65% da secreção da insulina.

Existem duas hormonas principais responsáveis por este efeito: O glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e o glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP, previamente conhecido como gastric inhibitory polypeptide). Na última década do século XX e primeira do XXI, foram sendo publicados artigos que mostraram o efeito sinérgico do agonismo dos recetores destas duas hormonas, sendo que em 2013 foi desenvolvido e publicado por Finan et al, o primeiro artigo com resultados positivos, em animais e humanos, do efeito agonista duplo de uma única molécula chamada de “twincretin”.

Baseado nisto foi desenvolvido um polipéptido sintético, o tirzepatide, cujos primeiros ensaios de fase 1 e 2 foram publicados em 2018. Os benefícios apresentados com reduções de Hba1c entre os 1,6% e os 2,4% nas doses de 5 mg e 15mg respetivamente (os estudos incluíram doses mais baixas, mas com

reduções menores) levaram ao desenvolvimento do SURPASS clinical trial programme, com estudos de fase 3, destinado a avaliar a eficácia e segurança do tirzepatide como tratamento para melhorar o controlo glicémico nas pessoas com diabetes.

No SURPASS-2, o segundo a ser publicado (SURPASS-1 foi publicado em junho-Tirzepatide contra placebo), desenhado como um estudo de não inferioridade contra semaglutide, 3 doses de tirzepatide, 5mg, 10mg e 15mg foram avaliadas e todas demonstraram superioridade quer em termos de redução de Hba1c, o endpoint primário, quer na redução do peso, um dos endpoints secundários, tudo isto com dados de segurança tranquilizadores e dentro do que era expectável. De referir que mais de 70% dos doentes eram obesos com IMC>30kg/m² e que a redução de peso média foi de -13.1% ou -12.4 kg, na dose mais alta e não estabilizou às 40 semanas, a duração do ensaio. No entanto a comparação com o semaglutide não é possível nesta área, visto a dose deste não ser a utilizada para a obesidade (2,4mg), mas sim a dose de 1.0mg. De referir ainda como extra, uma redução significativa dos valores tensionais e melhoria do perfil lipídico, cujo mecanismo não é claro (será da perda de peso? da melhoria da rigidez arterial?), mas que está em avaliação, esperando-se respostas a médio prazo nesta área.

Aguarda-se por isso com grande expectativa os resultados do estudo de outcome de segurança cardiovascular a ser terminado em 2024, em que o comparador é o dulaglutide. Este ensaio é de grande importância também porque é aguardada com grande expectativa qual o impacto que este fármaco poderá ter sobre as doenças micro e macrovascular da diabetes, sobre as quais já se sabe que os agonistas da GLP-1 são favoráveis.

Em conclusão o caminho do agonismo duplo das incretinas começou há muitos anos, mas o SURPASS2 foi o primeiro grande ensaio que confirmou as expectativas em relação a este mecanismo como alvo eficaz e seguro no tratamento da diabetes em comparação com os agonistas da GLP-1.

Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial

**Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al.
Lancet 2021; 398: 583–98**

Background. Tirzepatide is a novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and GLP-1 receptor agonist under development for the treatment of type 2 diabetes. We aimed to assess the efficacy and safety of tirzepatide versus titrated insulin degludec in people with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin with or without SGLT2 inhibitors.

Methods. In this open-label, parallel-group, multicentre (122 sites), multinational (13 countries), phase 3 study, eligible participants (aged ≥ 18 years) had a baseline glycated haemoglobin (HbA_{1c}) of 7·0–10·5%, body-mass index of at least 25 kg/m², stable weight, and were insulin-naïve and treated with metformin alone or in combination with an SGLT2 inhibitor for at least 3 months before screening. Participants were randomly assigned (1:1:1:1), using an interactive web-response system, to once-weekly subcutaneous injection of tirzepatide (5, 10, or 15 mg) or once-daily subcutaneous injection of titrated insulin degludec, and were stratified by country, HbA_{1c}, and concomitant use of oral antihyperglycaemic medications. Tirzepatide was initially given at 2·5 mg and the dose was escalated by 2·5 mg every 4 weeks until the assigned dose was reached. Insulin degludec was initially given at 10 U per day and was titrated once weekly to a fasting self-monitored blood glucose of less than 5·0 mmol/L (<90 mg/dL), following a treat-to-target algorithm, for 52 weeks. The primary efficacy endpoint was non-inferiority of tirzepatide 10 mg or 15 mg, or both, versus insulin degludec in mean change from baseline in HbA_{1c} at week 52. Key secondary efficacy endpoints were non-inferiority of tirzepatide 5 mg versus insulin degludec in mean change from baseline in HbA_{1c} at week 52, superiority of all doses of tirzepatide versus insulin degludec in mean change from baseline in HbA_{1c} and bodyweight, and the proportion of participants achieving HbA_{1c} of less than 7·0% (<53 mmol/mol) at week 52. We used a boundary of 0·3% to establish non-inferiority in HbA_{1c} difference

between treatments. Efficacy and safety analyses were assessed in the modified intention-to-treat population (all participants who received at least one dose of study drug).

Findings. Between April 1 and Nov 15, 2019, we assessed 1947 participants for eligibility, 1444 of whom were randomly assigned to treatment. The modified intention-to-treat population was 1437 participants from the tirzepatide 5 mg (n=358), tirzepatide 10 mg (n=360), tirzepatide 15 mg (n=359), and insulin degludec (n=360) groups. From a mean baseline HbA_{1c} of 8·17% (SD 0·91), the reductions in HbA_{1c} at week 52 were 1·93% (SE 0·05) for tirzepatide 5 mg, 2·20% (0·05) for tirzepatide 10 mg, and 2·37% (0·05) for tirzepatide 15 mg, and 1·34% (0·05) for insulin degludec. The non-inferiority margin of 0·3% was met. The estimated treatment difference (ETD) versus insulin degludec ranged from -0·59% to -1·04% for tirzepatide ($p < 0·0001$ for all tirzepatide doses). The proportion of participants achieving a HbA_{1c} of less than 7·0% (<53 mmol/mol) at week 52 was greater ($p < 0·0001$) in all three tirzepatide groups (82%–93%) versus insulin degludec (61%). At week 52, from a baseline of 94·3 kg (SD 20·1), all three tirzepatide doses decreased bodyweight (-7·5 kg to -12·9 kg), whereas insulin degludec increased bodyweight by 2·3 kg. The ETD versus insulin degludec ranged from -9·8 kg to -15·2 kg for tirzepatide ($p < 0·0001$ for all tirzepatide doses). The most common adverse events in tirzepatide-treated participants were mild to moderate gastrointestinal events that decreased over time. A higher incidence of nausea (12–24%), diarrhoea (15–17%), decreased appetite (6–12%), and vomiting (6–10%) was reported in participants treated with tirzepatide than in those treated with insulin degludec (2%, 4%, 1%, and 1%, respectively). Hypoglycaemia (<54 mg/dL or severe) was reported in five (1%), four (1%), and eight (2%) participants on tirzepatide 5, 10, and 15 mg, respectively, versus 26 (7%) on insulin degludec. Treatment discontinuation due to an adverse event was more common in the tirzepatide groups than in the insulin degludec group. Five participants died during the study; none of the deaths were considered by the investigators to be related to the study treatment.

Interpretation. In patients with type 2 diabetes, tirzepatide (5, 10, and 15 mg) was superior to titrated insulin degludec, with greater reductions in HbA_{1c} and

bodyweight at week 52 and a lower risk of hypoglycaemia. Tirzepatide showed a similar safety profile to that of GLP-1 receptor agonists.

Comentário (AR):

Nas recomendações atuais sobre terapêutica farmacológica da diabetes, a introdução de medicação injetável deve ser feita quando não se verifica um bom controlo metabólico com a terapêutica oral, sendo que pode ser iniciada com agonistas da GLP-1 ou insulina, com os primeiros a serem favorecidos como primeira escolha, dado o bom controlo metabólico que permitem, a redução de peso e o efeito benéfico na doença cardiovascular e renal, com menor risco de hipoglicemia.

O desenho do estudo SURPASS-3 decorre desta recomendação com o tirzepatide a ser comparado com insulina degludec uma vez por dia, em doentes com Hba1c elevadas entre os 7 e os 10% e com excesso de peso ou obesidade, sendo mais uma vez os resultados claramente favoráveis ao tirzepatide em todos os endpoints primários e secundários avaliados, com redução de Hba1c superior, redução de peso ao contrário da insulina, como aliás era expectável e muito menor incidência de hipoglicemias, também expectável. Acrescenta ainda ao que já se tinha visto com o SURPASS-2, com a redução dos valores tensionais e melhoria do perfil lipídico, a redução das transaminases o que levanta a hipótese de poder ter efeitos benéficos na hepatite esteatósica não alcoólica, companheira de viagem frequente da diabetes, com uma clara potenciação negativa bidirecional e para a qual temos poucas armas.

Quanto aos efeitos secundários, predominantemente gastrintestinais, apresenta um padrão semelhante ao já referido nos estudos anteriores, com as náuseas e os vômitos a serem os mais frequente, claramente diferente dos da insulina, na qual predominam as hipoglicemias como era expectável. Os efeitos secundários gastrointestinais poderão ter efeitos contraditórios, por um lado é levantada a hipótese de contribuir para a perda de peso, com a óbvia diminuição da ingestão de alimentos que condicionam, o que ajudaria à eficácia do fármaco. Por outro lado, podem levar a uma menor adesão à

terapêutica, o que já sabemos se verifica com os agonistas da GLP-1 cuja taxa de adesão ao ano é apenas de 50%, em estudos de vida real. Teremos de esperar mais dados para tirar conclusões definitivas sobre o seu impacto.

Outro dado muito importante, é que 30% dos doentes estavam sob iSGLT2 e metformina, com resultados semelhantes aos doentes sob metformina, o que nos tranquiliza em termos de segurança e nos abre perspectivas sobre a terapêutica de associação sobre a qual ainda não temos muitos dados. Aliás, perspetivo que, não daqui a muito tempo, em vez de estarmos a discutir qual é o mais benéfico, os agonistas das incretinas ou os iSGLT2, estaremos a recomendar a sua associação para a potenciação dos seus benefícios cardiovasculares e renais. Não fora o custo....

Para terminar, este estudo demonstrou mais uma vez perdas de peso na ordem dos 12% em média com a dose mais alta de tirzapatide, muito próximo do que tem sido observado como necessário para se verificar a remissão da diabetes, o que reforçou o potencial papel desta molécula no tratamento da obesidade e veio a ser confirmado em estudos publicados posteriormente.

Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial

**Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al
Lancet 2021; 398: 1811–24**

Background. We aimed to assess efficacy and safety, with a special focus on cardiovascular safety, of the novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide versus insulin glargine in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular risk inadequately controlled on oral glucose-lowering medications.

Methods. This open-label, parallel-group, phase 3 study was done in 187 sites in 14 countries on five continents. Eligible participants, aged 18 years or older, had type 2 diabetes treated with any combination of metformin, sulfonylurea, or sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, a baseline glycated haemoglobin (HbA_{1c}) of 7.5–10.5% (58–91 mmol/mol), body-mass index of 25 kg/m² or greater, and established cardiovascular disease or a high risk of cardiovascular events. Participants were randomly assigned (1:1:1:3) via an interactive web-response system to subcutaneous injection of either once-per-week tirzepatide (5 mg, 10 mg, or 15 mg) or glargine (100 U/mL), titrated to reach fasting blood glucose of less than 100 mg/dL. The primary endpoint was non-inferiority (0.3% non-inferiority boundary) of tirzepatide 10 mg or 15 mg, or both, versus glargine in HbA_{1c} change from baseline to 52 weeks. All participants were treated for at least 52 weeks, with treatment continued for a maximum of 104 weeks or until study completion to collect and adjudicate major adverse cardiovascular events (MACE). Safety measures were assessed over the full study period.

Findings. Patients were recruited between Nov 20, 2018, and Dec 30, 2019. 3045 participants were screened, with 2002 participants randomly assigned to tirzepatide or glargine. 1995 received at least one dose of tirzepatide 5 mg (n=329, 17%), 10 mg (n=328, 16%), or 15 mg (n=338, 17%), or glargine (n=1000, 50%), and were included in the modified intention-to-treat population. At 52 weeks, mean HbA_{1c} changes with tirzepatide were –2.43% (SD 0.05) with 10 mg and –2.58% (0.05) with 15 mg, versus –1.44% (0.03) with glargine. The estimated treatment difference versus glargine was –0.99% (multiplicity adjusted 97.5% CI –1.13 to –0.86) for tirzepatide 10 mg and –1.14% (–1.28 to –1.00) for 15 mg, and the non-inferiority margin of 0.3% was met for both doses. Nausea (12–23%), diarrhoea (13–22%), decreased appetite (9–11%), and vomiting (5–9%) were more frequent with tirzepatide than glargine (nausea 2%, diarrhoea 4%, decreased appetite <1%, and vomiting 2%, respectively); most cases were mild to moderate and occurred during the dose-escalation phase. The percentage of participants with hypoglycaemia (glucose <54 mg/dL or severe) was lower with tirzepatide (6–9%) versus glargine (19%), particularly in participants not on sulfonylureas (tirzepatide 1–3% vs glargine 16%). Adjudicated MACE-4 events (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalisation for

unstable angina) occurred in 109 participants and were not increased on tirzepatide compared with glargine (hazard ratio 0.74, 95% CI 0.51–1.08). 60 deaths (n=25 [3%] tirzepatide; n=35 [4%] glargine) occurred during the study.

Interpretation. In people with type 2 diabetes and elevated cardiovascular risk, tirzepatide, compared with glargine, demonstrated greater and clinically meaningful HbA_{1c} reduction with a lower incidence of hypoglycaemia at week 52. Tirzepatide treatment was not associated with excess cardiovascular risk.

Comentário (AR)

No SURPASS-4, mais um estudo publicado este ano com o tirzepatide, as diferentes doses (5 mg, 10 mg, or 15 mg por semana) foram comparadas contra insulina glargina, no entanto esta população é diferente das estudadas nos restantes ensaios publicados, pois foram incluídos doentes que para além de terem a diabetes não controlada (HbA_{1c} em média de 8.52%) e terem excesso de peso/obesidade (IMC médio de 32.6 kg/m²), tinham risco cardiovascular (RCV) aumentado com doença isquémica coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca (classe II/III da New York Heart Association). A acrescentar ao RCV aumentado, a duração média da diabetes era em média superior a dez anos, estando sob terapêutica oral que podia ser metformina, sulfonilureias ou iSGLT2, ou uma combinação destes.

Mais uma vez os resultados foram favoráveis ao tirzepatide em todas as doses com reduções de Hba1c e peso significativas, mas o que foi realmente diferente foi a inexistência de acréscimo de RCV nos doentes sob tirzapatide em relação com os com insulina, o que se verificou até às 104 semanas, o que nos tranquiliza até termos os estudos de segurança cardiovascular em curso. De forma global o SURPASS-4 alarga a população alvo deste fármaco aos doentes “mais doentes”, nos quais demonstrou eficácia e segurança.

Uma nota final para os restantes estudos SURPASS-1 e 5 que foram publicados no último ano em que o tirzapatide contra placebo e contra placebo em

doentes sob insulina glargina, apresentaram resultados favoráveis, pelo que nos resta esperar não só pelo resultado dos estudos de segurança cardiovascular, como também pela sua aprovação e comercialização na Europa e claro em Portugal, para benefício dos nossos doentes. Será seguramente um medicamento útil no nosso armamentário terapêutico, com potencial para ser um modificador do panorama da diabetes.

The Impact of Bariatric Surgery on Incident Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes: A Matched Controlled Population-Based Retrospective Cohort Study

**Singh P, Adderley N, Subramanian A et al
Diabetes Care. 2021 Jan; 44(1): 116–124.**

Objective: To assess the impact of bariatric surgery (BS) on incident microvascular complications of diabetes-related foot disease (DFD), sight-threatening diabetic retinopathy (STDR), and chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes and obesity.

Research design and methods: A retrospective matched, controlled population-based cohort study was conducted of adults with type 2 diabetes between 1 January 1990 and 31 January 2018 using IQVIA Medical Research Data (IMRD), a database of primary care electronic records. Each patient with type 2 diabetes who subsequently had BS (surgical group) was matched on the index date with up to two patients with type 2 diabetes who did not have BS (nonsurgical group) within the same general practice by age, sex, preindex BMI, and diabetes duration.

Results: Included were 1,126 surgical and 2,219 nonsurgical participants. In the study population 2,261 (68%) were women. Mean (SD) age was 49.87 (9.3) years vs. 50.12 (9.3) years and BMI was 46.76 (7.96) kg/m² vs. 46.14 (7.49) kg/m² in the surgical versus nonsurgical group, respectively. In the surgical group, 22.1%, 22.7%, 52.2%, and 1.1% of patients had gastric band, sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), and duodenal switch,

respectively. Over a median follow-up of 3.9 years (interquartile range 1.8-6.4), BS was associated with reduction in incident combined microvascular complications (adjusted hazard ratio 0.53, 95% CI 0.43-0.66, $P < 0.001$), DFD (0.61, 0.50-0.75, $P < 0.001$), STDR (0.66, 0.44-1.00, $P = 0.048$), and CKD (0.63, 0.51-0.78, $P < 0.001$). Analysis based on the type of surgery showed that all types of surgery were associated with a favorable impact on the incidence of composite microvascular complications, with the greatest reduction for RYGB.

Conclusions: BS was associated with a significant reduction in incident diabetes-related microvascular complications.

Comentário (AR)

Este estudo sobre complicações microvasculares em doentes diabéticos submetidos a cirurgia bariátrica é, até à data, o mais exaustivo a ser publicado. Previamente já tinham sido publicados ensaios mais pequenos, em que só um tipo de cirurgia era escrutinado ou o método de avaliação de cada uma das complicações era menos detalhado, mas em todos, os resultados eram claramente favoráveis com reduções das complicações microvasculares nos doentes submetidos a cirurgia comparando com a terapêutica habitual.

Nesta publicação, a população estudada consistiu em doentes mais graves e com maior duração de doença, apresentando também resultados claramente favoráveis em todos os tipos de complicações microvasculares: renais, periféricas ou oculares, com reduções altamente significativas. O período de seguimento foi extenso, com a vantagem de incluir de todo o tipo de cirurgia efetuada, sem diferenças nos seus resultados. Outros estudos já tinham sido publicados, mas este, dada a sua qualidade é definitivo nos seus resultados.

A cirurgia bariátrica foi, até há pouco tempo, uma das poucas hipóteses para curar a diabetes e em doentes com indicação não deve ser protelada. O nome cirurgia metabólica adequa-se e até termos dados mais definitivos sobre potencial do duplo agonismo das incretinas, na perda de peso, em doentes com obesidade grave pode/deve ser a solução. Uma avaliação adequada do ponto de vista nutricional, psicológico, endocrinológico e obviamente cirúrgico é

fundamental para o seu sucesso, que em doentes bem selecionados é elevado, com evidentes melhorias da sua saúde metabólica. Apesar do custo elevado e do número de centros a efetuá-la ser reduzido, é claramente custo-eficaz no tratamento da diabetes e dos restantes fatores de RCV. Existe, no entanto, algum preconceito quer do lado dos clínicos, mas também dos doentes, para a sua realização. Este estudo não aborda, nem foi desenhado nesse sentido, a questão dos mecanismos pelos quais a cirurgia atua, sendo que essa discussão vai continuar provavelmente por mais algum tempo com estudos contraditórios a serem publicados muito recentemente.

Em conclusão, independentemente de qual é o mecanismo pelo qual a melhoria do metabolismo acontece, efeito direto e imediato da cirurgia no metabolismo glucídico e/ou perda de peso, o seu benefício final é indiscutível.

Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device

**Shapiro AM, Thompson D, Donner TW, et al
Cell Rep Med. 2021 Dec 2;2(12):100466.**

Abstract: These preliminary data from an ongoing first-in-human phase 1/2, open-label study provide proof-of-concept that pluripotent stem cell-derived pancreatic endoderm cells (PEC-01) engrafted in type 1 diabetes patients become islet cells releasing insulin in a physiologically regulated fashion. In this study of 17 subjects aged 22-57 with type 1 diabetes, PEC-01 cells were implanted subcutaneously in VC-02 macroencapsulation devices, allowing for direct vascularization of the cells. Engraftment and insulin expression were observed in 63% of VC-02 units explanted from subjects at 3-12 months post-implant. Six of 17 subjects (35.3%) demonstrated positive C-peptide as early as 6 months post-implant. Most reported adverse events were related to surgical implant or explant procedures (27.9%) or to side-effects of immunosuppression (33.7%). Initial data suggest that pluripotent stem cells, which can be propagated to the desired biomass and differentiated into

pancreatic islet-like tissue, may offer a scalable, renewable alternative to pancreatic islet transplants.

Comentário (AR):

Para finalizar, um artigo onde são apresentados os resultados preliminares de um estudo com stemcells pluripotentes na diabetes tipo 1, com resultados muito promissores, sendo que este é um dos vários publicados em 2021. Até à data duas estratégias diferentes têm sido utilizadas para a administração de stemcells da célula β , a implantação subcutânea de células imaturas num dispositivo microencapsulado revascularizado, o método utilizado no artigo acima descrito, ou a administração intraportal de células maturadas invitro respondedoras à glucose.

Nos 5 ensaios publicados em 2021 nesta área, os resultados apesar de muito preliminares, foram positivos, fornecendo dados de segurança e potencial eficácia dos substitutos das células β geradas a partir de stemcells (as reduções do uso de insulina e melhoria da Hba1c foram muito varáveis, mas presentes em quase todos). Não é claro da leitura destes ensaios a superioridade de um dos métodos sobre o outro, aguardando-se com expectativa mais resultados.

Estamos seguramente, ainda nos primórdios desta caminhada, sendo obviamente desconhecidos a longo prazo os efeitos desta terapêutica, mas claramente os dados estão lançados e a esperança é enorme num tratamento para uma doença altamente impactante. De referir que a incidência da diabetes tipo 1, tem vindo a crescer a um ritmo de 3% ao ano e as causas deste incremento não são claras, estando a decorrer estudos epidemiológicos na tentativa de perceber esta evolução.

Em conclusão duas décadas de trabalho laboratorial intenso estão a ser transformados em ensaios clínicos, que esperamos nos possam dar uma terapêutica para todos com diabetes tipo 1.

RV Hipertensão Arterial 2021-2022

Ana Tornada

Hospital de Santa Maria, CHLN

Vitória Cunha

Hospital Garcia de Orta

Introdução:

A pandemia teve óbvio impacto nas publicações destes últimos anos, e a propensão para a publicação de documentos de consenso ou revisões tornou-se uma tendência. Ainda assim, muita ciência foi produzida e alguns destaques merecem comentário com o respetivo impacto que têm e terão na nossa prática clínica diária.

É inevitável repetir temáticas chave na área da Hipertensão arterial, mas outras tantas ficaram desta vez de parte pela ausência de novidade “hot” em 2021 ou 2022. É o caso das urgências e emergências hipertensivas, que apesar de terem resultado em várias publicações, não acrescentam nada que tenhamos considerado suficientemente relevante para ser destacado neste “year book”. Haveria outros trabalhos dignos de seleção; devemos não só considerar os estudos positivos, mas também aqueles em que as limitações nos ajudam a procurar novas questões, e acima de tudo conseguir reunir espírito crítico para o melhor uso da informação que nos chega.

Neste período 21/22 elegemos como mais hot as temáticas relacionadas com o desenvolvimento tecnológico que se aplica de forma crescente ao diagnóstico e determinação da Pressão Arterial (PA), mas também à inovação do seu seguimento virtual. O conhecimento sobre os factores de risco vascular ditos “tradicionais” nos doentes hipertensos é cada vez mais aprofundado, mas vão surgindo novos dados sobre substâncias e poluentes menos

previsíveis que podem aumentar o risco. Também contamos com informação e recomendações válidas e detalhadas sobre a abordagem visando a alteração dos estilos de vida, incluindo a publicação do consenso sobre a prescrição personalizada do exercício físico para os doentes hipertensos.

Esperamos com as próximas páginas provoquem novas atenções para alguns temas diferenciadores, novas atitudes face a algumas terapêuticas, e algum senso crítico para a abordagem do doente hipertenso.

Boas leituras!

Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability

Stergiou GS; Mukkamala R, Avolio A, et al

J Hypertens 2022 40 (8): 1449-1460

Background: Many cuffless blood pressure (BP) measuring devices are currently on the market claiming that they provide accurate BP measurements. These technologies have considerable potential to improve the awareness, treatment, and management of hypertension. However, recent guidelines by the European Society of Hypertension do not recommend cuffless devices for the diagnosis and management of hypertension.

Objective: This statement by the European Society of Hypertension Working Group on BP Monitoring and Cardiovascular Variability presents the types of cuffless BP technologies, issues in their validation, and recommendations for clinical practice.

Statements: Cuffless BP monitors constitute a wide and heterogeneous group of novel technologies and devices with different intended uses. Cuffless BP devices have specific accuracy issues, which render the established validation protocols for cuff BP devices inadequate for their validation. In 2014, the Institute of Electrical and Electronics Engineers published a standard for the validation of cuffless BP devices, and the International Organization for Standardization is currently developing another standard. The validation of cuffless devices should address issues related to the need of individual cuff calibration, the stability of measurements post calibration, the ability to track BP changes, and the implementation of machine learning technology. Clinical field investigations may also be considered and issues regarding the clinical implementation of cuffless BP readings should be investigated.

Conclusion: Cuffless BP devices have considerable potential for changing the diagnosis and management of hypertension. However, fundamental questions

regarding their accuracy, performance, and implementation need to be carefully addressed before they can be recommended for clinical use.

Comentário:

O desenvolvimento da tecnologia e da inteligência artificial é galopante e, a Ciência em geral, e a Medicina em particular, têm muito a beneficiar com isso. Na área da Hipertensão Arterial, ganham os doentes pela comodidade no diagnóstico e determinação da Pressão Arterial, e beneficiam os clínicos e investigadores porque a facilidade do diagnóstico poderá ser a base de um melhor controlo deste relevante factor de risco vascular. Este é sem dúvida um dos temas do momento, considerando que no início de 2022 já constavam na Pubmed 323 publicações científicas sobre a determinação da PA sem cuff.

Vários dispositivos têm sido colocados ao dispor dos utilizadores, que de forma não invasiva, por via remota, captam os valores da PA e a transmitem para um registo digital. Repartem-se entre os dispositivos que requerem calibração com cuff (baseiam-se na análise da onda de pulso ou no tempo de transmissão do pulso) e os que não requerem esta calibração. No entanto, aspectos relacionados com a precisão e validação destes métodos têm sido debatidos, assim como o suporte e assistência que são necessários para receber e gerir toda a informação obtida.

Neste Consenso do Grupo de Trabalho na Monitorização da PA e Variabilidade Cardiovascular da Sociedade Europeia de Hipertensão, são apresentadas as tecnologias de medição da PA sem cuff, os aspectos relacionados com a sua validação e possível aplicabilidade, além de disponibilizadas recomendações para a prática clínica. Entre as grandes vantagens destes promissores dispositivos, destaca-se a possibilidade de melhor captar ritmos circadianos e variabilidade no dia-a-dia, mesmo durante o sono ou no trabalho, e ainda de eliminar o efeito da banta-branca, dado que o utilizador não tem noção de quando está a ser avaliada a sua PA. No entanto, é recomendada prudência na utilização destes dispositivos cuffless, porque o seu repentino desenvolvimento aparenta ter sido motivado mais por entusiasmo financeiro do que científico, comprometendo o conhecimento aprofundado das suas limitações e da sua precisão face a protocolos de validação adequados. Por

outro lado, a normalização dos valores de referência de PA obtidos através da tecnologia cuffless carece de ser determinada. Todavia, os dispositivos de medição da PA sem cuff apesar de promissores, não são ainda recomendados para a avaliação e abordagem da HTA na prática clínica.

STEP study group. trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension.

Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al.

N. Engl J Med 2021;385:1268–79.

Background: The appropriate target for systolic blood pressure to reduce cardiovascular risk in older patients with hypertension remains unclear.

Methods: In this multicenter, randomized, controlled trial, we assigned Chinese patients 60 to 80 years of age with hypertension to a systolic blood-pressure target of 110 to less than 130 mm Hg (intensive treatment) or a target of 130 to less than 150 mm Hg (standard treatment). The primary outcome was a composite of stroke, acute coronary syndrome (acute myocardial infarction and hospitalization for unstable angina), acute decompensated heart failure, coronary revascularization, atrial fibrillation, or death from cardiovascular causes.

Results: Of the 9624 patients screened for eligibility, 8511 were enrolled in the trial; 4243 were randomly assigned to the intensive-treatment group and 4268 to the standard-treatment group. At 1 year of follow-up, the mean systolic blood pressure was 127.5 mm Hg in the intensive-treatment group and 135.3 mm Hg in the standard-treatment group. During a median follow-up period of 3.34 years, primary-outcome events occurred in 147 patients (3.5%) in the intensive-treatment group, as compared with 196 patients (4.6%) in the standard-treatment group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 0.92; P=0.007). The results for most of the individual components of

the primary outcome also favored intensive treatment: the hazard ratio for stroke was 0.67 (95% CI, 0.47 to 0.97), acute coronary syndrome 0.67 (95% CI, 0.47 to 0.94), acute decompensated heart failure 0.27 (95% CI, 0.08 to 0.98), coronary revascularization 0.69 (95% CI, 0.40 to 1.18), atrial fibrillation 0.96 (95% CI, 0.55 to 1.68), and death from cardiovascular causes 0.72 (95% CI, 0.39 to 1.32). The results for safety and renal outcomes did not differ significantly between the two groups, except for the incidence of hypotension, which was higher in the intensive-treatment group.

Conclusions: In older patients with hypertension, intensive treatment with a systolic blood- pressure target of 110 to less than 130 mm Hg resulted in a lower incidence of cardiovascular events than standard treatment with a target of 130 to less than 150 mm Hg. (Funded by the Chinese Academy of Medical Sciences and others; STEP ClinicalTrials.gov number, NCT03015311.)

Comentário:

O valor alvo ideal para o controlo da Pressão Arterial (PA) nos idosos continua em debate. Por um lado, o efeito de curva em J mostra que valores de PA demasiado baixos aumentam o risco de eventos CV e demência, por outro lado, cada vez mais estudos vêm mostrar que, apesar do aumento da idade, pode haver segurança em controlar a PA para valores mais próximos da população mais jovem, com benefícios em termos de risco cardiovascular.

Um exemplo disso é o estudo STEP, multicêntrico e aleatorizado, com 8511 hipertensos, entre os 60 e 80 anos. Foram comparados 2 subgrupos: tratamento intensivo (PA sistólica alvo 110-130 mmHg) e o tratamento convencional (PAS alvo 130-150 mmHg). Ao fim de uma média de 3,3 anos de seguimento, o estudo foi interrompido por causa da redução significativa do endpoint primário no grupo de intervenção (3,5% vs. 4,9%). Neste grupo, que atingiu uma PAS média de 127,5 mmHg, verificou-se uma redução de risco relativo de 26% no outcome primário composto por AVC (menos 33%), síndromas coronários agudos (menos 33%), descompensação da insuficiência cardíaca (menos 73%), revascularização coronária, fibrilhação auricular e morte por causas cardiovasculares, sem prejuízo na segurança e outcomes renais, à excepção da maior incidência de hipotensão no grupo de tratamento

intensivo (3.4% vs. 2.6%). No entanto, ao contrário do estudo SPRINT, no STEP não foi demonstrada redução significativa quer da morte cardiovascular quer da mortalidade por qualquer causa.

Ainda assim, os resultados do estudo STEP vão ao encontro do que já tinha sido revelado pelos estudos SPRINT e ACCORD, mas com maior robustez já que no STEP os valores de PA foram obtidos por profissionais treinados, através do método oscilométrico. Também foram consideradas medições em ambulatório, excluindo o efeito de bata branca. A terapêutica utilizada foi padronizada, utilizando um algoritmo terapêutico que incluiu olmesartan, amlodipina e hidroclorotiazida, e a população incluída é mais parecida com a “real”, embora tenham sido excluídos doentes com história de AVC. Importa, contudo, referir que no STEP apenas 24% dos doentes tinham > 70 anos, e a taxa de doença renal crónica foi baixa (2%).

A ideia que sobressai destes estudos é que os valores alvo da pressão arterial devem ser mais orientados pela condição biológica do que pela condição cronológica de cada doente.

SCORE underestimates cardiovascular mortality in hypertension: insight from the OLD-HTA and NEW-HTA Lyon cohorts.

Courand P-Y, Lenoir J, Grandjean A, Garcia D, Harbaoui B, Lantelme P.

Eur J Prev Cardiol 2022; 29:136–143

Aims: Current European guidelines recommend the SCORE to estimate 10-year cardiovascular mortality in patients with moderate/low cardiovascular risk. SCORE was derived from the general population. The objective of this study was to investigate the estimated 10-year cardiovascular mortality according to the SCORE in a historic and a con-

Methods and results: After exclusion of secondary prevention and diabetes, 3086 patients were analysed in the OLD-HTA (1969–90) and 1081 in the NEW-HTA (1997–2014) Lyon cohorts. SCORE was calculated using the low and high cardiovascular risk equations and charts, and patients classified as being at low (0%), moderate (1–4%), high (5–9%), and very high (>_10%) risk. In the OLD-HTA cohort, 10-year cardiovascular mortality was higher (1.2%, 5.5%, 17.7%, and 27.0%) than that predicted by the low-risk equation (0%, 1.7%, 6.4%, and 14.8%). In the NEW-HTA cohort, similar results were observed (1.1%, 4.7%, 15.1%, and 15.2% vs. 0%, 1.9%, 6.2%, and 11.7%, respectively). Using the high-risk equation, mortality was underestimated in both cohorts, but the difference was smaller. The diagnostic performance of the high-risk equation was lower than the low-risk equation in both cohorts, considering the SCORE as a continuous or a categorical variable (Likelihood ratio test $P < 0.05$ for all comparisons in OLD-HTA). Similar results were obtained using SCORE charts.

Conclusion: SCORE underestimates the 10-year cardiovascular mortality risk in hypertensive patients in a historic cohort and in a contemporary one. The algorithm to predict cardiovascular mortality in hypertensive patients needs an update given new information since its creation.

Comentário:

A estimativa do risco cardiovascular está na base da adopção de estratégias de prevenção primária. Existem várias ferramentas disponíveis, contudo as Sociedades Europeias de Cardiologia e de Hipertensão recomendam a utilização do SCORE, proveniente da população geral, para estimar o risco de mortalidade cardiovascular a 10 anos. Neste estudo, os autores pretenderam determinar esse risco, de acordo com o SCORE, em dois coortes de doentes, o coorte de doentes hipertensos histórico (OLD-HTA) e o contemporâneo (NEW-HTA). Foram incluídos 3086 doentes no coorte OLD-HTA (1969-1990) e 1081 no coorte NEW-HTA (1997-2014), sem diabetes e com exclusão dos que se encontravam em prevenção secundária. O SCORE foi calculado utilizando as tabelas de baixo e de elevado risco CV. Nos dois grupos, o risco CV foi maior quando aplicada a tabela de baixo risco e foi mais baixo quando aplicada a tabela de risco elevado, subestimando o real risco de mortalidade nos dois

grupos. O desempenho diagnóstico da tabela de risco elevado foi inferior à da tabela com a equação de baixo-risco nos dois coortes, independentemente de o SCORE ser transformado numa variável contínua ou categórica.

Neste estudo, os autores concluem que o SCORE subestima o risco de morte cardiovascular a 10 anos em doentes hipertensos, quer num coorte histórico quer contemporâneo. Por essa razão, é justamente proposto que se faça uma actualização do algoritmo de predição da mortalidade cardiovascular nos doentes hipertensos para melhor adequar as estratégias de abordagem dos doentes em risco.

Trends in blood pressure, blood lipids, and smoking from 259 753 patients with hypertension in a Swedish primary care register: results from QregPV.

Bager JE, Mourtzinis G, Andersson T, et al

Eur J Prev Cardiol 2022;29:158–166.

Aims: To describe 8-year trends in blood pressure (BP) control, blood lipid control, and smoking habits in patients with hypertension from QregPV, a primary care register in the Region of Västra Götaland, Sweden.

Methods and results: QregPV features clinical data on BP, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and smoking habits in 392 277 patients with hypertension or coronary heart disease or diabetes mellitus or any combination of the three diagnoses. Data from routine clinical practice have been automatically reported on a monthly basis to QregPV from all primary care centres in Västra Götaland (population 1.67 million) since 2010. Additional data on diagnoses, dispensed drugs and socioeconomic factors were acquired through linkage to regional and national registers. We identified 259 753 patients with hypertension, but without coronary heart disease and diabetes mellitus, in QregPV. From 2010 to 2017, the proportion

of patients with BP <140/90 mmHg increased from 38.9% to 49.1%, while the proportion of patients with LDL-C <2.6 mmol/L increased from 19.7% to 21.1% and smoking decreased from 15.7% to 12.3%. However, in 2017, only 10.0% of all patients with hypertension had attained target levels of BP <140/90 mmHg, LDL-C < 2.6 mmol/L while being also non-smokers. The remaining 90.0% were still exposed to at least one uncontrolled, modifiable risk factor for cardiovascular disease.

Conclusions: These regionwide data from eight consecutive years in 259 753 patients with hypertension demonstrate a large potential for risk factor improvement. An increased use of statins and antihypertensive drugs should, in addition to lifestyle modifications, decrease the risk of cardiovascular disease in these patients.

Comentário:

Neste estudo foram descritas as tendências do controlo da HTA, dislipidemia e hábitos tabágicos em doentes hipertensos da coorte QregPV, oriunda de um registo de cuidados de saúde primários na Suécia, que foi seguida ao longo de 8 anos (2010-2017). Dos 392277 doentes com HTA, doença coronária ou diabetes, incluídos no registo, 259753 tinham exclusivamente HTA.

Naquele período, a proporção de doentes hipertensos com PA<140/90 mmHg aumentou de 38,9% para 49,1%, a proporção de doentes com C-LDL<100 mg/dL aumentou de 19,7% para 21,1%, e o tabagismo diminuiu de 15,7% para 12,3%. Contudo, em 2017, apenas 10% de todos os doentes com hipertensão tinham atingido simultaneamente uma PA<140/90 mmHg, C-LDL<100mg/dL e eram não fumadores. Os restantes 90% continuavam expostos a pelo menos um destes factores de risco cardiovascular (modificáveis) não controlados.

Este registo de doentes confirma a existência de um enorme potencial de melhoria na gestão do risco cardiovascular dos doentes hipertensos, quer pelo aumento da utilização de fármacos como as estatinas e os anti-hipertensores, quer pela modificação de estilos de vida. É a determinação do risco

cardiovascular global, e a abordagem holística de cada doente, que possibilitará a redução significativa o risco cardiovascular global na vida real.

Effect of salt substitution on cardiovascular events and death.

Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al.

N. Engl J Med 2021;385:1067–77

Background: Salt substitutes with reduced sodium levels and increased potassium levels have been shown to lower blood pressure, but their effects on cardiovascular and safety outcomes are uncertain.

Methods: We conducted an open-label, cluster-randomized trial involving persons from 600 villages in rural China. The participants had a history of stroke or were 60 years of age or older and had high blood pressure. The villages were randomly assigned in a 1:1 ratio to the intervention group, in which the participants used a salt substitute (75% sodium chloride and 25% potassium chloride by mass), or to the control group, in which the participants continued to use regular salt (100% sodium chloride). The primary outcome was stroke, the secondary outcomes were major adverse cardiovascular events and death from any cause, and the safety outcome was clinical hyperkalemia.

Results: A total of 20,995 persons were enrolled in the trial. The mean age of the participants was 65.4 years, and 49.5% were female, 72.6% had a history of stroke, and 88.4% a history of hypertension. The mean duration of follow-up was 4.74 years. The rate of stroke was lower with the salt substitute than with regular salt (29.14 events vs. 33.65 events per 1000 person-years; rate ratio, 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.77 to 0.96; $P=0.006$), as were the rates of major cardiovascular events (49.09 events vs. 56.29 events per 1000 person-years; rate ratio, 0.87; 95% CI, 0.80 to 0.94; $P=0.76$).

Conclusions: Among persons who had a history of stroke or were 60 years of age or older and had high blood pressure, the rates of stroke, major cardiovascular events, and death from any cause were lower with the salt substitute than with regular salt.

Comentário:

Os substitutos do sal com menor conteúdo de sódio e maior conteúdo de potássio têm demonstrado reduzir a pressão arterial, mas os efeitos nos outcomes e segurança cardiovascular são incertos. Ficam dúvidas relativamente à pertinência de insistir na redução do sal e que tipo de aconselhamento pode ou deve ser feito sobre os substitutos disponíveis no mercado, e são questões que se nos colocam todos os dias na abordagem do doente. Foi realizado um estudo aberto, randomizado, que comparou o uso de Sal habitual (100% NaCl) vs 75% de NaCl com 25% de KCl em 20995 hipertensos com mais de 60 anos e história prévia de AVC. Foi feito um seguimento ao longo de 4,74 anos. Com o grupo a quem foi atribuído o substituto do sal, verificou-se menor taxa de AVC, eventos CV major e morte, salientando-se uma taxa de eventos adversos por hipercaliémia (que será sempre a principal preocupação com o seu uso) não significativamente maior. O estudo contribui por um lado para o foco na importância da educação sobre os substitutos de sal disponíveis, com uma transmissão da informação correta aos doentes. Por outro traz mais uma evidência sobre as vantagens do maior controlo no consumo de sal, visto ter demonstrado esta vantagem especial nos indivíduos com AVC prévio ou acima de 60 anos com HTA, com redução da PA, taxas de AVC e eventos CV major, num grande estudo com quase 21 mil doentes.

Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial.

Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, et al.

Circulation 2021;144:1212–26.

Background: Although lifestyle modifications generally are effective in lowering blood pressure (BP) among patients with unmedicated hypertension and in those treated with 1 or 2 antihypertensive agents, the value of exercise and diet for lowering BP in patients with resistant hypertension is unknown.

Methods: One hundred forty patients with resistant hypertension (mean age, 63 years; 48% female; 59% Black; 31% with diabetes; 21% with chronic kidney disease) were randomly assigned to a 4-month program of lifestyle modification (C-LIFE [Center-Based Lifestyle Intervention]) including dietary counseling, behavioral weight management, and exercise, or a single counseling session providing SEPA (Standardized Education and Physician Advice). The primary end point was clinic systolic BP; secondary end points included 24-hour ambulatory BP and select cardiovascular disease biomarkers including baroreflex sensitivity to quantify the influence of the baroreflex on heart rate, high-frequency heart rate variability to assess vagally mediated modulation of heart rate, flow-mediated dilation to evaluate endothelial function, pulse wave velocity to assess arterial stiffness, and left ventricular mass to characterize left ventricular structure.

Results: Between-group comparisons revealed that the reduction in clinic systolic BP was greater in C-LIFE (-12.5 [95% CI, -14.9 to -10.2] mm Hg) compared with SEPA (-7.1 [-95% CI, 10.4 to -3.7] mm Hg) ($P=0.005$); 24-hour ambulatory systolic BP also was reduced in C-LIFE (-7.0 [95% CI, -8.5 to -4.0] mm Hg), with no change in SEPA (-0.3 [95% CI, -4.0 to 3.4] mm Hg) ($P=0.001$). Compared with SEPA, C-LIFE resulted in greater improvements in resting baroreflex sensitivity (2.3 ms/mm Hg [95% CI, 1.3 to 3.3] versus -1.1 ms/mm Hg [95% CI, -2.5 to 0.3]; $P<0.001$), high-frequency heart rate variability (0.4 ln ms² [95% CI, 0.2 to 0.6] versus -0.2 ln ms² [95% CI, -0.5 to 0.1]; $P<0.001$), and flow-mediated dilation (0.3% [95% CI, -0.3 to 1.0] versus -1.4% [95% CI, -2.5 to -0.3]; $P=0.022$). There were no between-group differences in pulse wave velocity ($P=0.958$) or left ventricular mass ($P=0.596$).

Conclusions: Diet and exercise can lower BP in patients with resistant hypertension. A 4-month structured program of diet and exercise as adjunctive therapy delivered in a cardiac rehabilitation setting results in significant reductions in clinic and ambulatory BP and improvement in selected cardiovascular disease biomarkers.

Comentário:

Sabemos que um estilo de vida saudável é eficaz na redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos não medicados, e em indivíduos hipertensos tratados com 1 ou 2 fármacos, mas o impacto da dieta e exercício na hipertensão resistente é desconhecido. A principal questão que se pretendeu dirigir foi qual o efeito de alterações de estilo de vida em 144 indivíduos com HTA resistente, ao longo de 4 meses em programa de modificação de estilo de vida (dieta/ peso/ exercício) vs uma sessão de aconselhamento e educação médica. Este foi o primeiro estudo a mostrar que um programa estruturado e supervisionado para alterações de estilo de vida pode reduzir a pressão arterial e melhorar marcadores de doença cardiovascular em indivíduos com HTA resistente. Acaba por conseguir demonstrar que um programa estruturado, com recurso a uma equipa multidisciplinar, para alimentação saudável (seguindo a dieta DASH, restrição calórica e redução de sal), peso adequado e atividade física aeróbica é eficaz na hipertensão resistente para controlo tensional e redução de risco cardiovascular. Fica o desafio para um novo indicador de reabilitação cardíaca, e a séria questão sobre um devido investimento governamental numa área que pode ter impacto significativo na abordagem desta tipologia de doentes.

Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double- blind, active-controlled trial.

Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al.

Lancet 2021;398:1043–52.

Background: Treatment inertia is a recognised barrier to blood pressure control, and simpler, more effective treatment strategies are needed. We

hypothesised that a hypertension management strategy starting with a single pill containing ultra-low-dose quadruple combination therapy would be more effective than a strategy of starting with monotherapy.

Methods: QUARTET was a multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, phase 3 trial among Australian adults (≥ 18 years) with hypertension, who were untreated or receiving monotherapy. Participants were randomly assigned to either treatment, that started with the quadpill (containing irbesartan at 37.5 mg, amlodipine at 1.25 mg, indapamide at 0.625 mg, and bisoprolol at 2.5 mg) or an indistinguishable monotherapy control (irbesartan 150 mg). If blood pressure was not at target, additional medications could be added in both groups, starting with amlodipine at 5 mg. Participants were randomly assigned using an online central randomisation service. There was a 1:1 allocation, stratified by site. Allocation was masked to all participants and study team members (including investigators and those assessing outcomes) except the manufacturer of the investigational product and one unmasked statistician. The primary outcome was difference in unattended office systolic blood pressure at 12 weeks. Secondary outcomes included blood pressure control (standard office blood pressure $< 140/90$ mm Hg), safety, and tolerability. A subgroup continued randomly assigned allocation to 12 months to assess long-term effects. Analyses were per intention to treat.

Findings From June 8, 2017, to Aug 31, 2020, 591 participants were recruited, with 743 assessed for eligibility, 152 ineligible or declined, 300 participants randomly assigned to intervention of initial quadpill treatment, and 291 to control of initial standard dose monotherapy treatment. The mean age of the 591 participants was 59 years (SD 12); 356 (60%) were male and 235 (40%) were female; 483 (82%) were White, 70 (12%) were Asian, and 38 (6%) reported as other ethnicity; and baseline mean unattended office blood pressure was 141 mm Hg (SD 13)/85 mm Hg (SD 10). By 12 weeks, 44 (15%) of 300 participants had additional blood pressure medications in the intervention group compared with 115 (40%) of 291 participants in the control group. Systolic blood pressure was lower by 6.9 mm Hg (95% CI 4.9–8.9; $p < 0.0001$) and blood pressure control rates were higher in the intervention group (76%) versus control group (58%; relative risk [RR] 1.30, 95% CI 1.15–1.47; $p < 0.0001$). There was no difference in adverse event- related treatment

withdrawals at 12 weeks (intervention 4.0% vs control 2.4%; $p=0.27$). Among the 417 patients who continued, uptitration occurred more frequently among control participants than intervention participants ($p<0.0001$). However, at 52 weeks mean unattended systolic blood pressure remained lower by 7.7 mm Hg (95% CI 5.2–10.3) and blood pressure control rates higher in the intervention group (81%) versus control group (62%; RR 1.32, 95% CI 1.16–1.50). In all randomly assigned participants up to 12 weeks, there were seven (3%) serious adverse events in the intervention group and three (1%) serious adverse events in the control group.

Interpretation: A strategy with early treatment of a fixed-dose quadruple quarter-dose combination achieved and maintained greater blood pressure lowering compared with the common strategy of starting monotherapy. This trial demonstrated the efficacy, tolerability, and simplicity of a quadpill-based strategy.

Comentário:

As recomendações actuais preconizam o início de tratamento, para a maioria dos hipertensos, com uma associação fixa de IECA/ARA com ACC ou um diurético. Contudo, apesar desta simplicidade na abordagem terapêutica, a maioria dos hipertensos continua sem um efectivo controlo tensional, muitas vezes devido à inércia terapêutica.

No estudo QUARTET, multicêntrico, aleatorizado e com dupla-ocultação, na população hipertensa adulta sob monoterapia ou ainda sem medicação, foi investigada uma estratégia de tratamento anti-hipertensor, começando ad initium com uma associação quádrupla de baixa dosagem (37.5mg irbesartan, 1.25 mg amlodipina, 0.625 mg indapamida e 2.5 mg bisoprolol) versus monoterapia com ARA (150 mg irbesartan). Foram incluídos 519 doentes com idade média 59 anos e PA média 141/85 mmHg. Ao fim de 12 semanas, a PA no grupo de terapêutica quádrupla era 120/71 mmHg vs 127/79 mmHg no grupo da monoterapia. Além disso, mais participantes no grupo de intervenção atingiram os valores alvo de PA (76% vs 58%), com menor necessidade de titulação da medicação ao longo do seguimento. Os efeitos adversos e

descontinuação da terapêutica não foi significativamente diferente entre os grupos.

Este estudo, por um lado reforça as vantagens da terapêutica de combinação na abordagem inicial do doente hipertenso, por outro lado, antevê que a associação de mais fármacos em baixa dose, poderá ser benéfica nos doentes hipertensos e aumentar significativamente as taxas de adesão à terapêutica e de controlo da PA, de forma segura e bem tolerada.

Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al.

Eur Heart J. 2021;42:3741–52.

Aims: Patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF) frequently have difficult-to-control hypertension. We examined the effect of neprilysin inhibition on ‘apparent resistant hypertension’ in patients with HFpEF in the PARAGON-HF trial, which compared the effect of sacubitril–valsartan with valsartan. Methods and results: In this post hoc analysis, patients were categorized according to systolic blood pressure at the end of the val- sartan run-in (n = 4795). ‘Apparent resistant hypertension’ was defined as systolic blood pressure $>_{140}$ mmHg ($>_{135}$ mmHg if diabetes) despite treatment with valsartan, a calcium channel blocker, and a diuretic. ‘Apparent mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)-resistant’ hypertension was defined as systolic blood pressure $>_{140}$ mmHg ($>_{135}$ mmHg if diabetes) despite the above treatments and an MRA. The primary outcome in the PARAGON-HF trial was a composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. We examined clinical endpoints and the safety of sacubitril–valsartan according to the hypertension

category. We also examined reductions in blood pressure from the end of valsartan run-in to Weeks 4 and 16 after randomization. Overall, 731 patients (15.2%) had apparent resistant hypertension and 135 (2.8%) had apparent MRA-resistant hypertension. The rate of the primary outcome was higher in patients with apparent resistant hypertension [17.3; 95% confidence interval (CI) 15.6–19.1 per 100 person-years] compared to those with a controlled systolic blood pressure (13.4; 12.7–14.3 per 100 person-years), with an adjusted rate ratio of 1.28 (95% CI 1.05–1.57). The reduction in systolic blood pressure at Weeks 4 and 16, respectively, was greater with sacubitril–valsartan vs. valsartan in patients with apparent resistant hypertension [–4.8 (–7.0 to –2.5) and 3.9 (–6.6 to –1.3) mmHg] and apparent MRA-resistant hypertension [–8.8 (–14.0 to –3.5) and –6.3 (–12.5 to –0.1) mmHg]. The proportion of patients with apparent resistant hypertension achieving a controlled systolic blood pressure by Week 16 was 47.9% in the sacubitril–valsartan group and 34.3% in the valsartan group [adjusted odds ratio (OR) 1.78, 95% CI 1.30–2.43]. In patients with apparent MRA-resistant hypertension, the respective. Conclusion: Sacubitril–valsartan may be useful in treating apparent resistant hypertension in patients with HFpEF, even in those who continue to have an elevated blood pressure despite treatment with at least four antihypertensive drug classes, including an MRA.

Comentário:

A associação dos inibidores da neprilisina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (ARNIs) tem já o seu papel afirmado na abordagem inicial dos doentes com insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida, devido aos seus efeitos cardioprotectores. Contudo, esta substância, foi desenvolvida inicialmente para o efeito anti-hipertensor. Daí que, numa análise post hoc do PARAGON foi avaliada a sua eficácia em doentes com hipertensão resistente.

Nesta análise, a HTA resistente foi definida como PAS > 140 mmHg em não diabéticos e > 135 mmHg em doentes diabéticos, apesar de medicados com três substâncias anti-hipertensoras (ARA, antagonista dos canais de cálcio e diurético). Do total de 4975 participantes do estudo PARAGON, 15,2% tinham HTA resistente de acordo com esta definição. Nos hipertensos resistentes foi comparado o efeito da terapêutica com ARNI (neprilisina/valsartan) versus

monoterapia com ARA (valsartan), verificando-se uma diferença entre grupos de 4,8 mmHg após 4 semanas e de 3,9 mmHg, após 12 semanas de tratamento, a favor do ARNI. Esta diferença foi ainda mais pronunciada quando foi associado antagonista da aldosterona. Os alvos terapêuticos foram mais facilmente atingidos com o ARNI do que com o ARA às 16 semanas (47,9% vs 34,3%) e com boa tolerância, pese embora, tenha ocorrido mais hipotensão (23% vs. 15%) com os ARNIs.

Esta subanálise do estudo PARAGON, apesar de apresentar algumas limitações, evidencia os efeitos hipotensores dos ARNI, abrindo caminho para uma possível utilização destes fármacos, como mais uma arma terapêutica off label, nos doentes com hipertensão resistente não controlada. No entanto, são necessários mais estudos prospectivos, utilizando uma definição mais rigorosa de HTA resistente, para investigar o papel dos inibidores da neprilisina como anti-hipertensores.

Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease.

Agarwal R, Asinha D, Cramer AE, et al

N. Engl. J. Med. 2021, 385, 2507–2519

BACKGROUND: Little evidence has been available to support the use of thiazide diuretics to treat hypertension in patients with advanced chronic kidney disease. METHODS: We randomly assigned patients with stage 4 chronic kidney disease and poorly controlled hypertension, as confirmed by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring, in a 1:1 ratio to receive chlorthalidone at an initial dose of 12.5 mg per day, with increases every 4 weeks if needed to a maximum dose of 50 mg per day, or placebo; randomization was stratified according to previous use of loop diuretics. The primary outcome was the change in 24-hour ambulatory systolic blood pressure from baseline to 12 weeks. Secondary outcomes were the change from baseline to 12 weeks in the urinary albumin-to-creatinine ratio, N-

terminal pro-B- type natriuretic peptide level, plasma renin and aldosterone levels, and total body volume. Safety was also assessed. RESULTS: A total of 160 patients underwent randomization, of whom 121 (76%) had diabetes mellitus and 96 (60%) were receiving loop diuretics. At baseline, the mean (\pm SD) estimated glomerular filtration rate was 23.2 ± 4.2 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and the mean number of antihypertensive medications prescribed was 3.4 ± 1.4 . At randomization, the mean 24-hour ambulatory systolic blood pressure was 142.6 ± 8.1 mm Hg in the chlorthalidone group and 140.1 ± 8.1 mm Hg in the placebo group and the mean 24-hour ambulatory diastolic blood pressure was 74.6 ± 10.1 mm Hg and 72.8 ± 9.3 mm Hg, respectively. The adjusted change in 24-hour systolic blood pressure from baseline to 12 weeks was -11.0 mm Hg (95% confidence interval [CI], -13.9 to -8.1) in the chlorthalidone group and -0.5 mm Hg (95% CI, -3.5 to 2.5) in the placebo group. The between-group difference was -10.5 mm Hg (95% CI, -14.6 to -6.4) ($P<0.001$). The percent change in the urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to 12 weeks was lower in the chlorthalidone group than in the placebo group by 50 percentage points (95% CI, 37 to 60). Hypokalemia, reversible increases in serum creatinine level, hyperglycemia, dizziness, and hyperuricemia occurred more frequently in the chlorthalidone group than in the placebo group. CONCLUSIONS: Among patients with advanced chronic kidney disease and poorly controlled hypertension, chlorthalidone therapy improved blood-pressure control at 12 weeks as compared with placebo.

Comentário:

A suspensão de tiazidas (-like) na doença renal crônica (DRC) é prática frequente, tendo em conta o conhecimento de que perdiam eficácia na DRC avançada, em especial quando a creatinina é superior a 2mg/dL ou a taxa de filtração glomerular inferior a 40 mL/min/1,73m². Foram estudados 160 indivíduos com doença renal crônica em estágio 4, um grupo submetido a terapêutica com clortalidona e outro com placebo, ao longo de 12 semanas. A maioria estavam também sob terapêutica com IECA, ARA, antagonistas dos canais de cálcio ou betabloqueante. Verificou-se uma redução da pressão arterial sistólica de 11mmHg e da diastólica de 4mmHg no grupo sob clortalidona, com recurso em média à dose de 12,5mg. Os principais efeitos

adversos foram a hipocaliemia, hiperuricemia, hiperglicemia neste grupo, mas sem efeitos significativos do ponto de vista sintomático ou clínico.

Este estudo é relativamente pequeno, mas no fundo bastante significativo do ponto de vista científico dada a questão endereçada e a problemática que acaba por representar numa fatia cada vez maior de indivíduos hipertensos que acompanhamos em consulta. Falta obviamente avaliar os efeitos cardiovascular e adversos a longo prazo, e extrapolar os dados será arriscado para já, mas estes resultados empurram o uso das tiazidas-like para os doentes renais crónicos hipertensos para uma margem mais segura na abordagem terapêutica.

Pollution and the Heart

Rajagopalan S, Landrigan PJ

Engl J Med 2021;385:1881-92

The Global Burden of Disease (GBD) study estimates that pollution was responsible for 9 million deaths worldwide in 2019, 61.9% of which were due to cardiovascular disease, including ischemic heart disease (31.7%) and stroke (27.7%). These numbers, large as they are, almost certainly undercount the full contribution of pollution to the global burden of cardiovascular disease because they are based on only a subset of environmental risk factors. Until now, pollution reduction has received scant attention in programs for cardiovascular disease control and has been largely absent from guidelines regarding the prevention of cardiovascular diseases, which have focused almost exclusively on individual behavioral and metabolic risk factors. This is an important omission, since incorporation of pollution reduction into cardiovascular disease prevention could save millions of lives.

Comentário:

Esta revisão traz um resumo bastante completo e interessante sobre as evidências que atualmente ligam a poluição ao risco cardiovascular, e viram os holofotes para este ainda subestimado, mas considerado, fator de risco. São salientadas várias medidas que podem ser levadas a cabo por instituições governamentais para intervenção eficaz e preventiva sobre o impacto da poluição na saúde das sociedades, e ainda discutidas à luz das alterações climáticas, e de estratégias combinadas com o controlo de fatores de risco individuais.

Os algoritmos de atuação por parte de todos estão bem estruturados e levam o leitor a perceber como de forma aparentemente “simples” podemos e devemos ter ação desde já e chamar a atenção das entidades com poder de mudança. É ainda revista uma evidência extensa relativamente a poluentes químicos e metais tóxicos que suporta a ideia aqui discutida, e inclui dois esquemas muito interessantes e ilustrativos sobre a proposta ligação entre a poluição e a doença cardiovascular do ponto de vista mecanicista e multifatorial, com referência aos vários aspetos fisiopatológicos envolvidos. Acima de tudo é um levantar do véu sobre um tema que muito provavelmente atrairá mais cientistas à luz das discussões sobre o ambiente que se têm tão acesamente discutido nos últimos anos, desta vez virada para a hipertensão e o risco cardiovascular.

Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: The PATH-BP trial.

MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, PATH-BP (Paracetamol in hypertension–blood pressure) investigators

Circulation. 2022;145:416–23.

BACKGROUND: Acetaminophen is widely used as first-line therapy for chronic pain because of its perceived safety and the assumption that, unlike nonsteroidal anti-inflammatory drugs, it has little or no effect on blood pressure (BP). Although observational studies suggest that acetaminophen may increase BP, clinical trials are lacking. We, therefore, studied the effects of regular acetaminophen dosing on BP in individuals with hypertension.

METHODS: In this double-blind, placebo-controlled, crossover study, 110 individuals were randomized to receive 1 g acetaminophen 4× daily or matched placebo for 2 weeks followed by a 2-week washout period before crossing over to the alternate treatment. At the beginning and end of each treatment period, 24-hour ambulatory BPs were measured. The primary outcome was a comparison of the change in mean daytime systolic BP from baseline to end of treatment between the placebo and acetaminophen arms.

RESULTS: One-hundred three patients completed both arms of the study. Regular acetaminophen, compared with placebo, resulted in a significant increase in mean daytime systolic BP (132.8 ± 10.5 to 136.5 ± 10.1 mm Hg [acetaminophen] vs 133.9 ± 10.3 to 132.5 ± 9.9 mm Hg [placebo]; $P < 0.0001$) with a placebo-corrected increase of 4.7 mm Hg (95% CI, 2.9–6.6) and mean daytime diastolic BP (81.2 ± 8.0 to 82.1 ± 7.8 mm Hg [acetaminophen] vs 81.7 ± 7.9 to 80.9 ± 7.8 mm Hg [placebo]; $P = 0.005$) with a placebo-corrected increase of 1.6 mm Hg (95% CI, 0.5–2.7). Similar findings were seen for 24-hour ambulatory and clinic BPs. **CONCLUSIONS:** Regular daily intake of 4 g acetaminophen increases systolic BP in individuals with hypertension by ≈ 5 mm Hg when compared with placebo; this increases cardiovascular risk and calls into question the safety of regular acetaminophen use in this situation.

Comentário:

A Dor continua a ser um dos principais motivos de consulta (e urgência) em todo o mundo. De entre os analgésicos disponíveis, o paracetamol é o mais utilizado, admitindo-se boa tolerância e eficácia. No entanto, alguns estudos observacionais já tinham alertado para a possibilidade de o seu uso continuado poder estar associado a um aumento da PA. Recentemente, o estudo PATH-BP comparou a utilização continuada de paracetamol na dose de

4x1000 mg/dia com placebo numa população de 110 hipertensos ligeiros (1/3 não medicados), sem dor. Ao fim de 2 semanas, verificou-se um aumento significativo de 4,7 mmHg na PAS e de 1,6 mmHg na PAD. Este aumento foi consistente entre as avaliações da PA no consultório, em casa e no MAPA, verificando-se logo após 4 dias de terapêutica com paracetamol. De entre os efeitos secundários reportados, verificou-se um aumento significativo da AST mas dentro dos valores de referência e 1 doente desenvolveu hipertensão acelerada, que melhorou após a suspensão do paracetamol, tendo sido excluído da análise dos resultados do estudo.

A validade do estudo é questionada porque apenas foram incluídos participantes de ascendência europeia e de um único centro. Por outro lado, a maioria dos participantes eram homens, apesar de as mulheres serem as principais consumidoras de analgésicos. Para além disso, a dose diária utilizada, de 4g, é excessiva em comparação com a recomendação habitual dos 3g/dia. No entanto, os próprios autores, consideram que apesar de se ter verificado este aumento significativo da PA associada à toma continuada do paracetamol, é preciso esclarecer quais são os seus efeitos a longo prazo, sobretudo nos doentes que têm à partida um elevado risco cardiovascular. Não compromete, contudo, a ideia de que o paracetamol continua a ser o analgésico de referência no tratamento da Dor aguda.

European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021.

Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al; members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension.

J Hypertens. 2021;39(9):1733-1741.

This ESH Position Paper 2021 with updated proposed recommendations was deemed necessary after the publication of a set of new pivotal sham-controlled randomized clinical trials (RCTs), which provided important information about the efficacy and safety of endovascular device-based renal

denervation (RDN) for hypertension treatment. RDN is effective in reducing or interrupting the sympathetic signals to the kidneys and decreasing whole body sympathetic activity.

Five independent, fully completed, sham-controlled RCTs provide conclusive evidence that RDN lowers ambulatory and office blood pressure (BP) to a significantly greater extent than sham treatment. BP-lowering efficacy is evident both in patients with and without concomitant antihypertensive medication. The average decrease of 10 mmHg in office BP is estimated to lower the incidence of cardiovascular events by 25-30%, based on meta-analyses of RCTs using pharmacological treatment. Neither peri-procedural, nor short-term or long-term adverse events or safety signals (available up to 3 years) have been observed. Implementing RDN as an innovative third option in the armamentarium of antihypertensive treatment requires a structured process that ensures the appropriate performance of the endovascular RDN procedure and adequate selection of hypertensive patients. The latter should also incorporate patients' perspective and preference that needs to be respected in a shared decision-making process.

Comentário:

Este documento vem colocar a desnervação renal novamente na mesa – não na ribalta, mas sim numa posição modesta, simpática, e com suporte suficiente para o médico que pretenda retomar a “experiência” na abordagem do hipertenso resistente. Baseia-se nos últimos ensaios e no otimismo face aos resultados dos estudos que estão prestes a terminar sobre esta técnica tão discutida nos últimos anos, que acabou por cair em desuso por erros metodológicos dos ensaios anteriores. Não será uma técnica superior a uma abordagem diferenciada do indivíduo hipertenso resistente, mas pode complementar esta mesma abordagem. Fundamental é que a seleção de doentes seja criteriosa, não só dado o custo da desnervação mas também o risco de se cair numa técnica usada apenas para o indivíduo incumpridor da terapêutica ou aquele para o qual a inércia médica deixou o controlo tensional longe dos alvos.

Essencialmente traz seis ideias chave:

(1) a desnervação renal demonstrou reduzir a pressão arterial de forma consistente, independentemente do grau de HTA e da terapêutica; (2) tem demonstrado também um efeito duradouro (embora os estudos não tenham ainda o follow-up ideal para uma constatação mais sólida), em particular sem evidência de re-inervação significativa; (3) deve ser considerada uma opção terapêutica, até porque tem já dados mais sólidos na melhoria do prognóstico cardiovascular na HTA; (4) é um procedimento bem tolerado, e até à data só tem havido algumas complicações locais; (5) não estão ainda bem identificados os preditores clínicos de resposta tensional mas pretende-se estudar mais aprofundadamente este aspeto, e o ideal é manter bases de dados abertas; (6) devem ser implementados processos de decisão standardizados para selecção das melhores opções terapêuticas.

Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).

Lancet 2021; 398: 957–80

Background: Hypertension can be detected at the primary health-care level and low-cost treatments can effectively control hypertension. We aimed to measure the prevalence of hypertension and progress in its detection, treatment, and control from 1990 to 2019 for 200 countries and territories. Methods: We used data from 1990 to 2019 on people aged 30–79 years from population-representative studies with measurement of blood pressure and data on blood pressure treatment. We defined hypertension as having systolic blood pressure 140 mm Hg or greater, diastolic blood pressure 90 mm Hg or greater, or taking medication for hypertension. We applied a Bayesian hierarchical model to estimate the prevalence of hypertension and the proportion of people with hypertension who had a previous diagnosis

(detection), who were taking medication for hypertension (treatment), and whose hypertension was controlled to below 140/90 mm Hg (control). The model allowed for trends over time to be non-linear and to vary by age. Findings: The number of people aged 30–79 years with hypertension doubled from 1990 to 2019, from 331 (95% credible interval 306–359) million women and 317 (292–344) million men in 1990 to 626 (584–668) million women and 652 (604–698) million men in 2019, despite stable global age-standardised prevalence. In 2019, age-standardised hypertension prevalence was lowest in Canada and Peru for both men and women; in Taiwan, South Korea, Japan, and some countries in western Europe including Switzerland, Spain, and the UK for women; and in several low-income and middle-income countries such as Eritrea, Bangladesh, Ethiopia, and Solomon Islands for men. Hypertension prevalence surpassed 50% for women in two countries and men in nine countries, in central and eastern Europe, central Asia, Oceania, and Latin America. Globally, 59% (55–62) of women and 49% (46–52) of men with hypertension reported a previous diagnosis of hypertension in 2019, and 47% (43–51) of women and 38% (35–41) of men were treated. Control rates among people with hypertension in 2019 were 23% (20–27) for women and 18% (16–21) for men. In 2019, treatment and control rates were highest in South Korea, Canada, and Iceland (treatment >70%; control >50%), followed by the USA, Costa Rica, Germany, Portugal, and Taiwan. Treatment rates were less than 25% for women and less than 20% for men in Nepal, Indonesia, and some countries in sub-Saharan Africa and Oceania. Control rates were below 10% for women and men in these countries and for men in some countries in north Africa, central and south Asia, and eastern Europe. Treatment and control rates have improved in most countries since 1990, but we found little change in most countries in sub-Saharan Africa and Oceania. Improvements were largest in high-income countries, central Europe, and some upper-middle-income and recently high-income countries including Costa Rica, Taiwan, Kazakhstan, South Africa, Brazil, Chile, Turkey, and Iran. Interpretation: Improvements in the detection, treatment, and control of hypertension have varied substantially across countries, with some middle-income countries now outperforming most high-income nations. The dual approach of reducing hypertension prevalence through primary prevention and enhancing its treatment and control is achievable not only in high-income countries but also in low-income and middle-income settings.

Comentário:

Este trabalho teve direito a menção inclusivamente nos media nacionais e internacionais pela sua dimensão e pelos números que continuam a assolar a morbi-mortalidade mundial e pertinência da melhor abordagem da hipertensão arterial em todo o mundo para o combate a esta pandemia. Sabemos que apesar do diagnóstico simples e do tratamento eficaz e a baixo custo, a HTA continua a ter uma prevalência significativa em todo o mundo. Fica a questão acerca de que caminho se tem tomado, qual a prevalência e progresso na abordagem da HTA?

O estudo reuniu dados de 1990 a 2019 em 200 países e territórios em indivíduos dos 30 aos 79 anos. Incluiu estudos populacionais representativos com medição da PA e dados sob tratamento. Os resultados foram no mínimo preocupantes: a HTA quase que duplicou em 30 anos (650 milhões > 1.28 biliões) em especial em países em desenvolvimento, com uma taxa de desconhecimento diagnóstico de 50%, uma taxa de não tratamento de 50% (com diferenças entre países entre os 20 e os 70%).

A conclusão de que uma abordagem “dupla” para reduzir a prevalência é possível em todo o tipo de países é interessante: por um lado através da prevenção primária, por outro com o reforço do tratamento e controlo. Acaba por constatar o óbvio, mas no qual tantos (países/ governos) não têm conseguido direcionar ainda apostas com consistência: ferramentas a montante e a jusante conforme a tipologia de países e respetivas capacidades, investimentos sérios, prioridades orientadas e fundamentadas, para uma ação concertada e com objetivos sólidos.

Evaluation of a sample of Portuguese hypertensive patients knowledge about hypertension and its influence on their beliefs and adherence to therapy.

Cabral AC, Lavrador M, Fernandez-Llimos F et al.

R Port Cardiol 41 (2022) 361-367.

Introduction and objectives: Patient knowledge about hypertension is an important patient-related determinant for poor blood pressure control and is a target for more effective interventions. We aimed to evaluate hypertensive patients' knowledge and awareness about hypertension and its influence on their beliefs about their medication and their adherence to antihypertensive therapy.

Methods: A cross-sectional study was conducted among adult patients attending one of the participating pharmacies and taking at least one antihypertensive drug. Data on personal and family history were collected, and Portuguese versions of the Hypertension Knowledge Test (HKT), Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), and short version of the Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension questionnaire (MUAH-16) were administered.

Results: A total of 240 patients were enrolled. The mean number of antihypertensive drugs used was 1.62 ± 0.99 , with 15.4% of patients treated with three or more drugs. More than 80% of patients knew the blood pressure therapeutic goals and identified overweight, sedentary lifestyle, and salt as risk factors for hypertension. Conversely, the majority of the patients were not aware of the asymptomatic characteristics of hypertension and believed that antihypertensive treatment had to be used for a limited time duration. Negative and significant correlations were found between the HKT and negative attitudes toward medication, but no association was found with positive attitudes.

Conclusions: Hypertensive patients had good knowledge of hypertension risk factors but not of antihypertensive treatment. Increasing patient knowledge about hypertension may possibly reduce negative attitudes toward medication but will probably have no impact on positive attitudes.

Comentário:

Apesar de ser um artigo com um relativamente pequeno número de doentes estudados, e não representativo da população hipertensa portuguesa, este

trabalho vem salientar a importância da literacia em saúde. Apesar se de ter encontrado uma taxa de conhecimento sobre fatores de risco para a hipertensão bastante razoável – o que ainda assim muitas das vezes nos parece um pouco distante da realidade pela iliteracia significativa da nossa população relativamente aos aspetos da saúde no geral – o mesmo não aconteceu para a avaliação do conhecimento sobre a terapêutica antihipertensiva. É aqui enfatizado este aspeto como uma base fundamental para melhorar a adesão terapêutica, que acaba por ser a principal causa para o mau controlo da hipertensão em todo o mundo.

Os autores reconhecem as limitações do estudo: baixo número de participantes e o fato de terem sido recrutados de seis farmácias na mesma região do país, com parâmetros analisados que têm também muito por onde discutir; mas acaba por ser um artigo interessante, com uso de questionários validados para a população portuguesa, e desta forma um bom ponto de partida para algumas considerações: é fundamental educar mais e melhor os indivíduos acerca da hipertensão e seus fatores de risco, a informação acerca da terapêutica deve ser mais adequada ao público e incluir não só os aspetos farmacológicos mas também incidir sobre estas preocupações demonstradas pelos doentes (medos, mitos), e a literacia vai sem dúvida otimizar a adesão ao tratamento, e com isto o controlo da hipertensão.

Virtual management of hypertension: lessons from the COVID-19 pandemic: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension

Khan NA, Stergiou GS, Ombon S, et al

J Hypertension 2022, 40:1435–1448

The coronavirus disease 2019 pandemic caused an unprecedented shift from in person care to delivering healthcare remotely. To limit infectious spread,

patients and providers rapidly adopted distant evaluation with online or telephone-based diagnosis and management of hypertension.

It is likely that virtual care of chronic diseases including hypertension will continue in some form into the future. The purpose of the International Society of Hypertension's (ISH) position paper is to provide practical guidance on the virtual management of hypertension to improve its diagnosis and blood pressure control based on the currently available evidence and international experts' opinion for nonpregnant adults. Virtual care represents the provision of healthcare services at a distance with communication conducted between healthcare providers, healthcare users and their circle of care. This statement provides consensus guidance on: selecting blood pressure monitoring devices, accurate home blood pressure assessments, delivering patient education virtually, health behavior modification, medication adjustment and long-term virtual monitoring. We further provide recommendations on modalities for the virtual assessment and management of hypertension across the spectrum of resource availability and patient ability.

Comentário:

A pandemia de COVID19 trouxe grandes desafios para o diagnóstico e seguimento dos doentes hipertensos. Houve uma altura em que não só as consultas presenciais foram suspensas, por necessidade de alocação de pessoal médico e restantes profissionais de saúde ao combate à pandemia, mas também foram tempos em que os doentes tinham receio de recorrer aos hospitais e centros de saúde. O acompanhamento dos doentes em ambulatório, foi rapidamente transformado num modelo virtual e de telemedicina, que se generalizou de forma um pouco aleatória. O imprevisto imperou por força das circunstâncias.

Contudo, como acontece nas grandes revoluções, a necessidade motivou o desenvolvimento de competências sobretudo na utilização da tecnologia. E, curiosamente, os doentes revelaram satisfação e maior comodidade no seu seguimento, para além de exprimirem uma crescente consciencialização sobre

a sua doença e, nalguns casos, uma maior adesão à terapêutica farmacológica.

Por estas razões, a International Society of Hypertension (ISH) produziu um position paper com recomendações na abordagem virtual dos hipertensos, que passam por conselhos na selecção dos aparelhos de medição da PA em casa, a técnica da medição da PA, a educação do doente, incluindo orientações para a motivação para a adopção de comportamentos mais saudáveis, protocolos de tele-monitorização e seguimento a longo prazo, ajustes da terapêutica, aspectos relacionados com a avaliação e manutenção da adesão por via virtual.

Sem dúvida, que a telemedicina veio abrir uma janela para o futuro, mas é importante que esta ferramenta não venha a agravar as desigualdades no seguimento de doentes, considerando as assimetrias existentes ao nível da literacia, das competências tecnológicas ou até na acessibilidade.

RV 2021-2022 Acidente Vascular Cerebral

Luísa Fonseca e Paulo Castro Chaves

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

Introdução

No período considerado e no que diz respeito à área da doença vascular cerebral não houve nenhum estudo impactante que levasse a mudanças radicais quer na avaliação, quer no tratamento estes doentes. Os artigos selecionados são os que mais se destacaram nesta área. Apesar os estudos serem maioritariamente negativos ou inconclusivos, considerámos serem os mais importantes, uma vez que o objetivo era responder a questões que nos surgem diariamente na prática clínica. Muitas destas questões ficaram sem resposta a aguardar resultados de ensaios ainda em curso. Sobre alguns temas foi publicado mais do que um artigo e nesses casos optámos por colocar os vários abstracts e fazer o comentário final.

Importante destacar a publicação de várias guidelines e consensos quer da European Stroke Organization, quer da American Stroke Association. Estas linhas de orientação abordaram o tratamento do AVC na fase aguda, a prevenção secundária e a reabilitação, assim como, situações específicas de causa de AVC e complicações.

Assim destacamos os seguintes documentos:

- 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack; A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

- *Management of Central Retinal Artery Occlusion; A Scientific Statement From the American Heart Association*
- *Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention; A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack*
- *European Stroke Organization (ESO) - Guidelines on management of transient ischaemic attack*
- *European Stroke Organisation (ESO) - Guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke*
- *European Stroke Organization (ESO) - Guidelines on blood pressure management in acute ischaemic Stroke and intracerebral haemorrhage*
- *European Stroke Organization (ESO) - Expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA*
- *European Stroke Organization (ESO) - Guidelines on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis*
- *European Stroke Organization (ESO) – Guideline for the management on extracranial and intracranial artery dissection*
- *European Stroke Organization (ESO) - Guideline on covert cerebral small-vessel disease*
- *European Stroke Organization (ESO) - Guidelines on the management of space-occupying brain infarction*
- *European Stroke Organization and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment*
- *2021 European Heart Rhythm Association - Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation*

Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial

SoSTART Collaboration

Lancet Neurol 2021 Oct;20(10):842-853.

Background: Oral anticoagulation reduces the rate of systemic embolism for patients with atrial fibrillation by two-thirds, but its benefits for patients with previous intracranial haemorrhage are uncertain. In the Start or STop Anticoagulants Randomised Trial (SoSTART), we aimed to establish whether starting is non-inferior to avoiding oral anticoagulation for survivors of intracranial haemorrhage who have atrial fibrillation.

Methods: SoSTART was a prospective, randomised, open-label, assessor-masked, parallel-group, pilot phase trial done at 67 hospitals in the UK. We recruited adults (aged ≥ 18 years) who had survived at least 24 h after symptomatic spontaneous intracranial haemorrhage, had atrial fibrillation, and had a CHA₂DS₂-VASc score of at least 2. Web-based computerised randomisation incorporating a minimisation algorithm allocated participants (1:1) to start or avoid long-term (≥ 1 year) full treatment dose open-label oral anticoagulation. The participants assigned to start oral anticoagulation received either a direct oral anticoagulant or vitamin K antagonist, and the group assigned to avoid oral anticoagulation received standard clinical practice (antiplatelet agent or no antithrombotic agent). The primary outcome was recurrent symptomatic spontaneous intracranial haemorrhage, and was adjudicated by an individual masked to treatment allocation. All outcomes were ascertained for at least 1 year after randomization and assessed in the intention-to-treat population of all randomly assigned participants, using Cox proportional hazards regression adjusted for minimization covariates. We planned a sample size of 190 participants (one-sided $p=0.025$, power 90%, allowing for non-adherence) based on a non-inferiority margin of 12% (or adjusted hazard ratio [HR] of 3.2). This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT03153150) and is complete.

Findings: Between March 29, 2018, and Feb 27, 2020, consent was obtained at 61 sites for 218 participants, of whom 203 were randomly assigned at a median of 115 days (IQR 49–265) after intracranial haemorrhage onset. 101 were assigned to start and 102 to avoid oral anticoagulation. Participants were followed up for median of 1.2 years (IQR 0.97–1.95; completeness 97.2%). Starting oral anticoagulation was not non-inferior to avoiding oral anticoagulation: eight (8%) of 101 in the start group versus four (4%) of 102 in the avoid group had intracranial haemorrhage recurrences (adjusted HR 2.42 [95% CI 0.72–8.09]; $p=0.152$). Serious adverse events occurred in 17 (17%) participants in the start group and 15 (15%) in the avoid group. 22 (22%) patients in the start group and 11 (11%) patients in the avoid group died during the study.

Interpretation: Whether starting oral anticoagulation was non-inferior to avoiding it for people with atrial fibrillation after intracranial haemorrhage was inconclusive, although rates of recurrent intracranial haemorrhage were lower than expected. In view of weak evidence from analyses of three composite secondary outcomes, the possibility that oral anticoagulation might be superior for preventing symptomatic major vascular events should be investigated in adequately powered randomised trials.

Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial

**Schreuder F, van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB,, on behalf of the APACHE-AF Trial Investigators
Lancet Neurol 2021; 20: 907–16**

Background In patients with atrial fibrillation who survive an anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage, a decision must be made as to whether restarting or permanently avoiding anticoagulation is the best long-term strategy to prevent recurrent stroke and other vascular events. In APACHE-AF, we aimed to estimate the rates of non-fatal stroke or vascular death in such

patients when treated with apixaban compared with when anticoagulation was avoided, to inform the design of a larger trial.

Methods: APACHE-AF was a prospective, randomized, open-label, phase 2 trial with masked endpoint assessment, done at 16 hospitals in the Netherlands. Patients who survived intracerebral haemorrhage while treated with anticoagulation for atrial fibrillation were eligible for inclusion 7–90 days after the haemorrhage. Participants also had a CHA₂DS₂-VASc score of at least 2 and a score on the modified Rankin scale (mRS) of 4 or less. Participants were randomly assigned (1:1) to receive oral apixaban (5 mg twice daily or a reduced dose of 2.5 mg twice daily) or to avoid anticoagulation (oral antiplatelet agents could be prescribed at the discretion of the treating physician) by a central computerized randomization system, stratified by the intention to start or withhold antiplatelet therapy in participants randomized to avoiding anticoagulation, and minimized for age and intracerebral haemorrhage location. The primary outcome was a composite of non-fatal stroke or vascular death, whichever came first, during a minimum follow-up of 6 months, analyzed using Cox proportional hazards modelling in the intention-to-treat population. APACHE-AF is registered with ClinicalTrials.gov (NCT02565693) and the Netherlands Trial Register (NL4395), and the trial is closed to enrolment at all participating sites.

Findings: Between Jan 15, 2015, and July 6, 2020, we recruited 101 patients (median age 78 years [IQR 73–83]; 55 [54%] were men and 46 [46%] were women; 100 [99%] were White and one [1%] was Black) a median of 46 days (IQR 21–74) after intracerebral haemorrhage. 50 were assigned to apixaban and 51 to avoid anticoagulation (of whom 26 [51%] started antiplatelet therapy). None were lost to follow-up. Over a median follow-up of 1.9 years (IQR 1.0–3.1; 222 person-years), non-fatal stroke or vascular death occurred in 13 (26%) participants allocated to apixaban (annual event rate 12.6% [95% CI 6.7–21.5]) and in 12 (24%) allocated to avoid anticoagulation (11.9% [95% CI 6.2–20.8]; adjusted hazard ratio 1.05 [95% CI 0.48–2.31]; $p=0.90$). Serious adverse events that were not outcome events occurred in 29 (58%) of 50 participants assigned to apixaban and 29 (57%) of 51 assigned to avoid anticoagulation.

Interpretation: Patients with atrial fibrillation who had an intracerebral haemorrhage while taking anticoagulants have a high subsequent annual risk of non-fatal stroke or vascular death, whether allocated to apixaban or to avoid anticoagulation. Our data underline the need for randomised controlled trials large enough to allow identification of subgroups in whom restarting anticoagulation might be either beneficial or hazardous.

Comentário (L. Fonseca):

A hemorragia intracraniana espontânea (HIC) é a causa de acidente vascular cerebral (AVC) com taxa de mortalidade mais elevada, sendo também causa de importante grau de incapacidade. Comparando com a população geral os sobreviventes de hemorragia intracraniana espontânea têm risco mais elevado de AVC isquêmico e enfarte agudo do miocárdio assim como de eventos vasculares major. Cerca de 14-42% dos doentes com hemorragia intracraniana têm fibrilhação auricular (FA) o que mais do que duplica o risco de eventos vasculares. A gestão da terapêutica antitrombótica nestes doentes continua a ser um desafio...

Sabemos que anticoagulação reduz em cerca de 2/3 o risco de embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular. Apesar de os anticoagulantes diretos (DOAC) diminuírem o risco de HIC em comparação com a varfarina, nos estudos realizados não foram incluídos doentes com HIC prévia. Assim os benefícios/riscos de (re)início de terapêutica anticoagulante após HIC não estão demonstrados. Em 2021 foram publicados 2 estudos com doentes com HIC e FA.

O SoSTART trial, estudo piloto, com 203 doentes, comparou o efeito de iniciar versus evitar anticoagulação nos doentes com FA após HIC. O objetivo do estudo era avaliar a viabilidade de realização de ensaios randomizados em larga escala e estimar se o risco de recorrência de HIC sintomática após início de anticoagulação oral é suficientemente baixo (não-inferioridade) para realização de ensaio randomizado. Os doentes que iniciaram anticoagulação tiveram mais recorrência de HIC, não atingindo significado estatístico para a não inferioridade ($p=0,125$). No entanto, os três endpoints secundários

(eventos vasculares major sintomáticos; qualquer AVC; morte vascular ou associada a AVC) sugerem que o início de anticoagulação nestes doentes pode ser superior na prevenção de evento vascular major sintomático em relação aos que não iniciam. Assim, são precisos novos ensaios para benefícios/riscos de (re)início de terapêutica anticoagulante após HIC.

O APACHE-AF é um ensaio de fase 2, com 101 doentes, que compara o efeito do apixabano versus nenhum anticoagulante ou antiagregação plaquetária nos doentes com FA que tiveram HIC sob anticoagulante nos 3 meses prévios à randomização. O objetivo era avaliar o risco de AVC isquémico e HIC com cada uma das estratégias terapêuticas. Os resultados foram inconclusivos.

Ambos os estudos sugerem a realização de ensaios randomizados. Estão em curso 5 ensaios clínicos nesta área: ENRICH-AF, ASPIRE, PRESTIGE-AF, A3ICH e STATICH, com resultados previstos a partir do final de 2022. Até novos resultados o (re)início de terapêutica anticoagulante após HIC deverá ser avaliado e discutido caso a caso.

Association Between Dispatch of Mobile Stroke Units and Functional Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke in Berlin

**Ebinger M, Audebert HJ, for the B_PROUD study group
JAMA. 2021;325(5):454-466. doi:10.1001/jama.2020.26345**

IMPORTANCE Effects of thrombolysis in acute ischemic stroke are time-dependent. Ambulances that can administer thrombolysis (mobile stroke units [MSUs]) before arriving at the hospital have been shown to reduce time to treatment.

OBJECTIVE To determine whether dispatch of MSUs is associated with better clinical outcomes for patients with acute ischemic stroke.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This prospective, nonrandomized, controlled intervention study was conducted in Berlin, Germany, from

February 1, 2017, to October 30, 2019. If an emergency call prompted suspicion of stroke, both a conventional ambulance and an MSU, when available, were dispatched. Functional outcomes of patients with final diagnosis of acute cerebral ischemia who were eligible for thrombolysis or thrombectomy were compared based on the initial dispatch (both MSU and conventional ambulance or conventional ambulance only).

EXPOSURE Simultaneous dispatch of an MSU (computed tomographic scanning with or without angiography, point-of-care laboratory testing, and thrombolysis capabilities on board) and a conventional ambulance (n = 749) vs conventional ambulance alone (n = 794).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was the distribution of modified Rankin Scale (mRS) scores (a disability score ranging from 0, no neurological deficits, to 6, death) at 3 months. The coprimary outcome was a 3-tier disability scale at 3 months (none to moderate disability; severe disability; death) with tier assignment based on mRS scores if available or place of residence if mRS scores were not available. Common odds ratios (ORs) were used to quantify the association between exposure and outcome; values less than 1.00 indicated a favorable shift in the mRS distribution and lower odds of higher levels of disability.

RESULTS Of the 1543 patients (mean age, 74 years; 723 women [47%]) included in the adjusted primary analysis, 1337 (87%) had available mRS scores (primary outcome) and 1506 patients (98%) had available the 3-tier disability scale assessment (coprimary outcome). Patients with an MSU dispatched had lower median mRS scores at month 3 (1; interquartile range [IQR], 0-3) than did patients without an MSU dispatched (2; IQR, 0-3; common OR for worse mRS, 0.71; 95%CI, 0.58-0.86; $P < .001$). Similarly, patients with an MSU dispatched had lower 3-month coprimary disability scores: 586 patients (80.3%) had none to moderate disability; 92 (12.6%) had severe disability; and 52 (7.1%) had died vs patients without an MSU dispatched: 605 (78.0%) had none to moderate disability; 103 (13.3%) had severe disability; and 68 (8.8%) had died (common OR for worse functional outcome, 0.73, 95%CI, 0.54-0.99; $P = .04$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this prospective, nonrandomized, controlled intervention study of patients with acute ischemic stroke in Berlin, Germany, the dispatch of mobile Stroke units, compared with conventional ambulances alone, was significantly associated with lower global disability at 3 months. Clinical trials in other regions are warranted.

Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units

Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, for the BEST-MSU trial
N Engl J Med 2021;385:971-81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103879

BACKGROUND: Mobile stroke units (MSUs) are ambulances with staff and a computed tomographic scanner that may enable faster treatment with tissue plasminogen activator (t-PA) than standard management by emergency medical services (EMS). Whether and how much MSUs alter outcomes has not been extensively studied.

METHODS: In an observational, prospective, multicenter, alternating-week trial, we assessed outcomes from MSU or EMS management within 4.5 hours after onset of acute Stroke symptoms. The primary outcome was the score on the utility-weighted modified Rankin scale (range, 0 to 1, with higher scores indicating better outcomes according to a patient value system, derived from scores on the modified Rankin scale of 0 to 6, with higher scores indicating more disability). The main analysis involved dichotomized scores on the utility-weighted modified Rankin scale (≥ 0.91 or < 0.91 , approximating scores on the modified Rankin scale of ≤ 1 or > 1) at 90 days in patients eligible for t-PA. Analyses were also performed in all enrolled patients.

RESULTS: We enrolled 1515 patients, of whom 1047 were eligible to receive t-PA; 617 received care by MSU and 430 by EMS. The median time from onset of stroke to administration of t-PA was 72 minutes in the MSU group and 108 minutes in the EMS group. Of patients eligible for t-PA, 97.1% in the MSU

group received t-PA, as compared with 79.5% in the EMS group. The mean score on the utility-weighted modified Rankin scale at 90 days in patients eligible for t-PA was 0.72 in the MSU group and 0.66 in the EMS group (adjusted odds ratio for a score of ≥ 0.91 , 2.43; 95% confidence interval [CI], 1.75 to 3.36; $P < 0.001$). Among the patients eligible for t-PA, 55.0% in the MSU group and 44.4% in the EMS group had a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale at 90 days. Among all enrolled patients, the mean score on the utility-weighted modified Rankin scale at discharge was 0.57 in the MSU group and 0.51 in the EMS group (adjusted odds ratio for a score of ≥ 0.91 , 1.82; 95% CI, 1.39 to 2.37; $P < 0.001$). Secondary clinical outcomes generally favored MSUs. Mortality at 90 days was 8.9% in the MSU group and 11.9% in the EMS group.

CONCLUSIONS: In patients with acute stroke who were eligible for t-PA, utility-weighted disability outcomes at 90 days were better with MSUs than with EMS.

Comentário (L. Fonseca):

O resultado do tratamento na fase aguda do AVC é tempo dependente. Quanto mais precoce for realizado o tratamento trombolítico nos doentes com AVC isquémico maior probabilidade de bom outcome funcional. As unidades móveis de AVC são ambulâncias equipadas com aparelho de TC e pessoal especializado, permitindo administração de tratamento trombolítico antes da chegada ao hospital. Assim as unidades móveis de AVC podem melhorar o tratamento dos doentes com AVC agudo, otimizando a avaliação dos doentes no pré-hospitalar, diminuindo o tempo até início de tratamento endovenoso e aumentando a taxa de trombólise. Contudo, o efeito no outcome funcional dos doentes ainda não está comprovado.

Estes dois estudos, um realizado em Berlim e outro em Houston, vieram confirmar a mais-valia das unidades móveis de AVC. Em ambos os estudos, a utilização das unidades móveis de AVC levou a um aumento da percentagem de doentes que realizaram tratamento trombolítico (25% no B_PROUD 2.0 e 22% no BEST-MSU), à diminuição do tempo médio desde a instalação de sintomas até início de terapêutica trombolítica (menos 20 minutos no

B_PROUD 2.0 e menos 36 minutos no BEST-MSU) e a diminuição de incapacidade dos doentes aos 3 meses.

Apesar do benefício demonstrado, o custo associado a estas unidades é extremamente elevado o que poderá dificultar a sua integração nos serviços de emergência médica. Para a nossa realidade, em que ainda não temos Via Verde de AVC a funcionar em todos os hospitais que recebem doentes com défices neurológicos agudos, em que o transporte inter-hospitalar dos doentes para realização de terapêutica endovascular é demasiado demorado, parece mais importante a organização da via verde de AVC (pré-hospitalar e intra-hospitalar) e a otimização dos transportes inter-hospitalares, de modo a permitir uma melhor e mais rápida resposta aos doentes da VVAVC.

As unidades móveis de AVC poderão ver a ser uma opção, mas que parece ainda muito longínqua para a nossa realidade concreta...

Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis

Howard DP, Gaziano L, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study

Lancet Neurol 2021; 20: 193–202

Background: there is uncertainty around which patients with asymptomatic carotid stenosis should be offered surgical intervention. Although stroke rates were unrelated to the degree of stenosis in the medical-treatment-only groups in previous randomised trials, this could simply reflect recruitment bias and there has been no systematic analysis of a stenosis-risk association in cohort studies. We aimed to establish whether there is any association between the degree of asymptomatic stenosis and ipsilateral stroke risk in patients on contemporary medical treatment.

Methods: we did a prospective population-based study (Oxford Vascular Study; OxVasc), and a systematic review and meta-analysis. All patients in OxVasc with a recent suspected transient ischaemic attack or stroke, between April 1, 2002, and April 1, 2017, who had asymptomatic carotid stenosis were included in these analyses. We commenced contemporary medical treatment and determined ipsilateral stroke risk in this cohort by face-to-face follow-up (to Oct 1, 2020). We also did a systematic review and meta-analysis of all published studies (from Jan 1, 1980, to Oct 1, 2020) reporting ipsilateral stroke risk in patients with asymptomatic carotid stenosis. We searched MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and included both observational cohort studies and medical treatment groups of randomised controlled trials if the number of patients exceeded 30, ipsilateral stroke rates (or the raw data to calculate these) were provided, and were published in English.

Findings: between April 1, 2002, and April 1, 2017, 2354 patients were consecutively enrolled in OxVasc and 2178 patients underwent carotid imaging, of whom 207 had 50–99% asymptomatic stenosis of at least one carotid bifurcation (mean age at imaging: 77.5 years [SD 10.3]; 88 [43%] women). The 5-year ipsilateral stroke risk increased with the degree of stenosis; patients with 70–99% stenosis had a significantly greater 5-year ipsilateral stroke risk than did those with 50–69% stenosis (six [14.6%; 95% CI 3.5–25.7] of 53 patients vs none of 154; $p < 0.0001$); and patients with 80–99% stenosis had a significantly greater 5-year ipsilateral stroke risk than did those with 50–79% stenosis (five [18.3%; 7.7–29.9] of 34 patients vs one [1.0%; 0.0–2.9] of 173; $p < 0.0001$). Of the 56 studies identified in the systematic review (comprising 13 717 patients), 23 provided data on ipsilateral stroke risk fully stratified by degree of asymptomatic stenosis (in 8419 patients). Stroke risk was linearly associated with degree of ipsilateral stenosis ($p < 0.0001$); there was a higher risk in patients with 70–99% stenosis than in those with 50–69% stenosis (386 of 3778 patients vs 181 of 3806 patients; odds ratio [OR] 2.1 [95% CI 1.7–2.5], $p < 0.0001$; 15 cohort studies, three trials) and a higher risk in patients with 80–99% stenosis than in those with 50–79% stenosis (77 of 727 patients vs 167 of 3272 patients; OR 2.5 [1.8–3.5], $p < 0.0001$; 11 cohort studies). Heterogeneity in stroke risk between studies for patients with severe versus moderate stenosis ($p_{het} < 0.0001$) was accounted for by highly

discrepant results ($p_{diff} < 0.0001$) in the randomised controlled trials of endarterectomy compared with cohort studies (trials: pooled OR 0.8 [95% CI 0.6–1.2], $p_{het} = 0.89$; cohorts: 2.9 [2.3–3.7], $p_{het} = 0.54$).

Interpretation: contrary to the assumptions of current guidelines and the findings of subgroup analyses of previous randomised controlled trials, the stroke risk reported in cohort studies was highly dependent on the degree of asymptomatic carotid stenosis, suggesting that the benefit of endarterectomy might be underestimated in patients with severe stenosis. Conversely, the 5-year stroke risk was low for patients with moderate stenosis on contemporary medical treatment, calling into question any benefit from revascularisation.

Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy

**Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, for the ACST-2 Collaborative Group
Lancet 2021; 398: 1065–73**

Background: Among asymptomatic patients with severe carotid artery stenosis but no recent stroke or transient cerebral ischaemia, either carotid artery stenting (CAS) or carotid endarterectomy (CEA) can restore patency and reduce long-term stroke risks. However, from recent national registry data, each option causes about 1% procedural risk of disabling stroke or death. Comparison of their long-term protective effects requires large-scale randomised evidence.

Methods: ACST-2 is an international multicentre randomised trial of CAS versus CEA among asymptomatic patients with severe stenosis thought to require intervention, interpreted with all other relevant trials. Patients were eligible if they had severe unilateral or bilateral carotid artery stenosis and both doctor and patient agreed that a carotid procedure should be undertaken, but they were substantially uncertain which one to choose. Patients were randomly allocated to CAS or CEA and followed up at 1 month and then annually, for a mean 5 years. Procedural events were those within

30 days of the intervention. Intention-to-treat analyses are provided. Analyses including procedural hazards use tabular methods. Analyses and meta-analyses of non-procedural strokes use Kaplan-Meier and log-rank methods. The trial is registered with the ISRCTN registry, ISRCTN21144362.

Findings: Between Jan 15, 2008, and Dec 31, 2020, 3625 patients in 130 centres were randomly allocated, 1811 to CAS and 1814 to CEA, with good compliance, good medical therapy and a mean 5 years of follow-up. Overall, 1% had disabling stroke or death procedurally (15 allocated to CAS and 18 to CEA) and 2% had non-disabling procedural stroke (48 allocated to CAS and 29 to CEA). Kaplan-Meier estimates of 5-year non-procedural stroke were 2·5% in each group for fatal or disabling stroke, and 5·3% with CAS versus 4·5% with CEA for any stroke (rate ratio [RR] 1·16, 95% CI 0·86–1·57; $p=0\cdot33$). Combining RRs for any non-procedural stroke in all CAS versus CEA trials, the RR was similar in symptomatic and asymptomatic patients (overall RR 1·11, 95% CI 0·91–1·32; $p=0\cdot21$).

Comentário (L. Fonseca):

Vários estudos demonstraram o benefício da endarterectomia carotídea como prevenção de AVC em doentes com estenose carotídea sintomática, sendo o grau de estenose preditivo do risco de AVC. Em relação às estenoses carotídeas assintomáticas os resultados do tratamento cirúrgico em comparação com a melhor terapêutica médica não são tão evidentes, havendo mesmo estudos recentes que relatam um baixo risco de AVC com terapêutica médica otimizada, questionando o benefício da intervenção cirúrgica. Outros ensaios referem também que o benefício da intervenção pode não estar relacionado com a gravidade da estenose.

O artigo do grupo de Oxford incluiu duas revisões. Uma análise da coorte do Oxford Vascular Study (OxVasc) no qual foram avaliados 2178 doentes entre 2002 e 2017 com suspeita de AVC/AIT recente. Estes doentes realizaram doppler cervical, tendo sido selecionados aqueles em que foi identificada estenose carotídea assintomática (207 doentes). Na avaliação do risco de AVC a 5 anos destes doentes, os que apresentavam estenose <70% tinham risco de 2%, nas estenoses 70-79% o risco era de 14,6% e nas estenoses 80-99% era de

18,3%. Foi também feita uma revisão sistemática e meta-análise de todos os estudos, entre 1980 e 2020, com descrição de risco de AVC em doentes com estenose carotídea assintomática, num total de 56 estudos identificados. Nestes estudos com follow-up médio de 3,4 anos o risco de AVC nos doentes com estenose 55-69% era de 4,1%, nos doentes com estenose de 70-79% era de 9,7% e nos doentes com estenoses 80-99% de 10,6%.

Não obstante a aparente evidência de benefício na intervenção nos doentes com estenose 70-99%, várias críticas foram feitas ao estudo quer devido à seleção de doentes no OxVasc (por só terem sido avaliados doentes com AVC/AIT prévio, não representativos da população geral), quer na definição do tratamento médico habitual que estaria bastante aquém do que seria a terapêutica médica otimizada. Apesar das críticas é notório que o grau de estenose está diretamente relacionado com o risco de AVC.

O ACST-2 avaliou os riscos/benefícios da endarterectomia carotídea versus o stent carotídeo nos doentes com estenose carotídea assintomática, considerados com indicação para intervenção. Com um total de 3625 doentes randomizados no período de 2008 a 2020, com um follow-up médio de 5 anos, este estudo conclui que o risco de complicações é muito baixo em ambos os procedimentos, com eficácia semelhante na redução de risco de AVC pelo menos nos anos iniciais.

Não esquecendo o controle efetivo dos fatores de risco com terapêutica médica otimizada os doentes com estenose carotídea assintomática significativa poderão ter benefício adicional com intervenção cirúrgica ou endovascular. Além do grau de estenose é importante avaliar as características e estabilidade da placa, assim como a identificação de microêmbolos no Doppler transcraniano para decisão de intervenção.

Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke - The DEVT Randomized Clinical Trial

**Zi W; Qiu Z; Nogueira RG, for the DEVT Trial Investigators
JAMA. 2021;325(3):234-243. doi:10.1001/jama.2020.23523**

Importance: for patients with large vessel occlusion strokes, it is unknown whether endovascular treatment alone compared with intravenous thrombolysis plus endovascular treatment (standard treatment) can achieve similar functional outcomes.

Objective: to investigate whether endovascular thrombectomy alone is noninferior to intravenous alteplase followed by endovascular thrombectomy for achieving functional independence at 90 days among patients with large vessel occlusion stroke.

Design: multicenter, randomized, noninferiority trial conducted at 33 stroke centers in China. Patients (n = 234) were 18 years or older with proximal anterior circulation intracranial occlusion strokes within 4.5 hours from symptoms onset and eligible for intravenous thrombolysis. Enrollment took place from May 20, 2018, to May 2, 2020. Patients were enrolled and followed up for 90 days (final follow-up was July 22, 2020).

Interventions: a total of 116 patients were randomized to the endovascular thrombectomy alone group and 118 patients to combined intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy group.

Outcomes: the primary end point was the proportion of Patients achieving functional independence at 90 days (defined as score 0-2 on the modified Rankin Scale; range, 0 [no symptoms] to 6 [death]). The noninferiority margin was -10%. Safety outcomes included the incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage within 48 hours and 90-day mortality.

Results: the trial was stopped early because of efficacy when 234 of a planned 970 patients had undergone randomization. All 234 patients who were randomized (mean age, 68 years; 102 women [43.6%]) completed the trial. At the 90-day follow-up, 63 patients (54.3%) in the endovascular thrombectomy alone group vs 55 (46.6%) in the combined treatment group achieved functional independence at the 90-day follow-up (difference, 7.7%, 1-sided 97.5% CI, -5.1% to ∞) (P for noninferiority = .003). No significant between-group differences were detected in symptomatic intracerebral hemorrhage (6.1% vs 6.8%; difference, -0.8%; 95% CI, -7.1% to 5.6%) and 90-day mortality (17.2% vs 17.8%; difference, -0.5%; 95% CI, -10.3% to 9.2%).

Conclusions: among patients with ischemic stroke due to proximal anterior circulation occlusion within 4.5 hours from onset, endovascular treatment alone, compared with intravenous alteplase plus endovascular treatment, met the prespecified statistical threshold for noninferiority for the outcome of 90-day functional independence. These findings should be interpreted in the context of the clinical acceptability of the selected noninferiority threshold.

Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke - The SKIP Randomized Clinical Trial

**Suzuki K, Matsumaru Y, Otsuka T, for the SKIP Study Investigators
JAMA. 2021;325(3):244-253. doi:10.1001/jama.2020.23522**

IMPORTANCE Whether intravenous thrombolysis is needed in combination with mechanical thrombectomy in patients with acute large vessel occlusion stroke is unclear.

OBJECTIVE To examine whether mechanical thrombectomy alone is noninferior to combined intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy for favorable poststroke outcome.

DESIGN: Investigator-initiated, multicenter, randomized, open-label, noninferiority clinical trial in 204 patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion enrolled at 23 hospital networks in Japan from January 1, 2017, to July 31, 2019, with final follow-up on October 31, 2019.

INTERVENTIONS Patients were randomly assigned to mechanical thrombectomy alone (n = 101) or combined intravenous thrombolysis (alteplase at a 0.6-mg/kg dose) plus mechanical thrombectomy (n = 103).

OUTCOMES The primary efficacy end point was a favorable outcome defined as a modified Rankin Scale score (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) of 0 to 2 at 90 days, with a noninferiority margin odds ratio of 0.74, assessed using a 1-sided significance threshold of .025 (97.5%CI). There were 7 prespecified secondary efficacy end points, including mortality by day 90. There were 4 prespecified safety end points, including any intracerebral hemorrhage and symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours.

RESULTS Among 204 patients (median age, 74 years; 62.7%men; median National Institutes of Health Stroke Scale score, 18), all patients completed the trial. Favorable outcome occurred in 60 patients (59.4%) in the mechanical thrombectomy alone group and 59 patients (57.3%) in the combined intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy group, with no significant between-group difference (difference, 2.1%[1-sided 97.5%CI, -11.4%to _]; odds ratio, 1.09 [1-sided 97.5%CI, 0.63 to _]; $P = .18$ for noninferiority). Among the 7 secondary efficacy end points and 4 safety end points, 10 were not significantly different, including mortality at 90 days (8 [7.9%] vs 9 [8.7%]; difference, -0.8%[95%CI, -9.5%to 7.8%]; odds ratio, 0.90 [95%CI, 0.33 to 2.43]; $P > .99$). Any intracerebral hemorrhage was observed less frequently in the mechanical thrombectomy alone group than in the combined group (34 [33.7%] vs 52 [50.5%]; difference, -16.8%[95%CI, -32.1% to -1.6%]; odds ratio, 0.50 [95% CI, 0.28 to 0.88]; $P = .02$). Symptomatic intracerebral hemorrhage was not significantly different between groups (6 [5.9%] vs 8 [7.7%]; difference, -1.8%[95%CI, -9.7%to 6.1%]; odds ratio, 0.75 [95%CI, 0.25 to 2.24]; $P = .78$).

CONCLUSIONS Among patients with acute large vessel occlusion stroke, mechanical thrombectomy alone, compared with combined intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy, failed to demonstrate noninferiority regarding favorable functional outcome. However, the wide confidence intervals around the effect estimate also did not allow a conclusion of inferiority.

A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke

LeCouffe NE, Kappelhof M, Coutinho JM for the MR CLEAN–NO IV Investigators
N Engl J Med 2021;385:1833-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2107727

BACKGROUND The value of administering intravenous alteplase before endovascular treatment (EVT) for acute ischemic stroke has not been studied extensively, particularly in non-Asian populations.

METHODS We performed an open-label, multicenter, randomized trial in Europe involving patients with stroke who presented directly to a hospital that was capable of providing EVT and who were eligible for intravenous alteplase and EVT. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive EVT alone or intravenous alteplase followed by EVT (the standard of care). The primary end point was functional outcome on the modified Rankin scale (range, 0 [no disability] to 6 [death]) at 90 days. We assessed the superiority of EVT alone over alteplase plus EVT, as well as noninferiority by a margin of 0.8 for the lower boundary of the 95% confidence interval for the odds ratio of the two trial groups. Death from any cause and symptomatic intracerebral hemorrhage were the main safety end points.

RESULTS The analysis included 539 patients. The median score on the modified Rankin scale at 90 days was 3 (interquartile range, 2 to 5) with EVT

alone and 2 (interquartile range, 2 to 5) with alteplase plus EVT. The adjusted common odds ratio was 0.84 (95% confidence interval [CI], 0.62 to 1.15; P = 0.28), which showed neither superiority nor noninferiority of EVT alone. Mortality was 20.5% with EVT alone and 15.8% with alteplase plus EVT (adjusted odds ratio, 1.39; 95% CI, 0.84 to 2.30). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 5.9% and 5.3% of the patients in the respective groups (adjusted odds ratio, 1.30; 95% CI, 0.60 to 2.81).

CONCLUSIONS In a randomized trial involving European patients, EVT alone was neither superior nor noninferior to intravenous alteplase followed by EVT with regard to disability outcome at 90 days after stroke. The incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage was similar in the two groups.

Comentário (L. Fonseca):

Está demonstrado que a terapêutica de reperfusão, trombólise e trombectomia, melhora o outcome dos doentes com AVC isquêmico. As duas terapêuticas têm benefícios e podem ser complementares. A trombectomia tem indicação quando existe oclusão de grande vaso, sem recanalização após terapêutica trombolítica. A trombólise pode ter benefícios em trombos mais pequenos e distais, podendo também ser realizada quando não há evidência de trombo.

Após a aprovação da terapêutica endovascular no AVC agudo, os neurorradiologistas de intervenção questionaram a necessidade de realizar terapêutica combinada (trombólise+ trombectomia) versus a trombectomia isolada nos doentes com AVC agudo e oclusão de grande vaso, dada a fraca eficácia da trombólise na dissolução de trombos desta dimensão. Vários estudos têm sido realizados na tentativa de provar a não inferioridade da trombectomia isolada versus a realização de trombólise combinada com trombectomia.

Em 2020 foi publicado do DIRECT MT, realizado na China que demonstrou a não inferioridade da trombectomia isolada versus a terapêutica combinada com trombólise e trombectomia. Em 2021 foram publicados estes três estudos

sobre o mesmo tema. Dois deles decorrem na Ásia, à semelhança do DIRECT MT e o terceiro em 3 países da Europa.

Dos dois estudos realizados na Ásia, um decorreu no Japão, o SKIP trial, no qual foram randomizados 204 doentes com AVC isquémico agudo com oclusão de grande vaso. O outcome favorável [escala de Rankin modificada (mRS) aos 90 dias 0-2] ocorreu em 59,4% dos doentes no grupo da trombectomia e em 57,3% dos doentes do grupo da terapêutica combinada. A mortalidade foi semelhante nos dois grupos assim como a ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática. O outcome primário de demonstração de não inferioridade do tratamento endovascular isolado versus a terapêutica combinada de trombectomia e trombólise com rtPA 0,6mg/kg (dose aprovada para população asiática) não foi atingido. O intervalo de tempo médio entre a administração de trombolítico e a punção para realização de trombectomia foi de 8 minutos, o que poderá justificar o resultado. O outro estudo, o DEVT trial, ocorreu na China, foram randomizados 234 doentes com AVC isquémico agudo com oclusão de grande vaso da circulação anterior, dos 970 previstos, a dose de rtPA utilizada foi 0,9mg/kg. Este ensaio foi interrompido precocemente, por outcome favorável (mRS aos 90 dias 0-2) que ocorreu em 54,3% dos doentes no grupo da trombectomia e em 46,6% dos doentes do grupo da terapêutica combinada, com evidência de não-inferioridade para a trombectomia isolada, sem diferenças entre os dois grupos em relação à mortalidade aos 90 dias ou à ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática.

O MR CLEAN-NO IV é o primeiro estudo europeu, incluiu 539 doentes, o valor médio da mRS aos 90 dias foi de 3 no grupo da trombectomia e de 2 no grupo da terapêutica combinada, a incidência de hemorragia intracerebral sintomática foi similar nos dois grupos. Neste estudo a trombectomia isolada não demonstrou nem superioridade nem não-inferioridade em relação à terapêutica combinada.

Assim, com os resultados publicados até à data, a questão continua sem resposta... É importante não esquecer que apenas ¼ dos doentes com AVC isquémico agudo têm oclusão de grande vaso, nos restantes a realização de trombólise continua a ser a principal terapêutica disponível.

Esperamos que os estudos ainda em curso (SWIFT-DIRECT e DIRECT-SAFE) no possam ajudar a esclarecer este assunto...

Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion.

Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont'Alverne FJA, for the BASICS Study Group.

N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1910-1920.

Background: The effectiveness of endovascular therapy in patients with stroke caused by basilar-artery occlusion has not been well studied.

Methods: We randomly assigned patients within 6 hours after the estimated time of onset of a stroke due to basilar-artery occlusion, in a 1:1 ratio, to receive endovascular therapy or standard medical care. The primary outcome was a favorable functional outcome, defined as a score of 0 to 3 on the modified Rankin scale (range, 0 to 6, with 0 indicating no disability, 3 indicating moderate disability, and 6 indicating death) at 90 days. The primary safety outcomes were symptomatic intracranial hemorrhage within 3 days after the initiation of treatment and mortality at 90 days.

Results: A total of 300 patients were enrolled (154 in the endovascular therapy group and 146 in the medical care group). Intravenous thrombolysis was used in 78.6% of the patients in the endovascular group and in 79.5% of those in the medical group. Endovascular treatment was initiated at a median of 4.4 hours after stroke onset. A favorable functional outcome occurred in 68 of 154 patients (44.2%) in the endovascular group and 55 of 146 patients (37.7%) in the medical care group (risk ratio, 1.18; 95% confidence interval [CI], 0.92 to 1.50). Symptomatic intracranial hemorrhage occurred in 4.5% of the patients after endovascular therapy and in 0.7% of those after medical therapy (risk ratio, 6.9; 95% CI, 0.9 to 53.0); mortality at 90 days was 38.3% and 43.2%, respectively (risk ratio, 0.87; 95% CI, 0.68 to 1.12).

Conclusions: Among patients with stroke from basilar-artery occlusion, endovascular therapy and medical therapy did not differ significantly with respect to a favorable functional outcome, but, as reflected by the wide confidence interval for the primary outcome, the results of this trial may not exclude a substantial benefit of endovascular therapy. Larger trials are needed to determine the efficacy and safety of endovascular therapy for basilar-artery occlusion.

Comentário (P. Castro Chaves):

No momento atual e face às evidências científicas dos artigos de tromboectomia mecânica (TM) publicados em 2015, é sabido que esta abordagem é benéfica para pacientes selecionados com AVC isquémico agudo por oclusão arterial intracraniana proximal na circulação anterior. Contudo, tal como acontece com oclusões mais distais da circulação anterior (tema que será abordado mais à frente), os ensaios que estabeleceram o benefício da TM excluíram amplamente os pacientes com enfartes da circulação posterior. É sabido que o AVC isquémico por oclusão da artéria basilar tem especificidades próprias como a anatomia vascular, a apresentação clínica ou a própria expressão da gravidade do défice neurológico. Daí a necessidade de desenvolver ensaios clínicos de tratamento endovascular especificamente para os pacientes com eventos do território da artéria basilar.

O estudo BASICS tenta responder a esta questão premente, embora os resultados obtidos sejam algo desapontadores e até contra-intuitivos face à experiência diária. De certa forma, esta situação já foi vivida anteriormente a 2015 quando uma série de ensaios clínicos também mostraram resultados negativos sucessivamente em relação à tromboectomia mecânica na circulação anterior fundamentalmente por razões de natureza metodológica. De facto, os resultados negativos deste ensaio clínico poderão ser explicados por fatores como a inclusão de pacientes com NIHSS <10 o que pode ter diluído o benefício, o baixo recrutamento e elevado cross-over entre grupos, a amostra relativamente pequena e o facto de doentes elegíveis serem tratados fora do ensaio clínico não sendo por isso randomizados. Há também a necessidade de identificação dos pacientes com NIHSS baixo inicial e que deterioram

cl clinicamente em fase posterior (time of clinical deterioration) e que poderão ser alvo de intervenção específica.

Apesar destes resultados frustrantes, os dados mais recentes referentes aos ensaios BAOCHE e ATTENTION apontam para benefício da terapêutica endovascular nos doentes com AVC isquémico por oclusão da artéria basilar. Estes ensaios foram alvo de apresentação reunião ESOC 2022 embora ainda não tenham sido publicados. Mas serão histórias futuras, a contar proximamente...

Long-Term Impact of Urgent Secondary Prevention After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: Ten-Year Follow-Up of the EXPRESS Study.

Luengo-Fernandez R, Li L, Silver L, Gutnikov S, et al

Stroke. 2022 Feb;53(2):488-496.

Background and purpose: Urgent assessment aimed at reducing stroke risk after transient ischemic attack or minor stroke is cost-effective over the short-term. However, it is unclear if the short-term impact is lost on long-term follow-up, with recurrent events being delayed rather than prevented. By 10-year follow-up of the EXPRESS study (Early Use of Existing Preventive Strategies for Stroke), previously showing urgent assessment reduced 90-day stroke risk by 80%, we determined whether that early benefit was still evident long-term for stroke risk, disability, and costs.

Methods: EXPRESS was a prospective population-based before (phase 1: April 2002-September 2004; n=310) versus after (phase 2: October 2004-March 2007; n=281) study of the effect of early assessment and treatment of transient ischemic attack/minor stroke on early recurrent stroke risk, with an

external control. This report assesses the effect on 10-year recurrent stroke risk, functional outcomes, quality-of-life, and costs.

Results: A reduction in stroke risk in phase 2 was still evident at 10 years (55/23.3% versus 82/31.6%; hazard ratio=0.68 [95% CI, 0.48-0.95]; P=0.024), as was the impact on risk of disabling or fatal stroke (17/7.7% versus 32/13.1%; hazard ratio=0.54 [0.30-0.97]; P=0.036). These effects were due to maintenance of the early reduction in stroke risk, with neither additional benefit nor rebound catch-up after 90 days (post-90 days hazard ratio=0.88 [0.65-1.44], P=0.88; and hazard ratio=0.83 [0.42-1.65], P=0.59, respectively). Disability-free life expectancy was 0.59 (0.03-1.15; P=0.043) years higher in patients in phase 2, as was quality-adjusted life expectancy (0.49 [0.03-0.95]; P=0.036). Overall, 10-year costs were non significantly higher in patients attending the phase 2 clinic (\$1022 [-3865-5907]; P=0.66). The additional cost per quality-adjusted life year gained in phase 2 versus phase 1 was \$2103, well below current cost-effectiveness thresholds.

Conclusions: Urgent assessment and treatment of patients with transient ischemic attack or minor stroke resulted in a long-term reduction in recurrent strokes and improved outcomes, with little atrophy of the early benefit over time, representing good value for money even with a 10-year time horizon. Our results suggest that other effective acute treatments in transient ischemic attack/minor stroke in the short-term will also have the potential to have long-term benefit.

Comentário (P. Castro Chaves):

O estudo EXPRESS foi um trabalho publicado no longínquo ano de 2007 envolvendo a população do Oxford Vascular Study com AIT ou AVC isquémico minor e que demonstrou a eficácia duma abordagem de avaliação urgente e tratamento imediato em clínica de AVC, versus uma abordagem mais clássica de avaliação deferida em cuidados de saúde primários. A abordagem imediata permitiu a antecipação da avaliação etiológica e do início de terapêutica de prevenção secundária o que se revestiu numa redução em 80% do risco de recorrência precoce de AVC, sem aumento de complicações hemorrágicas. Na

verdade, em doentes com AIT/AVC isquémico menor, todos compreendemos a importância de iniciar o mais cedo possível a antiagregação com aspirina, ou a hipocoagulação quando é identificada uma fibrilhação auricular de novo, ou a referenciação para endarterectomia carotídea quando se está perante uma estenose sintomática significativa, isto só para citar alguns exemplos. A virtude deste estudo foi a capacidade de quantificar o benefício desta avaliação estruturada e precoce.

A atualização agora publicada é particularmente útil já que permite analisar o impacto a longo prazo desta estratégia, dez anos depois da publicação dos resultados iniciais. Os autores demonstram de forma elegante e cabal que os benefícios dessa intervenção precoce se estendem no tempo e têm ainda impacto dez anos depois. Existiu pouca perda do benefício inicial ao longo desse intervalo de tempo e isso justificará o facto desse esforço se projetar numa redução significativa do custo por QALY e, portanto, por uma razão custo-efetividade claramente favorável.

Treatment and Outcome in Stroke Patients With Acute M2 Occlusion and Minor Neurological Deficits.

**Dobrocky T, Piechowiak EI, Volbers B, et al
Stroke. 2021 Mar;52(3):802-810.**

Background and purpose: Treatment in stroke patients with M2 segment occlusion of the middle cerebral artery presenting with mild neurological deficits is a matter of debate. The main purpose was to compare the outcome in patients with a minor stroke and a M2 occlusion.

Methods: Consecutive intravenous thrombolysis (IVT) eligible patients admitted to the Bernese stroke center between January 2005 and January 2020 with acute occlusion of the M2 segment and National Institutes of Health Stroke Scale score ≤ 5 were included. Outcome was compared between IVT only versus endovascular therapy (EVT) including intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy (MT; \pm IVT) and between IVT only versus MT only.

Results: Among 169 patients (38.5% women, median age 70.2 years), 84 (49.7%) received IVT only and 85 (50.3%) EVT (\pm IVT), the latter including 39 (45.9%) treated with MT only. Groups were similar in sex, age, vascular risk factors, event cause, or prevent independency. Compared with IVT only, there was no difference in favorable outcome (modified Rankin Scale score, 0-2) for EVT (adjusted odds ratio, 0.96; adjusted P=0.935) or for MT only (adjusted odds ratio, 1.12; adjusted P=0.547) groups. Considering only patients treated after 2015, there was a significantly better 3-month modified Rankin Scale shift (adjusted P=0.032) in the EVT compared with the IVT only group.

Conclusions: Our study demonstrates similar effectiveness of IVT only versus EVT (\pm IVT), and of IVT only versus MT only in patients with peripheral middle cerebral artery occlusions and minor neurological deficits and indicates a possible benefit of EVT considering only patients treated after 2015. There is an unmet need for randomized controlled trials in this stroke field, including imaging parameters, and more sophisticated evaluation of National Institutes of Health Stroke Scale score subitems, neurocognition, and quality of life neglected by the standard outcome scales such as modified Rankin Scale and National Institutes of Health Stroke Scale score.

Comentário (P. Castro Chaves):

Os resultados dos ensaios clínicos de 2015 demonstrando a eficácia da terapêutica combinada de trombólise + trombectomia mecânica mudaram a prática clínica no que diz respeito à abordagem dos doentes com AVC isquêmico em fase aguda com oclusão de grande vaso proximal. Como seria de esperar, estes ensaios clínicos centraram a sua atenção nas situações mais problemáticas de oclusões proximais e NIHSS mais elevado, deixando subavaliada a população de pacientes com oclusões mais distais, como o ramo M2 da artéria cerebral média, nomeadamente por falta de recrutamento. Por isso, a abordagem dos doentes com oclusões mais distais e tendencialmente com pontuações NIHSS mais baixas permanece controversa.

Este trabalho faz uma revisão exaustiva dos doentes admitidos no espaço de 15 anos com oclusões de M2 e NIHSS baixo num registo de um centro europeu de alto volume de doentes. Os resultados podem ser analisados em várias perspetivas. Primeiro existe uma diferença entre os doentes admitidos antes e depois de 2015, o que se compreende pela mudança radical consequente à evidência recolhida com os ensaios clínicos desse ano, levando a modificação das recomendações e, conseqüentemente, alteração da prática clínica. Nos doentes admitidos após 2015, em particular, a intervenção endovascular demonstrou ser mais eficaz do que a trombólise isolada. Estes resultados parecem ser, portanto, favoráveis à intervenção endovascular neste contexto de oclusões mais distais. Em segundo lugar, outro critério de seleção era os doentes apresentarem um AVC isquémico minor, ou seja, com NIHSS inferior ou igual a 5. Este valor do NIHSS compreende-se dada a presença de oclusões mais distais e, portanto, tendencialmente com menos itens pontuáveis na escala NIHSS. Também aqui a intervenção, após 2015, se mostrou favorável.

Contudo, é preciso sublinhar que a definição de AVC minor e de défices neurológicos minor não é consensual e que a escala NIHSS ou a escala modificada de Rankin podem ser demasiado grosseiras para avaliação de défices corticais mais complexos, como a capacidade de cálculo só para citar um exemplo, e que, sendo incapacitantes e relevantes, não são identificados por estas escalas. Por isso, é fundamental continuar um esforço de implementação de ensaios clínicos randomizados que envolvam esta população de doentes e que permitam reunir evidência sobre a melhor estratégia terapêutica. Adicionalmente é relevante aprimorar a forma de avaliação destes défices ditos minor, mas que na realidade se podem tornar de facto major.

Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia.

**van Kammen S, de Sousa A, Poli S, et al
JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1314-1323.**

Importance: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) has been reported after vaccination with the SARS-CoV-2 vaccines ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) and Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson).

Objective: To describe the clinical characteristics and outcome of patients with cerebral venous sinus thrombosis (CVST) after SARS-CoV-2 vaccination with and without TTS.

Design, setting, and participants: This cohort study used data from an international registry of consecutive patients with CVST within 28 days of SARS-CoV-2 vaccination included between March 29 and June 18, 2021, from 81 hospitals in 19 countries. For reference, data from patients with CVST between 2015 and 2018 were derived from an existing international registry. Clinical characteristics and mortality rate were described for adults with (1) CVST in the setting of SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, (2) CVST after SARS-CoV-2 vaccination not fulfilling criteria for TTS, and (3) CVST unrelated to SARS-CoV-2 vaccination.

Exposures: Patients were classified as having TTS if they had new-onset thrombocytopenia without recent exposure to heparin, in accordance with the Brighton Collaboration interim criteria.

Main outcomes and measures: Clinical characteristics and mortality rate.

Results: Of 116 patients with postvaccination CVST, 78 (67.2%) had TTS, of whom 76 had been vaccinated with ChAdOx1 nCov-19; 38 (32.8%) had no indication of TTS. The control group included 207 patients with CVST before the COVID-19 pandemic. A total of 63 of 78 (81%), 30 of 38 (79%), and 145 of 207 (70.0%) patients, respectively, were female, and the mean (SD) age was 45 (14), 55 (20), and 42 (16) years, respectively. Concomitant

thromboembolism occurred in 25 of 70 patients (36%) in the TTS group, 2 of 35 (6%) in the no TTS group, and 10 of 206 (4.9%) in the control group, and in-hospital mortality rates were 47% (36 of 76; 95% CI, 37-58), 5% (2 of 37; 95% CI, 1-18), and 3.9% (8 of 207; 95% CI, 2.0-7.4), respectively. The mortality rate was 61% (14 of 23) among patients in the TTS group diagnosed before the condition garnered attention in the scientific community and 42% (22 of 53) among patients diagnosed later.

Conclusions and relevance: In this cohort study of patients with CVST, a distinct clinical profile and high mortality rate was observed in patients meeting criteria for TTS after SARS-CoV-2 vaccination.

Comentário (P. Castro Chaves):

O desenvolvimento de vacinas para o vírus SARS-CoV2 foi um dos maiores sucessos científicos dos últimos anos, permitindo salvar a vida de muitos e mudando de forma radical a maneira como a pandemia passou a ser gerida. Embora os ensaios clínicos randomizados que estiveram na base da aprovação das vacinas tivessem envolvido mais de 60.000 indivíduos, com baixa taxa de complicações, e tal como acontece noutras circunstâncias, também aqui o rápido processo de desenvolvimento, aprovação e implementação fez com que efeitos laterais mais raros só fossem identificados com a sua utilização em massa, reforçando a importância dos mecanismos de farmacovigilância. Assim, logo em fevereiro de 2021, surgiram casos de pacientes com trombocitopenia e tromboembolismo venoso (TEV) em locais incomuns após a vacina ChAdOx1, resultando na sua suspensão em vários países em meados de março. Até 4 de abril de 2021, 169 casos de TVC e 53 casos de trombose da veia esplâncnica foram relatados à EMA entre 35 milhões de vacinas ChAdOx1 administradas (2.5/100 000). Posteriormente, um quadro semelhante foi identificado em indivíduos vacinados com Ad.26.COV2.S. Rapidamente se percebeu que se estava perante uma nova entidade, com semelhanças fisiopatológicas com a trombocitopenia induzida pela heparina (mas sem exposição à heparina), e vários estudos foram empreendidos no sentido de melhor caracterizar este quadro. Isto conduziu à elaboração de critérios de diagnóstico para a definição de uma nova síndrome protrombótica associada

a vacinas COVID baseadas em adenovírus (ChAdOx1 e Ad26.COV2.S): a vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT).

Sendo a trombose venosa cerebral (TVC) uma das principais manifestações desta nova entidade, é fundamental conhecer as suas características e perceber em que medida é que é distinta dos quadros de TVC fora deste contexto. O presente trabalho tem precisamente esse objetivo, comparando populações com TVC em contexto de VITT, TVC após vacinação para o SARS-CoV2 sem critérios de VITT e TVC não relacionada com a vacinação para o SARS-CoV2. A TVC associada a VITT, no presente trabalho, parece ser uma doença mais agressiva com maior taxa de TEV concomitante (36% versus 6 e 4,9%, respectivamente) e com maior taxa de mortalidade intra-hospitalar (47% versus 5 e 3,9% respectivamente). A melhor compreensão desta entidade, com definição de critérios de diagnóstico e estratégias terapêuticas dirigidas, contribuiu para um decréscimo da mortalidade antes e depois da condição ter ganho reconhecimento. Adicionalmente, é fundamental ter em consideração esta patologia nas estratégias de vacinação sobretudo em locais onde as vacinas baseadas em adenovírus estejam a ser utilizadas em maior escala.

Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region.

**Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al
N Engl J Med. 2022 Apr 7;386(14):1303-1313.**

Background: Endovascular therapy for acute ischemic stroke is generally avoided when the infarction is large, but the effect of endovascular therapy with medical care as compared with medical care alone for large strokes has not been well studied.

Methods: We conducted a multicenter, open-label, randomized clinical trial in Japan involving patients with occlusion of large cerebral vessels and sizable strokes on imaging, as indicated by an Alberta Stroke Program Early Computed

Tomographic Score (ASPECTS) value of 3 to 5 (on a scale from 0 to 10, with lower values indicating larger infarction). Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive endovascular therapy with medical care or medical care alone within 6 hours after they were last known to be well or within 24 hours if there was no early change on fluid-attenuated inversion recovery images. Alteplase (0.6 mg per kilogram of body weight) was used when appropriate in both groups. The primary outcome was a modified Rankin scale score of 0 to 3 (on a scale from 0 to 6, with higher scores indicating greater disability) at 90 days. Secondary outcomes included a shift across the range of modified Rankin scale scores toward a better outcome at 90 days and an improvement of at least 8 points in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score (range, 0 to 42, with higher scores indicating greater deficit) at 48 hours.

Results: A total of 203 patients underwent randomization; 101 patients were assigned to the endovascular-therapy group and 102 to the medical-care group. Approximately 27% of patients in each group received alteplase. The percentage of patients with a modified Rankin scale score of 0 to 3 at 90 days was 31.0% in the endovascular-therapy group and 12.7% in the medical-care group (relative risk, 2.43; 95% confidence interval [CI], 1.35 to 4.37; $P = 0.002$). The ordinal shift across the range of modified Rankin scale scores generally favored endovascular therapy. An improvement of at least 8 points on the NIHSS score at 48 hours was observed in 31.0% of the patients in the endovascular-therapy group and 8.8% of those in the medical-care group (relative risk, 3.51; 95% CI, 1.76 to 7.00), and any intracranial hemorrhage occurred in 58.0% and 31.4%, respectively ($P < 0.001$).

Conclusions: In a trial conducted in Japan, patients with large cerebral infarctions had better functional outcomes with endovascular therapy than with medical care alone but had more intracranial hemorrhages.

Comentário (P. Castro Chaves):

A publicação dos estudos DAWN e DEFUSE-3 em inícios de 2018 permitiu o alargamento da janela temporal para a intervenção em contexto de AVC isquémico agudo com oclusão de grande vaso até às 24h. Nestes estudos, a

seleção dos doentes baseava-se na utilização de técnicas de imagem avançada e num mismatch entre a clínica e o volume de enfarte, traduzindo-se numa autêntica mudança de paradigma: de critérios estritamente temporais para critérios de natureza tecidual. A aplicação destas metodologias revelou-se útil para a redução significativa da incapacidade numa população em que o prognóstico sem intervenção era ominoso. O presente estudo tenta responder à questão do que fazer em pacientes que se apresentam com um enfarte estabelecido de grande dimensão (ASPECTS 3-5) até 6h de evolução nos quais o risco de transformação hemorrágica e a ausência de tecido salvável causam uma potencial redução do benefício da trombectomia mecânica.

Os resultados deste ensaio clínico vêm no fundo confirmar que o prognóstico de um AVC isquémico com oclusão de grande vaso sem intervenção terapêutica é suficientemente mau para que a intervenção tenha benefícios na redução da incapacidade, embora à custa de um aumento do risco de complicações hemorrágicas. A percentagem de doentes que atingiu o endpoint primário de pontuação 0-3 na escala modificada de Rankin foi de 31% no grupo de intervenção versus 12,7% no grupo controlo e o risco de hemorragia intracraniana foi de 58% versus 31,4%, respetivamente (com risco de hemorragia sintomática de 9% versus 4,9%, não significativo). Não houve diferenças na taxa de craniectomias descompressivas aos 7 dias, nem na mortalidade aos 90 dias. Contudo, é importante referir que o mRankin de 0-1 apenas foi atingido em 5% dos pacientes e o mRankin de 0-2 em 14%. Finalmente, existem algumas questões importantes com o protocolo do estudo que podem limitar a sua aplicabilidade: estar limitado a uma população exclusivamente oriental; apenas 27% dos pacientes receberam trombólise e, seguindo algumas especificidades locais japonesas, a dose de alteplase foi de 0,6mg/Kg; o tempo de instalação de sintomas era inferior a 6h (ou 6-24h se imagem de FLAIR indicasse <6h), não sendo generalizáveis a enfartes de maior dimensão com mais tempo de evolução; a técnica de imagem usada sendo baseada na RMN não segue a prática habitual da maioria dos Centros (que se baseiam na TAC).

Portanto, embora o presente trabalho aumente o nosso conhecimento sobre este tópico, muitas questões relativas à sua transposição para a prática clínica permanecem ainda em aberto.

Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial.

van der Steen W, van de Graaf RA, Chalos V, MR CLEAN-MED investigators.

Lancet. 2022 Mar 12;399(10329):1059-1069.

Background: Aspirin and unfractionated heparin are often used during endovascular stroke treatment to improve reperfusion and outcomes. However, the effects and risks of anti-thrombotics for this indication are unknown. We therefore aimed to assess the safety and efficacy of intravenous aspirin, unfractionated heparin, both, or neither started during endovascular treatment in patients with ischaemic stroke.

Methods: We did an open-label, multicentre, randomised controlled trial with a 2 × 3 factorial design in 15 centres in the Netherlands. We enrolled adult patients (ie, ≥18 years) with ischaemic stroke due to an intracranial large-vessel occlusion in the anterior circulation in whom endovascular treatment could be initiated within 6 h of symptom onset. Eligible patients had a score of 2 or more on the National Institutes of Health Stroke Scale, and a CT or MRI ruling out intracranial haemorrhage. Randomisation was done using a web-based procedure with permuted blocks and stratified by centre. Patients were randomly assigned (1:1) to receive either periprocedural intravenous aspirin (300 mg bolus) or no aspirin, and randomly assigned (1:1:1) to receive moderate-dose unfractionated heparin (5000 IU bolus followed by 1250 IU/h for 6 h), low-dose unfractionated heparin (5000 IU bolus followed by 500 IU/h for 6 h), or no unfractionated heparin. The primary outcome was the score on the modified Rankin Scale at 90 days. Symptomatic intracranial haemorrhage was the main safety outcome. Analyses were based on intention to treat, and treatment effects were expressed as odds ratios (ORs) or common ORs, with adjustment for baseline prognostic factors.

Findings: Between Jan 22, 2018, and Jan 27, 2021, we randomly assigned 663 patients; of whom, 628 (95%) provided deferred consent or died before consent could be asked and were included in the modified intention-to-treat population. On Feb 4, 2021, after unblinding and analysis of the data, the trial steering committee permanently stopped patient recruitment and the trial was stopped for safety concerns. The risk of symptomatic intracranial haemorrhage was higher in patients allocated to receive aspirin than in those not receiving aspirin (43 [14%] of 310 vs 23 [7%] of 318; adjusted OR 1.95 [95% CI 1.13-3.35]) as well as in patients allocated to receive unfractionated heparin than in those not receiving unfractionated heparin (44 [13%] of 332 vs 22 [7%] of 296; 1.98 [1.14-3.46]). Both aspirin (adjusted common OR 0.91 [95% CI 0.69-1.21]) and unfractionated heparin (0.81 [0.61-1.08]) led to a non-significant shift towards worse modified Rankin Scale scores.

Interpretation: Periprocedural intravenous aspirin and unfractionated heparin during endovascular stroke treatment are both associated with an increased risk of symptomatic intracranial haemorrhage without evidence for a beneficial effect on functional outcome.

Comentário (P. Castro Chaves):

O presente ensaio clínico apresenta tenta responder a uma questão muito relevante e em aberto na prática clínica e que se prende com a utilização de terapêuticas antitrombóticas adjuvantes à trombectomia. À semelhança do ensaio MRCLEAN de 2015, também levado a cabo na Holanda, este trabalho envolveu 15 centros de trombectomia deste país o que se traduziu num esforço considerável. Do ponto de vista metodológico utilizou estratégias não habituais e complexas como a análise fatorial, o que pode tornar a interpretação dos resultados menos intuitiva, e o consentimento informado deferido, o que contribuiu para facilitar a inclusão de pacientes neste estudo de fase aguda.

Numa análise linear dos resultados, a utilização de aspirina e heparina periprocedimento estão associadas a um aumento do risco de hemorragia intracraniana, sem evidência de um efeito benéfico no outcome funcional.

Tanto é assim que o ensaio foi interrompido precocemente por razões de segurança após uma análise interina. Ambos os tratamentos conduziram a piores resultados no que diz respeito ao outcome primário, o mRankin aos 90 dias. Não deixa aliás de ser estranho que doentes submetidos a trombólise tenham sido incluídos, já que nos protocolos habituais as terapêuticas antitrombóticas estão contra-indicadas nas primeiras 24h pós-trombólise (algo que decorre nomeadamente do protocolo do estudo NINDS e da evidência de outros estudos, como o ARTIS, que mostraram um aumento de hemorragias intracranianas pós-trombólise com esta estratégia). De facto, embora fossem excluídos pacientes com uso de heparina em dose terapêutica, INR superior a 3 ou trombocitopenia inferior a 90.000, o tratamento prévio com hipocoagulantes ou o tratamento com trombólise de acordo com o protocolo standard não era critério de exclusão. Desta forma, cerca de 74% dos pacientes em cada um dos vários braços do estudo foram submetidos a trombólise endovenosa prévia à trombectomia.

Por isso, se podemos afirmar que a utilização de terapêuticas adjuvantes (aspirina ou heparina) não parece ser segura nos doentes com AVC isquémico com indicação para trombectomia quando é realizada trombólise prévia, permanece ainda em aberto a questão relativamente aos que não têm indicação para trombólise prévia ou ainda no contexto de colocação de stent em fase hiperaguda. Esta última questão em particular é um alvo muito relevante de ensaios clínicos futuros e em curso.

Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial.

**Renú A, Millán M, San Román L, for the CHOICE Investigators.
JAMA. 2022 Mar 1;327(9):826-835.**

Importance: It is estimated that only 27% of patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion who undergo successful reperfusion after mechanical thrombectomy are disability free at 90 days. An incomplete microcirculatory reperfusion might contribute to these suboptimal clinical benefits.

Objective: To investigate whether treatment with adjunct intra-arterial alteplase after thrombectomy improves outcomes following reperfusion.

Design, setting, and participants: Phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed from December 2018 through May 2021 in 7 stroke centers in Catalonia, Spain. The study included 121 patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke treated with thrombectomy within 24 hours after stroke onset and with an expanded Treatment in Cerebral Ischemia angiographic score of 2b50 to 3.

Interventions: Participants were randomized to receive intra-arterial alteplase (0.225 mg/kg; maximum dose, 22.5 mg) infused over 15 to 30 minutes (n = 61) or placebo (n = 52).

Main outcomes and measures: The primary outcome was the difference in proportion of patients achieving a score of 0 or 1 on the 90-day modified Rankin Scale (range, 0 [no symptoms] to 6 [death]) in all patients treated as randomized. Safety outcomes included rate of symptomatic intracranial hemorrhage and death.

Results: The study was terminated early for inability to maintain placebo availability and enrollment rate because of the COVID-19 pandemic. Of 1825 patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy at the 7 study sites, 748 (41%) patients fulfilled the angiographic criteria, 121 (7%) patients were randomized (mean age, 70.6 [SD, 13.7] years; 57 women [47%]), and 113 (6%) were treated as randomized. The proportion of participants with a modified Rankin Scale score of 0 or 1 at 90 days was 59.0% (36/61) with alteplase and 40.4% (21/52) with placebo (adjusted risk difference, 18.4%; 95% CI, 0.3%-36.4%; P = .047). The proportion of patients with symptomatic intracranial hemorrhage within 24 hours was 0% with alteplase and 3.8% with placebo (risk difference, -3.8%; 95% CI, -13.2% to 2.5%). Ninety-day mortality

was 8% with alteplase and 15% with placebo (risk difference, -7.2%; 95% CI, -19.2% to 4.8%).

Conclusions and relevance: Among patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke and successful reperfusion following thrombectomy, the use of adjunct intra-arterial alteplase compared with placebo resulted in a greater likelihood of excellent neurological outcome at 90 days. However, because of study limitations, these findings should be interpreted as preliminary and require replication.

Comentário (P. Castro Chaves):

Apesar do grande sucesso resultante da implementação da trombectomia mecânica nos pacientes em fase aguda do AVC isquémico com oclusão de grande vaso há certamente a noção de que há espaço para melhoria e aperfeiçoamento deste tipo de tratamento. De facto, não obstante os resultados espetaculares da trombectomia, todos nós experimentamos já situações em que tudo correu bem no que diz respeito à recanalização, com atingimento de TICI superior ou igual a 2b, e ainda assim os doentes não recuperaram. Já num artigo anterior se analisou a utilização de adjuvantes à trombectomia mecânica, como aspirina ou heparina peri-procedimento, embora sem sucesso.

Neste trabalho levado a cabo em 7 centros da Catalunha tenta-se utilizar uma estratégia adjuvante diferente, a trombólise intra-arterial. Antes de mais, para se compreender a potencial aplicabilidade desta estratégia, é preciso analisar os critérios de seleção do estudo. Trata-se de pacientes com AVC isquémico com oclusão de grande vaso tratados de acordo com o protocolo habitual e que no final da trombectomia atingiram um eTICI superior ou igual a 2b50 (correspondente a TICI superior ou igual a 2b). A estes pacientes foi administrada alteplase (ou placebo) na dose de 0,225mmg/Kg (até um máximo de 22,5mg) durante 15-30 minutos. A infusão intrarterial poderia ser administrada por cateterização supra-seletiva de vaso ocluído ou a nível mais proximal. Ainda em relação ao protocolo, era permitida realização de trombólise endovenosa prévia à trombectomia, embora os investigadores a

pudessem interromper de acordo com a sua vontade. O facto de se considerar a trombólise endovenosa prévia como completa quando metade da perfusão tinha sido administrada, o que aconteceu em 57% dos pacientes (com 11% a receber menos de metade) pode ter feito com que muitos não recebessem a dose adequada de trombolítico endovenoso (sendo depois compensado pela alteplase intrarterial). O potencial impacto deste procedimento não está claramente aferido no trabalho.

Infelizmente o ensaio teve de ser interrompido precocemente devido à chegada da pandemia COVID-19 o que comprometeu aquilo que eram as expectativas iniciais. Embora o resultado tenha obtido significado estatístico relativamente ao endpoint primário, com 59% dos pacientes intervencionados obtendo em mRankin aos 90 dias de 0-1 (versus 40,4%), o intervalo de confiança foi grande e pode ter sido sobrestimado devido à interrupção precoce. Daí a necessidade, tal como os autores sublinham na conclusão, destes resultados deverem ser encarados como preliminares necessitando de confirmação adicional. Um aspeto final curioso: a administração adjuvante de alteplase intrarterial apesar de se revestir de eficácia na melhoria do outcome funcional, não resultou em diferenças nos scores angiográficos e noutros aspetos imagiológicos. Esta discrepância poder-se-á explicar pelos efeitos desta estratégia em melhorias da microcirculação, algo que não é adequadamente avaliado pelos exames imagiológicos habituais. Trata-se de um raciocínio provocador que necessitará de validação futura.

Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas: The RACECAT Randomized Clinical Trial.

Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, RACECAT Trial Investigators.

JAMA. 2022 May 10;327(18):1782-1794.

Importance: In nonurban areas with limited access to thrombectomy-capable centers, optimal prehospital transport strategies in patients with suspected large-vessel occlusion stroke are unknown.

Objective: To determine whether, in nonurban areas, direct transport to a thrombectomy-capable center is beneficial compared with transport to the closest local stroke center.

Design, setting, and participants: Multicenter, population-based, cluster-randomized trial including 1401 patients with suspected acute large-vessel occlusion stroke attended by emergency medical services in areas where the closest local stroke center was not capable of performing thrombectomy in Catalonia, Spain, between March 2017 and June 2020. The date of final follow-up was September 2020.

Interventions: Transportation to a thrombectomy-capable center (n = 688) or the closest local stroke center (n = 713).

Main outcomes and measures: The primary outcome was disability at 90 days based on the modified Rankin Scale (mRS; scores range from 0 [no symptoms] to 6 [death]) in the target population of patients with ischemic stroke. There were 11 secondary outcomes, including rate of intravenous tissue plasminogen activator administration and thrombectomy in the target population and 90-day mortality in the safety population of all randomized patients.

Results: Enrollment was halted for futility following a second interim analysis. The 1401 enrolled patients were included in the safety analysis, of whom 1369 (98%) consented to participate and were included in the as-randomized analysis (56% men; median age, 75 [IQR, 65-83] years; median National Institutes of Health Stroke Scale score, 17 [IQR, 11-21]); 949 (69%) comprised the target ischemic stroke population included in the primary analysis. For the primary outcome in the target population, median mRS score was 3 (IQR, 2-5) vs 3 (IQR, 2-5) (adjusted common odds ratio [OR], 1.03; 95% CI, 0.82-1.29). Of 11 reported secondary outcomes, 8 showed no significant difference. Compared with patients first transported to local stroke centers, patients

directly transported to thrombectomy-capable centers had significantly lower odds of receiving intravenous tissue plasminogen activator (in the target population, 229/482 [47.5%] vs 282/467 [60.4%]; OR, 0.59; 95% CI, 0.45-0.76) and significantly higher odds of receiving thrombectomy (in the target population, 235/482 [48.8%] vs 184/467 [39.4%]; OR, 1.46; 95% CI, 1.13-1.89). Mortality at 90 days in the safety population was not significantly different between groups (188/688 [27.3%] vs 194/713 [27.2%]; adjusted hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.79-1.18).

Conclusions and relevance: In nonurban areas in Catalonia, Spain, there was no significant difference in 90-day neurological outcomes between transportation to a local stroke center vs a thrombectomy-capable referral center in patients with suspected large-vessel occlusion stroke. These findings require replication in other settings.

Comentário (P. Castro Chaves):

A implementação da trombectomia mecânica no tratamento agudo do AVC isquêmico com oclusão de grande vaso veio modificar profundamente a forma como a fase pré-hospitalar era organizada e trouxe à superfície muitas desigualdades no acesso aos cuidados de saúde mais diferenciados entre zonas urbanas, suburbanas e rurais e, portanto, entre locais mais centrais ou mais periféricos. De facto, a criação de centros altamente diferenciados capazes de realizar técnicas de imagem avançada e terapêuticas endovasculares nas áreas urbanas com mais população, criou a necessidade de encontrar a melhor estratégia de diagnóstico e tratamento para os pacientes que se apresentam em locais mais afastados desses centros. As estratégias têm sido divididas em mothership (referenciação imediata para o centro de trombectomia) versus drip-and-ship, (avaliação em centro médico periférico com referenciação posterior para centro de trombectomia).

O ensaio RACECAT tenta responder a esta questão especificamente na rede de centros médicos da Catalunha. O estudo foi interrompido precocemente por futilidade não se tendo encontrado diferenças no que diz respeito ao endpoint primário, nem em 8 dos 11 endpoints secundários. A mensagem principal do

trabalho prende-se com a necessidade de adaptar os protocolos de atuação à realidade específica de cada local. Aquilo que foi observado na Catalunha pode não ser aplicável ao paciente que se encontra, por exemplo, no Alentejo, em Bragança ou em Penafiel. Há sobretudo a necessidade de, a nível regional e nacional, monitorizar os procedimentos e documentar de forma completa os tempos, taxas de recanalização e outcomes funcionais dos pacientes referenciados a partir dos diversos pontos do país de forma a encontrar a melhor estratégia de orientação. Esta necessidade de monitorização está a montante de outras abordagens como a decisão de efetuar ou não trombólise previamente à trombectomia ou a implementação de Unidades Móveis de AVC.

Cardiopatia Isquémica 2021-2022

Rodrigo Leão

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

Rui Valente

Serviço de Medicina Interna, Hospital Lusíadas Lisboa

Introdução:

Os últimos dois anos foram muito marcados pela pandemia. Apesar disso, a comunidade científica continuou a investigar e a publicar importantes estudos na área cardiovascular nomeadamente na área da cardiopatia isquémica. Entre as várias publicações dignas de leitura e estudo salientamos as novas recomendações americanas para revascularização coronária bem como algumas publicações originais.

As novas recomendações americanas, há muito aguardadas, surgiram com o objetivo de atualizar as diretrizes publicadas em 2011 e 2015. O documento fornece recomendações baseadas na mais recente evidência para o cuidado ideal de doentes com doença arterial coronária, enfatizando a tomada de decisão partilhada e importância da existência de uma equipa multidisciplinar (“heart team”).

Em relação às publicações originais, temos de salientar algumas. No TOMAHAWK Trial verificou-se que a angiografia imediata não foi benéfica na paragem cardíaca extra-hospitalar sem supradesnívelamento de ST no ECG inicial. Nestes doentes, a causa de morte mais frequente foi a lesão neurológica e não houve qualquer benefício na revascularização coronária precoce. Os resultados do MASTER DAPT Trial demonstraram que 1 mês de

terapêutica antiplaquetária dupla fornecia resultados clínicos semelhantes e um risco de hemorragia menor do que protocolos de 3 a 6 meses em doentes com elevado risco hemorrágico. Por outro lado, no TALOS-AMI Trial ficou demonstrado que após 1 mês de terapêutica dupla com ácido acetilsalicílico e ticagrelor, a troca deste último por clopidogrel associava-se a redução significativa de hemorragias sem aumento significativo dos eventos isquémicos. Na área da estratificação de risco o destaque vai para o estudo DISCHARGE, que em linha com os estudos PROMISE e SCOT-HEART vem realçar o papel da angioTC coronária e do cálculo do score de cálcio na estratificação dos doentes com risco intermédio e como abordagem inicial no estudo da doença coronária. O impacto destes estudos é visível no documento de consenso emitido pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia, que propõe uma revisão na abordagem dos doentes com síndromes coronárias crónicas no âmbito da Medicina Geral e Familiar. O papel da angioTC coronária também sai valorizado do estudo SCOPIS que revelou uma elevada prevalência de doença aterosclerótica subclínica em indivíduos assintomáticos.

Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation

Desch S, Freund A, Akin I, for the Tomahawk investigators

N Engl J Med 2021; 385(27): 2544-2553

Introdução: O enfarte do miocárdio é uma causa frequente de paragem cardíaca extra-hospitalar. No entanto, não são evidentes os benefícios da angiografia coronária e da revascularização precoces nos doentes ressuscitados sem evidência eletrocardiográfica de supradesnívelamento do segmento ST.

Métodos: Neste estudo multicêntrico, selecionámos aleatoriamente 554 doentes com paragem cardíaca extra-hospitalar de possível origem coronária revertida com sucesso, para serem submetidos a angiografia coronária imediata (grupo da angiografia imediata) ou avaliação inicial pelos cuidados

intensivos com angiografia diferida ou seletiva (grupo da angiografia diferida). Todos os doentes não tinham evidência de supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma pós-ressuscitação. O desfecho primário definido foi morte por qualquer causa aos 30 dias. Os desfechos secundários incluíram um composto de morte por qualquer causa ou déficit neurológico grave aos 30 dias.

Resultados: Foram incluídos um total de 530 de 554 doentes (95,7%) na análise primária. Aos 30 dias, 143 de 265 doentes (54,0%) no grupo de angiografia imediata e 122 de 265 doentes (46,0%) no grupo de angiografia diferida morreram (hazard ratio, 1,28; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,00 a 1,63; P=0,06). O desfecho composto de morte ou déficit neurológico grave ocorreu mais frequentemente no grupo de angiografia imediata (em 164 de 255 doentes [64,3%]) do que no grupo de angiografia diferida (em 138 de 248 doentes [55,6%]), para um risco relativo de 1,16 (IC 95%, 1,00 a 1,34). Os valores para o pico de libertação de troponina e para a incidência de hemorragia moderada ou grave, acidente vascular cerebral e terapêutica de substituição renal foram semelhantes nos dois grupos.

Conclusões: Entre os doentes com paragem cardíaca extra-hospitalar revertida sem supradesnivelamento do segmento ST, a estratégia de realização de angiografia imediata não trouxe benefício sobre uma estratégia diferida ou seletiva no que diz respeito ao risco de morte por qualquer causa aos 30 dias.

Comentário (R. Leão):

Recentemente, um estudo randomizado em doentes sem supradesnivelamento do segmento ST (e com ritmo desfibrilhável) não mostrou diferença na sobrevivência aos 90 dias quando foram comparadas as estratégias de angiografia imediata versus diferida (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816897>). Neste estudo voltou-se a abordar esta questão tendo-se verificado que as vítimas de paragem cardíaca extra-hospitalar que não apresentavam supradesnivelamento de ST nos eletrocardiogramas iniciais não beneficiavam de angiografia imediata apesar

de em cerca de 40% se ter documentado causa coronária para a paragem cardíaca. Os autores concluem que a lesão neurológica foi a causa mais frequente de morte, negando qualquer benefício da revascularização coronária. Estes dados demonstram que é muito importante identificar outras causas potenciais de paragem cardíaca nestes doentes e garantir que são instituídas medidas que reduzam a lesão neurológica (como hipotermia, por exemplo). Como tal, a admissão na unidade de cuidados intensivos para estabilização e investigação pode ser uma estratégia inicial razoável para este grupo de doentes. Outros ensaios, como o ARREST (NCT03880565) e DISCO (NCT02309151), poderão ser importantes para confirmar estes resultados.

Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk

Valgimigli M, Frigoli , Heg D, for the MasterDAPT investigators

N Engl J Med 2021; 385 (18): 1643-1655.

Introdução: A duração adequada da terapêutica antiplaquetária dupla em doentes com alto risco de hemorragia após implantação de stent coronário farmacológico permanece incerta.

Métodos: Um mês após terem sido submetidos a implante de stent coronário recoberto com polímero biodegradável eluidor de sirolimus, os doentes com alto risco de hemorragia foram aleatoriamente selecionados para descontinuar a terapêutica antiplaquetária dupla imediatamente (terapêutica abreviada) ou continuar por pelo menos 2 meses adicionais (terapêutica padrão). Os três desfechos primários observados foram eventos clínicos adversos (um composto de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hemorragia major), eventos cardíacos ou cerebrais adversos major (um composto de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral), e hemorragia major ou não major clinicamente relevante; avaliou-se a incidência cumulativa aos 335 dias. Os

dois primeiros resultados foram avaliados para não inferioridade na população do protocolo, e o terceiro resultado para superioridade na população com intenção de tratar.

Resultados: Entre os 4434 doentes na população do protocolo, ocorreram eventos clínicos adversos em 165 doentes (7,5%) no grupo de terapêutica abreviada e em 172 (7,7%) no grupo de terapêutica padrão (diferença, -0,23 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95% [IC], -1,80 a 1,33; $p < 0,001$ para não inferioridade). Um total de 133 doentes (6,1%) no grupo de terapêutica abreviada e 132 doentes (5,9%) no grupo de terapêutica padrão tiveram um evento cardíaco ou cerebral adverso major (diferença, 0,11 pontos percentuais; IC 95%, -1,29 a 1,51; $p = 0,001$ para não inferioridade). Entre os 4579 doentes na população com intenção de tratar, sangramento major ou não major clinicamente relevante ocorreu em 148 doentes (6,5%) no grupo de terapêutica abreviada e em 211 (9,4%) no grupo de terapêutica padrão (diferença, - 2,82 pontos percentuais; IC 95%, -4,40 a -1,24; $p < 0,001$ para superioridade).

Conclusões: Um mês de terapêutica antiplaquetária dupla não foi inferior à continuação da terapêutica por pelo menos 2 meses adicionais no que diz respeito à ocorrência de eventos clínicos adversos e eventos cardíacos ou cerebrais adversos major; a terapêutica abreviada também resultou em menor incidência de hemorragia major ou não major clinicamente relevante.

Comentário (R. Leão):

Vários estudos randomizados têm vindo a demonstrar que a terapêutica antiplaquetária dupla (TAPD) abreviada pode reduzir o risco de hemorragia sem aumentar o risco de eventos trombóticos após intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent. No entanto, esses estudos não analisaram em específico os doentes com alto risco hemorrágico, muitos dos quais também apresentam alto risco de complicações trombóticas e isquémicas.

Para estudar esta população surgiu o MASTER-DAPT, estudo não cego e iniciado pelo investigador (NCT03023020). Os investigadores randomizaram 4579 doentes (idade média, 76 anos) com alto risco de hemorragia que receberam um stent coronário com polímero biodegradável eluidor de

sirolimus para um regime de TAPD abreviado ou regime padrão. Aos 12 meses após ICP, as taxas de eventos secundários foram semelhantes para os regimes de TAPD abreviado versus padrão, com ambos os resultados atendendo às margens de não inferioridade pré-especificadas. No entanto, dadas as taxas de eventos abaixo do esperado, o estudo não pode excluir a possibilidade de um aumento relativo de 25% no outcome composto de morte, EAM ou acidente vascular cerebral. Não surpreendentemente, a hemorragia clinicamente relevante ocorreu com menos frequência com o regime abreviado (6,5% vs. 9,4%), composto inteiramente por hemorragia clinicamente observável, mas não importante. Os resultados foram consistentes na maioria dos principais subgrupos, incluindo doentes que apresentaram síndrome coronária aguda.

Os resultados deste estudo fortalecem a literatura crescente que sugere que a conversão precoce de TAPD para TAPS nos doentes com alto risco de hemorragia (incluindo os doentes sob anticoagulação oral crónica) pode ser suficiente com os stents farmacológicos modernos. Devido ao menor poder estatístico deste estudo na análise de subgrupos específicos ainda não nos é possível definir com elevado grau de certeza se estes resultados se podem aplicar aos doentes com síndrome coronária aguda e que não estão sob anticoagulação oral (que são aqueles com maior risco de complicações trombóticas e para os quais atualmente se recomenda 12 meses de TAPD).

Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial

Kim CJ et al.

The Lancet 398.10308 (2021): 1305-1316.

Introdução: Nos doentes com enfarte agudo do miocárdio sob terapêutica antiplaquetária potente, o risco de hemorragia permanece alto durante a fase

de manutenção. Investigamos dados para definir uma estratégia uniforme de descalonamento não guiado da terapêutica antiplaquetária dupla (TAPD) de ticagrelor para clopidogrel após enfarte agudo do miocárdio.

Métodos: Neste ensaio clínico aberto, multicêntrico, de não inferioridade, randomizado (TALOS-AMI), doentes de 32 institutos da Coreia do Sul com enfarte agudo do miocárdio sob ácido acetilsalicílico e ticagrelor sem eventos isquêmicos ou hemorrágicos major durante o primeiro mês após intervenção coronária percutânea (ICP) foram aleatoriamente selecionados numa proporção de 1:1 para um grupo de descalonamento (clopidogrel mais ácido acetilsalicílico) ou controlo ativo (ticagrelor mais ácido acetilsalicílico). O descalonamento não guiado sem dose de ataque de clopidogrel foi adotado ao mudar de ticagrelor para clopidogrel. O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hemorragia tipo 2, 3 ou 5 de acordo com os critérios do Bleeding Academic Research Consortium (BARC) de 1 a 12 meses. Um teste de não inferioridade foi feito para avaliar a segurança e eficácia da TAPD de descalonamento em comparação com o tratamento padrão. O hazard ratio (HR) para desescalamento versus grupo de controlo ativo num modelo de risco proporcional estratificado de Cox foi avaliado para não inferioridade por meio de uma margem de HR de 1,34, o que equivale a uma diferença absoluta de 3,0% na população com intenção de tratar e, se significativo, um teste de superioridade foi feito posteriormente. Para garantir robustez estatística, análises adicionais também foram feitas na população do protocolo. Este estudo está registado em ClinicalTrials.gov, NCT02018055.

Resultados: De 26 de fevereiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018, 2697 doentes foram aleatoriamente selecionados: 1349 para descalonamento e 1348 para grupo de controlo ativo. Aos 12 meses, os desfechos primários ocorreram em 59 (4,6%) no grupo de descalonamento e 104 (8,2%) doentes no grupo controlo ativo (p não inferioridade $<0,001$; HR 0,55 [95% CI 0,40–0,76], p superioridade=0,0001). Não houve diferença significativa no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral entre o grupo de descalonamento (2,1%) e o grupo de controlo ativo (3,1%; HR 0,69; IC 95% 0,42–1,14, $p=0,15$). A hemorragia BARC 2, 3 ou 5 ocorreu com menos frequência no grupo de descalonamento (3,0% vs 5,6%, HR 0,52; IC 95% 0,35–0,77, $p=0,0012$).

Discussão: Nos doentes estabilizados com enfarte agudo do miocárdio após ICP, uma estratégia uniforme de descalonamento não guiado reduziu significativamente o risco de eventos clínicos até aos 12 meses, principalmente pela redução dos eventos hemorrágicos.

Comentário (R. Leão):

Atualmente, nos doentes submetidos a ICP por enfarte agudo do miocárdio, recomenda-se 12 meses de terapêutica antiagregante plaquetária dupla (TAPD) com ácido acetilsalicílico mais um antagonista do receptor plaquetário P_2Y_{12} altamente potente (por exemplo, ticagrelor ou prasugrel). No entanto, esta estratégia associa-se a aumento do risco de hemorragia. Ensaio recentes demonstraram a capacidade de dissociar o benefício isquêmico do risco de sangramento encurtando a duração da TAPD ou interrompendo o ácido acetilsalicílico após vários meses enquanto continua a inibição do P_2Y_{12} . Agora, os investigadores testaram uma abordagem alternativa – mudar de um inibidor de P_2Y_{12} mais potente para um menos potente após o risco trombótico inicial ter diminuído.

Este estudo incluiu 2697 doentes coreanos que foram submetidos a ICP com stents farmacológicos de geração atual para enfarte agudo do miocárdio (EAM) (54% EAM com elevação do segmento ST [ST-EAM] e 46% sem segmento ST elevação MI [NST-EAM]). Estes doentes foram tratados com ácido acetilsalicílico em baixa dose mais ticagrelor por 1 mês e não se verificaram eventos isquêmicos ou hemorrágicos nesse período. Nessa altura foram randomizados para receber ácido acetilsalicílico mais clopidogrel (grupo de descalonamento) ou continuar ácido acetilsalicílico mais ticagrelor (grupo controlo) por 11 meses. O desfecho primário avaliado foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hemorragia clinicamente relevante. Um ano após a ICP, o desfecho composto primário ocorreu em 8,2% no grupo controlo vs. 4,6% no grupo de descalonamento, que preenchia os critérios de não inferioridade e superioridade. O benefício foi impulsionado principalmente por uma menor taxa de hemorragia com descalonamento (3,0% vs. 5,6%), mas também houve uma tendência não significativa para redução dos eventos isquêmicos (2,1%

vs. 3,1%). Os resultados foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo o tipo de EAM.

Este estudo é um dos primeiros a demonstrar que os benefícios de reduzir a intensidade da TAPD após ICP com stents farmacológicos contemporâneos, já demonstrados em doentes com doença coronariana estável ou angina instável, também se verificam nos doentes com enfarte agudo do miocárdio. A tendência de redução do risco trombótico com descalonamento é notável porque esta população do Leste Asiático tem alta prevalência de alelos de perda de função CYP2C19 que levam à conversão prejudicada de clopidogrel em seu metabólito ativo. Assim, apesar destes resultados serem altamente promissores, seria importante replicar o estudo com doentes ocidentais para que se possa generalizar esta estratégia.

Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD Randomized Clinical Trial

Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, et al

JACC Cardiovasc Imaging 2022 15 (8): 1473-1484

Objetivos: O estudo EDIT-CMD, randomizado e controlado por placebo, avaliou o efeito do diltiazem na disfunção vasomotora coronária (DisVC), avaliada por testes de função coronária (TFC), angor, e qualidade de vida. O diltiazem é recomendado e frequentemente prescrito em doentes com angina e doença arterial coronária não obstrutiva (DACNO), com suspeita de DisVC. No entanto, faltam estudos que comprovem o seu efeito nesse grupo de doentes.

Métodos: Um total de 126 pacientes com DACNO foram incluídos e submetidos a TFC. Definiu-se DisVC como a presença de vasoespasmo (após provocação com acetilcolina intracoronária) e/ou disfunção microvascular (reserva de fluxo coronário: <2,0, índice de resistência microvascular: ≥25), que foi confirmada em 99 doentes, dos quais 85 foram randomizados para receber diltiazem oral ou placebo até 360 mg/d. Após 6 semanas, um segundo TFC foi realizado. O desfecho primário analisado foi a proporção de doentes que tiveram um tratamento bem-sucedido, definido como normalização de 1

parâmetro anormal de DisVC e nenhum parâmetro normal tornar-se anormal. Os desfechos secundários analisados foram alterações desde o início até o seguimento de 6 semanas no vasoespasm, índice de resistência microvascular, reserva de fluxo coronário, sintomas (Questionário de Angina de Seattle) ou qualidade de vida (Questionário de Pesquisa e Desenvolvimento 36).

Resultados: No total, 73 doentes (38 sob diltiazem vs 35 sob placebo) foram submetidos aos segundos TFC. A melhoria dos TFC não diferiu entre os grupos (diltiazem vs placebo: 21% vs 29%; $p = 0,46$). No entanto, mais doentes em tratamento com diltiazem progrediram de espasmo epicárdico para espasmo microvascular ou sem espasmo (47% vs 6%; $p = 0,006$). Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo sob diltiazem e o grupo sob placebo na disfunção microvascular, Questionário de Angina de Seattle ou Questionário de Pesquisa e Desenvolvimento 36.

Conclusões: Este primeiro estudo randomizado e controlado por placebo nos doentes com DACNO mostrou que 6 semanas de terapêutica com diltiazem, quando comparadas com placebo, não melhoraram substancialmente a DisVC, sintomas ou qualidade de vida, mas reduziu a prevalência de espasmo epicárdico.

Comentário (R. Leão):

Neste estudo, dos 99 doentes com disfunção confirmada no teste de função coronária (TFC), 85 foram randomizados para receber diltiazem oral (até 360 mg/dia) ou placebo por 6 semanas. No seguimento de 6 semanas verificou-se que a incidência do desfecho primário — normalização de pelo menos um parâmetro de disfunção vasomotora coronária, sem alteração de nenhum parâmetro — foi estatisticamente semelhante nos grupos sob diltiazem e sob placebo (21% e 29%, respectivamente). No entanto, o diltiazem reduziu o espasmo epicárdico para microvascular ou nenhum espasmo. Os dois grupos não diferiram significativamente na disfunção microvascular, sintomas de angina ou qualidade de vida nas 6 semanas.

Embora este estudo tenha mostrado redução na prevalência de espasmo epicárdico com 6 semanas de diltiazem, não demonstrou melhoria da

disfunção coronária geral, sintomas ou qualidade de vida. Os dados sugerem que o diltiazem é uma terapêutica razoável para angina vasoespástica, mas não para doentes com doença arterial coronária não obstrutiva. Nestes doentes a terapêutica ideal permanece indefinida.

Coronary risk estimation based on clinical data in electronic health records

Petrazzini BO, et al.

***J Am Coll Cardiol* 79.12 (2022): 1155-1166.**

Introdução: Os recursos clínicos dos registos eletrónicos de saúde (RESs) podem ser usados para construir uma ferramenta complementar para prever a susceptibilidade à doença arterial coronária (DAC).

Objetivos: O objetivo deste estudo foi determinar se uma pontuação baseada nos RESs pode melhorar a previsão e reclassificação de DAC um ano antes do diagnóstico, além das recomendações clínicas convencionais, conforme determinado pela equações de coorte agrupadas (ECA) e uma pontuação de risco poligénico para DAC.

Métodos: Aplicámos um algoritmo de machine learning usando recursos clínicos dos RESs numa coorte multiétnica de atendimento clínico (BioMe) que compreendia 555 casos de DAC e 6349 indivíduos de controlo numa coorte de base populacional (UK Biobank) compreendendo 3130 casos de DAC e 378344 indivíduos de controlo para validação externa.

Resultados: Em comparação com a pontuação ECA, a pontuação RES melhorou a previsão de DAC em 12% no BioMe Biobank e em 9% no UK Biobank. A pontuação RES reclassificou 25,8% e 15,2% dos indivíduos de cada coorte, respectivamente, em comparação com a pontuação obtida com ECA. Observamos maiores melhorias no score RSE sobre as ECA num subgrupo de indivíduos com baixo risco de DAC, com aumento de 20% na discriminação e 34,4% na reclassificação. Em todos os modelos, a pontuação de risco

poligénico para DAC não melhorou a previsão de CAD, em comparação com a pontuação equações de coorte agrupadas ou RES.

Conclusões: O score RSE resultou em maior predição e reclassificação para DAC, demonstrando seu uso potencial para monitorização da saúde da população de risco de DAC em curto prazo em grandes sistemas de saúde.

Comentário (R. Leão):

Neste estudo os investigadores pretendiam averiguar se a enorme quantidade de dados disponíveis em registos eletrónicos de saúde (RESs) poderia ser usada para construir uma ferramenta para prever a presença de doença arterial coronária (DAC) um ano antes de esta se manifestar clinicamente e, para além disso, perceber se este score poderá ser melhor que as ferramentas atualmente recomendadas.

Utilizando um algoritmo de machine learning desenvolveram um score (RSE score) que melhorou a previsão de DAC em 12% e reclassificou 26% dos indivíduos na coorte clínica; melhorou a previsão de DAC em 9% e reclassificou 15% dos indivíduos na coorte do UK Biobank. Para indivíduos com baixo risco basal, melhorias ainda maiores foram alcançadas com o score RES (20% de discriminação aumentada e 34% de reclassificação). A pontuação de risco poligénico para DAC não melhorou a previsão de DAC, em comparação com a pontuação RES.

Estes dados sugerem que o score RES pode ser usado para prever a presença de DAC. Devemos ter em atenção que esta abordagem depende da qualidade dos dados dos registos eletrónicos e as previsões podem ser enviesadas. Portanto, embora essas descobertas sejam encorajadoras, é necessário validar esta ferramenta em vários cenários para garantir que a previsão de risco seja baseada em fatores relacionados com o doente, em vez de padrões de atendimento ou outras características relacionadas com as práticas clínicas e com registos enviesados.

2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Writing Committee Members, et al.

***J Am Coll Cardiol*79.2 (2022): e21-e129.**

Objetivo: As recomendações para revascularização arterial coronária substituem as de 2011 para cirurgia de revascularização do miocárdio e para intervenção coronária percutânea de 2011 e 2015, fornecendo uma abordagem centrada no doente para orientar os médicos no tratamento de doença arterial coronária significativa submetidos a revascularização, bem como fornece a documentação de apoio para sustentar a sua utilização.

Métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica alargada de maio de 2019 a setembro de 2019, abrangendo estudos, revisões e outras evidências realizadas em seres humanos que foram publicados em inglês na PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, CINHL Complete e outros bancos de dados relevantes. Outros estudos relevantes, publicados até maio de 2021, também foram considerados.

Estrutura: A doença arterial coronária continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A revascularização coronária é uma importante opção terapêutica na sua abordagem. A diretriz de revascularização arterial coronária de 2021 fornece recomendações baseadas em evidências contemporâneas para o tratamento destes doentes. As recomendações apresentam uma abordagem baseada na evidência a doentes com doença arterial coronária que podem ser considerados para revascularização, *com a intenção de melhorar a qualidade dos cuidados prestados de acordo com o melhor interesse dos doentes.*

Comentário (R. Leão):

Neste documento, as principais recomendações são:

- *As indicações clínicas para revascularização devem ser usadas — independentemente do sexo, raça ou etnia — para orientar as decisões de tratamento na DAC e reduzir as disparidades no tratamento.*
- *Uma abordagem multidisciplinar pela “Heart Team” deve ser utilizada nos doentes com DAC que podem beneficiar da CRM ou quando a estratégia ideal não é clara. Isso inclui a maioria dos doentes com DAC multiarterial, doença do tronco esquerdo e diabetes, entre outros.*
- *Doentes diabéticos com DAC multiarterial envolvendo a artéria descendente anterior esquerda devem ser submetidos a revascularização do miocárdio em vez de ICP.*
- *Em doentes selecionados com DAC estável, o ácido acetilsalicílico pode ser interrompido com segurança em favor da monoterapia com P₂Y₁₂ após 1 a 3 meses.*
- *O acesso à artéria radial é recomendado para doentes submetidos a ICP.*
- *Em doentes com enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, o tratamento de lesões graves não culpadas é recomendado.*

Estas novas recomendações incorporam a mais recente evidência e mostram um maior reconhecimento das limitações da revascularização coronária. Devido à complexa tomada de decisão envolvida, as recomendações enfatizam adequadamente uma abordagem multidisciplinar de “Heart Team” para selecionar estratégias ideais e de forma individualizada, ao mesmo tempo em que não enfatiza o papel da revascularização na doença cardíaca isquêmica estável.

Apesar de tudo isto, a American Association for Thoracic Surgery e a Society of Thoracic Surgeons, optaram por não endossar estas novas recomendações alegando que não refletem a sua interpretação do melhor tratamento para doentes com cardiopatia isquêmica. Segundo estas sociedades é preocupante a desvalorização da CRM no tratamento da DAC de três vasos, a falta de reconhecimento dos benefícios a longo prazo da CRM versus ICP na redução de reintervenções repetidas e enfarte agudo do miocárdio pós-procedimento, e a concessão de uma classe de recomendação I para a artéria radial como conduto de revascularização do miocárdio.

CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain

Maurovich-Horvat P, Brosserdt M, Kofoed KF for the Discharge Trial Group

***N Engl J Med* 2022; 386 (17):1591-1602**

Introdução: no diagnóstico de Doença Arterial Coronária (DAC) obstrutiva, a tomografia computadorizada (TC) é um método alternativo à intervenção coronária percutânea (ICP), não invasivo e sensível. Contudo, a vantagem da TC face à coronariografia na abordagem da DAC para reduzir a frequência de eventos cardiovasculares major é incerta.

Métodos: estudo randomizado pragmático, com comparação da TC com a ICP como técnica diagnóstica inicial para guiar o tratamento em doentes com angina estável com probabilidade pré-teste intermédia de DAC obstrutiva referenciados de 26 centros europeus. O outcome primário foi a ocorrência de eventos cardiovasculares major (morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal) durante 3,5 anos. Os outcomes secundários foram as complicações dos procedimentos e a ocorrência de angina de peito.

Resultados: dos 3561 doentes (56,2% mulheres), 3523 (98,9%) apresentaram follow-up completo. Ocorreram eventos cardiovasculares major em 38 dos 1808 doentes (2,1%) dos doentes do grupo da TC e em 52 dos 1753 doentes (3,0%) dos doentes no grupo da ICP (hazard ratio 0,70; intervalo de confiança (95%) 0,46 a 1,07, $p=0,10$). Ocorreram complicações major relacionadas com o procedimento em 9 doentes (0,5%) no grupo da TC e 33 (1,9%) doentes do grupo da ICP (hazard ratio, 0.26; 95% CI, 0.13 a 0.55). Nas últimas 4 semanas de follow-up foram reportados episódios de angina de peito em 8,8% dos doentes do grupo da CT e 7,5% do grupo da ICP (odds ratio, 1.17; 95% CI, 0.92 a 1.48).

Conclusões: dos doentes referenciados para ICP por doença coronária estável com probabilidade de DAC pré-teste intermédia, o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares major foi semelhante nos dois grupos. A frequência de complicações relacionadas com o procedimento foi menor no grupo da TC.

Comentário (R. Valente):

De um ponto de vista preventivo, a estratificação do risco de eventos cardiovasculares major em doentes de risco intermédio é essencial. O avanço da TC coronária neste contexto vem dar-nos uma ferramenta não invasiva para a avaliação destes doentes. Este estudo vem confirmar os achados de estudos como o PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) e o SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart), abrindo espaço para a utilização da TC coronária como primeiro teste na identificação de lesões com necessidade de tratamento.

Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial

Bon-Kwon K, et al.

***The Lancet* 397.10293 (2021): 2487-2496.**

Introdução: a antiagregação plaquetária ideal durante a fase de manutenção em doentes que colocaram stents coronários mantém-se desconhecida. O objectivo deste estudo foi comparar a eficácia da aspirina e do clopidogrel nesta população.

Métodos: estudo de iniciativa do investigador, prospetivo, randomizado, open-label, multicêntrico, realizado em 37 centros na Coreia do Sul. Foram incluídos doentes com pelo menos 20 anos de idade que mantiveram terapêutica antiagregante dupla 6-18 meses após intervenção coronária percutânea com stent revestido (DES). Foram excluídos doentes com complicações isquémicas ou hemorrágicas. Os doentes foram atribuídos aos grupos da aspirina 100 mg ou clopidogrel 75 mg (1:1) uma vez por dia durante 24 meses. O endpoint primário foi um composto da mortalidade por todas as causas, enfarte agudo do miocárdio não fatal, AVC, readmissão por síndrome coronária aguda e hemorragia de tipo 3 de acordo com o *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)*.

Resultados: entre 26 de Março de 2014 e 29 de Maio de 2018, foram incluídos 5530 doentes; 5438 doentes foram incluídos nos grupos de estudo, 2710 (49,8%) no grupo do clopidogrel e 2728 (50,2%) no grupo da aspirina. Durante o período de 24 meses de follow-up, o outcome primário ocorreu em 152 (5,7%) dos doentes do grupo do clopidogrel e 207 (7,7%) dos doentes no grupo da aspirina (hazard ratio 0.73 [95% CI 0.59–0.90]; p=0.0035).

Conclusões: a monoterapia com clopidogrel, comparada com a monoterapia com aspirina como terapêutica crónica após intervenção coronária percutânea com stent revestido reduziu de forma significativa o risco do compormento de mortalidade por todas as causas, enfarte agudo do miocárdio não fatal, AVC, readmissão por síndrome coronária aguda e hemorragia de tipo 3 de acordo com o *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)*. Em doentes que requerem antiagregação por tempo indefinido após ICP a terapêutica com clopidogrel foi superior na prevenção de eventos adversos futuros.

Comentário (R. Valente):

a decisão de qual o antiagregante mais eficaz e seguro na fase de manutenção nos doentes após intervenção coronária com colocação de stent revestido continua acesa. Este estudo vem trazer a discussão para um ponto que parecia indiscutível na escolha entre estes dois agentes. Apesar disso, os estudos mais

recentes têm-se centrado mais no papel do Ticagrelor como o antiagregante de eleição na monoterapia.

Impact of SARS-CoV-2 pandemic on ST-elevation myocardial infarction admissions and outcomes in a Portuguese primary percutaneous coronary intervention center: Preliminary Data.

Azul Freitas A, Baptista R, Gonçalves V, et al.

Rev Port Cardiol. 2021 Jul;40(7):465-471.

Introdução: A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) originou alterações significativas nos sistemas de saúde e a sua influência no tratamento da patologia cardiovascular, como no caso do enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (EAMcSST), é desconhecida em países onde não ocorreu saturação da capacidade dos sistemas de saúde, como é o caso de Portugal. Assim, o nosso objetivo foi determinar o efeito nas admissões por EAMcSST e no seu prognóstico intra-hospitalar na região Centro de Portugal.

Métodos: Realizou-se um estudo unicêntrico, observacional e retrospectivo, incluindo todos os doentes admitidos no nosso hospital por EAMcSST entre a data do primeiro caso de SARS-CoV-2 em Portugal e o término do estado de emergência (março e abril de 2020). Foram avaliadas as características e os resultados dos doentes e foi realizada uma comparação com o período homólogo de 2019.

Resultados: Foram incluídos 104 doentes com EAMcSST, 55 em 2019 e 49 em 2020 (-11%). Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente à idade (62 ± 12 versus 65 ± 14 anos, $p=0,308$), género (84,8% mulheres versus 77,6% homens, $p=0,295$) ou comorbilidades. No grupo de doentes de 2020 verificou-se uma diminuição significativa na proporção de doentes transportados para o hospital pela viatura médica do Instituto Nacional de Emergência Médica (38,2% versus 20,4%, $p=0,038$), um aumento no atraso do sistema de saúde (49 [30-110,25] versus 140 [90-180] minutos,

p=0,019), uma maior classe Killip-Kimball, com uma redução de doentes em classe I (74,5% versus 51%) e um aumento na classe III (1,8% versus 8,2%) e IV (5,5% versus 18,4%) (p=0,038), uma maior incidência de suporte vasoativo (3,7% versus 26,5%, p=0,001), de ventilação mecânica invasiva (3,6% versus 14,3%, p=0,056) e um aumento da proporção de doentes com disfunção ventricular esquerda grave na alta hospitalar (3,6% versus 16,3%, p=0,03). A mortalidade intra-hospitalar foi de 14,3% no grupo de 2020 e de 7,3% no grupo de 2019 (p=0,200).

Conclusão: Apesar de não se ter verificado uma variação significativa no número de admissões por EAMcSST, existiu um aumento da gravidade, com um prognóstico intra-hospitalar significativamente mais adverso durante a pandemia por SARS-CoV-2. Um aumento no atraso do sistema de saúde, um compromisso nos serviços pré-hospitalares e o receio por parte dos doentes de contraírem uma eventual infeção hospitalar podem justificar parcialmente estes resultados e devem ser planeadas ações para diminuir o seu efeito em novos surtos pandémicos.

Comentário (R.Valente):

o impacto da pandemia de COVID-19 continuou a ser um tema incontornável durante o ano de 2021 e este artigo vem mostrar os resultados preliminares do impacto a nível da doença coronária em Portugal. Como esperado o tratamento foi menos eficiente e os doentes apresentaram-se com doença em fases mais avançadas. O reflexo da pandemia vai, provavelmente, continuar a ser visível no controlo menos eficaz dos factores de risco vascular com a ocorrência inevitável de eventos cardiovasculares major.

Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fiolet ATL, et al.

Eur H Journal 42.28 (2021): 2765-2775.

Objectivos: estudos randomizados recentes demonstraram o benefício da colchicina adicionada ao tratamento previsto nas guidelines em doentes com enfarte agudo do miocárdio recente ou doença coronária crónica. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para analisar os efeitos da colchicina no eventos cardiovasculares major (MACE).

Métodos e resultados: foi efectuada uma revisão da literatura para seleccionar ensaios clínicos a longo prazo em doentes com doença aterosclerótica publicados até 1 de Setembro de 2020. O endpoint primário de eficácia foi a ocorrência de MACE, o composto de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular. Foram combinados os resultados de cinco estudos que incluíram 11 816 doentes. O endpoint primário ocorreu em 578 doentes. A colchicina reduziu o risco do endpoint primário em 25% (risco relativo 0,75, com intervalo de confiança 95% de 0,61-0,92; $p=0,005$); o enfarte agudo do miocárdio em 22% (risco relativo 0,78, intervalo de confiança (95%) 0,64-0,94, $p=0,01$); AVC em 46% (risco relativo 0,78, intervalo de confiança (95%) 0,34-0,86, $p=0,009$) e a revascularização coronária em 23% (risco relativo 0,77, intervalo de confiança (95%) 0,66-0,90, $p<0,001$). Não se observou diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,08, IC 95% 0,71-1,62, $p=0,73$), com uma incidência mais baixa de mortalidade cardiovascular (RR 0,82, IC 95% 0,55-1,23, $p=0,34$), contra-balançada pela maior incidência de morte de causa não cardiovascular (RR 1,38, IC95% 0,99-1,92, $p=0,06$).

Conclusão: esta meta-análise demonstra que a colchicina em dose baixa reduziu o risco de MACE bem como o de EAM, AVC e a necessidade de revascularização coronária. Não se verificou diferença na mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular mais baixa foi contrabalançada por mais mortes de causa não cardiovascular.

Comentário (R. Valente):

o papel estabelecido da inflamação no desenvolvimento de aterosclerose tem levado ao estudo do papel de agentes que interfiram neste processo. A colchicina, pelo seu papel anti-inflamatório tem sido alvo de vários estudos na fase aguda dos eventos coronários agudos. Esta meta-análise vem sedimentar o papel da colchicina como adjuvante no tratamento do enfarte agudo do miocárdio na redução de eventos cardiovasculares major não fatais.

Consensus document on chronic coronary syndrome assessment and risk stratification in Portugal: A position paper statement from the Portuguese Society of Cardiology's Working Groups on Nuclear Cardiology, Magnetic Resonance and Cardiac Computed Tomography, Echocardiography, and Exercise Physiology and Cardiac Rehabilitation.

Bettencourt N, Mendes L, Fontes JP et al.

Rev Port Cardiol 2022; 41 (3): 241-251

Resumo: Apesar dos avanços da medicina, há já várias décadas que os exames participados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) para o estudo e estratificação de risco da doença coronária se mantêm inalterados em cuidados de saúde primários. Apesar do desajuste à prática clínica contemporânea ser há muito evidente, a recente publicação das Recomendações Europeias para o diagnóstico e tratamento da síndrome coronária crónica veio realçar ainda mais este desfasamento e evidenciar a necessidade imperiosa de mudança na forma como são estudados estes pacientes em Portugal. No seguimento desta publicação, o Grupo de Estudo de Cardiologia Nuclear, Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computorizada (TC) Cardíaca o Grupo de Estudo de Ecocardiografia e o Grupo de Estudos de Patofisiologia do Esforço Reabilitação Cardíaca da Sociedade

Portuguesa de Cardiologia iniciaram um processo de reflexão conjunta sobre as limitações atuais e a forma como poderiam ser aplicadas as recomendações internacionais no nosso país.

Para tal, os autores sugerem que os novos métodos de imagem (ecocardiograma de esforço ou de sobrecarga, TC e RM cardíaca) se associem à prova de esforço e cintigrafia de perfusão do miocárdio no portfólio de exames oferecidos pelo SNS. Esta alteração permitiria uma plena adoção das recomendações europeias e uma melhor utilização dos meios, de acordo com o contexto clínico, a disponibilidade e as particularidades locais. A adoção de “normas de orientação clínica” baseadas nestes pressupostos traduzir-se-ia numa melhoria qualitativa na abordagem e otimização terapêutica destes pacientes, ao mesmo tempo em que potenciaria uma gestão eficaz dos recursos disponíveis, com potenciais ganhos de saúde e financeiros.

Comentário (R. Valente):

a apresentação da doença cardiovascular é, em 50% dos casos, a síndrome coronária aguda ou a morte súbita. Neste contexto, a estratificação de risco com vista a identificar os doentes com maior risco de desenvolver eventos agudos é essencial. As normas actuais para o estudo de doentes de alto risco encontram-se desactualizadas e não têm em consideração estratégias mais custo/eficazes como a utilização da TC cardíaca e do score de cálcio. Os autores propõem uma nova abordagem aos doentes sintomáticos e assintomáticos e a estratificação do risco com base na probabilidade clínica de eventos cardiovasculares e a utilização do score de cálcio como ferramentas para a orientação correta nestes doentes. É essencial actualizar as orientações clínicas nacionais para que, a nível dos cuidados de saúde primários, possam ser utilizadas as ferramentas mais eficazes (como o score de cálcio e a RM cardíaca de stress) reduzindo a necessidade de referência aos hospitais, com consequente sobrelotação dos mesmos.

Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population

Bergström G, Persson M, Adiels M, et al.

Circulation 144.12 (2021): 916-929.

Introdução: a detecção precoce de aterosclerose coronária por angioTC e pelo score de calcificação arterial coronária (CAC) podem ajudar nas estratégias de prevenção. Utilizou-se a angioTC coronária para determinar a prevalência, gravidade e características de aterosclerose coronária e a sua associação com o CAC score na população geral.

Métodos: foram recrutados 30154 indivíduos com idades entre os 50 e 64 anos para o estudo sueco de bioimagem cardiopulmonar (SCAPIS). O estudo incluiu indivíduos sem doença coronária conhecida (sem enfarte agudo do miocárdico ou procedimentos cardíacos) e com resultados de qualidade de angioTC coronária e CAC. As imagens sem contraste foram utilizadas para cálculo do CAC. As imagens de angioTC coronária foram avaliadas para identificar a aterosclerose coronária por segmento (definido como sem aterosclerose, estenose 1-49% e >50% estenose).

Resultados: foram incluídos 25 182 indivíduos sem doença coronária conhecida (50,6% mulheres). Foi detectada aterosclerose em 42,1% dos casos com estenose significativa (> 50%) em 5,2%; foi detectada doença de tronco comum, descendente anterior proximal ou doença de 3 vasos em 1,9% dos casos, e placas não calcificadas em 8,3%. A ocorrência de aterosclerose acontecia, em média, 10 anos mais tarde nas mulheres. A aterosclerose era mais prevalente nos doentes mais velhos e predominantemente na descendente anterior proximal. A prevalência de aterosclerose detectada por angioTC aumentava com o aumento do CAC score. Dos indivíduos com CAC score > 400 todos tinham aterosclerose e 45,7% apresentava estenose significativa. Nos doentes com CAC score de 0 e risco a 10 anos intermédio, 9,2% apresentavam aterosclerose por angioTC. As estimativas de prevalência apresentaram excelente validação externa e a alteração foi marginal quando ajustada à idade com base na população geral sueca.

Conclusão: o uso de angioTC coronária numa amostra aleatória da população geral sem doença coronária conhecida mostrou que a doença aterosclerótica coronária silenciosa é frequente. Valores elevados de score de cálcio apresentam uma probabilidade significativa de estenose substancial e o score de 0 não exclui aterosclerose, particularmente em doentes de maior risco.

Comentário (R. Valente):

este estudo vem mostrar a importância da prevenção na doença cardiovascular e o peso da doença aterosclerótica silenciosa em doentes saudáveis. É demonstrado ainda o papel do score de cálcio como ferramenta na estratificação de doentes em risco de evento cardiovascular major e a associação de scores elevados com doença coronária significativa. Por outro lado, o estudo também evidencia que um score de cálcio de 0 não equivale à ausência completa de aterosclerose coronária. O estudo vem ainda confirmar a diferença de 10 anos entre homens e mulheres no desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária.

Insuficiência Cardíaca 2021-2022

Joana Pimenta

**Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Gaia/Espinho /
Coordenadora do NEIC da SPMI**

Introdução:

O ano de 2021 e o primeiro semestre de 2022 foram pródigos em documentos que informam a prática clínica diária de quem trata doentes com Insuficiência Cardíaca (IC). Exemplo paradigmático são as ansiadas novas versões das Guidelines de abordagem da IC da Sociedade Europeia de Cardiologia (2021) e do American College of Cardiology/American Heart Association (2022), mas também o documento de definição universal da IC e as posições de peritos em relação à amiloidose cardíaca, à insuficiência mitral secundária e à reabilitação cardíaca. Também o Núcleo de Estudos de Insuficiência Cardíaca publicou em 2021 uma Checklist pré-alta de hospitalização por IC aguda, que gostaríamos que fosse um instrumento prático e útil para quem assegura cuidados a estes doentes.

Neste período foram também comunicados vários ensaios clínicos randomizados com grande importância. Seleccionámos alguns, pelo seu resultado positivo, que discutimos abaixo (EMPEROR-preserved, EMPULSE, DIAMOND, REHAB-HF), cientes que muitos outros, positivos ou não, ficaram por mencionar nesta escolha, criteriosa, mas difícil e limitada.

Elaborámos esta selecção de trabalhos na expectativa que seja uma compilação útil, nesta altura em que o ritmo a que a ciência e a evidência são produzidas e comunicadas torna muito exigente e complexo o esforço de actualização. Esperamos que seja um contributo válido nesse sentido.

Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association.

Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al.

Eur J Heart Fail 2021;23:352–380.

In this document, we propose a universal definition of heart failure (HF) as a clinical syndrome with symptoms and/or signs caused by a structural and/or functional cardiac abnormality and corroborated by elevated natriuretic peptide levels and/or objective evidence of pulmonary or systemic congestion.

We also propose revised stages of HF as: At risk for HF (Stage A), Pre-HF (Stage B), Symptomatic HF (Stage C) and Advanced HF (Stage D). Finally, we propose a new and revised classification of HF according to left ventricular ejection fraction (LVEF). This includes HF with reduced ejection fraction (HFrEF): symptomatic HF with LVEF $\leq 40\%$; HF with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF): symptomatic HF with LVEF 41-49%; HF with preserved ejection fraction (HFpEF): symptomatic HF with LVEF $\geq 50\%$; and HF with improved ejection fraction (HFimpEF): symptomatic HF with a baseline LVEF $\leq 40\%$, a ≥ 10 point increase from baseline LVEF, and a second measurement of LVEF $> 40\%$.

Comentário:

Este documento é um reflexo da necessidade de uma definição abrangente e uniformizada da IC, um desiderato perseguido desde há séculos por cientistas e clínicos e com as suas bases modernas assentes nos critérios de Framingham e, mais tarde, nos das guidelines europeias e americanas.

A caracterização de IC proposta resultou do esforço de colaboração das associações de IC europeia, americana e japonesa e foi endossada pelas congéneres canadiana, australiana, indiana e chinesa, tornando-se um documento uniformizador da definição, estádios, classes e terminologia da IC de cariz verdadeiramente internacional, ainda que a sua universalidade possa ter sido contestada por alguns, por não incluir outras entidades relevantes no campo da IC.

A definição de IC proposta tem 3 componentes. Um primeiro de definição da síndrome, dos sinais e sintomas causados por anomalias cardíacas estruturais e/ou funcionais e corroborados pela elevação dos peptídeos natriuréticos (conferindo a estes marcadores uma relevância acrescida) e/ou sinais de congestão sistémica ou pulmonar. O segundo, de descrição dos quatro estádios da evolução, anteriormente já propostos pelas guidelines americanas mas com nova terminologia: do estádio “em risco” de IC e de “pré-IC”, ainda sem a doença instalada mas assumindo o risco acrescido de a desenvolver, que é importante mitigar, aos estádios de doença clinicamente declarada, de “IC”, e “IC avançada”. O terceiro componente reporta à classificação comumente aceite da categorização de acordo com os valores da fracção de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (IC com FE reduzida, com FE ligeiramente reduzida e com FE preservada).

O documento também aborda as trajectórias do doente com IC e a definição de IC com recuperação de FE, num esforço válido de standardização de nomenclatura e classificação.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al..

Eur Heart J 2021;42:3599–3726.

Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al

Eur J Heart Fail 2021;23:872–881.

Comentário:

A tão ansiada actualização das guidelines de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia foi publicada em agosto de 2021, trazendo uma nova visão da abordagem da IC.

A grande novidade foi a proposta de um novo algoritmo de tratamento da IC com FE reduzida, fruto dos múltiplos ensaios clínicos positivos nos anos precedentes. Estas linhas de orientação promovem um algoritmo de tratamento simplificado, em que os agora quatro pilares de tratamento farmacológico - IECA/ARA/ARNI, bloqueadores beta, antagonistas dos receptores dos mineralocorticóides e inibidores do SGLT2- deverão ser iniciados o mais precoce e rapidamente possível em todos os doentes que os tolerem. Esta mudança drástica de um plano de tratamento sequencial, hierarquizado e mais lento promovido pelas guidelines anteriores, para um mais transversal e simplificado assumido nas actuais, pretende promover a disponibilização rápida e o mais completa possível das quatro classes farmacológicas que demonstraram o maior impacto no prognóstico dos doentes com IC com FE reduzida. Neste sentido, poderia ter sido atribuído uma

papel mais preponderante ao sacubitril/valsartan, que manteve a sua indicação como substituto do IECA em doentes que sintomáticos (I), embora seja reconhecida a sua potencial utilização em doentes naive de IECAS (IIb). Esta recomendação contrasta com as guidelines canadianas de 2021 e americanas de 2022 (vide infra).

A implementação rápida da terapêutica modificadora de prognóstico na IC com FE reduzida deverá ser efectuada de acordo com o perfil clínico dos doentes, de forma a maximizar a sua eficácia e segurança. Esta personalização da terapêutica da IC com FE reduzida, adaptada às características individuais e conjunturais do doente, foi estruturada num documento da associação de IC da sociedade europeia de cardiologia, que fornece pistas importantes e práticas para otimizar a terapêutica nestes doentes.

Ainda relativamente à terapêutica da IC com FE reduzida, foram actualizadas as indicações para outras terapêuticas, incluindo o vericiguat, após o ensaio VICTORIA e os cardiodesfibrilhadores, considerando o estudo DANISH nos doentes com miocardiopatia não-isquémica.

No que respeita ao diagnóstico, as guidelines europeias de IC de 2021 incorporaram a classificação de acordo com a FE proposta no documento de definição universal abordado acima, alterando a nomenclatura da IC com FE 41-49% para IC com FE ligeiramente reduzida. Foram incluídas nestas guidelines recomendações relativamente à terapêutica farmacológica destes doentes, essencialmente semelhante aos fármacos de primeira linha na IC com FE reduzida, ainda que com um grau de recomendação mais fraco (IIb), atendendo à ausência de ensaios clínicos especificamente dedicados a estes doentes.

A classificação da IC aguda sofreu também modificações, sendo dado menos ênfase aos perfis hemodinâmicos e mais às apresentações clínicas. Foram ainda actualizadas a abordagem proposta às co-morbilidades, à luz dos estudos saídos, entretanto, e às miocardiopatias.

De realçar ainda a publicação, inédita neste documento, de indicadores de qualidade da abordagem dos doentes com IC, num esforço de promoção da

sua disseminação e avaliação, identificando as boas práticas e possibilitando a correção de eventuais défices no acompanhamento desta entidade.

Management of Heart Failure

Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022

***J Am Coll Cardiol.* 2022 May, 79 (17) e263–e421.**

AIM The “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure” replaces the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” and the “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure.” The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

METHODS A comprehensive literature search was conducted from May 2020 to December 2020, encompassing studies, reviews, and other evidence conducted on human subjects that were published in English from MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other relevant databases. Additional relevant clinical trials and research studies, published through September 2021, were also considered. This guideline was harmonized with other American Heart Association/American College of Cardiology guidelines published through December 2021.

STRUCTURE Heart failure remains a leading cause of morbidity and mortality globally. The 2022 heart failure guideline provides recommendations based on contemporary evidence for the treatment of these patients. The recommendations present an evidence-based approach to managing patients with heart failure, with the intent to improve quality of care and align with patients’ interests. Many recommendations from the earlier heart failure

guidelines have been updated with new evidence, and new recommendations have been created when supported by published data. Value statements are provided for certain treatments with high-quality published economic analyses.

Comentário:

As guidelines americanas de IC (American College of Cardiology/American Heart association) foram publicadas em maio de 2022. Tendo sido posteriores às europeias, incorporaram evidência relevante não disponível aquando da elaboração destas.

A grande distinção entre as duas publicações reside na recomendação da terapêutica com inibidores do SGLT-2 em doentes com IC com FE ligeiramente reduzida (IIa) e com FE preservada (IIa), atendendo aos importantes resultados do estudo EMPEROR-preserved, com a empagliflozina em doentes com IC com FE $\geq 45\%$, conhecidos em agosto de 2021 (vide infra). Para além disso, é dada uma recomendação clara para início preferencial de ARNI nos doentes com IC com FE reduzida em doentes com classes NYHA II-III, sendo os IECAs reservados para os doentes em que o uso de ARNI não seja exequível.

No restante, as guidelines europeias e americanas são globalmente concordantes, nomeadamente no que respeita à recomendação da utilização das quatro classes terapêuticas na IC com FE reduzida de forma rápida e não-hierárquica, classificação e nomenclatura da IC e dos seus estádios e trajetórias, à abordagem de co-morbilidades e miocardiopatias e importância da avaliação de indicadores de performance.

Checklist para A Pré-Alta de Internamento por Insuficiência Cardíaca.

Bettencourt P, Pimenta J, Araújo I, et al

RPMI [Internet]. 20 de Setembro de 2021 28(1):76-81.

Abstract: A insuficiência cardíaca (IC) é um problema grave de saúde pública em Portugal, estando associada a elevada morbilidade e mortalidade. A gestão clínica do doente com IC é complexa, sendo necessário melhorar a consciencialização para a doença e a articulação entre os cuidados de saúde. Os doentes com IC são frequentemente hospitalizados devido a episódios agudos da doença. Estes internamentos são uma oportunidade para a otimização da abordagem da IC. De acordo com as recomendações internacionais, devem ser utilizadas checklists na gestão dos doentes com IC em contexto hospitalar, para melhorar a gestão clínica do doente e diminuir o impacto clínico e financeiro desta síndrome. Neste position statement o Núcleo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (NEIC) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) propõe uma checklist para a pré-alta hospitalar para melhorar a abordagem do doente internado por IC em Portugal. A checklist proposta teve em conta as recomendações internacionais para a abordagem da IC, adaptando-as à realidade da prática clínica, epidemiologia e demografia de Portugal.

Comentário:

O importante impacto no prognóstico da terapêutica otimizada da insuficiência cardíaca é reconhecido por sociedades científicas e pelos clínicos. No entanto, tem sido demonstrada múltiplas vezes, em contextos variados, a dificuldade da sua implementação na prática clínica, privando os doentes do acesso a terapêuticas e abordagens que lhes minorariam as repercussões da doença no dia-a-dia. Por outro lado, o internamento por IC aguda é uma oportunidade excelente para proceder a essa otimização terapêutica, reunindo condições privilegiadas por parte da equipa de profissionais de saúde e do doente e/ou cuidador para uma maior e melhor atenção à abordagem do indivíduo e da doença. Nesta ocasião é também fundamental preparar transição de cuidados para o ambulatório, garantindo uma articulação eficaz e atempada entre as estruturas.

Os serviços de Medicina Interna em Portugal asseguram uma grande proporção dos cuidados aos doentes internados por IC aguda, devendo os

internistas estar particularmente atentos e preparados para garantir a excelência desses cuidados.

Considerando estas premissas, o Núcleo de Estudos de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna elaborou uma checklist para a pré-alta do internamento por IC aguda, facilmente acessível e de rápida utilização pelos colegas que tratam estes doentes. Esta checklist aborda aspectos fundamentais dos cuidados ao doente com IC, que incluem o garante de um diagnóstico completo da IC e dos factores precipitantes da descompensação, a avaliação dos critérios de estabilidade clínica, a optimização da terapêutica farmacológica e não-farmacológica da IC e das comorbilidades, a educação do doente/cuidador e articulação de cuidados, com programação de reavaliação precoce.

Esperamos que este documento seja amplamente difundido e utilizado, permitindo melhorar os cuidados que prestamos aos nossos doentes, e em última análise, garantir um impacto positivo na sua vida.

Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction.

Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al.

N Engl J Med 2021;385:1451–1461.

Background: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of hospitalization for heart failure in patients with heart failure and a reduced ejection fraction, but their effects in patients with heart failure and a preserved ejection fraction are uncertain.

Methods: In this double-blind trial, we randomly assigned 5988 patients with class II-IV heart failure and an ejection fraction of more than 40% to receive empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to usual therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure.

Results: Over a median of 26.2 months, a primary outcome event occurred in 415 of 2997 patients (13.8%) in the empagliflozin group and in 511 of 2991 patients (17.1%) in the placebo group (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.69 to 0.90; $P < 0.001$). This effect was mainly related to a lower risk of hospitalization for heart failure in the empagliflozin group. The effects of empagliflozin appeared consistent in patients with or without diabetes. The total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (407 with empagliflozin and 541 with placebo; hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.61 to 0.88; $P < 0.001$). Uncomplicated genital and urinary tract infections and hypotension were reported more frequently with empagliflozin.

Conclusions: Empagliflozin reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure in patients with heart failure and a preserved ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes.

Comentário:

A IC com FE preservada é uma entidade clínica complexa e heterogênea, responsável por cerca de 50% dos casos de IC. A sua importância relativa tem vindo a aumentar, à medida que o impacto positivo no prognóstico do grande armamentário terapêutico disponível para a IC com FE reduzida se vai manifestando. Já no caso da IC com FE preservada, as respostas terapêuticas são escassas, resumindo-se, até agosto de 2021, à gestão otimizada da congestão com terapêutica diurética e das co-morbilidades.

Este panorama mudou com a publicação do ensaio EMPEROR-preserved. Este estudo avaliou a empagliflozina em comparação com placebo em 5988 doentes com IC com FE >40% em classe NYHA II-IV. Após um seguimento de pouco mais de 2 anos, o uso de empagliflozina associou-se a uma redução em 21% do evento combinado hospitalização por IC/morte cardiovascular, principalmente à custa da redução das hospitalizações. Este efeito foi independente da presença de diabetes, da função renal e da FE, embora o subgrupo com FE mais alta tivesse menos benefício (mas sem interação significativa na análise).

Este ensaio constituiu um marco na história da IC, já que foi a primeira documentação inequívoca de uma terapêutica farmacológica com benefício prognóstico significativo na IC com FE >40%. Esta evidência foi já incorporada nas guidelines americanas, publicadas em maio de 2022, que como discutido acima, recomendam os inibidores do SGLT-2 na terapêutica da IC com FE ligeiramente reduzida (IIa) e na IC com FE preservada (IIa). Aguardam-se ainda os resultados do ensaio DELIVER com a dapagliflozina nestes doentes, que a ser positivo, poderá reforçar esta indicação.

The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial

Voors, A.A., Angermann, C.E., Teerlink, J.R. *et al.*

***Nat Med* 28, 568–574 (2022).**

Abstract: The sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin reduces the risk of cardiovascular death or heart failure hospitalization in patients with chronic heart failure, but whether empagliflozin also improves clinical outcomes when initiated in patients who are hospitalized for acute heart failure is unknown. In this double-blind trial (EMPULSE; [NCT04157751](#)), 530 patients with a primary diagnosis of acute de novo or decompensated chronic heart failure regardless of left ventricular ejection fraction were randomly assigned to receive empagliflozin 10 mg once daily or placebo. Patients were randomized in-hospital when clinically stable (median time from hospital admission to randomization, 3 days) and were treated for up to 90 days. The primary outcome of the trial was clinical benefit, defined as a hierarchical composite of death from any cause, number of heart failure events and time to first heart failure event, or a 5 point or greater difference in change from baseline in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score at 90 days, as assessed using a win ratio. More patients treated with empagliflozin had clinical benefit compared with placebo (stratified win ratio, 1.36; 95% confidence interval, 1.09–1.68; $P = 0.0054$), meeting the primary endpoint. Clinical benefit was observed for both acute de novo and decompensated chronic heart failure and was observed regardless of ejection fraction or the presence or absence of diabetes. Empagliflozin was well tolerated; serious adverse events were reported in 32.3% and 43.6% of the empagliflozin- and placebo-treated patients, respectively. These findings indicate that initiation of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure is well tolerated and results in significant clinical benefit in the 90 days after starting treatment.

Comentário:

A par da IC com FE preservada, a IC aguda continua a ser uma entidade para a qual há poucas respostas terapêuticas específicas, apesar de múltiplos ensaios clínicos nesta área. Face aos resultados impressionantes dos inibidores do SGLT-2 na IC crónica, independentemente da FE, e considerando os dados do estudo SOLOIST-WHF em que foi testada a sotagliflozina em doentes diabéticos com IC aguda após estabilização, com bons resultados, aguardava-se a publicação do estudo EMPULSE com expectativa.

Neste ensaio, foi testada a empagliflozina vs placebo em 530 doentes com IC aguda e NT-proBNP elevado, independentemente da FE, de se tratar de IC de novo ou descompensada e da presença de diabetes. Os doentes foram randomizados das 24h até ao 5º dia de internamento, o mais precocemente possível após estabilização (mediana 3 dias) e podiam ser incluídos doentes com TFGe até 20 ml/min/1.73m². Aos 90 dias de follow-up, a terapêutica com empagliflozina associou-se mais frequentemente a benefício clínico (definido por um composto hierárquico de morte por qualquer causa, número de eventos de IC, tempo até primeira hospitalização por IC ou mudança de 5 ou mais pontos no questionário de Kansas City - KCCQ). Não houve diferenças nos subgrupos testados, nomeadamente FE, presença de diabetes ou IC de novo. A empagliflozina foi bem tolerada nestes doentes com IC aguda, com menos efeitos adversos graves reportados vs placebo.

Assim, o ensaio EMPULSE demonstrou que a empagliflozina iniciada precocemente num internamento por IC aguda tem benefício clínico aos 90 dias, independentemente da FE ou da presença de diabetes, apresentando um bom perfil de segurança, embora o número de doentes incluído tenha sido pequeno e o desenho do estudo possa ter excluído doentes mais graves, frágeis ou idosos.

Os inibidores do SGLT-2 parecem ser fármacos com benefício transversal em doentes com IC, independentemente da FE ou da fase da doença (crónica vs aguda).

Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial

Butler J, Anker SD, Lund LH, *et al.*

Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4362-4373.

Aims: To investigate the impact of patiromer on serum potassium level and its ability to enable specified target doses of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (RAASi) use in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF).

Methods and results: A total of 1642 patients with HFrEF and current or a history of RAASi-related hyperkalemia were screened and 1195 were enrolled in the run-in phase with patiromer and optimization of RAASi therapy ($\geq 50\%$ recommended dose of angiotensin-converting-enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker/angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, and 50 mg of mineralocorticoid receptor antagonist [MRA] spironolactone or eplerenone). Specified target doses of RAASi therapy were achieved in 878 (84.6%) patients; 439 were randomized to patiromer and 439 to placebo. All patients, physicians, and outcome assessors were blinded to treatment assignment. The primary endpoint was between-group difference in adjusted mean change in serum potassium. Five hierarchical secondary endpoints were assessed. At the end of treatment, the median (interquartile range) duration of follow-up was 27 (13, 43) weeks, the adjusted mean change in potassium was +0.03 mmol/L in the patiromer group and +0.13 mmol/L in the placebo group (difference in adjusted mean change between patiromer and placebo: -0.10 [95% confidence interval, CI -0.13, -0.07] mmol/L, $P < 0.001$). Risk of hyperkalemia > 5.5 mmol/L (hazard ratio [HR] 0.63; 95% CI 0.45, 0.87; $P = 0.006$), reduction of MRA dose (HR 0.62; 95% CI 0.45, 0.87; $P = 0.006$), and total adjusted hyperkalemia events/100 person-years (77.7 vs. 118.2; HR 0.66; 95% CI 0.53, 0.81; $P < 0.001$) were lower with patiromer. Hyperkalemia-related morbidity-adjusted events (win ratio 1.53, $P < 0.001$) and total RAASi use score (win ratio 1.25, $P = 0.048$) favored the patiromer arm. Adverse events were similar between groups.

Conclusion: Concurrent use of patiromer and high-dose MRAs reduces the risk of recurrent hyperkalemia.

Comentário:

É sabida a limitação que os níveis elevados de potássio sérico impõem à titulação da terapêutica modificadora de prognóstico na IC com FE reduzida, nomeadamente dos fármacos inibidores do eixo renina-angiotensina-alosterona (iSRAA), pelo risco de indução de arritmias e de morte. A hipercalémia é particularmente frequente nalguns doentes, nomeadamente com doença renal crónica e diabetes.

O desenvolvimento de novos fármacos captadores de potássio, com um perfil de tolerabilidade e segurança mais atractivo que o mais antigo polistereno sulfonato de sódio, veio lançar a esperança de poder utilizá-los como potenciadores da optimização dos iSRAA em doentes com hipercalémia ou em risco de a vir a ter, com um potencial impacto positivo no prognóstico daí resultante.

Nesse sentido, e após uma série de ensaios em grupos mais pequenos e com seguimento mais limitado, foi desenhado o estudo DIAMOND, que pretendia avaliar a capacidade do patirómero controlar o potássio sérico, impedir eventos de hipercalémia e melhorar os outcomes e a proporção de doentes com terapêutica modificadora de prognóstico com iSRAA em doentes com IC com FE reduzida e hipercalémia (ou antecedentes dessa alteração) induzida pelos iSRAA. Foram excluídos doentes com taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 ml/min/1.73m². Após uma fase de run-in para controlo dos níveis de potássio com patirómero e optimização da terapêutica com iSRAA, foram randomizados 878 doentes (dos 1195 incluídos inicialmente) para continuação de patirómero ou substituição por placebo.

Este estudo sofreu, durante o seu desenrolar, uma alteração do seu endpoint primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC para alteração no potássio sérico em relação ao basal, fruto de situações conjunturais (repercussões da pandemia Covid 19, alteração dos padrões de hospitalização, baixa taxa de eventos e baixa taxa de recrutamento).

Após um seguimento mediano de 27 semanas, verificou-se um menor aumento de potássio em relação ao basal no grupo do patirómero, com uma diferença modesta, mas significativa na análise estatística (diferença entre os grupos 0,10 mmol/l, $p < 0,001$), e consistente na análise de subgrupos, incluindo doentes com e sem diabetes ou doença renal crónica. Na fase de run-in, documentou-se a possibilidade de optimização da terapêutica com iSRAA na maioria dos doentes. A descontinuação do patirómero após o run-in associou-se a aumento dos níveis de potássio, mais eventos de hipercalémia e menor proporção de doentes sob antagonistas de aldosterona na dose optimizada.

Assim, apesar das limitações que motivaram a alteração do end-point primário do estudo não possibilitarem, como antecipado inicialmente, comprovar o impacto do patirómero na redução de eventos em doentes com IC com FE reduzida, este ensaio foi o maior e mais longo estudo de captadores de potássio em doentes com IC com FE reduzida e hipercalémia associada a iSRAA. Os seus resultados comprovam que nestes doentes o uso de patirómero se associa a níveis mais baixos de potássio, menos eventos de hipercalémia e optimização dos iSRAA, de forma segura e bem tolerada. Serão necessários mais estudos para comprovar o impacto directo no outcomes mas estas são já razões que podem justificar a sua utilização no tipo de doentes estudado.

Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC expert panel.

Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al.

J Am Coll Cardiol 2021;77:1454–1469.

Abstract: Cardiac rehabilitation is defined as a multidisciplinary program that includes exercise training, cardiac risk factor modification, psychosocial assessment, and outcomes assessment. Exercise training and other components of cardiac rehabilitation (CR) are safe and beneficial and result in significant improvements in quality of life, functional capacity, exercise performance, and heart failure (HF)–related hospitalizations in patients with HF. Despite outcome benefits, cost-effectiveness, and strong practice guideline recommendations, CR remains underused. Clinicians, health care leaders, and payers should prioritize incorporating CR as part of the standard of care for patients with HF.

Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure.

Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al.

N Engl J Med 2021;385:203–216.

Background: Older patients who are hospitalized for acute decompensated heart failure have high rates of physical frailty, poor quality of life, delayed recovery, and frequent rehospitalizations. Interventions to address physical frailty in this population are not well established.

Methods: We conducted a multicenter, randomized, controlled trial to evaluate a transitional, tailored, progressive rehabilitation intervention that included four physical-function domains (strength, balance, mobility, and endurance). The intervention was initiated during, or early after, hospitalization for heart failure and was continued after discharge for 36 outpatient sessions. The primary outcome was the score on the Short Physical Performance Battery (total scores range from 0 to 12, with lower scores indicating more severe physical dysfunction) at 3 months. The secondary outcome was the 6-month rate of rehospitalization for any cause.

Results: A total of 349 patients underwent randomization; 175 were assigned to the rehabilitation intervention and 174 to usual care (control). At baseline, patients in each group had markedly impaired physical function, and 97% were frail or prefrail; the mean number of coexisting conditions was five in each group. Patient retention in the intervention group was 82%, and adherence to the intervention sessions was 67%. After adjustment for baseline Short Physical Performance Battery score and other baseline characteristics, the least-squares mean (\pm SE) score on the Short Physical Performance Battery at 3 months was 8.3 ± 0.2 in the intervention group and 6.9 ± 0.2 in the control group (mean between-group difference, 1.5; 95% confidence interval [CI], 0.9 to 2.0; $P<0.001$). At 6 months, the rates of rehospitalization for any cause were 1.18 in the intervention group and 1.28 in the control group (rate ratio, 0.93; 95% CI, 0.66 to 1.19). There were 21 deaths (15 from cardiovascular causes) in the intervention group and 16 deaths (8 from cardiovascular causes) in the control group. The rates of death from any cause were 0.13 and 0.10, respectively (rate ratio, 1.17; 95% CI, 0.61 to 2.27).

Conclusions: In a diverse population of older patients who were hospitalized for acute decompensated heart failure, an early, transitional, tailored, progressive rehabilitation intervention that included multiple physical-function domains resulted in greater improvement in physical function than usual care.

Comentário:

A reabilitação cardíaca assegura uma abordagem multidisciplinar aos doentes com IC, incluindo, para além de um programa de exercício físico, a gestão de factores de risco cardiovascular e uma avaliação psicossocial. É uma intervenção segura, com benefícios comprovados na melhoria da qualidade de vida, da capacidade funcional e de exercício e na redução das hospitalizações, sendo recomendada pelas principais linhas de orientação da abordagem dos doentes com IC. Infelizmente, este recurso precioso é claramente subutilizado nestes doentes no nosso contexto (como em outros), ao que não é alheia a escassa acessibilidade a de programas de reabilitação cardíaca estruturados nos nossos hospitais.

O estudo de Kitzman publicado em 2021 no New England Journal of Medicine demonstrou a exequibilidade, segurança e benefício de uma intervenção precoce e personalizada de reabilitação em doentes idosos, frágeis e com comorbilidades, hospitalizados por IC - uma fase de doença pouco estudada num subgrupo de doentes particularmente vulnerável à perda de função física subsequente a uma admissão hospitalar. A intervenção iniciava-se durante o internamento e prosseguia para ambulatório durante 3 meses, tendo-se documentado um benefício substancial e significativo na função física e também na capacidade de marcha, qualidade de vida, score de fragilidade e depressão. Não se verificou diferença no objectivo secundário de número de rehospitalizações entre o grupo de intervenção e o de controlo.

Considerando os benefícios já documentados, cabe-nos a todos promover um maior acesso dos nossos doentes com IC a este tipo de intervenções, como advoga o documento de peritos americano, referenciado acima.

The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC

Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al

Eur Heart J 2021;42: 1254–1269.

Abstract: Secondary (or functional) mitral regurgitation (SMR) occurs frequently in chronic heart failure (HF) with reduced left ventricular (LV) ejection fraction, resulting from LV remodelling that prevents coaptation of the valve leaflets. Secondary mitral regurgitation contributes to progression of the symptoms and signs of HF and confers worse prognosis. The management of HF patients with SMR is complex and requires timely referral to a multidisciplinary Heart Team. Optimization of pharmacological and device therapy according to guideline recommendations is crucial. Further management requires careful clinical and imaging assessment, addressing the anatomical and functional features of the mitral valve and left ventricle, overall HF status, and relevant comorbidities. Evidence concerning surgical correction of SMR is sparse and it is doubtful whether this approach improves prognosis. Transcatheter repair has emerged as a promising alternative, but the conflicting results of current randomized trials require careful interpretation. This collaborative position statement, developed by four key associations of the European Society of Cardiology—the Heart Failure Association (HFA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and European Heart Rhythm Association (EHRA)—presents an updated practical approach to the evaluation and management of patients with HF and SMR based upon a Heart Team approach.

Comentário:

A Insuficiência mitral secundária é frequente nos doentes com IC com FE reduzida, devida a deficiente coaptação dos folhetos da válvula conseqüente à remodelagem do ventrículo esquerdo. Esta alteração contribui para o agravamento dos sinais e sintomas da IC e repercute-se na taxa de eventos dos doentes.

Apesar do consenso generalizado acerca da influência da insuficiência mitral secundária no prognóstico dos doentes com IC, é substancialmente menos clara a melhor abordagem a essa patologia, para além da optimização da terapêutica farmacológica e dos dispositivos de acordo com as recomendações, um primeiro passo essencial.

O desenvolvimento de técnicas de abordagem percutânea permitiu considerá-las uma alternativa viável à cirurgia, cujo benefício clínico não foi demonstrado de forma consistente. Recentemente foram publicados dois ensaios randomizados muito relevantes que avaliaram o efeito da abordagem percutânea da insuficiência mitral secundária moderada a grave em doentes com IC com FE reduzida sintomáticos apesar de terapêutica médica optimizada, MITRA-FR e COAPT. Os seus resultados aparentemente contraditórios, não vieram, infelizmente, clarificar de forma inequívoca a melhor atitude a tomar nesta situação.

Este assunto, envolto em controvérsias e sujeito a interpretações variadas, foi abordado num documento da sociedade europeia de cardiologia e, posteriormente, nas guidelines de doença valvular cardíaca emitidas por essa entidade. São discutidas a importância de uma correcta avaliação diagnóstica, as diferenças nos ensaios clínicos referidos em relação à selecção da população, à utilização da terapêutica médica, à avaliação ecocardiográfica e a questões técnicas e a importância da optimização terapêutica. Á luz desta análise, é proposto um algoritmo de abordagem da insuficiência mitral secundária em doentes com IC com FE reduzida, que será útil aos clínicos que asseguram a gestão destes doentes. Apesar da decisão final dever ser multidisciplinar, idealmente tomada em sede de Heart Team, compete a cada

médico identificar atempadamente os seus doentes potenciais candidatos a estes procedimentos, disponíveis hoje em dia em vários hospitais portugueses.

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A *et al.*

Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568

Abstract: Cardiac amyloidosis is a serious and progressive infiltrative disease that is caused by the deposition of amyloid fibrils at the cardiac level. It can be due to rare genetic variants in the hereditary forms or as a consequence of acquired conditions. Thanks to advances in imaging techniques and the possibility of achieving a non-invasive diagnosis, we now know that cardiac amyloidosis is a more frequent disease than traditionally considered. In this position paper the Working Group on Myocardial and Pericardial Disease proposes an invasive and non-invasive definition of cardiac amyloidosis, addresses clinical scenarios and situations to suspect the condition and proposes a diagnostic algorithm to aid diagnosis. Furthermore, we also review how to monitor and treat cardiac amyloidosis, in an attempt to bridge the gap between the latest advances in the field and clinical practice.

Comentário:

A amiloidose cardíaca é uma doença considerada rara, mas que tem vindo a ser cada vez mais identificada, graças ao maior reconhecimento desta entidade e à evolução no seu diagnóstico. Mais de 98% da amiloidose cardíaca resulta da deposição de fibrilhas de cadeias leves monoclonais (amiloidose AL) ou de transtirretina (mutada - ATTR hereditária ou Wild type - ATTR wt). A terapêutica destas duas entidades é diversa e a distinção entre elas é, por isso, imprescindível.

Este documento da sociedade europeia de cardiologia elenca os sinais de alerta (red flags), propõe algoritmos diagnósticos invasivos e não-invasivos, descreve cenários clínicos possíveis, discute o prognóstico e o seguimento dos doentes e propõe as alternativas terapêuticas mais adequadas.

É um bom documento para sistematizar uma doença em que o ter presente os sinais de alerta é um passo fundamental para conseguir chegar ao diagnóstico e abordar correctamente esta causa específica de IC, com particularidades próprias.

Joint exposure to various ambient air pollutants and incident heart failure: a prospective analysis in UK Biobank.

Wang M, Zhou T, Song Y, Li X, Ma H, Hu Y, et al.

Eur Heart J 2021;42:1582–1591.

Aims: Little is known about the relation between the long-term joint exposure to various ambient air pollutants and the incidence of heart failure (HF). We aimed to assess the joint association of various air pollutants with HF risk and examine the modification effect of the genetic susceptibility.

Methods and results: This study included 432 530 participants free of HF, atrial fibrillation, or coronary heart disease in the UK Biobank study. All participants were enrolled from 2006 to 2010 and followed up to 2018. The information on particulate matter (PM) with diameters $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5}), $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM₁₀), and between 2.5 and 10 μm (PM_{2.5-10}) as well as nitrogen oxides (NO₂ and NO_x) was collected. We newly proposed an air pollution score to assess the joint exposure to the five air pollutants through summing each pollutant concentration weighted by the regression coefficients with HF from single-pollutant models. We also calculated the weighted genetic risk score of HF. During a median of 10.1 years (4 346 642 person-years) of follow-up, we

documented 4201 incident HF. The hazard ratios (HRs) [95% confidence interval (CI)] of HF for a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5-10}, NO₂, and NO_x were 1.85 (1.34-2.55), 1.61 (1.30-2.00), 1.13 (0.80-1.59), 1.10 (1.04-1.15), and 1.04 (1.02-1.06), respectively. We found that the air pollution score was associated with an increased risk of incident HF in a dose-response fashion. The HRs (95% CI) of HF were 1.16 (1.05-1.28), 1.19 (1.08-1.32), 1.21 (1.09-1.35), and 1.31 (1.17-1.48) in higher quintile groups compared with the lowest quintile of the air pollution score (P trend <0.001). In addition, we observed that the elevated risk of HF associated with a higher air pollution score was strengthened by the genetic susceptibility to HF.

Conclusion: Our results indicate that the long-term joint exposure to various air pollutants including PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5-10}, NO₂, and NO_x is associated with an elevated risk of incident HF in an additive manner. Our findings highlight the importance to comprehensively assess various air pollutants in relation to the HF risk.

Comentário:

Numa altura em que as repercussões da acção humana poluente no mundo estão à vista de todos e são alvo de acesa discussão e tentativas de mitigação mais ou menos consequentes, este artigo vem reforçar o impacto negativo da poluição aérea no desenvolvimento de IC.

Num artigo publicado em 2021 no European Heart Journal, Wang et al documentaram pela primeira vez num estudo prospectivo uma associação dose-resposta da exposição combinada a partículas e óxidos de azoto (num score de poluição aérea proposto) com a incidência de IC, independente de factores de risco tradicionais, em mais de 400 000 indivíduos do Reino Unido sem doença cardíaca documentada, num seguimento mediano de 10,1 anos.

FIBRILHAÇÃO AURICULAR E OUTRAS ARRITMIAS

Rogério Ferreira e Helena Rodrigues

Serviço de Medicina Interna – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Comentário:

Em 2021 e 2022 foram lançados importantes estudos epidemiológicos e ensaios clínicos que colmataram lacunas em áreas relevantes da arritmologia.

Desde várias metodologias de rastreio da FA (cada vez mais tentando perceber como maximizar as estratégias de rastreio, mas também perceber melhor quem deve ou não ser anticoagulado), até à utilização de smartphones para rastreio de FA, ao estudo dos triggers da FA e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Destaque ainda para o ensaio sobre anticoagulação com rivaroxabano versus antagonistas da vitamina K na cardiopatia reumática, com resultados surpreendentes.

Por último, relevam-se as novas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia, com muitas atualizações: em 2021 sobre pacing cardíaco e terapia de ressincronização cardíaca e em 2022 sobre arritmias ventriculares e prevenção da morte súbita cardíaca (já incorporando dados epidemiológicos muito recentes e relevantes).

Apesar de todos estes avanços, é uma área em que certamente nos próximos anos iremos assistir a muitos desenvolvimentos e novidades, impulsionados pelo desenvolvimento tecnológico de melhores dispositivos de monitorização, diagnóstico e tratamento.

Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomized controlled trial

Svensden JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al

Lancet. 2021 Oct 23;398(10310):1486

Background: It is unknown whether screening for atrial fibrillation and subsequent treatment with anticoagulants if atrial fibrillation is detected can prevent stroke. Continuous electrocardiographic monitoring using an implantable loop recorder (ILR) can facilitate detection of asymptomatic atrial fibrillation episodes. We aimed to investigate whether atrial fibrillation screening and use of anticoagulants can prevent stroke in individuals at high risk.

Methods: We did a randomised controlled trial in four centres in Denmark. We included individuals without atrial fibrillation, aged 70–90 years, with at least one additional stroke risk factor (ie, hypertension, diabetes, previous stroke, or heart failure). Participants were randomly assigned in a 1:3 ratio to ILR monitoring or usual care (control) via an online system in permuted blocks with block sizes of four or eight participants stratified according to centre. In the ILR group, anticoagulation was recommended if atrial fibrillation episodes lasted 6 min or longer. The primary outcome was time to first stroke or systemic arterial embolism.

Findings: From Jan 31, 2014, to May 17, 2016, 6205 individuals were screened for inclusion, of whom 6004 were included and randomly assigned: 1501 (25·0%) to ILR monitoring and 4503 (75·0%) to usual care. Mean age was 74·7 years (SD 4·1), 2837 (47·3%) were women, and 5444 (90·7%) had hypertension. No participants were lost to follow-up. During a median follow-up of 64·5 months (IQR 59·3–69·8), atrial fibrillation was diagnosed in 1027 participants: 477 (31·8%) of 1501 in the ILR group versus 550 (12·2%) of 4503 in the control group (hazard ratio [HR] 3·17 [95% CI 2·81–3·59]; $p < 0·0001$). Oral anticoagulation was initiated in 1036 participants: 445 (29·7%) in the ILR group versus 591 (13·1%) in the control group (HR 2·72 [95% CI 2·41–3·08]; $p < 0·0001$), and the primary outcome occurred in 318 participants (315 stroke,

three systemic arterial embolism): 67 (4.5%) in the ILR group versus 251 (5.6%) in the control group (HR 0.80 [95% CI 0.61–1.05]; $p=0.11$). Major bleeding occurred in 221 participants: 65 (4.3%) in the ILR group versus 156 (3.5%) in the control group (HR 1.26 [95% CI 0.95–1.69]; $p=0.11$).

Interpretation: In individuals with stroke risk factors, ILR screening resulted in a three-times increase in atrial fibrillation detection and anticoagulation initiation but no significant reduction in the risk of stroke or systemic arterial embolism. These findings might imply that not all atrial fibrillation is worth screening for, and not all screen-detected atrial fibrillation merits anticoagulation.

Comentário:

Vários estudos demonstraram que a detecção precoce e o início da terapêutica hipocoagulante na fibrilhação auricular (FA) podem minimizar o risco de AVC, mas a importância da detecção de FA em doentes assintomáticos ainda não estava estabelecida.

Este estudo pretendeu avaliar se a utilização de um registador de eventos implantável (ILR) levaria a uma maior taxa de detecção de FA em doentes assintomáticos, com conseqüente redução do risco de AVC.

Com esse objetivo em mente, os investigadores realizaram um estudo multicêntrico que randomizou 6003 doentes (média de idade de 74,7 anos, 52,7% homens) em dois grupos, um no qual foram implantados registadores de eventos e no outro realizado rastreio conforme habitualmente.

Verificou-se que o uso de ILR estava associado a maior taxa de detecção de FA (31,8% vs 12,2%, HR 3,17, 95% CI 2,81–3,59, $p < 0.0001$), no entanto, sem ocorrer uma redução significativa de taxa de AVC (HR .80, 95% CI 0,61–1,05, $p = 0.11$).

Além de ter ocorrido uma detecção de FA superior ao esperado no grupo controlo, com a metodologia utilizada neste ensaio (uso de ILR) foram detectados muito mais episódios curtos e subclínicos de FA, cuja

anticoagulação não se refletiu em redução estatisticamente significativa do número de casos de AVC.

A conclusão deste artigo suscitou assim discussão sobre qual a carga de FA que é detetada e a partir da qual é benéfico instituir anticoagulação, para prevenir eventos.

Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomized controlled trial

Svennberg E, Friberg L, Frykman V, et al

Lancet. 2021;398(10310):1498–506.

Background: Atrial fibrillation is a leading cause of ischaemic stroke. Early detection of atrial fibrillation can enable anticoagulant therapy to reduce ischaemic stroke and mortality. In this randomised study in an older population, we aimed to assess whether systematic screening for atrial fibrillation could reduce mortality and morbidity compared with no screening.

Methods: STROKESTOP was a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial done in Halland and Stockholm in Sweden. All 75–76-year-olds residing in these two regions were randomly assigned (1:1) to be invited to screening for atrial fibrillation or to a control group. Participants attended local screening centres and those without a history of atrial fibrillation were asked to register intermittent electrocardiograms (ECGs) for 14 days. Treatment with oral anticoagulants was offered if atrial fibrillation was detected or untreated. All randomly assigned individuals were followed up in the intention-to-treat analysis for a minimum of 5 years for the primary combined endpoint of ischaemic or haemorrhagic stroke, systemic embolism, bleeding leading to hospitalisation, and all-cause death.

Findings: From March 1, 2012, to May 28, 2014, 28 768 individuals were assessed for eligibility and randomly assigned to be invited to screening

(n=14 387) or the control group (n=14 381). 408 individuals were excluded from the intervention group and 385 were excluded from the control group due to death or migration before invitation. There was no loss to follow-up. Of those invited to screening, 7165 (51.3%) of 13 979 participated. After a median follow-up of 6.9 years (IQR 6.5–7.2), significantly fewer primary endpoint events occurred in the intervention group (4456 [31.9%] of 13 979; 5.45 events per 100 years [95% CI 5.52–5.61]) than in the control group (4616 [33.0%] of 13 996; 5.68 events per 100 years [5.52–5.85]; hazard ratio 0.96 [95% CI 0.92–1.00]; p=0.045).

Interpretation: Screening for atrial fibrillation showed a small net benefit compared with standard of care, indicating that screening is safe and beneficial in older populations.

Comentário:

O ensaio STROKESTOP revelou que o rastreio de FA com ECG duas vezes por dia, durante 2 semanas, numa população mais idosa (intervalo 75-76 anos), seguida da anticoagulação daqueles que foram identificados como tendo FA, permitiu a redução do AVC isquémico e hemorrágico, bem como embolização sistémica e mortalidade global.

Comparativamente com o LOOP trial, no STROKESTOP foram identificados doentes com cargas / episódios diferentes de FA, potencialmente mais duradouros e possivelmente clinicamente mais relevantes.

Enquanto o ensaio LOOP sugere que nem toda a FA pode justificar rastreio, o STROKESTOP sugere que o rastreio de doentes de maior risco (seja pela idade ou fatores de risco cardiovasculares), leva à prevenção de eventos e redução de mortalidade e é custo-efectivo. Importa, portanto, melhor esclarecer qual o cut-off de carga / risco de FA que justifica o rastreio e a anticoagulação.

Individualized studies of triggers of paroxysmal atrial fibrillation: the I-STOP-AFib randomized clinical trial.

Marcus GM, Modrow MF, Schmid CH, et al.

JAMA Cardiol. 2022 Feb 1;7(2):167-174

Importance: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. Although patients have reported that various exposures determine when and if an AF event will occur, a prospective evaluation of patient-selected triggers has not been conducted, and the utility of characterizing presumed AF-related triggers for individual patients remains unknown.

Objective: To test the hypothesis that n-of-1 trials of self-selected AF triggers would enhance AF-related quality of life.

Design, Setting, and Participants: A randomized clinical trial lasting a minimum of 10 weeks tested a smartphone mobile application used by asymptomatic patients with paroxysmal AF who owned a smartphone and were interested in testing a presumed AF trigger. Participants were screened between December 22, 2018, and March 29, 2020.

Interventions: n-of-1 Participants received instructions to expose or avoid self-selected triggers in random 1-week blocks for 6 weeks, and the probability their trigger influenced AF risk was then communicated. Controls monitored their AF over the same time period.

Main Outcomes and Measures: AF was assessed daily by self-report and using a smartphone-based electrocardiogram recording device. The primary outcome comparing n-of-1 and control groups was the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) score at 10 weeks. All participants could subsequently opt for additional trigger testing.

Results: Of 446 participants who initiated (mean [SD] age, 58 [14] years; 289 men [58%]; 461 White [92%]), 320 (72%) completed all study activities. Self-selected triggers included caffeine (n = 53), alcohol (n = 43), reduced sleep (n = 31), exercise (n = 30), lying on left side (n = 17), dehydration (n = 10), large meals (n = 7), cold food or drink (n = 5), specific diets (n = 6), and other customized triggers (n = 4). No significant differences in AFEQT scores were observed between the n-of-1 vs AF monitoring-only groups. In the 4-week postintervention follow-up period, significantly fewer daily AF episodes were reported after trigger testing compared with controls over the same time period (adjusted relative risk, 0.60; 95% CI, 0.43- 0.83; $P < .001$). In a meta-analysis of the individualized trials, only exposure to alcohol was associated with significantly heightened risks of AF events.

Conclusions and Relevance: n-of-1 Testing of AF triggers did not improve AF-associated quality of life but was associated with a reduction in AF events. Acute exposure to alcohol increased AF risk, with no evidence that other exposures, including caffeine, more commonly triggered AF.

Comentário:

Este ensaio abordou uma das questões que os doentes com FA sentiram ser menos valorizadas em ensaios prévios: os triggers (despoletantes) de episódios de FA (nomeadamente álcool, café, exercício físico, redução do sono, desidratação e ingestão de alimentos ou bebidas frias) e o impacto destes episódios na qualidade de vida.

O ensaio I-STOP-AFib revelou que a evicção destes estímulos não melhorou a qualidade de vida dos doentes, embora tenha reduzido o número de episódios de FA, comparativamente com o grupo controlo. Dos vários triggers potenciais, apenas o consumo de álcool esteve estatisticamente associado ao aumento do número de episódios de FA reportados pelos doentes (odds ratio 2.15; 95% CI 1.27-3.61). As conclusões levaram à discussão se os restantes triggers tradicionalmente considerados efectivamente o são, ou apenas se tratam de casualidade temporal ou viés de memória, em que os doentes atribuem o episódio de FA a algo que fizeram recentemente.

A randomised ablation-based atrial fibrillation rhythm control vs rate control trial in patients with heart failure and high burden of atrial fibrillation: RAFT-AF.

Parkash R, Wells GA, et al.

Circulation. 2022;145:1693–1704.

Background: Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) frequently coexist and can be challenging to treat. Pharmacologically based rhythm control of AF has not proven to be superior to rate control. Ablation-based rhythm control was compared with rate control to evaluate if clinical outcomes in patients with HF and AF could be improved.

Methods: This was a multicenter, open-label trial with blinded outcome evaluation using a central adjudication committee. Patients with high-burden paroxysmal (>4 episodes in 6 months) or persistent (duration <3 years) AF, New York Heart Association class II to III HF, and elevated NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) were randomly assigned to ablation-based rhythm control or rate control. The primary outcome was a composite of all-cause mortality and all HF events, with a minimum follow-up of 2 years. Secondary outcomes included left ventricular ejection fraction, 6-minute walk test, and NT-proBNP. Quality of life was measured using the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire and the AF Effect on Quality of Life. The primary analysis was time-to-event using Cox proportional hazards modeling. The trial was stopped early because of a determination of apparent futility by the Data Safety Monitoring Committee.

Results: From December 1, 2011, to January 20, 2018, 411 patients were randomly assigned to ablation-based rhythm control (n=214) or rate control (n=197). The primary outcome occurred in 50 (23.4%) patients in the ablation-based rhythm-control group and 64 (32.5%) patients in the rate-control group (hazard ratio, 0.71 [95% CI, 0.49–1.03]; P=0.066). Left ventricular ejection fraction increased in the ablation-based group (10.1±1.2% versus 3.8±1.2%, P=0.017), 6-minute walk distance improved (44.9±9.1 m versus 27.5±9.7 m, P=0.025), and NT-proBNP demonstrated a decrease (mean change –77.1%

versus -39.2%, $P < 0.0001$). Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire demonstrated greater improvement in the ablation-based rhythm-control group (least-squares mean difference of -5.4 [95% CI, -10.5 to -0.3]; $P = 0.0036$), as did the AF Effect on Quality of Life score (least-squares mean difference of 6.2 [95% CI, 1.7-10.7]; $P = 0.0005$). Serious adverse events were observed in 50% of patients in both treatment groups.

Conclusions: In patients with high-burden AF and HF, there was no statistical difference in all-cause mortality or HF events with ablation-based rhythm control versus rate control; however, there was a nonsignificant trend for improved outcomes with ablation-based rhythm control over rate control.

Comentário:

Neste ensaio com doentes com insuficiência cardíaca (IC) e FA, o controlo de ritmo através de ablação não foi superior ao controlo de frequência na redução de mortalidade ou descompensações da IC.

Durante um follow-up médio de 3,1 anos, a mortalidade e descompensações de IC foram de 23,4% no braço da ablação, versus 32,5% no braço de controlo de frequência, uma diferença que não atingiu a significância estatística (HR 0.71; 95% CI 0.49-1.03). Verificou-se, contudo, uma sugestão de melhoria dos outcomes nos doentes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 45\%$ (HR 0.63; 95% CI 0.39-1.02)

É de salientar que o ensaio foi interrompido precocemente (tendo incluído apenas cerca de 2/3 dos doentes previstos) devido a futilidade em análise interina e ao número abaixo do esperado de doentes recrutados e de eventos registados.

Apesar da ausência de diferença nos efeitos adversos graves entre os 2 braços de tratamento, os endpoints secundários sugeriram que ocorreu no braço de tratamento da ablação uma melhoria da FEVE, da capacidade de marcha em 6 minutos e da qualidade de vida.

Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke

Whitlock, Richard P., et al.

***N Engl Journal Med* 384.22 (2021): 2081-2091.**

Background Surgical occlusion of the left atrial appendage has been hypothesized to prevent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation, but this has not been proved. The procedure can be performed during cardiac surgery undertaken for other reasons.

Methods We conducted a multicenter, randomized trial involving participants with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of at least 2 (on a scale from 0 to 9, with higher scores indicating greater risk of stroke) who were scheduled to undergo cardiac surgery for another indication. The participants were randomly assigned to undergo or not undergo occlusion of the left atrial appendage during surgery; all the participants were expected to receive usual care, including oral anticoagulation, during follow-up. The primary outcome was the occurrence of ischemic stroke (including transient ischemic attack with positive neuroimaging) or systemic embolism. The participants, research personnel, and primary care physicians (other than the surgeons) were unaware of the trial-group assignments.

Results The primary analysis population included 2379 participants in the occlusion group and 2391 in the no-occlusion group, with a mean age of 71 years and a mean CHA2DS2-VASc score of 4.2. The participants were followed for a mean of 3.8 years. A total of 92.1% of the participants received the assigned procedure, and at 3 years, 76.8% of the participants continued to receive oral anticoagulation. Stroke or systemic embolism occurred in 114 participants (4.8%) in the occlusion group and in 168 (7.0%) in the no-occlusion group (hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval, 0.53 to 0.85; $P=0.001$). The incidence of perioperative bleeding, heart failure, or death did not differ significantly between the trial groups.

Conclusion Among participants with atrial fibrillation who had undergone cardiac surgery, most of whom continued to receive ongoing antithrombotic therapy, the risk of ischemic stroke or systemic embolism was lower with concomitant left atrial appendage occlusion performed during the surgery than without it.

Comentário:

Este ensaio incluiu doentes com FA e CHA2DS2-VASc score ≥ 2 , que iam ser submetidos a cirurgia cardíaca por outro motivo e avaliou o impacto do encerramento cirúrgico do apêndice auricular esquerdo na taxa de AVC isquémico e embolia sistémica, concluindo que permitia reduzir estes eventos.

É de salientar que 3 anos após a cirurgia, $\frac{3}{4}$ dos doentes submetidos a encerramento, tinham mantido a anticoagulação oral.

Com o significativo crescimento nos últimos anos das intervenções percutâneas (sem necessidade de submeter o doente a cirurgia cardíaca), importa refletir que os doentes selecionados para cirurgia cardíaca neste ensaio, teriam provavelmente alguma contra-indicação (quer pela natureza da sua doença cardíaca ou das comorbilidades) para outra abordagem menos invasiva.

Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation

Wazni, OM, et al. (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.

Comentário:

Este ensaio randomizou 203 doentes com FA (que nunca tinham feito terapêutica para controlo de ritmo) para serem submetidos a crioblação para isolamento da veia pulmonar versus fármacos antiarrítmicos das classes I ou III, exceto amiodarona. A população incluída tinha tido diagnóstico de FA em media há 1,3 anos. Foram recrutados doentes relativamente jovens (cerca de 60 anos) e que não tinham doença cardíaca estruturante significativa ou alargamento da aurícula esquerda. Neste ensaio foi avaliada a presença de arritmia através de monitorização electrocardiográfica de 24h intermitente.

Foi demonstrada uma eficácia de 74,6% no grupo da ablação (versus 45% no grupo farmacológico, sendo a flecainida o antiarrítmico mais utilizado) cerca de 1 ano após o procedimento. É de destacar que a maioria das falências terapêuticas no braço farmacológico ocorreram em doentes que estavam medicados com doses muito baixas de antiarrítmicos (incluindo 13% de doentes que não estavam medicados com qualquer anti-arrítmico), o que deve fazer questionar o controlo feito no braço de terapêutica farmacológica.

Não houve diferença nos efeitos adversos graves reportados nos dois braços no ensaio, contudo, importa refletir que os resultados se tornaram mais difíceis de interpretar com a inclusão de alguns efeitos adversos frequentes, como aumentos de frequência cardíaca ou sobrecarga de volume. A tabela S9 do suplemento mostra que as complicações importantes da ablação também não foram raras: 6% dos doentes tiveram complicações relevantes, incluindo paralisia do nervo frénico ou derrame pericárdico.

Os resultados suportam a estratégia de iniciar precocemente uma estratégia de controlo de ritmo e que a ablação por catéter, se efetuada de forma segura, pode ser uma primeira opção terapêutica preferencial, sobretudo em doentes com pouco tempo de evolução da doença.

Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation (EARLY- AF)

Andrade JG, Wells GA, Deyell MW et al

N Engl J Med 2021; 384:305-315

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.

Comentário:

À semelhança do ensaio STOP AF, no ensaio EARLY AF foram recrutados doentes relativamente jovens (cerca de 60 anos) e que não tinham doença cardíaca estruturante significativa ou alargamento da aurícula esquerda.

Contudo, o EARLY AF teve um desenho mais rigoroso, nomeadamente na avaliação da recorrência de taquiarritmia auricular, através da implantação de um ILR, que é muito mais sensível (por oposição, no STOP AF foi feita monitorização electrocardiográfica de 24h intermitente). Foram também utilizados algoritmos de fármacos destinados a maximizar as dosagens alcançadas no braço do tratamento farmacológico e foi avaliada a qualidade de vida dos pacientes (que revelou que os doentes incluídos no ensaio eram muito sintomáticos no baseline). Em ambos os braços de tratamento ocorreu melhoria da qualidade de vida, embora com ganho bastante maiores no braço da crioablação.

Em relação a efeitos adversos, verificaram-se em 3,2% dos doentes submetidos a crioablação (incluindo lesões do nervo frénico e necessidade de colocação de pacemaker por bradicardia) e em 4% no braço farmacológico (correspondentes a taquicardia de complexos largos, necessidade de colocação de pacemaker, IC e síncope).

Este ensaio reforçou também a noção de que um controlo precoce de ritmo, através de crioablação, pode ser uma boa estratégia inicial. Dadas as complicações possíveis da crioablação, patentes quer no ensaio STOP AF, quer no EARLY AF, estes resultados promissores devem ser balanceados com uma boa escolha dos pacientes candidatos, nomeadamente quanto ao tempo de evolução da doença, carga de episódios de FA e impacto na qualidade de vida.

Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation (INVICTUS)

Stuart J. Connolly, et al. (for the INVICTUS Investigators)

N Engl J Med. 2022 Aug 28

Background: Testing of factor Xa inhibitors for the prevention of cardiovascular events in patients with rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation has been limited.

Methods: We enrolled patients with atrial fibrillation and echocardiographically documented rheumatic heart disease who had any of the following: a CHA₂DS₂VASc score of at least 2 (on a scale from 0 to 9, with higher scores indicating a higher risk of stroke), a mitral-valve area of no more than 2 cm², left atrial spontaneous echo contrast, or left atrial thrombus. Patients were randomly assigned to receive standard doses of rivaroxaban or dose-adjusted vitamin K antagonist. The primary efficacy outcome was a composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from vascular (cardiac or noncardiac) or unknown causes. We hypothesized that rivaroxaban therapy would be noninferior to vitamin K antagonist therapy. The primary safety outcome was major bleeding according to the International Society of Thrombosis and Hemostasis.

Results: Of 4565 enrolled patients, 4531 were included in the final analysis. The mean age of the patients was 50.5 years, and 72.3% were women. Permanent discontinuation of trial medication was more common with rivaroxaban than with vitamin K antagonist therapy at all visits. In the intention-to-treat analysis, 560 patients in the rivaroxaban group and 446 in the vitamin K antagonist group had a primary-outcome event. Survival curves were nonproportional. The restricted mean survival time was 1599 days in the rivaroxaban group and 1675 days in the vitamin K antagonist group (difference, -76 days; 95% confidence interval [CI], -121 to -31; P<0.001). A higher incidence of death occurred in the rivaroxaban group than in the vitamin K antagonist group (restricted mean survival time, 1608 days vs. 1680

days; difference, -72 days; 95% CI, -117 to -28). No significant between-group difference in the rate of major bleeding was noted.

Conclusions: Among patients with rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation, vitamin K antagonist therapy led to a lower rate of a composite of cardiovascular events or death than rivaroxaban therapy, without a higher rate of bleeding.

Comentário:

O estudo INVICTUS veio trazer importante informação para os doentes com FA associada a doença cardíaca reumática, para os quais as recomendações em guidelines (quer europeias, quer americanas) eram assentes em evidência muito mais limitada, por terem sido excluídos da maioria dos ensaios de prevenção de AVC usando anticoagulantes orais directos (DOAC).

Nestes doentes, a anticoagulação com rivaroxabano esteve associada a maior risco de eventos cardiovasculares major (AVC, embolia sistémica, enfarte agudo do miocárdio, morte de causa vascular ou de causa desconhecida), comparativamente com o uso de varfarina. Este aumento de cerca de 25% foi motivado sobretudo pelo incremento nas mortes e AVC isquémico, nos doentes com doença cardíaca reumática e FA anticoagulados com rivaroxabano. Não se verificou diferença no risco de hemorragia entre os dois braços de tratamento.

Perante estes resultados, constatou-se que os antagonistas da vitamina K devem permanecer a primeira opção de tratamento neste grupo de doentes, pelo que continua a ser crucial desenvolver estratégias para melhorar o controlo do INR nestes doentes.

Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial (eBRAVE-AF)

Rizas KD, Freyer L, Sappler N *et al.*

Nat Med 2022 Sep;28(9):1823-1830

Abstract: Digital smart devices have the capability of detecting atrial fibrillation (AF), but the efficacy of this type of digital screening has not been directly compared to usual care for detection of treatment-relevant AF. In the eBRAVE-AF, we randomly assigned 5,551 policyholders of a German health insurance company who were free of AF at baseline (age 65 years (median; interquartile range (11) years, 31% females)) to digital screening (n = 2,860) or usual care (n = 2,691). In this siteless trial, for digital screening, participants used a certified app on their own smartphones to screen for irregularities in their pulse waves. Abnormal findings were evaluated by 14-day external electrocardiogram (ECG) loop recorders. The primary endpoint was newly diagnosed AF within 6 months treated with oral anti-coagulation by an independent physician not involved in the study. After 6 months, participants were invited to cross-over for a second study phase with reverse assignment for secondary analyses.

The primary endpoint of the trial was met, as digital screening more than doubled the detection rate of treatment-relevant AF in both phases of the trial, with odds ratios of 2.12 (95% confidence interval (CI), 1.19-3.76; P = 0.010) and 2.75 (95% CI, 1.42-5.34; P = 0.003) in the first and second phases, respectively. This digital screening technology provides substantial benefits in detecting AF compared to usual care and has the potential for broad applicability due to its wide availability on ordinary smartphones. Future studies are needed to test whether digital screening for AF leads to better treatment outcomes.

Comentário:

O ensaio eBRAVE-AF destaca-se como o primeiro ensaio randomizado a avaliar o uso de uma aplicação (“app”) de rastreio de FA, baseada no uso de smartphone.

A utilização desta aplicação (que os autores dizem ser compatível com cerca de 90% dos smartphones atualmente disponíveis) duplicou a identificação de FA nos doentes idosos, permitindo anticoagulação oral de mais doentes em risco.

Os autores destacam que isto permite que qualquer pessoa com um smartphone poderá automonitorizar-se quanto à arritmia mais prevalente no mundo, contudo, serão necessários mais estudos para clarificar se a utilização de tecnologias digitais se vai traduzir na redução de eventos cardiovasculares.

Alertam ainda que dada a necessidade de participação ativa dos pacientes nesta monitorização, um obstáculo que foi difícil de vencer foi a dificuldade em motivar as pessoas a participarem neste tipo de rastreio.

Comparativamente com os ensaios prévios de um só braço (que usaram aparelhos da Apple, ou da Huawei ou da Fitbit), a população do eBRAVE-AF usou os seus próprios smartphones e era mais idosa, com maior risco de AVC.

Nationwide burden of sudden cardiac death: A study of 54028 deaths in Denmark

Lynge TH, Risgaard B, Banner J, et al

Heart Rhythm. 2021 Oct;18(10):1657-1665

Background: A large proportion of all deaths are sudden cardiac deaths (SCDs). Reliable estimates of nationwide incidence of SCD, however, are missing.

Objectives: The goals of this study were to estimate SCD burden across all age groups in Denmark and to compare it with the estimates of other common causes of death.

Methods: All deaths in Denmark (population of 5.5 million) in 2010 were manually reviewed case by case. Autopsy reports, death certificates, and information from nationwide health registries were systematically examined to identify all SCD cases in 2010. According to the level of detail of the available information, all deaths were categorized as either non-SCD, definite SCD, probable SCD, or possible SCD.

Results: There were 54,028 deaths in Denmark in 2010, of which 6867 (13%) were categorized as SCD (591 (9%) definite SCD, 1568 (23%) probable SCD, and 4708 (68%) possible SCD). The incidence rate of definite SCD was 11 (95% confidence interval 10-12) per 100,000 person-years. Including definite, probable, and possible SCD cases, the highest possible overall SCD incidence rate was 124 (95% confidence interval 121-127) per 100,000 person-years. Estimated SCD burden was similar to or greater than the estimates of all other common causes of death. Of all SCD cases, 49% were not diagnosed with cardiovascular disease before death.

Conclusion: SCD accounted for up to 13% of all deaths. Almost half of all SCD cases occurred in persons without a history of cardiovascular disease. Consequently, the optimization of risk stratification and prevention of SCD in the general population should be given high priority.

Comentário:

Este importante trabalho epidemiológico trouxe relevantes dados sobre a prevalência, subtipo e impacto na saúde pública da morte súbita cardíaca. Baseado em dados dinamarqueses, estima que a morte súbita cardíaca seja responsável por cerca de 13% de todas as mortes. Revela também que cerca de metade dos casos de morte súbita cardíaca ocorreram em pessoas sem doença cardiovascular prévia conhecida. Os autores alertam por isso para a importância de melhorar a estratificação do risco cardiovascular e prevenção da morte súbita cardíaca.

2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy

Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al

Eur Heart J. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520

Comentário:

De entre as várias novidades destas guidelines podemos destacar:

- em doentes com bradicardia suspeita ou documentada, é dado destaque à importância de uma cuidadosa história clínica e exame objetivo, bem como à realização de imagiologia cardíaca para esclarecer quanto à presença de alterações estruturais cardíacas.

- recomendação para rastreio de síndrome de apneia obstrutiva do sono, se existirem sintomas desta patologia, na presença de bradicardia extrema ou bloqueio aurículo-ventricular durante o sono.

- em doentes com síncope inexplicada, mesmo após extenso estudo etiológico, é recomendada a colocação de ILR

- em doentes com síncope e bloqueio bifascicular, deve ser considerado fazer estudo electrofisiológico, se a síncope continua inexplicada após completado estudo não invasivo

- foram atualizadas as indicações para colocação de CRT e de pacemaker de dupla câmara

- com o desenvolvimento de pacemakers sem eléctrodos, foram também sugeridas algumas possíveis indicações, nomeadamente na ausência de acessos venosos através dos membros superiores ou se elevado risco de infeção da loja de implantação

- dado que a presença de hematoma clinicamente relevante no local de implantação do pacemaker aumenta 8 vezes o risco de infeção, foram

atualizadas as recomendações quanto a suspensão / manutenção da antiagregação e anticoagulação.

2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al

Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126

Comentário:

Esta atualização das guidelines de 2015 apresenta recomendações baseadas nos dados mais recente sobre a epidemiologia da morte súbita cardíaca, indicações para implantação de cardio-desfibriladores implantáveis (CDI) ou ablação por cateter, bem como os novos dados sobre genética, exames de imagiologia e achados clínicos para estratificação do risco de arritmias ventriculares (AV) ou morte súbita cardíaca (MSC).

É dado destaque à importância da população geral na resposta às paragens cardio-respiratórias fora do hospital, nomeadamente estimulando o treino em suporte básico de vida nas escolas e na comunidade, bem como a colocação de mais desfibriladores automáticos externos em espaços públicos, tais como centros comerciais, estações de transportes públicos e estádios.

Nestas guidelines, destaca-se ainda uma atualização do grau de recomendação (que desceu de classe I para classe IIa) da colocação de um CDI em doentes com insuficiência cardíaca sintomática (classes NYHA II/III) e fração de ejeção $\leq 35\%$, apesar de ≥ 3 meses de terapêutica médica otimizada e sobrevida expectável > 1 ano. Esta descida do grau de recomendação para “deve ser considerada” deriva dos resultados do ensaio DANISH, que mostrou que a implantação de CDI nestes doentes não reduzia a sua mortalidade global, apesar de diminuir o número de MSC (uma posterior análises dos dados, sugere que o benefício de implantação do CDI é superior se os doentes tiverem ≤ 70 anos).

Tromboembolismo Venoso

Sofia Santos

Hospital Lusíadas Lisboa

Carolina Guedes

Hospital Pedro Hispano

Introdução:

Na escolha destes artigos é inevitável incluir o tema infeção COVID -19, continuando ainda o debate da utilização de anticoagulação em dose terapêutica em doentes internados sem evidência de tromboembolismo, bem como a utilização de profilaxia em ambulatório. Após o início da vacinação em massa, surgiram os primeiros casos de trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina, situação de difícil gestão clínica.

Mas surgiram também outros temas relevantes: a possibilidade de oferecer em segurança tratamento ambulatório em doentes com embolia pulmonar de baixo risco e a escolha do melhor score para suportar esta decisão; a gestão dos novos anticoagulantes em populações especiais, nomeadamente na obesidade; como otimizar (e tentar uniformizar) o seguimento dos doentes com tromboembolismo venoso após a fase aguda, altura em que muitas dúvidas clínicas se levantam e poucas diretrizes oficiais respondem às nossas questões; a existência de dispneia e limitação funcional nos doentes com embolia pulmonar (síndrome pós-embolia pulmonar) e a sua investigação e tratamento, incluindo a utilização de reabilitação na melhoria de qualidade de vida nesta população. E em jeito de conclusão, a utilização de velhos fármacos e de novas moléculas na prevenção da embolia pulmonar.

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19

ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators

N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):790-802

Background: Thrombosis and inflammation may contribute to the risk of death and complications among patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19). We hypothesized that therapeutic-dose anticoagulation may improve outcomes in noncritically ill patients who are hospitalized with Covid-19.

Methods: In this open-label, adaptive, multiplatform, controlled trial, we randomly assigned patients who were hospitalized with Covid-19 and who were not critically ill (which was defined as an absence of critical care-level organ support at enrollment) to receive pragmatically defined regimens of either therapeutic-dose anticoagulation with heparin or usual-care pharmacologic thromboprophylaxis. The primary outcome was organ support-free days, evaluated on an ordinal scale that combined in-hospital death (assigned a value of -1) and the number of days free of cardiovascular or respiratory organ support up to day 21 among patients who survived to hospital discharge. This outcome was evaluated with the use of a Bayesian statistical model for all patients and according to the baseline d-dimer level.

Results: The trial was stopped when prespecified criteria for the superiority of therapeutic-dose anticoagulation were met. Among 2219 patients in the final analysis, the probability that therapeutic-dose anticoagulation increased organ support-free days as compared with usual-care thromboprophylaxis was 98.6% (adjusted odds ratio, 1.27; 95% credible interval, 1.03 to 1.58). The adjusted absolute between-group difference in survival until hospital discharge without organ support favoring therapeutic-dose anticoagulation was 4.0 percentage points (95% credible interval, 0.5 to 7.2). The final probability of the superiority of therapeutic-dose anticoagulation over usual-care thromboprophylaxis was 97.3% in the high d-dimer cohort, 92.9% in the low d-dimer cohort, and 97.3% in the unknown d-dimer cohort. Major

bleeding occurred in 1.9% of the patients receiving therapeutic-dose anticoagulation and in 0.9% of those receiving thromboprophylaxis.

Conclusions: In noncritically ill patients with Covid-19, an initial strategy of therapeutic-dose anticoagulation with heparin increased the probability of survival to hospital discharge with reduced use of cardiovascular or respiratory organ support as compared with usual-care thromboprophylaxis.

Comentário (SS):

Neste estudo prospectivo e aleatorizado, envolvendo 2219 doentes, os investigadores REMAP-CAP, ACTIV -4a e ATTACC tentaram avaliar diferentes estratégias de anticoagulação (dose terapêutica vs dose profilática habitual) em doentes internados por infeção COVID-19. Este artigo foca-se nos doentes não críticos (definidos como sem necessidade de suporte de órgão à admissão no estudo) sendo o outcome primário o número de dias sem necessidade de suporte de órgão.

Nestes doentes verificou-se que a anticoagulação em dose terapêutica com derivados da heparina (heparina de baixo peso molecular na sua maioria) aumentou a probabilidade de sobrevivência até à alta hospitalar com uma redução na necessidade de suporte de órgão (80,2% versus 76,4%; odds ratio 1,27). Episódios de hemorragia major ocorreram em 1,9% dos doentes com dose terapêutica (versus 0,9% dos que recebiam dose profilática). Em contraste, na mesma publicação, os doentes com doença crítica não obtiveram benefício na estratégia de anti coagulação em dose terapêutica ("Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19". N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):777-789)

Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19

Li P, Zhao W, Kaatz S, et al

JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2135397

Importance: COVID-19 is associated with a high incidence of thrombotic events; however, the need for extended thromboprophylaxis after hospitalization remains unclear.

Objective: To quantify the rate of postdischarge arterial and venous thromboembolism in patients with COVID-19, identify the factors associated with the risk of postdischarge venous thromboembolism, and evaluate the association of postdischarge anticoagulation use with venous thromboembolism incidence.

Design, setting, and participants: This is a cohort study of adult patients hospitalized with COVID-19 confirmed by a positive SARS-CoV-2 test. Eligible patients were enrolled at 5 hospitals of the Henry Ford Health System from March 1 to November 30, 2020. Data analysis was performed from April to June 2021. Exposures: Anticoagulant therapy after discharge.

Main outcomes and measures: New onset of symptomatic arterial and venous thromboembolic events within 90 days after discharge from the index admission for COVID-19 infection were identified using International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision codes.

Results: In this cohort study of 2832 adult patients hospitalized with COVID-19, the mean (SD) age was 63.4 (16.7) years (IQR, 53-75 years), and 1347 patients (47.6%) were men. Thirty-six patients (1.3%) had postdischarge venous thromboembolic events (16 pulmonary embolism, 18 deep vein thrombosis, and 2 portal vein thrombosis). Fifteen (0.5%) postdischarge arterial thromboembolic events were observed (1 transient ischemic attack and 14 acute coronary syndrome). The risk of venous thromboembolism decreased with time (Mann-Kendall trend test, $P < .001$), with a median (IQR)

time to event of 16 (7-43) days. There was no change in the risk of arterial thromboembolism with time (Mann-Kendall trend test, $P = .37$), with a median (IQR) time to event of 37 (10-63) days. Patients with a history of venous thromboembolism (odds ratio [OR], 3.24; 95% CI, 1.34-7.86), peak dimerized plasmin fragment D (D-dimer) level greater than 3 $\mu\text{g/mL}$ (OR, 3.76; 95% CI, 1.86-7.57), and predischage C-reactive protein level greater than 10 mg/dL (OR, 3.02; 95% CI, 1.45-6.29) were more likely to experience venous thromboembolism after discharge. Prescriptions for therapeutic anticoagulation at discharge were associated with reduced incidence of venous thromboembolism (OR, 0.18; 95% CI, 0.04-0.75; $P = .02$).

Conclusions and relevance: Although extended thromboprophylaxis in unselected patients with COVID-19 is not supported, these findings suggest that postdischarge anticoagulation may be considered for high-risk patients who have a history of venous thromboembolism, peak D-dimer level greater than 3 $\mu\text{g/mL}$, and predischage C-reactive protein level greater than 10 mg/dL, if their bleeding risk is low.

Comentário (SS):

A infecção por SARS Cov2 está associada a um estado protrombótico, que não termina com a alta hospitalar, mas a prescrição universal de anticoagulação nestes doentes parece oferecer um benefício marginal, induzindo risco hemorrágico pouco aceitável em doentes mais frágeis. Vários centros têm advogado a utilização da ferramenta IMPROVE VTE para definir os subgrupos de doentes com indicação para anticoagulação em ambulatório, mas esta ferramenta não se encontra ainda validada na infecção COVID- 19. Este estudo coorte retrospectivo, tenta responder a esta questão - que doentes com infecção COVID-19 beneficiam em manter profilaxia trombótica após alta hospitalar? Neste estudo verificou-se uma baixa incidência de tromboembolismo venoso (1,3%) e arterial (0,5%) após a alta. Os doentes com história prévia de tromboembolismo venoso, valor máximo de D-Dímero superior a 3 $\mu\text{g/mL}$ e Proteína C-reactiva antes da alta superior a 10mg/dL foram identificados como tendo maior risco de ter um evento trombótico após a alta (até aos 90 dias)

Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis

Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al

N Engl J Med. 2021 Oct 28;385(18):1680-1689

Background: Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) is a new syndrome associated with the ChAdOx1 nCoV-19 adenoviral vector vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Data are lacking on the clinical features of and the prognostic criteria for this disorder.

Methods: We conducted a prospective cohort study involving patients with suspected VITT who presented to hospitals in the United Kingdom between March 22 and June 6, 2021. Data were collected with the use of an anonymized electronic form, and cases were identified as definite or probable VITT according to prespecified criteria. Baseline characteristics and clinicopathological features of the patients, risk factors, treatment, and markers of poor prognosis were determined.

Results: Among 294 patients who were evaluated, we identified 170 definite and 50 probable cases of VITT. All the patients had received the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and presented 5 to 48 days (median, 14) after vaccination. The age range was 18 to 79 years (median, 48), with no sex preponderance and no identifiable medical risk factors. Overall mortality was 22%. The odds of death increased by a factor of 2.7 (95% confidence interval [CI], 1.4 to 5.2) among patients with cerebral venous sinus thrombosis, by a factor of 1.7 (95% CI, 1.3 to 2.3) for every 50% decrease in the baseline platelet count, by a factor of 1.2 (95% CI, 1.0 to 1.3) for every increase of 10,000 fibrinogen-equivalent units in the baseline d-dimer level, and by a factor of 1.7 (95% CI, 1.1 to 2.5) for every 50% decrease in the baseline fibrinogen level. Multivariate analysis identified the baseline platelet count and the presence of intracranial hemorrhage as being independently associated with death; the observed mortality was 73% among patients with platelet counts below 30,000 per cubic millimeter and intracranial hemorrhage.

Conclusions: The high mortality associated with VITT was highest among patients with a low platelet count and intracranial hemorrhage. Treatment remains uncertain, but identification of prognostic markers may help guide effective management.

Comentário (SS):

Em junho de 2021 começaram a surgir os primeiros relatos publicados de trombocitopenia trombótica imune induzida pela vacina Oxford/Astrazeneca. Em outubro surgiu este artigo em que são incluídos dados sobre os primeiros 220 casos reportados como prováveis ou definitivos no Reino Unido, verificando-se que a maioria dos doentes se apresentou entre 5 a 30 dias após a inoculação da vacina, 85% tinha menos de 60 anos, com a trombose venosa cerebral a ser a forma de apresentação mais comum (110 casos) e com uma taxa de mortalidade global de 22%. Em termos de tratamento, 72% dos doentes receberam imuno-globulina, 26% corticosteroides e 7% plasmaferese. Foi utilizada anticoagulação em 91% dos doentes, na maioria argatroban, fondaparinux, apixabano e dabigatran.

Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial

**Roy PM, Penaloza A, Hugli O, et al
Eur Heart J. 2021 Aug 31;42(33):3146-3157.**

Aims: The aim of this study is to compare the Hestia rule vs. the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for triaging patients with acute pulmonary embolism (PE) for home treatment.

Methods and results: Normotensive patients with PE of 26 hospitals from France, Belgium, the Netherlands, and Switzerland were randomized to either triaging with Hestia or sPESI. They were designated for home treatment if the triaging tool was negative and if the physician-in-charge, taking into account

the patient's opinion, did not consider that hospitalization was required. The main outcomes were the 30-day composite of recurrent venous thromboembolism, major bleeding or all-cause death (non-inferiority analysis with 2.5% absolute risk difference as margin), and the rate of patients discharged home within 24 h after randomization (NCT02811237). From January 2017 through July 2019, 1975 patients were included. In the per-protocol population, the primary outcome occurred in 3.82% (34/891) in the Hestia arm and 3.57% (32/896) in the sPESI arm ($P = 0.004$ for non-inferiority). In the intention-to-treat population, 38.4% of the Hestia patients (378/984) were treated at home vs. 36.6% (361/986) of the sPESI patients ($P = 0.41$ for superiority), with a 30-day composite outcome rate of 1.33% (5/375) and 1.11% (4/359), respectively. No recurrent or fatal PE occurred in either home treatment arm.

Conclusions: For triaging PE patients, the strategy based on the Hestia rule and the strategy based on sPESI had similar safety and effectiveness. With either tool complemented by the overruling of the physician-in-charge, more than a third of patients were treated at home with a low incidence of complications.

Comentário (SS):

Cada vez mais se preconiza o tratamento ambulatorio em doentes com embolia pulmonar de baixo risco, mas mantém-se alguma dúvida na melhor abordagem para selecionar quais os doentes que beneficiam desta estratégia terapêutica. Nas guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia é preconizada a utilização do score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) ou a sua versão simplificada (sPESI). O clínico pode também utilizar os critérios de Hestia, que têm permitido que uma maior proporção de doentes seja tratada em ambulatorio. Este estudo pretende comparar a segurança e a eficácia dos critérios de Hestia versus sPESI. Este estudo mostrou que ambas as estratégias tiveram segurança e eficácia semelhantes, permitindo que cerca um terço dos doentes com embolia pulmonar (com valores normais tensionais).

Efficacy, Safety, and Exposure of Apixaban in Patients with High Body Weight or Obesity and Venous Thromboembolism: Insights from AMPLIFY

**Cohen AT, Pan S, Byon W, et al
Adv Ther. 2021 Jun;38(6):3003-3018.**

Introduction: As a result of limited clinical data, guidelines do not recommend the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients who weigh > 120 kg or have a body mass index (BMI) > 40 kg/m².

Methods: This post hoc analysis of the AMPLIFY trial evaluated the efficacy (venous thromboembolism [VTE]/VTE-related death), safety (major and composite of major and clinically relevant non-major [CRNM] bleeding), and exposure of apixaban compared with enoxaparin followed by warfarin for the treatment of VTE by body weight (≤ 60 , > 60 to < 100 , ≥ 100 to < 120 , ≥ 120 kg) and BMI (≤ 25 , > 25 to 30 , > 30 to 35 , > 35 to 40 , > 40 kg/m²).

Results: Among the AMPLIFY safety population, 5384 and 5359 patients had recorded body weight (range 28.9 to 222.0 kg; ≥ 120 kg, $n = 290$) and BMI (range 12.5-71.8 kg/m²; > 40 kg/m², $n = 263$), respectively. The rates of recurrent VTE/VTE-related death for apixaban versus enoxaparin/warfarin were similar across body weight subgroups: relative risks (RR; 95% confidence intervals [CI]) were 0.63 (0.23, 1.72), 0.99 (0.65, 1.50), 0.77 (0.34, 1.72), and 0.20 (0.02, 1.72) for the ≤ 60 , > 60 to < 100 , ≥ 100 to < 120 , and ≥ 120 kg groups, respectively (Pinteraction = 0.44). The rates of major bleeding were lower with apixaban versus enoxaparin/warfarin; RRs (95% CI) were 0.15 (0.02, 1.15), 0.41 (0.21, 0.77), not estimable, and 0.34 (0.04, 3.22), respectively (Pinteraction = not estimable). The rates of major/CRNM bleeding were significantly lower for apixaban versus enoxaparin/warfarin; RRs (95% CI) were 0.46 (0.24, 0.89), 0.49 (0.38, 0.63), 0.30 (0.16, 0.58), and 0.28 (0.12, 0.66), respectively (Pinteraction = 0.36). Similar trends were seen in the BMI subgroups. There was a modest, not clinically meaningful, decrease ($< 30\%$) in the median predicted exposure with increasing body weight ($n = 281$).

Conclusions: The findings of this post hoc analysis support the use of apixaban in patients with body weight ≥ 120 kg or BMI > 40 kg/m².

Comentário (SS):

Assiste-se atualmente a um aumento do número de pessoas com obesidade, sendo este um fator de risco para tromboembolismo pulmonar. Por outro lado, existe pouca evidência científica na eficácia dos anticoagulantes orais diretos em doentes com peso superior a 120Kg ou com índice de massa corporal superior (IMC) a 40Kg/m², existindo o receio de se estar a utilizar doses infra-terapêuticas nesta população. Os autores deste artigo foram analisar os dados do estudo AMPLIFY, subdividindo os doentes de acordo com o peso corporal e IMC, analisando a recorrência de evento tromboembólico.

Em comparação com a enoxaparina e varfarina, a dose habitual de apixabano não mostrou perda de eficácia na prevenção de novos eventos trombóticos nos doentes com mais de 120Kg e com IMC >40 , verificando-se ainda um menor número de eventos hemorrágicos com apixabano nesta população. Os estudos EINSTEIN DVT/PE também mostraram eficácia do rivaroxabano neste grupo populacional.

Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society

**Klok FA, Ageno W, Ay C, et al
Eur Heart J. 2022 Jan 25;43(3):183-189.**

Abstract: This position paper provides a comprehensive guide for optimal follow-up of patients with acute pulmonary embolism (PE), covering multiple relevant aspects of patient counselling. It serves as a practical guide to treating patients with acute PE complementary to the formal 2019 European Society of Cardiology guidelines developed with the European Respiratory Society. We propose a holistic approach considering the whole spectrum of serious adverse events that patients with acute PE may encounter on the short and long run. We underline the relevance of assessment of modifiable risk factors for bleeding, of acquired thrombophilia and limited cancer screening (unprovoked PE) as well as a dedicated surveillance for the potential development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension as part of routine practice; routine testing for genetic thrombophilia should be avoided.

We advocate the use of outcome measures for functional outcome and quality of life to quantify the impact of the PE diagnosis and identify patients with the post-PE syndrome early. Counselling patients on maintaining a healthy lifestyle mitigates the risk of the post-PE syndrome and improves cardiovascular prognosis. Therefore, we consider it important to discuss when and how to resume sporting activities soon after diagnosing PE. Additional patient-relevant topics that require Focused counselling are travel and birth control.

Comentário (SS):

Existindo várias diretrizes sobre o tratamento de embolia pulmonar numa fase aguda, permanecem grandes dúvidas no seguimento a médio prazo, com poucas guidelines a debruçarem-se sobre este tema de forma mais aprofundada. Este documento vem tentar preencher este vazio de uma forma simples e prática – que estudos adicionais são necessários e em que doentes (despiste evento paraneoplásico, estudo trombofilias), questões associadas a mulheres em idade fértil (contraceção, gestão perdas menstruais), à prática de desporto e viagens em segurança, avaliação da síndrome pós embolia pulmonar e da importância de avaliar e mitigar o risco cardiovascular destes doentes. Para quem segue na consulta doentes com tromboembolismo venoso, este é um documento obrigatório.

Determinants and Management of the Post–Pulmonary Embolism Syndrome

Boon GJAM, Huisman MV, Klok FA.

Semin Respir Crit Care Med 2021; 42(02): 299-307

Acute pulmonary embolism (PE) is not only a serious and potentially life-threatening disease in the acute phase, in recent years it has become evident that it may also have a major impact on a patient's daily life in the long run. Persistent dyspnea and impaired functional status are common, occurring in up to 50% of PE survivors, and have been termed the post-PE syndrome (PPES). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is the most feared cause of post-PE dyspnea. When pulmonary hypertension is ruled out, cardiopulmonary exercise testing can play a central role in investigating the potential causes of persistent symptoms, including chronic thromboembolic pulmonary disease or other cardiopulmonary conditions. Alternatively, it is important to realize that post-PE cardiac impairment or post-PE functional limitations, including deconditioning, are present in a large proportion of patients. Health-related quality of life is strongly influenced by PPES, which emphasizes the importance of persistent limitations after an episode of acute PE. In this review, physiological determinants and the diagnostic management of persistent dyspnea after acute PE are elucidated.

Comentário (SS):

Cada vez mais se tem vindo a falar e a escrever sobre a persistência de sintomas (nomeadamente dispneia) após a fase inicial (3 meses) da embolia pulmonar. A síndrome pós embolia pulmonar tem um impacto importante na qualidade de vida dos doentes, percebendo-se cada vez mais ser uma entidade frequente (alguns estudos referem a sua presença em cerca de 50% dos doentes), que muitas vezes não é devidamente valorizada após ser descartada a presença de hipertensão pulmonar. Este artigo foca-se na avaliação destes doentes e qual a marcha diagnóstica a efetuar.

Efficacy and safety of a 12-week outpatient pulmonary rehabilitation program in Post-PE Syndrome

Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, et al
Thromb Res. 2021 Oct;206:66-75.

Background: The Post-Pulmonary Embolism Syndrome (PPES) comprises heterogeneous entities, including chronic thromboembolic disease with/without pulmonary hypertension (CTEPH/CTEPD), and deconditioning.

Objectives: To assess underlying physiological determinants of PPES, and efficacy and safety of rehabilitation training in these patients.

Methods: 56 consecutive PE patients with persistent dyspnea and/or functional limitations despite ≥ 3 months of anticoagulation underwent standardized diagnostic work-up including exercise testing as part of routine practice. All diagnostic (imaging and cardiopulmonary function) tests were interpreted by a core group of experienced clinicians. A subgroup of patients without CTEPH or other treatable conditions was referred for a 12-week personalized rehabilitation program, studying changes in physical condition and patient-reported outcome measures.

Results: Persistent vascular occlusions were observed in 21/56 patients (38%) and CTEPH was confirmed in ten (18%). Regarding those without CTEPH, impaired cardiopulmonary responses were evident in 18/39 patients with available CPET data (46%), unrelated to chronic thrombi. Rehabilitation was completed by 27 patients after excluding 29 (patients with CTEPH or treatable comorbidities, refusal, ineligibility, or training elsewhere). Training intensity, PE-specific quality of life (PEmb-QoL) and fatigue (CIS) improved with a median difference of 20 W ($p = 0.001$), 3.9 points ($p < 0.001$) and 16 points ($p = 0.003$), respectively. Functional status (Post-VTE Functional Status Scale) improved ≥ 1 grade in 18 (67%) patients, and declined in one (3.7%).

Conclusions: Our findings suggest that abnormal cardiopulmonary responses to exercise are common in patients with PPES and are not limited to those with

chronic thrombi. Offering pulmonary rehabilitation to patients not treated otherwise seems safe and promising.

Comentário (SS):

Nos doentes com tromboembolismo venoso, existe um enfoque natural das publicações na gestão da anticoagulação. Mas é importante perceber que existem por vezes sintomas persistentes (síndrome pós embolia pulmonar) que não são manejáveis ou reversíveis com os anticoagulantes e que devemos saber oferecer outras terapêuticas para melhorar a qualidade de vida. Este artigo foca-se no benefício que programas de reabilitação em ambulatório podem trazer a estes doentes. Embora seja um grupo pequeno de doentes, este estudo demonstrou a possibilidade de melhoria funcional (e em segurança) de doentes com dispneia e/ou limitação funcional persistente após cumprirem os 3 meses de anticoagulação.

Até que ponto não deveremos repensar o acompanhamento destes doentes, com uma ligação próxima à Fisioterapia e desenvolvimento de programas específicos para a recuperação dos doentes com embolia pulmonar.

Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials

**Joseph P, Glynn R, Lonn E, et al
Cardiovasc Res. 2022 Feb 21;118(3):897-903**

Aims: To examine the association between rosuvastatin and VTE risk, and whether effects vary in different subpopulations stratified by key demographic, cardiovascular disease (CVD) risk factors, and other risk factors associated with VTE.

Methods and results: An individual participant data meta-analysis was conducted across two randomized controlled trials in 30 507 participants over

a mean follow-up of 3.62 years, individuals had no prior history of vascular disease but were at intermediate CV risk. In both trials, participants were randomized to receive rosuvastatin or matching placebo. The primary outcome was VTE during follow-up, defined as either deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Associations between rosuvastatin and VTE were examined in the overall pooled cohort, and subpopulations stratified by demographic risk factors (i.e. age and sex), CVD risk factors (i.e. obesity, smoking, lipid levels, blood pressure levels, and C-reactive protein level), and a history of cancer. Mean age was 65.96 (SD 7.19) years of age, and 17 832 (58.45%) were male and 5434 (17.82%) were smokers, median BMI was 27.6 [interquartile range (IQR) 24.7-31.1] kg/m², and median CRP level was 3.4 (IQR 2.1-6.0) mg/L. There were 139 VTE events. In the pooled cohort, rosuvastatin was associated with a large proportional reduction in the risk of VTE (hazard ratio 0.53, 95% CI 0.37-0.75). No significant interactions were observed between treatment with rosuvastatin and the risk of VTE across subpopulations stratified by demographic, CVD risk factors, or a history of cancer (P-values for interactions >0.05 for all subgroups).

Conclusion: Rosuvastatin is associated with a 47% proportional reduction in the risk of VTE, and its effect is consistent both in the presence or absence of VTE-related clinical risk factors.

Comentário (SS):

Cada vez mais se percebe, que existem vários fatores de risco comuns do tromboembolismo venoso com a aterosclerose arterial – idade, sexo, tabagismo, obesidade e inflamação. As estatinas, usadas largamente na prevenção de eventos trombóticos arteriais (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral), têm cada vez mais demonstrado um papel fora destas situações.

Utilizando os dados dos estudos HOPE-3 e JUPITER (prevenção primária), os autores deste artigo foram tentar compreender a associação entre o uso de rosuvastatina e o risco de tromboembolismo venoso, detetando uma diminuição de 47% de ventos trombóticos venosos na população sob

rosuvastatina. Propõe-se alguns mecanismos para isto poder ocorrer – efeito anti-inflamatório e anticoagulante por redução da LDL oxidada, diminuição da expressão PAI-1.

Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism

**Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al
N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):609-617.**

Background: The role of factor XI in the pathogenesis of postoperative venous thromboembolism is uncertain. Abelacimab is a monoclonal antibody that binds to factor XI and locks it in the zymogen (inactive precursor) conformation.

Methods: In this open-label, parallel-group trial, we randomly assigned 412 patients who were undergoing total knee arthroplasty to receive one of three regimens of abelacimab (30 mg, 75 mg, or 150 mg) administered postoperatively in a single intravenous dose or to receive 40 mg of enoxaparin administered subcutaneously once daily. The primary efficacy outcome was venous thromboembolism, detected by mandatory venography of the leg involved in the operation or objective confirmation of symptomatic events. The principal safety outcome was a composite of major or clinically relevant nonmajor bleeding up to 30 days after surgery.

Results: Venous thromboembolism occurred in 13 of 102 patients (13%) in the 30-mg abelacimab group, 5 of 99 patients (5%) in the 75-mg abelacimab group, and 4 of 98 patients (4%) in the 150-mg abelacimab group, as compared with 22 of 101 patients (22%) in the enoxaparin group. The 30-mg abelacimab regimen was noninferior to enoxaparin, and the 75-mg and 150-mg abelacimab regimens were superior to enoxaparin ($P < 0.001$). Bleeding occurred in 2%, 2%, and none of the patients in the 30-mg, 75-mg, and 150-mg abelacimab groups, respectively, and in none of the patients in the enoxaparin group.

Conclusions: This trial showed that factor XI is important for the development of postoperative venous thromboembolism. Factor XI inhibition with a single intravenous dose of abelacimab after total knee arthroplasty was effective for the prevention of venous thromboembolism and was associated with a low risk of bleeding.

Comentário (SS):

A investigação sobre novas moléculas com efeito anticoagulante mantém-se ativa. O factor XI como alvo terapêutico tem levantado cada vez mais interesse, por poder existir uma atenuação do efeito trombótico sem significativo efeito hemorrágico (o “El Dorado” da anticoagulação). Este artigo faz referência ao anticorpo monoclonal abelacimab (administrado de forma endovenosa no pós-operatório), que previne a ativação do fator XI pelo fator XIIa e pela trombina, tendo este estudo comparado a sua eficácia e segurança versus enoxaparina em doentes submetidos a artroplastia total do joelho. Este estudo demonstrou que o abelacimab foi não inferior à enoxaparina (eventos trombóticos venosos) com um baixo risco de hemorragia.

Na mesma revista foi ainda publicado um estudo sobre um outro inibidor do factor XI, administrado de forma oral, o milvexian, utilizado também na prevenção de tromboembolismo venoso no pós operatório de artroplastia do joelho (“Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism”. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):2161-2172).

Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis:Updated Canadian Expert Consensus

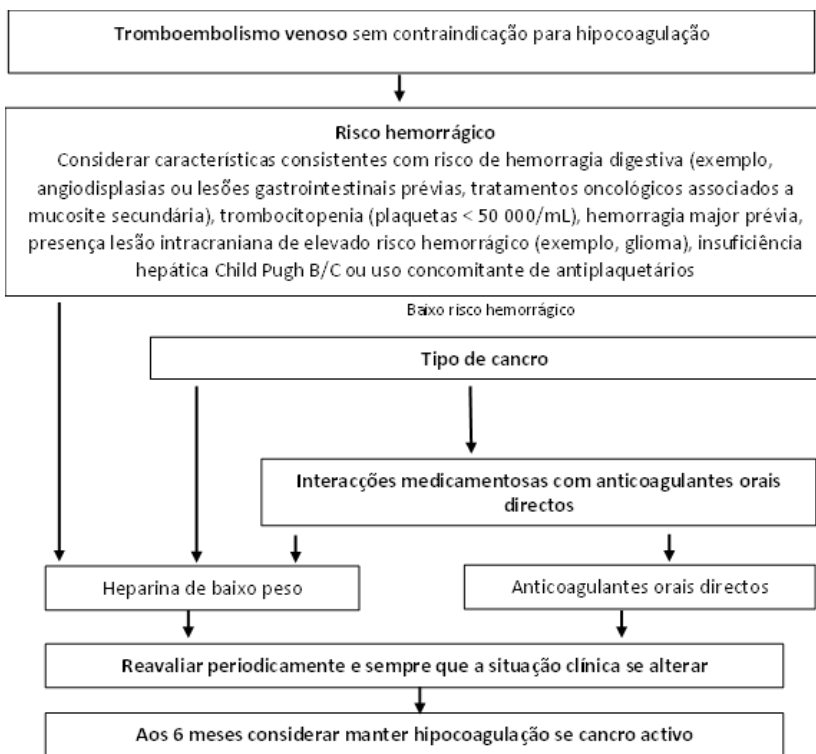
Carrier M, Blais N, Crowther M, et al

Curr Oncol. 2021 Dec 18;28(6):5434-5451.

Abstract: Patients with cancer-associated thrombosis (CAT) are at high risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) and major bleeding complications. Risks vary significantly between individuals based on cancer status, treatment, and other characteristics. To facilitate the evidence-based management of anticoagulant therapy in this patient population, a committee of 11 Canadian clinical experts updated a consensus-based algorithm for the acute and extended treatment of symptomatic and incidental CAT that was developed in 2018. Following a systematic review of the literature, updates to the algorithm were discussed during an online teleconference, and the algorithm was subsequently refined based on feedback from committee members. Clinicians using this treatment algorithm should consider bleeding risk, type of cancer, and drug–drug interactions, as well as patient and clinician preferences, in tailoring anticoagulation for patients with CAT. Anticoagulant therapy should be adapted as the patient’s cancer status and management change over time

Comentário (CG):

A trombose associada ao cancro é a segunda maior causa de morte em doentes com cancro (nestes doentes). O risco aos 6 meses de tromboembolismo venoso é 12x superior ao da população geral e 23x maior em doentes sob quimioterapia. O tratamento hipocoagulante é desafiante não só pelo elevado risco de recorrência, mas também pelo elevado risco hemorrágico. A decisão deve ser individualizada e deve ter em conta as características de cada doente, tipo e estágio do cancro, tratamento oncológico proposto e respectivas interações medicamentosas. A preferência do doente também deve ser tida em consideração. Os autores deste artigo propõem um algoritmo de abordagem à trombose associada ao cancro, que se resume na figura abaixo.



Menstruation, anticoagulation, and contraception: VTE and uterine bleeding

Samuelson Bannow B, McLintock C, James P.

Res Pract Thromb Haemost. 2021 Aug 1;5(5):e12570.

Abstract: Abnormal or excessive menstrual bleeding affects one-third of reproductive-aged women. This number increases to 70% among women on

direct oral anticoagulants (DOACs). While there is some variation in frequency of heavy menstrual bleeding (HMB) with different DOAC options, all menstruating individuals should receive counseling about the risk of HMB at the time of DOAC initiation.

Management options include progestin-only therapies such as the levonorgestrel intrauterine system and etonogestrel subdermal implant or the progestin-only pill. Combined hormonal contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate are associated with increased rates of thrombosis in nonanticoagulated women but may be continued, or even initiated, so long as therapeutic anticoagulation is ongoing. Procedural therapies, such as endometrial ablation, uterine artery embolization, or hysterectomy, are considerations for women who have completed childbearing and for whom more conservative measures are objectionable or ineffective.

Given the high rates of HMB in women on DOACs, management strategies should be discussed even before heavy bleeding is diagnosed, particularly in women who experienced HMB prior to DOAC initiation. As iron deficiency with or without anemia is a common complication of HMB, complete blood count and ferritin levels should be monitored periodically, and iron deficiency should be treated with oral or intravenous iron supplementation.

Comentário (CG):

O Tromboembolismo Venoso na mulher apresenta várias particularidades, tais como a abordagem diagnóstica e terapêutica na gravidez/puerpério, a hemorragia ginecológica e a anticoncepção. Este artigo resume o standard of care na gestão da hemorragia ginecológica e anticoncepção na mulher com tromboembolismo venoso e hipocoagulação.

Severe Bleeding Risks of Direct Oral Anticoagulants in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Network MetaAnalysis of Randomised Controlled Trial

Chen J, Lv M, Wu S, Jiang S, et al

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Mar;63(3):465-474.

Objective: The aim of this study was to determine the severe bleeding safety of direct oral anticoagulants (DOACs) for the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE).

Methods: PubMed, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Library databases were searched up to 6 January 2021. The incidence of severe bleeding (major, gastrointestinal [GI], intracranial, and fatal) was investigated. Using frequentist network meta-analysis, interventions that were not compared directly could be compared indirectly by the 95% confidence interval (CI), making the search results more intuitive. Based on surface under the cumulative ranking curves (SUCRA), the relative ranking probability of each group was generated.

Results: Thirty-one randomised controlled trials (76 641 patients) were included. For the treatment of VTE, the risk of major bleeding with apixaban was significantly lower than dabigatran (odds ratio [OR] 2.10, 95% CI 1.07 e 4.12) and edoxaban (OR 2.64, 95% CI 1.36 e 5.15). The safety of the drugs was ranked from highest to lowest as follows: major bleeding: apixaban (SUCRA 98.0), rivaroxaban (SUCRA 69.6), dabigatran (SUCRA 50.7), edoxaban (SUCRA 26.5), and vitamin K antagonists (VKAs; SUCRA 5.1); GI bleeding: apixaban (SUCRA 80.7), rivaroxaban (SUCRA 66.8), edoxaban (SUCRA 62.3), VKAs (SUCRA 34.4), and dabigatran (SUCRA 5.8); intracranial bleeding: rivaroxaban (SUCRA 74.4), edoxaban (SUCRA 70.4), dabigatran (SUCRA 58.2), apixaban (SUCRA 44.4), and VKAs (SUCRA 5.6); fatal bleeding: edoxaban (SUCRA 82.7), rivaroxaban (SUCRA 59.2), dabigatran (SUCRA 48.6), apixaban (SUCRA 43.0), and VKAs (SUCRA 16.3). For the prevention of VTE, the risk of major bleeding with apixaban was significantly lower than rivaroxaban (OR 2.14, 95% CI 1.02 e 4.52). Among the four types of bleeding, apixaban had the lowest bleeding

risk among DOACs (major bleeding: SUCRA 81.6; GI bleeding: SUCRA 75.4; intracranial bleeding: SUCRA 64.1; fatal bleeding: SUCRA 73.6).

Conclusions: For the treatment of VTE, in terms of major bleeding and GI bleeding, apixaban had the lowest bleeding risk; in terms of intracranial bleeding, rivaroxaban had the lowest bleeding risk; in terms of fatal bleeding, edoxaban had the lowest bleeding risk. For the prevention of VTE, apixaban had the lowest bleeding risk.

Comentário (CG):

Na prevenção e tratamento do Tromboembolismo Venoso é sempre necessário considerar o risco hemorrágico individual de cada doente e adequar o melhor hipocoagulante. Esta metanálise combina evidência científica de vários ensaios clínicos e avalia a segurança dos fármacos hipocogulantes disponíveis (antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais directos – dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano) permitindo um avanço na prescrição individualizada.

Melhores trabalhos do Hot Topics 2021

Outcomes Cardiovasculares em Função da Categoria de Risco: Resultados de um Estudo de Mundo Real

Francisco Araújo(1); Daniel Seabra(2); Marta Afonso-Silva(3); Diana Grangeia(4); Tiago Taveira-Gomes(5); Cristina Gavina(2)

(1) Hospital dos Lusíadas Lisboa (2) Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE / Hospital Pedro Hispano (3) Health Economics & Outcomes Research / Real-world evidence, Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos SA, Porto Salvo, Portugal (4) Medical Affairs, Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos SA, Porto Salvo, Portugal (5) Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Introdução: A evolução da medicina cardiovascular (CV) permitiu identificar fatores de risco que influenciam a definição de medidas de saúde pública e que têm impacto direto na prática clínica. Neste contexto, a estratificação dos doentes nas categorias de risco CV é fundamental para a sua abordagem. Prevenir o desenvolvimento ou evolução de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é crucial visto que quando estabelecida define, de forma independente, que o doente tem muito alto risco CV.

Objetivos: Analisar o risco de morte ou hospitalização por DCVA a 10 anos por nível de risco CV.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo que utilizou dados de uma Unidade Local de Saúde em Portugal. Foram incluídos os doentes *de novo* em cada categoria de risco CV (definidas de acordo com as *guidelines* da ESC/EAS 2019) com uma idade entre 40-80 anos e, ≥ 1 consulta de Medicina Geral e Familiar nos três anos anteriores à data de inclusão (data de entrada na respetiva categoria de risco). Esta análise focou-se no *endpoint* composto de risco de morte (por qualquer causa) ou hospitalização por DCVA a 10 anos por nível de risco CV. Os dados de morte e hospitalização foram obtidos através dos códigos ICPC-2, ICD-9-CM e ICD-10-CM correspondentes. Foi utilizada uma regressão de cox, ajustada para o sexo e idade, e com *clustering* por doente.

Resultados: A coorte total foi composta por 78.459 doentes (baixo risco=32,6%, intermédio=28,8%, alto=21,6%, muito alto=17,0%). À data de entrada na categoria de risco, a idade mediana foi de 33,0 anos nos doentes de baixo risco e 70,0 anos nos de muito alto risco. Verificou-se um predomínio (>50%) do sexo feminino nas diversas categorias de risco CV, excepto nos doentes de muito alto risco (45,0%). As comorbilidades mais prevalentes em todos os grupos foram a hipercolesterolemia e a hipertensão (10,8%-57,1% e 1,7%-47,4% baixo e muito alto risco, respetivamente). A diabetes mellitus tipo 2 e a doença renal crónica apresentaram também uma prevalência elevada nos grupos de alto e muito alto risco (25,3%-49,2% e 19,1%-28,2%, respetivamente). O risco de morte ou hospitalização por DCVA a 10 anos foi 1,7 vezes superior nos doentes de risco intermédio (HR=1,7; IC95%:1,6-1,9), 2,7 vezes superior nos de risco alto (HR=2,7; IC95%:2,5-2,9) e 5,3 vezes superior nos de muito alto risco (HR=5,3; IC95%:4,9-5,7) versus os doentes de baixo risco CV.

Conclusões: Estes resultados de mundo real mostram maior risco de morte ou hospitalização por DCVA nos doentes em categorias de risco CV superior independentemente do sexo e idade. Reforça-se, assim, a necessidade de uma gestão da doença tanto mais efetiva quanto maior o risco CV do doente.

Hipercolesterolemia Familiar: mais de 20 Anos de Experiência de dm Hospital Terciário

Ana Rita Ramalho (1); Catarina Reigota (1); João Porto (1); Pereira de Moura (1)

(1) Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Hospitais da Universidade de Coimbra

Introdução: A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante, sendo das doenças hereditárias mais frequentes. Com uma prevalência de 1/200-500 na forma heterozigota e de 1/160.000-300.000 na forma homozigota, estima-se que na maioria dos países menos de 1% está diagnosticada. O diagnóstico é feito cumprindo dois dos seguintes critérios: LDL-C 180mg/dL, xantomias na pele/em tendões, história de HF ou doença arterial coronária (DAC) prematura entre os familiares de 2º grau. Para o diagnóstico definitivo é necessário documentar a mutação envolvida, o que é importante pelo maior risco de DAC nos portadores. De facto, a DAC é a principal causa de morbimortalidade da HF, com um risco 10 vezes superior ao da população geral. E porque a prevenção primária deve ser o objetivo, a forma mais eficaz de combate a esta epidemia é a realização de rastreio em cascata a partir do caso índice.

Objetivos: Com este trabalho pretendemos sensibilizar para a importância do diagnóstico precoce e do impacto que este pode ter na prevenção da morbimortalidade cardiovascular associada à HF.

Material e Métodos: Foi desenvolvido um estudo retrospectivo de coorte, observacional. Foram revistos os registos clínicos dos doentes da consulta de Hipertensão Arterial e Aterosclerose com diagnóstico de HF nos últimos 22 anos.

Foram incluídos 126 doentes, tendo-se avaliado, para cada doente, as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico; o resultado do estudo genético; o

valor de LDL à data do diagnóstico e o último valor associado ao processo clínico; o tratamento em prevenção primária ou secundária; o uso de iPCSK9; e a ocorrência de DAC.

Resultados e Conclusões: Dos 126 doentes, 56 (44,44%) correspondiam a casos índice, 74 (58,73%) eram do sexo feminino e apresentavam uma média de idade ao diagnóstico de 43,275 anos, com o doente mais jovem apresentando 8 anos aquando do diagnóstico. Dos doentes com critérios clínicos para HF, 55 (43,65%) apresentavam estudo genético positivo: 54 com mutações no gene *LDL receptor* e 1 com mutação no gene *PCSK9*. Relativamente aos valores de LDL, o valor médio ao diagnóstico foi de 199,21mg/dL, com um máximo na nossa amostra de 474mg/dL, e a média de redução do valor de LDL foi de 55,04mg/dL. Relativamente à ocorrência de DAC, apenas 8 (6,35%) doentes apresentaram um evento, com uma média de idade de 62,82 anos, sendo que a idade mais precoce (36 anos) ocorreu num doente que seria caso índice. Desses 8 doentes, todos apresentaram diagnóstico genético e mutação do gene *LDL receptor*.

O nosso trabalho elucida sobre a experiência de mais de 20 anos da consulta de Hipertensão Arterial e Aterosclerose e do impacto que esta teve quer no diagnóstico e rastreio da HF na região centro do país, quer no prognóstico destes doentes.

Análise de risco vascular no acidente vascular cerebral

José Guilherme Assis(1); Daniela Viana(1); Joana Rua(1); Ricardo Almendra(1); Romeu Pires(1); Fernando Salvador(1)

(1) Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE / Hospital de Vila Real

O diagnóstico oportunístico e controlo de fatores de risco vascular (FRV) constituem uma estratégia essencial na prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral. Globalmente, considera-se a classificação do AVC em eventos isquémicos (AVCi) e hemorrágicos (AVCh). Neste contexto, observando a variedade de etiologias possíveis, coloca-se a possibilidade de cada fator de risco desempenhar um papel distinto em cada subtipo de AVC considerado.

Este estudo retrospectivo analisou as admissões a internamento, relativas ao ano de 2020, numa unidade de acidente vascular cerebral, parte de um hospital terciário em Portugal. O objetivo principal centra-se na caracterização dos FRV em doentes com AVC agudo.

A amostra incluiu 360 admissões, com idade média de 75.8 ± 12.32 anos, sendo 50% do sexo feminino ($n=158$), contabilizando cerca de 26.3 admissões por mês (mínimo 18, máximo 33). Em termos de motivos de admissão, 87.8% trataram-se de AVC ($n=316$), dos quais 81.9% foram AVCi ($n=258$) e 18.1% AVCh ($n=57$). Os restantes eventos incluem diagnósticos como acidente isquémico transitório, trombose venosa ou *stroke-mimic*. Considerando os AVC, 73.7% tinham hipertensão arterial (HTA) ($n=233$), 26.6% diabetes *mellitus* (DM) ($n=84$), 60.8% dislipidemia ($n=192$), 20.3% obesidade ($n=64$), 7.6% tabagismo ($n=24$), 1.6% doença arterial periférica (DAP) ($n=5$). Outras condições clínicas avaliadas incluíram a fibrilhação auricular (FA) (36.4%, $n=115$), síndrome apneia obstrutiva do sono (SAOS) (3%, $n=9$), insuficiência cardíaca (IC) (3.5%, $n=11$) e hiperuricemia (3.2%, $n=10$). A análise comparativa entre AVCi e AVCh, revelou preponderância da dislipidemia

no AVCi, 63.3% vs. 49.1% ($p=0.047$), para além da FA, 40.9% vs. 15.8% ($p<0.001$), sendo ambas mais prevalentes no AVCi cardioembólico. Adicionalmente, revelaram tendência positiva em favor do AVCi, a HTA (75.7% vs. 64.9%) e o tabagismo (8.5% vs. 3.5%), sem atingirem significância estatística. Contrariamente, demonstraram relação positiva com o AVCh, a IC (3.1% vs. 5.3%), a hiperuricemia (2.7% vs. 5.3%) e a SAOS (0.8% vs. 1.8%), no entanto, sem atingirem significância estatística. Não se observaram diferenças relativas à idade, sexo ou prevalência de DM, obesidade e DAP. A mortalidade global foi 13% ($n=41$), com maior prevalência no AVCh, 12.0% vs. 24.4% ($p=0.257$).

Esta revisão pretende sublinhar a relevância da identificação precoce de FRV nos doentes com doença cerebrovascular. Neste contexto, a pesquisa dos diferentes efeitos de múltiplos FRV no AVCi e AVCh, reforçando uma abordagem individualizada e promovendo o tratamento precoce e adequado, são cruciais para a diminuição da sua incidência.