



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MARÇO 2022
NÚMERO 19

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 **Padrões de sono saudáveis e risco de arritmias incidentes**
Xiang Li, Tao Zhou, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Padrão de sono saudável tem associação com menor risco de arritmias cardíacas
André Rodrigues Durães
- 14 **Associação de variantes genéticas com desfechos em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica**
Luis Escobar-Lopez, Juan Pablo Ochoa, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Cardiomiopatias e genômica
Marcelo Imbroinise Bittencourt, Ricardo Mourilhe-Rocha
- 34 **Fluxo fracionado de reserva para orientar o tratamento de pacientes com doença arterial coronariana multiarterial**
Gilles Rioufol, François Dérimay, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Uso rotineiro da reserva de fluxo fracional na indicação de revascularização do paciente com doença coronariana multiarterial: futilidade ou malefício?
Fabio Grunspun Pitta, Marcelo Franken

- 47 **Manejo contemporâneo da estenose aórtica sintomática grave**
Marc Eugène, Piotr Duchnowski, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Indicação de intervenção em estenose aórtica importante: ainda um desafio em idosos e com morbididades
Ricardo Mourilhe-Rocha, Pedro Fernandes Ribeiro, et al.
- 63 **Pré-eclâmpsia prediz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**
Dominique Williams, Molly J. Stout, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Pré-eclâmpsia: a ponta do iceberg da insuficiência cardíaca
Mônica Samuel Avila, Walkiria Samuel Avila

REVISÕES DE LITERATURA

- 75 **Início da administração hospitalar de inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: Tópico de revisão semanal do JACC**
Vishal N. Rao, Evan Murray, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Inibidores da SGLT-2 no doente hospitalizado: haverá razão para atrasar o seu início?
Sara Gonçalves



A tradução dos artigos para o português brasileiro foi realizada pela Scientific Linguagem, sob sua exclusiva responsabilidade. A Elsevier e a American College of Cardiology Foundation não assumem qualquer responsabilidade quanto à tradução. Embora a tradução tenha sido feita com todo o cuidado necessário, o leitor deve sempre se basear em sua própria experiência e seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações contidas nesta publicação, e deve sempre verificá-las em fontes originais. A empresa responsável pela tradução não assume nenhuma responsabilidade pelo uso de quaisquer informações desta publicação e/ou quaisquer erros, omissões ou imprecisões, resultantes de negligência ou qualquer outro motivo, ou por quaisquer consequências que resultarem deles.

Os profissionais e os pesquisadores devem sempre se basear em sua própria experiência e em seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações, métodos, compostos ou experimentos descritos aqui. Devido aos rápidos avanços observados, em especial, nas ciências médicas, deve-se realizar uma verificação independente dos diagnósticos e das posologias dos medicamentos. Dentro do limite máximo permitido pela lei, a Elsevier, a American College of Cardiology Foundation e a empresa de tradução não assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões e/ou danos a pessoas ou propriedades como consequência de responsabilidade de produtos, negligência ou qualquer outro motivo, nem por qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Embora se espere que todos os materiais publicitários estejam em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui garantia ou endosso da qualidade ou do valor de tal produto ou das afirmações feitas pelo fabricante.

The translation into Brazilian Portuguese has been undertaken by Scientific Linguagem at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translation company in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, or the translation company for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

**EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION****EDITOR-CHEFE**

Edimar A. Bocchi, MD

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo, Brasil

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

Professor in Cardiology, Universidade Católica de São Paulo (PUC)

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORIA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

ARTIGO ORIGINAL

Padrões de sono saudáveis e risco de arritmias incidentes



Xiang Li, MD, PHD,^a Tao Zhou, MD, PHD,^{a,b} Hao Ma, PHD,^a Tao Huang, PHD,^c Xiang Gao, MD, PHD,^d JoAnn E. Manson, DRPH, MD,^{e,f,g} Lu Qi, MD, PHD^{a,h}

RESUMO

CONTEXTO Estão surgindo evidências que têm relacionado os comportamentos do sono com o risco de arritmias cardíacas. Os vários comportamentos do sono são tipicamente correlacionados; no entanto, a maioria dos estudos anteriores se concentrou apenas no comportamento individual do sono, sem considerar os padrões gerais de sono.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi investigar prospectivamente as associações entre um padrão de sono saudável com os riscos de arritmias cardíacas.

MÉTODOS Um total de 403.187 participantes do *UK Biobank* foram incluídos. Um padrão de sono saudável foi definido por cronotipo, duração do sono, insônia, ronco e sonolência diurna. Foi calculado o escore de risco genético ponderado para fibrilação atrial.

RESULTADOS O padrão de sono saudável foi significativamente associado a menores riscos de fibrilação/flutter atrial (FA) (razão de risco [HR, de *hazard ratio*] comparando categorias extremas: 0,71; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,64-0,80) e bradiarritmia (RR: 0,65; IC de 95%: 0,54-0,77), mas não de arritmias ventriculares, após ajuste para fatores de risco demográficos, de estilo de vida e genéticos. Em comparação com indivíduos com escore de sono saudável de 0-1 (grupo de sono ruim), aqueles com escore de sono saudável de 5 apresentaram risco 29% e 35% menor de desenvolver FA e bradiarritmia, respectivamente. Além disso, a predisposição genética para FA modificou significativamente a associação do padrão de sono saudável com o risco de FA (interação de $P = 0,017$). A associação inversa do padrão de sono saudável com o risco de FA foi mais forte entre aqueles com menor risco genético de FA.

CONCLUSÕES Nossos resultados indicam que um padrão de sono saudável está associado a menores riscos de FA e bradiarritmia, independentemente dos fatores de risco tradicionais, e a associação com FA é modificada pela suscetibilidade genética. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1197-1207) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

Alterações do ritmo cardíaco, caracterizadas por frequência ou ritmo cardíaco anormal, estão associadas a morbidade, mortalidade e custo econômico substanciais (1-3). Projeta-se que a prevalência de arritmias cardíacas será uma ameaça crescente à saúde (4,5), em parte devido às terapias

aprimoradas para outros quadros clínicos cardíacos e melhor sobrevida. A fibrilação atrial, o tipo mais comum de arritmia cardíaca, leva a um risco significativamente aumentado de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, quase dobrando o risco de mortalidade (6-9). Outras formas de doença de condução, como arritmias



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Epidemiologia, Escola de Saúde Pública e Medicina Tropical, Universidade de Tulane, Nova Orleans, Louisiana, EUA; ^bDepartamento de Epidemiologia e Bioestatística, Escola de Saúde Pública (Shenzhen), Universidade Sun Yat-sen, Guangdong, Guangzhou, China; ^cDepartamento de Epidemiologia e Bioestatística, Escola de Saúde Pública, Universidade de Pequim, Pequim, China; ^dDepartamento de Ciências da Nutrição, The Pennsylvania State University, State College, Pensilvânia, EUA; ^eDepartamento de Epidemiologia, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^fDivisão de Medicina Preventiva, Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital e Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^gChanning Division of Network Medicine, Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital e Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; e ^hDepartamento de Nutrição, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 16 de abril de 2021; manuscrito revisado em 14 de julho de 2021 e aceito em 19 de julho de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ERG** = escore de risco genético**FA** = fibrilação/flutter atrial**GWAS** = estudo de associação
ampla do genoma (de *genome-
wide association study*)**IMC** = índice de massa corporal**MET** = equivalente metabólico
da tarefa (de *metabolic
equivalent task*)**PNU** = polimorfismo de
nucleotídeo único

ventriculares e bradiarritmias, podem causar síncope e morte súbita cardíaca (10-12). Como a fibrilação atrial é frequentemente assintomática (13,14) e tem grande chance de não ser detectada clinicamente (15), o risco subsequente atribuído pode ser substancialmente subestimado (16). Como uma doença em estágio inicial, as arritmias cardíacas podem levar a complicações com risco de vida se não forem tratadas. Portanto, a prevenção de arritmias é uma prioridade urgente de saúde pública. Exceto por fatores de estilo de vida

previamente identificados, como consumo de bebidas alcoólicas (6,17), tabagismo (18), níveis extremos de atividade física (19) e obesidade (20,21), há evidências recentes que associam vários comportamentos do sono, como excesso de sonolência diurna (22), qualidade do sono (23), duração do sono (24,25) e insônia, com arritmias (26).

Vale notar que vários comportamentos do sono estão intrinsecamente ligados. Portanto, é importante avaliar os padrões gerais de sono combinando esses vários comportamentos do sono, que podem estar relacionados à saúde humana ou ao risco de doenças de maneira conjunta. No entanto, a maioria dos estudos anteriores se concentrou apenas em fatores individuais do sono (22,25). Recentemente, geramos um padrão de sono saudável que incorporou cinco comportamentos do sono diferentes no *UK Biobank* e o replicamos em uma grande coorte independente (27,28). Com base nas evidências anteriores, levantamos a hipótese de que o padrão de sono saudável incorporando vários comportamentos do sono ideais pode estar associado a menores riscos de arritmias cardíacas. Além disso, as arritmias são afetadas por fatores ambientais e genéticos (29,30); entretanto, ainda não se sabe se a predisposição genética interage com o padrão de sono saudável em relação aos riscos de arritmia.

No presente estudo, nosso objetivo foi analisar prospectivamente as associações do padrão de sono saudável recém-desenvolvido com o risco de arritmias, incluindo fibrilação atrial/flutter atrial (FA), arritmias ventriculares e bradiarritmia, entre 403.187 participantes do *UK Biobank*. Também investigamos a potencial interação e associação conjunta do padrão de sono saudável e da suscetibilidade genética com as arritmias incidentes.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. O *UK Biobank* é um grande estudo de coorte prospectivo que contém informações genéticas e de saúde detalhadas de meio milhão de participantes do Reino Unido. Detalhes sobre o delineamento

do estudo foram descritos em outro estudo anteriormente (31). Resumidamente, cerca de meio milhão de participantes foram recrutados na Inglaterra, Escócia e País de Gales entre 2006-2010. Os participantes forneceram uma ampla gama de informações relacionadas à saúde por meio de questionários eletrônicos, medições físicas e amostras biológicas. Todos os participantes forneceram termo de consentimento livre e esclarecido por escrito. O estudo foi aprovado pelo Serviço Nacional de Saúde e pelo Serviço Nacional de Ética em Pesquisa (Ref.: 11/NW/0382) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da *Tulane University* (2018-1872).

Na análise atual, excluímos participantes com FA, arritmias ventriculares ou bradiarritmias (n = 9.295) no início do estudo e aqueles com informações ausentes sobre o comportamento do sono (n = 91.810), restando um total de 403.187 participantes para a análise principal. Na análise com suscetibilidade genética, incluímos apenas 358.600 participantes de descendência europeia com dados completos de genotipagem.

AValiação dos Comportamentos do Sono.

Os comportamentos do sono foram coletados por meio de questionário eletrônico. O cronotipo foi avaliado pela pergunta: "Você se considera: 1) definitivamente uma pessoa 'matinal'; 2) mais uma pessoa 'matinal' do que 'noturna'; 3) mais uma pessoa 'noturna' do que uma pessoa 'matinal'; 4) definitivamente uma pessoa 'noturna'." A duração do sono foi relatada como as horas de sono a cada 24 horas (incluindo cochilos). Os sintomas de insônia foram obtidos por meio da pergunta: "Você tem dificuldade em pegar no sono à noite ou acorda no meio da noite?" com várias opções fornecidas: 1) nunca/raramente; 2) às vezes; e 3) normalmente. O ronco foi questionado pela pergunta: "Seu parceiro, um parente próximo ou amigo reclama do seu ronco?", em que as respostas eram: 1) sim; ou 2) não. A sonolência diurna foi avaliada pela pergunta: "Qual é a probabilidade de você cochilar ou adormecer durante o dia quando não quer fazer isso (p. ex., ao trabalhar, ler ou dirigir)?" com as seguintes opções de respostas: 1) nunca/raramente; 2) às vezes; 3) frequentemente; e 4) o tempo todo.

Um índice para o padrão de sono saudável foi criado incluindo cinco aspectos dos comportamentos do sono: cronotipo, duração do sono, insônia, ronco e sonolência diurna excessiva (27,28). Os fatores de sono saudável foram definidos como cronotipo matutino ("matinal" ou "mais matinal do que noturno"); dormir 7-8 h/dia; frequência de sintomas de insônia foi nunca/raramente ou às vezes; sem ronco autorrelatado; e ausência de sonolência diurna excessiva ("nunca/raramente" ou "às vezes"). Cada fator de sono foi codificado como 1 se atendesse ao critério saudável e 0 se não atendesse. O

TABELA 1 Características basais de 403.187 participantes do UK Biobank de acordo com os quintis do escore de sono saudável

	Escore de sono saudável				
	0-1 (n = 9.731)	2 (n = 45.377)	3 (n = 113.303)	4 (n = 148.293)	5 (n = 86.483)
Idade, anos	56,5±7,7	56,6±7,8	56,6±8,0	56,3±8,1	56,1±8,3
Homens	4.704 (48,3)	21.320 (47,0)	54.240 (47,9)	67.573 (45,6)	31.693 (36,7)
Branços	8.702 (89,8)	41.025 (90,7)	102.955 (91,1)	134.853 (91,2)	79.085 (91,7)
Índice de privação de Townsend	-0,6±3,4	-1,0±3,2	-1,3±3,1	-1,5±3,0	-1,6±2,9
IMC, kg/m ²	30,0±5,8	28,7±5,2	27,8±4,8	27,1±4,5	26,2±4,2
PAS, mmHg	138,5±17,6	138,5±17,7	138,4±18,1	137,7±18,2	136,5±18,3
PAD, mmHg	83,5±10,0	83±9,9	82,7±9,8	82,1±9,8	81,2±9,7
Glicose, mmol/L	5,3±1,7	5,2±1,2	5,1±1,2	5,1±1,1	5,0±0,9
Escore de dieta saudável	2,0±0,9	2,0±0,9	2,1±0,9	2,1±0,9	2,2±0,9
Atividade física, METs (min/semana)	2.411,6±2.524,1	2.493±2.442,0	2.605,4±2.466,8	2.685,2±2.452,3	2.812,8±2.471,7
Horas sedentárias, h/d	5,2±2,6	4,9±2,5	4,6±2,4	4,4±2,3	4,0±2,2
Status de tabagismo					
Nunca	4.160 (42,9)	21.215 (46,9)	58.041 (51,4)	82.687 (55,9)	53.816 (62,4)
Anteriormente	3.788 (39,0)	17.274 (38,2)	41.208 (36,5)	51.141 (34,6)	26.639 (30,9)
Atualmente	1.757 (18,1)	6.745 (14,9)	13.684 (12,1)	14.042 (9,5)	5.821 (6,8)
Consumo de bebidas alcoólicas					
Diariamente ou quase diariamente	1.997 (20,5)	9.888 (21,8)	24.721 (21,8)	30.992 (20,9)	15.601 (18,1)
3-4 vezes/semana	1.853 (19,1)	9.718 (21,4)	26.477 (23,4)	36.012 (24,3)	20.702 (24,0)
1-2 vezes/semana	2.322 (23,9)	11.302 (24,9)	28.820 (25,5)	39.054 (26,4)	23.530 (27,2)
1-3 vezes/mês	1.164 (12,0)	5.093 (11,2)	12.351 (10,9)	15.940 (10,8)	9.973 (11,5)
Apenas em ocasiões especiais	1.416 (14,6)	5.657 (12,5)	12.458 (11,0)	15.526 (10,5)	9.742 (11,3)
Nunca	974 (10,0)	3.686 (8,1)	8.408 (7,4)	10.709 (7,2)	6.898 (8,0)
Hipertensão	5.774 (59,4)	25.286 (55,8)	60.200 (53,2)	74.287 (50,1)	39.753 (46,0)
Diabetes tipo 2	594 (6,1)	1.762 (3,9)	3.151 (2,8)	3.076 (2,1)	1.296 (1,5)
Colesterol alto	1.765 (18,1)	6.831 (15,1)	14.834 (13,1)	16.750 (11,3)	8.061 (9,3)
DCV (IM ou acidente vascular cerebral)	659 (6,8)	2.224 (4,9)	4.412 (3,9)	4.580 (3,1)	2.123 (2,5)
Insuficiência cardíaca	62 (0,6)	181 (0,4)	314 (0,3)	364 (0,3)	155 (0,2)
Doenças cardíacas estruturais	416 (4,3)	1.555 (3,4)	3.405 (3,0)	3.897 (2,6)	2.025 (2,3)

Os valores são média ± desvio padrão ou n (%), exceto quando indicado de outra forma.
DCV = doença cardiovascular; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; METs = equivalentes metabólicos da tarefa; PAD = pressão arterial diastólica;
PAS = pressão arterial sistólica.

índice para o padrão de sono saudável foi obtido pela soma dos cinco fatores do sono. Uma pontuação mais alta indica um padrão de sono mais saudável. Também o classificamos em “padrão de sono saudável” (escore de sono saudável ≥ 4), “padrão de sono intermediário” ($2 \leq$ escore de sono saudável ≤ 3) e “padrão de sono ruim” (escore de sono saudável ≤ 1).

AValiação de Desfechos. Os desfechos primários foram FA, arritmias ventriculares e bradiarritmias acompanhados até março de 2020. A FA incidente, as arritmias ventriculares e as bradiarritmias foram classificadas com base na Classificação Internacional de Doenças - 10^a Edição para doenças listadas como diagnóstico primário, diagnóstico secundário ou causa de morte para um achado clínico vinculado. Códigos de procedimento relevantes para cada subtipo de arritmia e informações de autorrelato também foram usados para definir os desfechos. Uma definição detalhada de doenças é fornecida na [Tabela Suplementar 1](#). As internações hospitalares foram identificadas por meio de vínculo com os Registros Estatísticos de Episódios de Saúde (Inglaterra e País de Gales) e Registros Escoceses

de Morbidade (Escócia). A data e a causa da morte foram obtidas a partir de atestados de óbito pelo Centro de Informações do Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido, para participantes da Inglaterra e do País de Gales, e pelo Registro Central do NHS da Escócia, para participantes da Escócia. Para doenças autorrelatadas, se o participante não tivesse certeza do tipo da doença, a descrevia para o entrevistador (um enfermeiro treinado) e, quando necessário, um médico, que tentavam localizá-la na árvore de codificação.

DADOS DO GENÓTIPO. A genotipagem, a imputação e o controle de qualidade dos dados genéticos foram realizados pela equipe do UK Biobank. As informações detalhadas estão disponíveis em outro local ([32](#)). Um total de 134 variações independentes de polimorfismos de nucleotídeo único (PNUs) que estão associadas à FA foram identificadas a partir da metanálise mais recente do estudo de associação ampla de genoma (GWAS, de *genome-wide association study*) ([29](#)). As informações dos 134 PNUs independentes são fornecidas na [Tabela Suplementar 2](#). O escore de risco genético (ERG) da FA foi calculado pelo método ponderado: $ERG = (\beta_1 \times$

TABELA 2 Associações entre escore de sono saudável e arritmia incidente entre 403.187 participantes do UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC de 95%)	Valor de P	HR (IC de 95%)	Valor de P	HR (IC de 95%)	Valor de P
FA						
Escore de sono saudável	0,89 (0,88-0,91)	<0,001	0,91 (0,90-0,93)	<0,001	0,93 (0,91-0,95)	<0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,80 (0,72-0,89)	<0,001	0,83 (0,74-0,93)	<0,001	0,86 (0,76-0,96)	0,008
3	0,72 (0,65-0,80)	<0,001	0,75 (0,68-0,84)	<0,001	0,79 (0,71-0,88)	<0,001
4	0,62 (0,56-0,69)	<0,001	0,67 (0,60-0,74)	<0,001	0,72 (0,65-0,80)	<0,001
5	0,60 (0,54-0,67)	<0,001	0,66 (0,59-0,74)	<0,001	0,71 (0,64-0,80)	<0,001
Arritmias ventriculares						
Escore de sono saudável	0,92 (0,88-0,96)	<0,001	0,95 (0,91-1,00)	0,05	0,98 (0,93-1,03)	0,44
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,92 (0,69-1,23)	0,58	0,93 (0,69-1,25)	0,62	1,00 (0,74-1,38)	0,96
3	0,78 (0,59-1,03)	0,08	0,83 (0,63-1,11)	0,21	0,94 (0,70-1,26)	0,67
4	0,72 (0,55-0,95)	0,02	0,80 (0,61-1,06)	0,12	0,91 (0,68-1,22)	0,54
5	0,71 (0,53-0,94)	0,02	0,81 (0,60-1,08)	0,15	0,94 (0,69-1,28)	0,71
Bradiarritmia						
Escore de sono saudável	0,89 (0,86-0,91)	<0,001	0,90 (0,87-0,92)	<0,001	0,91 (0,88-0,94)	<0,001
0-1	Ref	—	Ref	—	Ref	—
2	0,79 (0,67-0,95)	0,011	0,84 (0,70-1,01)	0,067	0,83 (0,69-1,00)	0,045
3	0,72 (0,61-0,85)	<0,001	0,76 (0,64-0,91)	0,002	0,76 (0,64-0,91)	0,002
4	0,63 (0,53-0,74)	<0,001	0,68 (0,57-0,80)	<0,001	0,69 (0,58-0,82)	<0,001
5	0,57 (0,48-0,68)	<0,001	0,62 (0,52-0,74)	<0,001	0,65 (0,54-0,77)	<0,001

Modelo 1: idade, raça e sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro, índice de privação de Townsend, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, horário sedentário, escore de dieta saudável. Modelo 3: Modelo 2 + pressão arterial sistólica, glicose, colesterol alto, medicamento anti-hipertensivo, medicamentos para diabetes e FA-ERG. ERG = escore de risco genético; FA = fibrilação atrial/flutter; IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco.

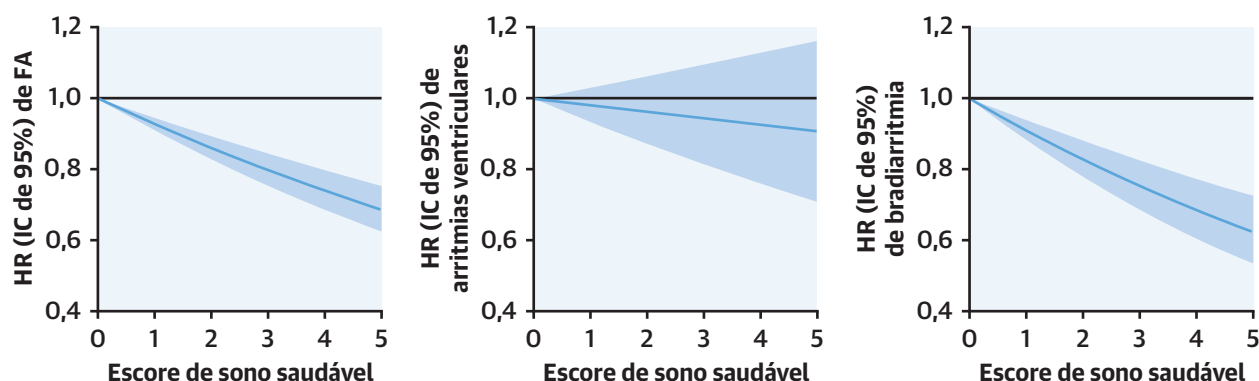
$PNU_1 + \beta_2 \times PNU_2 + \dots + \beta_{134} \times PNU_{134}) \times (134/\text{soma dos coeficientes } \beta)$. Cada PNU foi codificado como 0, 1 e 2 de acordo com o número de alelos de risco. O coeficiente β foi obtido a partir da metanálise do GWAS relatada (29). Na análise atual, o ERG de FA varia de 84,6 a 147. Uma pontuação mais alta indica uma maior predisposição genética para FA. Determinamos se os participantes tinham baixo, médio ou alto risco genético para FA de acordo com as distribuições de tercís de FA-ERG.

AValiação de outras covariáveis. Comportamentos demográficos e de estilo de vida foram coletados na linha de base por um questionário eletrônico. O índice de privação de Townsend foi obtido (com base no código postal do participante; pontuações mais altas indicam maior grau de privação). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Os status de consumo de bebidas alcoólicas e de tabagismo foram coletados por meio de questionário eletrônico. A atividade física foi representada pelo equivalente metabólico da tarefa (MET, de *metabolic equivalent task*) total min/semana (33). As horas sedentárias foram quantificadas somando o tempo gasto assistindo televisão, usando o computador (não no trabalho) e dirigindo. Um escore de dieta saudável foi adaptado com permissão das diretrizes da *American Heart Association* (AHA) (34). As médias de pressão arterial sistólica e glicose foram calculadas em duas medições automatizadas repetidas

(Omron 705 IT; OMRON Healthcare Europe BV). Os procedimentos detalhados podem ser encontrados on-line (35).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O tempo de acompanhamento foi calculado a partir da data de recrutamento até a data do diagnóstico de cada desfecho, data do óbito ou último acompanhamento conhecido, o que ocorresse primeiro. As características basais dos participantes do estudo foram resumidas através do escore de sono saudável como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categóricas. Devido ao pequeno número de participantes com pontuação de sono saudável de 0 e 1, nós os combinamos em uma categoria. Examinamos a forma da associação do índice contínuo para o padrão de sono saudável com o risco de cada desfecho (FA, arritmias ventriculares e bradiarritmias) usando a análise de spline cúbica restrita (36). Modelos de risco proporcional de Cox foram usados para estimar as razões de risco (HRs, de *hazard ratios*) e os intervalos de confiança (ICs) de 95% para FA incidente, arritmias ventriculares e bradiarritmias associadas ao padrão de sono saudável, respectivamente. A suposição de riscos proporcionais foi testada criando uma variável dependente do tempo, e nenhuma violação foi encontrada. Os modelos de regressão de Cox foram ajustados para idade, etnia e sexo no modelo 1. No modelo 2, ajustamos ainda mais para

FIGURA 1 Relação dose-resposta entre escore de sono saudável e arritmias



Os modelos foram ajustados para idade, sexo, índice de privação de Townsend, centro, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, atividade física, horas sedentárias, escore de dieta saudável, pressão arterial sistólica, medicamentos anti-hipertensivos, glicemia, colesterol alto, medicamentos para diabetes e escore de risco genético para fibrilação atrial. Para fibrilação atrial/flutter (FA), P para teste de curvatura = 0,04, P para linearidade <0,0001; para arritmias ventriculares, P para teste de curvatura = 0,71, P para linearidade = 0,44; para bradiarritmia, P para teste de curvatura = 0,69, P para linearidade <0,0001. IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco.

o centro de avaliação, índice de privação de Townsend, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, escore de dieta saudável, níveis totais de atividade física e horas sedentárias. O modelo 3 foi ajustado adicionalmente para pressão arterial sistólica, glicose sérica, colesterol alto, uso de medicamentos anti-hipertensivos, medicamentos para diabetes e FA-ERG. Para análises de fatores de sono individuais, incluímos todos os cinco fatores de sono simultaneamente no modelo. Realizamos análises estratificadas para as principais análises e testamos possíveis interações do padrão de sono saudável com idade, sexo, IMC, tabagismo, consumo de álcool e atividade física, adicionando um termo de interação multiplicativa entre o escore de sono saudável e o potencial modificador no modelo.

Também realizamos várias análises de sensibilidade. Primeiro, estudos anteriores sugeriram que a obesidade poderia ser um mediador entre os comportamentos do sono e doenças cardiovasculares (37); por isso, ajustamos ainda mais o IMC nas análises de sensibilidade. Em segundo lugar, considerando que os medicamentos para dormir e algumas doenças podem induzir arritmias, excluímos os participantes que tomavam medicamentos para dormir ($n = 1.652$) e aqueles com doenças cardiovasculares ($n = 13.998$), insuficiência cardíaca ($n = 1.076$) e cardiopatias estruturais ($n = 11.298$). Os detalhes desses quadros clínicos/doenças excluídos foram mostrados na Tabela Suplementar 3. Terceiro, para evitar causalidade reversa, excluímos os participantes que desenvolveram arritmias em até 2 anos de acompanhamento. Por último, realizamos o modelo de risco de subdistribuição Fine-Gray para contabilizar o risco concorrente de morte.

As análises foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute Inc). Todos os valores de P foram bilaterais, e os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Entre os 403.187 participantes do estudo, documentamos 11.724 FAs incidentes, 1.725 arritmias ventriculares incidentes e 4.349 bradiarritmias incidentes durante uma mediana de 11 anos de acompanhamento. As características basais dos participantes do estudo de acordo com o índice do padrão de sono saudável são apresentadas na Tabela 1. Um total de 86.483 (21,4%) participantes teve um escore de sono saudável igual a 5. Mulheres e não fumantes são mais propensos a ter um padrão de sono mais saudável. Os participantes com padrões de sono mais saudáveis também pareceram ter menos privações materiais; ter um IMC mais baixo; ser mais fisicamente ativos; ser menos sedentários; e ter menos probabilidade de ter hipertensão, diabetes tipo 2 ou colesterol alto.

A associação entre o índice do padrão de sono saudável e o risco de arritmias é mostrada na Tabela 2. O índice para o padrão de sono saudável foi inversamente associado aos riscos de FA e bradiarritmia ($P < 0,0001$ para ambos). Após o ajuste para idade, raça, sexo, centro de avaliação, índice de privação de Townsend e fatores de estilo de vida, cada aumento de unidade no escore de sono saudável foi associado a uma HR de 0,91 (IC de 95%: 0,90-0,93) para FA e 0,90 (IC de 95%: 0,87-0,92) para bradiarritmia (Tabela 2, modelo 2). As associações foram ligeiramente atenuadas, mas

TABELA 3 HRs de arritmias por fatores individuais de sono saudável entre 403.187 participantes do UK Biobank

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC de 95%)	Valor de P	HR (IC de 95%)	Valor de P	HR (IC de 95%)	Valor de P
FA						
Cronotipo matutino	0,94 (0,91-0,98)	0,002	0,97 (0,93-1,00)	0,075	0,96 (0,92-1,00)	0,059
Dormir 7-8 h/d	0,88 (0,84-0,91)	<0,001	0,90 (0,87-0,94)	<0,001	0,92 (0,89-0,96)	<0,001
Sem insônia frequente	0,84 (0,81-0,88)	<0,001	0,86 (0,82-0,89)	<0,001	0,88 (0,84-0,92)	<0,001
Sem autorrelato de ronco	0,96 (0,92-0,99)	0,017	0,96 (0,93-1,00)	0,052	0,99 (0,95-1,02)	0,440
Sem sonolência diurna frequente	0,78 (0,71-0,85)	<0,001	0,81 (0,74-0,88)	<0,001	0,81 (0,74-0,89)	<0,001
Arritmias ventriculares						
Cronotipo matutino	0,90 (0,82-0,99)	0,032	0,95 (0,86-1,05)	0,290	0,94 (0,85-1,05)	0,280
Dormir 7-8 h/d	0,89 (0,80-0,98)	0,020	0,95 (0,86-1,05)	0,300	0,98 (0,88-1,10)	0,770
Sem insônia frequente	0,87 (0,78-0,96)	0,008	0,89 (0,80-0,99)	0,040	0,92 (0,82-1,02)	0,120
Sem autorrelato de ronco	1,06 (0,96-1,17)	0,220	1,07 (0,97-1,18)	0,190	1,10 (0,99-1,22)	0,080
Sem sonolência diurna frequente	0,84 (0,65-1,08)	0,170	0,90 (0,70-1,16)	0,430	0,97 (0,74-1,27)	0,820
Bradiarritmia						
Cronotipo matutino	1,00 (0,94-1,07)	0,940	1,01 (0,95-1,07)	0,800	1,00 (0,94-1,07)	0,940
Dormir 7-8 h/dia	0,79 (0,74-0,84)	<0,001	0,82 (0,77-0,87)	<0,001	0,85 (0,80-0,91)	<0,001
Sem insônia frequente	0,87 (0,81-0,93)	<0,001	0,88 (0,82-0,94)	<0,001	0,87 (0,82-0,94)	<0,001
Sem autorrelato de ronco	0,95 (0,89-1,01)	0,091	0,94 (0,88-1,00)	0,050	0,97 (0,91-1,04)	0,360
Sem sonolência diurna frequente	0,76 (0,66-0,88)	<0,001	0,79 (0,68-0,92)	0,002	0,79 (0,68-0,92)	0,003

Cada componente individual foi modelado como variável binária: caso atendesse ou não atendesse ao critério saudável. Todos os cinco componentes individuais foram incluídos no modelo simultaneamente. Modelo 1: idade, raça e sexo. Modelo 2: Modelo 1 + centro de avaliação, índice de privação de Townsend, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, horas sedentárias, escore de dieta saudável. Modelo 3: Modelo 2 + pressão arterial sistólica, glicose, colesterol alto, medicamentos anti-hipertensivos, medicamentos para diabetes e FA-ERG. Abreviaturas conforme a [Tabela 2](#).

permaneceram significativas após ajustes adicionais para pressão arterial sistólica, glicose, colesterol alto, medicamentos anti-hipertensivos, medicamentos para diabetes e FA-ERG ([Tabela 2](#), modelo 3). A associação entre o índice para o padrão de sono saudável e as arritmias ventriculares foi significativa no modelo ajustado para idade, raça e sexo, mas atenuada para ser não significativa após o ajuste para covariáveis adicionais ($P > 0,05$ para os modelos 2-3). Comparado com participantes com pontuação de sono saudável de 0-1, a HR ajustada multivariada para aqueles com pontuação de sono de 5 foi de 0,71 (IC de 95%: 0,64-0,80) para FA, 0,94 (IC de 95%: 0,69-1,28) para arritmias ventriculares e 0,65 (IC de 95%: 0,54-0,77) para bradiarritmia, respectivamente. Nas análises de sensibilidade com ajuste para IMC, a relação entre o padrão de sono saudável e as arritmias atenuou-se ligeiramente, mas permaneceu significativa ([Tabela Suplementar 4](#)). Além disso, a exclusão dos participantes que tomavam medicamentos para dormir e aqueles com doenças cardíacas (doenças cardíacas estruturais, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca) não alterou substancialmente as associações ([Tabela Suplementar 5](#)). A exclusão de casos incidentes ocorridos nos primeiros 2 anos de acompanhamento mostrou resultados semelhantes, fornecendo evidências contra a causalidade reversa ([Tabela Suplementar 6](#)). O uso do modelo de risco de subdistribuição Fine-Gray gerou resultados semelhantes ([Tabela Suplementar 7](#)). Nas análises

de dose-resposta, as associações do índice para os padrões de sono saudáveis com FA e bradiarritmia pareciam ser lineares ([Figura 1](#)) (P para linearidade $< 0,0001$ para ambos).

As associações entre cada componente binário (baixo risco vs. alto risco) do padrão de sono saudável e o risco de cada subtipo de arritmia são apresentadas na [Tabela 3](#). Dormir 7-8 h/d, não ter insônia frequente e não ter sonolência diurna frequente foram independentemente associados a um risco 8%, 12% e 19% menor de FA, respectivamente, e a um risco 15%, 13% e 21% menor de bradiarritmia, respectivamente ([Tabela 3](#), modelo 3).

As relações entre o índice do padrão de sono saudável e o risco de cada desfecho foram geralmente semelhantes entre os subgrupos por idade (<60 ou ≥ 60 anos), homens e mulheres, categorias de IMC (peso normal, sobrepeso e obesidade), tabagismo (nunca, fumante anterior ou fumante atual), consumo de bebidas alcoólicas (nunca, ≤ 2 drinques/semana ou > 2 drinques/semana) ou atividade física (< 600 METs, 600-3.000 METs, ≥ 3.000 METs) ([Figura 2](#)).

Descobrimos que a predisposição genética para FA modificou significativamente a associação do padrão de sono saudável com o risco de FA (interação de $P = 0,017$) ([Ilustração Central](#), [Tabela Suplementar 8](#)). A associação inversa do padrão de sono saudável com o risco de FA pareceu ser mais forte entre aqueles com menor risco genético de FA. A associação conjunta do padrão de sono saudável e de FA-ERG com o risco de FA é mostrada na [Figura Suplementar 1](#). Em comparação

FIGURA 2 HRs multivariáveis ajustadas para arritmias em subgrupos

	FA				Arritmias ventriculares				Bradiarritmias			
	HR (IC de 95%)	Valor de P	P-int		HR (IC de 95%)	Valor de P	P-int		HR (IC de 95%)	Valor de P	P-int	
Idade				0,20				0,39				0,38
<60	0,92 (0,89-0,96)	< 0,001			0,95 (0,87-1,03)	0,18			0,88 (0,83-0,93)	< 0,001		
≥60	0,94 (0,92-0,96)	< 0,001			1,01 (0,95-1,07)	0,80			0,93 (0,90-0,97)	< 0,001		
Sexo				0,01				0,64				0,59
Feminino	0,91 (0,88-0,94)	< 0,001			1,01 (0,92-1,10)	0,86			0,89 (0,84-0,93)	< 0,001		
Masculino	0,94 (0,92-0,97)	< 0,001			0,97 (0,91-1,03)	0,33			0,93 (0,89-0,96)	< 0,001		
IMC				0,10				0,84				0,69
Peso normal	0,94 (0,90-0,98)	0,003			0,97 (0,88-1,08)	0,61			0,93 (0,87-1,00)	0,037		
Sobrepeso	0,95 (0,92-0,97)	< 0,001			0,98 (0,91-1,06)	0,64			0,93 (0,89-0,97)	0,002		
Obeso	0,95 (0,92-0,98)	0,001			1,00 (0,92-1,09)	0,97			0,92 (0,88-0,97)	0,001		
Tabagismo				0,08				0,60				0,29
Nunca	0,91 (0,89-0,94)	< 0,001			1,01 (0,93-1,10)	0,80			0,88 (0,84-0,93)	< 0,001		
Anteriormente	0,93 (0,91-0,96)	< 0,001			0,97 (0,90-1,04)	0,39			0,93 (0,89-0,97)	0,002		
Atualmente	0,98 (0,93-1,04)	0,500			0,96 (0,86-1,08)	0,53			0,95 (0,86-1,04)	0,270		
Consumo de bebidas alcoólicas				0,57				0,79				0,46
Nunca	0,91 (0,86-0,97)	0,004			1,02 (0,87-1,19)	0,82			0,89 (0,80-0,98)	0,023		
≤2 drinques/semana	0,92 (0,89-0,94)	< 0,001			0,98 (0,91-1,06)	0,59			0,90 (0,86-0,94)	< 0,001		
>2 drinques/semana	0,94 (0,92-0,97)	< 0,001			0,97 (0,90-1,05)	0,48			0,93 (0,89-0,98)	0,003		
Atividade física				0,30				0,17				0,68
<600 MET	0,93 (0,89-0,97)	0,002			0,96 (0,85-1,07)	0,45			0,88 (0,81-0,94)	0,001		
600-3.000 MET	0,93 (0,91-0,96)	< 0,001			1,04 (0,97-1,11)	0,24			0,92 (0,88-0,96)	< 0,001		
≥3.000 MET	0,92 (0,89-0,96)	< 0,001			0,88 (0,80-0,97)	0,013			0,92 (0,86-0,98)	0,006		

A análise estratificada foi realizada de acordo com os subgrupos de cada covariável. Os modelos foram ajustados para idade, sexo, índice de privação de Townsend, centro, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, atividade física, horas sedentárias, escore de dieta saudável, pressão arterial sistólica, medicamentos anti-hipertensivos, glicemia, colesterol alto, medicamentos para diabetes e escore de risco genético para fibrilação atrial. O termo de interação do escore de sono saudável com cada potencial modificador foi incluído no modelo. FA = fibrilação atrial/flutter; IMC = índice de massa corporal; MET = equivalente metabólico da tarefa. Outras abreviações conforme a Figura 1.

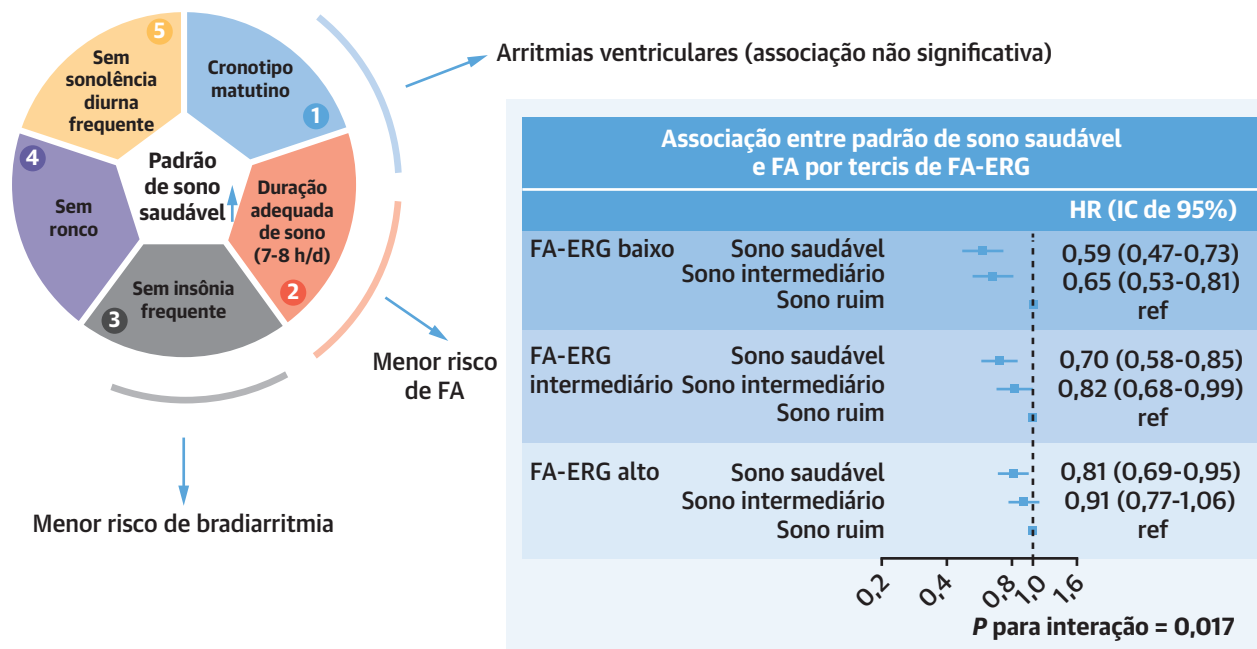
com participantes com padrão de sono ruim e alto risco genético de FA, aqueles com baixo risco genético de FA e padrão de sono saudável tiveram um risco quase 50% menor de FA (HR: 0,54; IC de 95%: 0,42-0,69).

DISCUSSÃO

Nesta grande coorte prospectiva, descobrimos que o padrão de sono saudável estava significativamente associado a menores riscos de FA e bradiarritmia, mas não de arritmias ventriculares. Em comparação com indivíduos com um escore de sono saudável de 0-1, aqueles com escore de sono saudável de 5 apresentaram um risco de 29% e 35% menor de desenvolver FA e bradiarritmia, respectivamente. Duração adequada do sono (7-8 h/d), ausência de insônia frequente e ausência de sonolência diurna frequente foram independentemente associados a um menor risco de FA e bradiarritmia.

Nossos achados são sustentados por vários estudos anteriores que avaliaram as relações de comportamentos do sono individuais com arritmias, nos quais

duração de sono curta ou prolongada (24,25), insônia (26) e sonolência diurna excessiva (22) foram associados a riscos aumentados de arritmias cardíacas, incluindo FA, arritmias ventriculares e bradiarritmias. Embora o ronco tenha sido associado à insuficiência cardíaca e a doenças cardiovasculares (38,39), não encontramos associações significativas com arritmias, o que está de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos anteriores (25,40). Além disso, o ronco autorrelatado é apenas um substituto da apneia obstrutiva do sono. Podemos não ser capazes de detectar um efeito tão pequeno a moderado da apneia obstrutiva do sono nas arritmias devido à classificação incorreta. Estudos futuros com medidas precisas são necessários para explorar ainda mais essa relação. A associação nula entre o padrão de sono saudável e o risco de arritmias ventriculares pode ser explicada pelo número relativamente pequeno de casos, o que pode limitar o poder estatístico para detectar uma associação. Além disso, casos não registrados e possíveis erros de classificação do resultado também podem contribuir para as observações nulas.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Padrão de sono saudável e riscos de arritmias cardíacas

Li, X. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(12):1197-1207.

Análise estratificada de acordo com as categorias tercís de FA-ERG. Os modelos foram ajustados para idade, raça, sexo, centro de avaliação, índice de privação de Townsend, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, horas sedentárias, escore de dieta saudável, pressão arterial sistólica, glicose, colesterol alto, medicamentos anti-hipertensivos e medicamentos para diabetes. ERG = escore de risco genético; FA = fibrilação atrial/flutter; IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco.

Pela primeira vez, nosso estudo examinou de maneira abrangente os padrões gerais de sono com o risco de arritmias cardíacas, incluindo FA, arritmias ventriculares e bradiarritmias. Anteriormente, descobrimos que a adesão a um padrão de sono saudável estava associada a riscos reduzidos de doenças cardiovasculares e insuficiência cardíaca [27,28]. As arritmias cardíacas estão associadas ao aumento do risco de doença cardiovascular, especialmente acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. A análise atual está de acordo com nossos achados anteriores e amplia ainda mais os relatórios publicados, fornecendo evidências das associações protetoras de um padrão de sono saudável com os fatores de risco clínicos em estágio inicial para doenças cardiovasculares. Os resultados do presente estudo, juntamente com nosso trabalho anterior, enfatizam a importância de melhorar os comportamentos gerais do sono na prevenção de doenças cardiovasculares em um estágio inicial entre as populações de alto risco. Nossos achados apoiam potenciais intervenções visando à melhoria de múltiplos comportamentos do sono na prevenção de arritmias e risco de doenças cardiovasculares em geral.

Curiosamente, encontramos uma interação moderada entre o escore de sono saudável e a predisposição genética sobre o risco de FA. A associação protetora observada entre um padrão de sono saudável e a doença é mais evidente entre aqueles com menor risco genético de FA. Esse resultado, em consonância com estudos anteriores sobre interação gene-ambiente [41,42], sugere que fatores de estilo de vida saudável e menor risco genético podem, em conjunto, diminuir o risco de doença. As manifestações dos distúrbios clínicos geralmente são menos afetadas pelo estilo de vida e por fatores ambientais quando o risco genético é mais dominante, como nas doenças monogênicas. Presumimos que quando o risco genético era baixo, o risco de doença era mais provável de ser exacerbado por padrões anormais de sono (ou, em outras palavras, o risco de doença era mais provável de ser atenuado por um padrão de sono saudável). Notavelmente, embora haja interação significativa observada, as associações benéficas de aderir a um padrão de sono saudável com redução de risco foram observadas nos subgrupos com predisposição genética alta, intermediária e baixa.

Vários mecanismos potenciais poderiam explicar as associações observadas entre o padrão de sono

saudável e o risco reduzido de arritmias. Foi demonstrado que a privação de sono pode perturbar o equilíbrio nervoso autônomo dos fluxos nervosos simpáticos e vagais (43,44), o que tem sido associado à indução de arritmia e arritmias sustentadas. Além disso, uma ampla gama de alterações metabólicas, como perfis lipídicos, inflamação vascular, metabolismo da glicose e estresse oxidativo, também pode explicar a ligação observada entre comportamentos do sono e arritmias cardíacas (45-47). Como vários comportamentos do sono podem afetar o desenvolvimento de arritmias cardíacas por vias diferentes e complementares, não é surpreendente que suas associações com arritmias exibam uma forma aditiva quando analisadas conjuntamente no padrão de sono, como observado em nosso estudo.

Até onde sabemos, esta é a primeira grande análise prospectiva a examinar a associação da adesão a um padrão geral de sono saudável com os riscos de arritmias. Esse padrão de sono saudável integra cinco aspectos dos comportamentos do sono de maneira abrangente: cronotipo, duração do sono, insônia, ronco e sonolência diurna excessiva. Os comportamentos do sono estão intrinsecamente correlacionados; alterações em um fator geralmente levam a alterações em outros fatores do sono. Assim, é fundamental avaliar os comportamentos gerais do sono. Outros pontos fortes do nosso estudo incluem o tamanho da amostra e o desenho prospectivo.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, os comportamentos do sono foram avaliados por um questionário autorrelatado. O viés de recordação e as classificações erradas foram inevitáveis. Por exemplo, estudos anteriores descobriram que a duração do sono autorrelatada superestimou a duração do sono medida objetivamente (48). Em segundo lugar, os comportamentos do sono foram coletados apenas no início do estudo. Terceiro, é provável que uma quantidade substancial de casos de arritmias não tenha sido detectada. A relação entre o padrão de sono saudável e o risco de arritmias pode ter sido subestimada. Assim, a importância da prevenção de arritmias pela adesão a padrões saudáveis de sono precisa ser ainda mais enfatizada. Quarto, a confusão residual não medida ou desconhecida é inevitável. Quinto, o FA-ERG foi derivado de uma grande meta-análise do GWAS, que incluiu os participantes do *UK Biobank*. Portanto, isso pode levantar a preocupação de sobreajuste. Por último, dada a natureza observacional do estudo, não podemos determinar a causalidade entre os comportamentos do sono e o risco de arritmias cardíacas.

CONCLUSÕES

Nossos resultados indicam que a adesão a um padrão de sono saudável está associada a menor risco de FA e bradiarritmia, independentemente dos fatores de risco tradicionais e da predisposição genética. Como as arritmias cardíacas são um fator de risco de “estágio inicial” para doenças cardiovasculares e potencialmente reversíveis, nossos achados destacam a importância particular de melhorar as arritmias cardíacas pela adesão a um padrão de sono saudável na prevenção primária de doenças cardiovasculares.

DISPONIBILIDADE DE DADOS. Solicitações para acessar o conjunto de dados de pesquisadores qualificados e treinados em protocolos de confidencialidade de seres humanos podem ser enviadas ao *UK Biobank*.

AGRADECIMENTOS Os autores agradecem aos participantes do *UK Biobank* por sua participação e contribuição para a pesquisa.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi realizado usando o *UK Biobank Resource* de acordo com a Solicitação 29256. O estudo recebeu o apoio de doações do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (HL071981, HL034594, HL126024), do *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (DK115679, DK091718, DK100383), do *Fogarty International Center* (TW010790) e do *Tulane Research Centers of Excellence Awards*. A Dr. Li recebeu o prêmio de bolsa de pré-doutorado da *American Heart Association* (19PRE34380036). Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Lu Qi, Departamento de Epidemiologia, Escola de Saúde Pública e Medicina Tropical, Universidade de Tulane, 1440 Canal Street, Suite 1724, Nova Orleans, Louisiana 70112, EUA. E-mail: lqi1@tulane.edu. Twitter: @XiangL9.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

E DESFECHOS DO PROCEDIMENTO: Um padrão de sono saudável reduz o risco de FA e bradiarritmia, independentemente de outros fatores de risco. A associação entre os padrões de sono e o risco de FA é mais pronunciada entre aqueles com menor risco genético de desenvolver FA.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Estudos de longo prazo são necessários para avaliar o impacto da adesão a um padrão de sono saudável em outros desfechos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:837-847.
2. Freeman JV, Wang Y, Akar J, Desai N, Krumholz H. National trends in atrial fibrillation hospitalization, readmission, and mortality for Medicare beneficiaries, 1999-2013. *Circulation*. 2017;135:1227-1239.
3. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427-436.
7. Ahlsson A, Fengsruud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2010;37:1353-1359.
8. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229-234.
9. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8:1040-1047.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6-e75.
11. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:213-228.
12. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:311.
13. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224-227.
14. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2:125-131.
15. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696-1701.
16. Eljovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:185-189.
17. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:281-289.
18. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-1166.
19. La GA, Hein H. Can intensive exercise harm the heart? *Circulation*. 2014;130:992-1002.
20. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.
21. Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: The Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J*. 2015;170:770-777.e5.
22. Full KM, Lutsey PL, Norby FL, et al. Association between excessive daytime sleepiness and measures of supraventricular arrhythmia burden: evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Sleep Breath*. 2020;24:1223-1227.
23. Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, et al. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70:873-879.
24. Khawaja O, Sarwar A, Albert CM, Gaziano JM, Djoussé L. Sleep duration and risk of atrial fibrillation (from the Physicians' Health Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:547-551.
25. Song Q, Liu X, Hu W, et al. Long sleep duration is an independent risk factor for incident atrial fibrillation in a Chinese population: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:3679.
26. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawattiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48:964-972.
27. Fan M, Sun D, Zhou T, et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants. *Eur Heart J*. 2020;41:1182-1189.
28. Li X, Xue Q, Wang M, et al. Adherence to a healthy sleep pattern and incident heart failure: a prospective study of 408 802 UK Biobank Participants. *Circulation*. 2021;143:97-99.
29. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2018;1-9.
30. Gallagher C, Middeldorp ME, Hendriks JM, Lau DH, Sanders P. Lifestyle as a risk factor for atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:263-272.
31. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12:e1001779.
32. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. Genome-wide genetic data on w500,000 UK Biobank participants. *bioRxiv*. 2017.
33. Cassidy S, Chau JY, Catt M, Bauman A, Trenell MI. Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233,110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2016;6:e010038.
34. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.
35. Fry D, Almond R, Moffat S, Gordon M, Singh P. UK Biobank Biomarker Project - companion document to accompany serum biomarker data. Version 1.0. November 3, 2019. Accessed July 27, 2021. https://kirov.psymc.cf.ac.uk/Biochemical_markers/BB%20document_serum_biochemistry.pdf
36. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8:551-561.
37. Nedeltcheva AV, Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:293-298.
38. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Self-reported sleep duration, napping, and incident heart failure: prospective associations in the British Regional Heart Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1845-1850.
39. Li D, Liu D, Wang X, He D. Self-reported habitual snoring and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2014;235:189-195.
40. Lin G-M, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, et al. Association of sleep apnea and snoring with incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2015;182:49-57.
41. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation*. 2018;137(24):2583-2591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432>
42. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012;367:1387-1396.
43. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*. 2005;98:2024-2032.
44. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of

prospective cohort studies. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005947.

45. Qi L. MicroRNAs and other mechanisms underlying the relation between sleep patterns and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;41:2502.

46. Sanja J, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Circulation. 2008;117:2270-2278.

47. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2002;105:2462-2464.

48. Jackson CL, Patel SR, Jackson WB 2nd, Lutsey PL, Redline S. Agreement between self-reported and objectively measured sleep duration among white, black, Hispanic, and Chinese adults in the United States: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Sleep. 2018;41:zsy057.

PALAVRAS-CHAVE arritmias cardíacas, estudo de coorte, risco genético, padrão de sono

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Padrão de sono saudável tem associação com menor risco de arritmias cardíacas

André Rodrigues Durães*

Neste interessante artigo publicado em setembro de 2021 no JACC por Li X e cols(1) observamos várias informações novas e relevantes para a prática da cardiologia clínica, principalmente no atendimento ambulatorial. Os autores fizeram uma análise singular buscando uma associação estatística com impacto clínico entre o padrão de sono saudável e um possível risco menor de arritmias. Para tanto, utilizaram uma grande coorte prospectiva do Reino Unido – o Biobank. Quase meio milhão de participantes foram recrutados na Inglaterra, Escócia e País de Gales entre 2006-2010. Os participantes forneceram uma ampla gama de informações relacionadas à saúde através de questionários touchscreen, medições e amostras biológicas referente ao padrão de sono e o risco de arritmias cardíacas. Em mãos destas informações, os autores criaram de maneira original um escore para definição do “padrão de sono saudável” (PSS). O desfecho primário foi surgimento de fibrilação atrial (FA), arritmias ventriculares e bradiarritmias.

Dos cerca de 400.000 participantes incluídos na análise, 21% tiveram pontuação 5 (positivo em todos os comportamentos saudáveis). Aqueles com padrões de sono saudáveis eram mais propensos a ser mulheres, menos carentes materialmente, ser mais fisicamente ativos, e ter um índice de massa corporal mais baixo, além de menos propensos a ter hipertensão, diabetes melito tipo 2 ou hipercolesterolemia. Durante um seguimento médio de 11 anos, o escore de sono foi inversamente associado ao risco de FA e bradiarritmia. Em um modelo ajustado, cada aumento de 1 ponto no escore do sono foi associado a uma redução de 7% no risco de FA e de 9% no risco de bradiarritmia. Não houve associação significativa com arritmias ventriculares.

Indivíduos com baixa predisposição genética ao surgimento de FA representaram o subgrupo que mais houve impacto com queixas relacionadas a qualidade do sono demonstrando assim a influência fenotípica do sono no surgimento de arritmias.

Apesar de tratar-se de um estudo observacional, e deste modo, sujeito a vieses inerentes ao desenho metodológico (informações coletadas sobre o sono foram autodeclaradas e apenas no início do seguimento), os resultados deste estudo agregam valor na nossa prática clínica diária. Com a utilização de um simples questionário poderemos detectar pacientes com padrão de sono não saudável podemos constatar que indivíduos com maior chance de apresentar arritmias como FA e bradiarritmias, e portanto, com maior probabilidade clínica de eventos cardiovasculares negativos.

Existem várias publicações que avaliaram presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) - cuja manifestação clínica típica é um padrão de sono ruim - e a prevalência de FA, o que variou entre 32 e 82%.(2) Sabe-se também que a probabilidade de uma arritmia (FA e taquicardia ventricular não sustentada) ocorrer após evento respiratório é 17 vezes maior do que após a respiração normal, durante o sono.(3) Outro ponto importante é lembrar que a obesidade é um grande fator de risco para AOS. São indivíduos geralmente sedentários, roncoadores e com sonolência excessiva diurna. Podemos assim deduzir que exista um elo clínico de interligação entre AOS, Obesidade e prevalência de arritmias, principalmente FA.(4,5) O mecanismo fisiopatológico desta associação parece estar relacionado a um desbalanço do sistema nervoso autônomo entre o nível de ativação do simpático vs parassimpático.(6-8) Se o PSS com pontuação de 5 é um extremo do espectro, é provável que

* Professor da Pós-Graduação de Medicina e Saúde/UFBa; Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Doutor em Medicina e Saúde UFBa; Especialista em Cardiologia pela SBC.

portadores de AOS estejam no outro extremo. Novos estudos serão necessários para elucidar esta associação entre AOS, qualidade do sono e a magnitude do surgimento arritmias, além do seu impacto clínico.

Após esta publicação de Li X e cols observamos várias hipóteses a serem investigadas além da obesidade, como por exemplo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) principalmente no seu fenótipo de HAS resistente. Sabe-se que a causa secundária mais relacionada com HAS resistente é a AOS.(9) Além disto, existe maior prevalência de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca em portadores de AOS. Isto expande a nossa atenção no consultório para sempre estarmos atentos

a qualidade do sono de nossos pacientes portadores de alguma patologia cardíaca.(3)

Em conclusão, este artigo destaca a importância em se pesquisar a “qualidade do sono” durante consultas clínicas de rotina. A detecção precoce de fatores de riscos relacionados a um sono de qualidade ruim poderá prevenir o surgimento de arritmias como FA e bradiarritmias. A utilização de questionários que abordam a qualidade do sono são fundamentais na detecção precoce de distúrbios do sono com intuito de prevenção cardiovascular, visto que vivenciamos uma “epidemia global” relacionada a distúrbios do sono, tendo o Brasil como um dos piores países neste aspecto.(10)

REFERÊNCIAS

1. Li X, Zhou T, Ma H et al. Healthy Sleep Patterns and Risk of Incident Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1197-1207.
2. Chen W, Cai X, Yan H, Pan Y. Causal Effect of Obstructive Sleep Apnea on Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022560.
3. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD et al. [Not Available]. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:290-340.
4. Sidhu K, Tang A. Modifiable Risk Factors in Atrial Fibrillation: The Role of Alcohol, Obesity, and Sleep Apnea. *Can J Cardiol* 2017;33:947-949.
5. Ardisino M, Reddy RK, Slob EAW et al. Sleep Disordered Breathing, Obesity and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomisation Study. *Genes (Basel)* 2022;13.
6. Kadish A, Jacobson J. Sleep Patterns and Arrhythmias: Should This Keep Us Awake at Night? *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1208-1209.
7. Tavares L, Lador A, Valderrabano M. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Role of the Cardiac Autonomic Nervous System. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2021;17:49-52.
8. Yu L, Li X, Huang B et al. Atrial Fibrillation in Acute Obstructive Sleep Apnea: Autonomic Nervous Mechanism and Modulation. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
9. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-7.
10. Walch OJ, Cochran A, Forger DB. A global quantification of “normal” sleep schedules using smartphone data. *Sci Adv* 2016;2:e1501705-e1501705.

ARTIGO ORIGINAL

Associação de variantes genéticas com desfechos em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica



Luis Escobar-Lopez, MD,^{a,b,c,*} Juan Pablo Ochoa, MD, PHD,^{a,b,c,d,*} Jesús G. Mirelis, MD, PHD,^{a,b,c} María Ángeles Espinosa, MD,^{b,e} Marina Navarro, MD,^{b,c,f} María Gallego-Delgado, MD, PHD,^{b,g} Roberto Barriales-Villa, MD, PHD,^{b,h} Ainhoa Robles-Mezcua, MD,^{b,i} María Teresa Basurte-Elorz, MD,^j Laura Gutiérrez García-Moreno, MD,^{b,k} Vicente Climent, MD,^l Juan Jiménez-Jaimez, MD, PHD,^m María Victoria Mogollón-Jiménez, MD,ⁿ Javier Lopez, MD, PHD,^{b,o} María Luisa Peña-Peña, MD,^p Ana García-Álvarez, MD, PHD,^{b,d,q} María Brion, PHD,^{b,r} Tomas Ripoll-Vera, MD, PHD,^s Julián Palomino-Doza, MD, PHD,^{b,t} Coloma Tirón, MD,^u Uxua Idiazabal, MD,^v Maria Noël Brögger, MD,^w Soledad García-Hernández, MD,^{b,w} María Alejandra Restrepo-Córdoba, MD,^{a,b,c} Esther Gonzalez-Lopez, MD, PHD,^{a,b,c} Irene Méndez, MD,^{b,e} María Sabater, PHD,^{b,c,f} Eduardo Villacorta, MD, PHD,^{b,g,x} José M. Larrañaga-Moreira, MD,^{b,h} Ana Abecia, MD,^j Ana Isabel Fernández, PHD,^{b,e} José M. García-Pinilla, MD, PHD,^{b,i} José F. Rodríguez-Palomares, MD, PHD,^{b,k} Juan Ramón Gimeno-Blanes, MD, PHD,^{b,c,f} Antoni Bayes-Genis, MD, PHD,^y Enrique Lara-Pezzi, PHD,^{b,d} Fernando Domínguez, MD, PHD,^{a,b,c,d} Pablo Garcia-Pavia, MD, PHD,^{a,b,c,d,z}

RESUMO

CONTEXTO A relevância clínica das variantes genéticas na cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica é incerta.

OBJETIVOS O estudo buscou avaliar o impacto prognóstico das variantes genéticas causadoras de doença na CMD.

MÉTODOS Dados clínicos basais e longitudinais de 1.005 probandos com CMD genotipada foram coletados retrospectivamente em 20 centros. Um total de 372 (37%) pacientes apresentou variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (genótipo-positivo), e 633 (63%) eram genótipo-negativo. O desfecho primário foi um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores. Os desfechos secundários foram insuficiência cardíaca terminal (ICT), arritmia ventricular maligna (AVM) e remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE).

RESULTADOS Após o seguimento médio de 4,04 anos (intervalo interquartil: 1,70-7,50 anos), o desfecho primário ocorreu em 118 (31,7%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 125 (19,8%) pacientes no grupo genótipo-negativo (razão de risco [HR, de hazard ratio]: 1,51; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,17-1,94; $P = 0,001$). A ICT ocorreu em 60 (16,1%) pacientes genótipo-positivo e em 55 (8,7%) pacientes genótipo-negativo (HR: 1,67; IC95%: 1,16-2,41; $P = 0,006$). A AVM ocorreu em 73 (19,6%) pacientes genótipo-positivo e em 77 (12,2%) pacientes genótipo-negativo (HR: 1,50; IC95%: 1,09-2,07; $P = 0,013$). A RRVE ocorreu em 39,6% no grupo genótipo-positivo e em 46,2% no grupo genótipo-negativo ($P = 0,047$). Entre os indivíduos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo basal $\leq 35\%$, os pacientes genótipo-positivo apresentaram mais eventos cardiovasculares adversos maiores, ICT e AVM do que seus pares genótipo-negativo (todos $P < 0,02$). A RRVE e os desfechos clínicos variaram dependendo do gene afetado subjacente.

CONCLUSÕES Neste estudo, pacientes com CMD com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas apresentaram pior prognóstico do que indivíduos genótipo-negativo. O curso clínico diferiu dependendo do gene afetado subjacente. (J Am Coll Cardiol 2021;78:1682-1699) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aHeart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Espanha; ^bCIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espanha; ^cEuropean Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart, Amsterdam, Países Baixos; ^dCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Espanha; ^eDepartamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Espanha; ^fInherited Cardiac Disease Unit, University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Espanha; ^gInherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Salamanca, Espanha; ^hInherited Cardiac Diseases Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servizo Galego de Saúde, Universidade de A Coruña, A Coruña, Espanha; ⁱHeart Failure and Familial Heart Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, Espanha; ^jDepartamento de Cardiología, Área del Corazón, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Espanha; ^kInherited Cardiovascular Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanha; ^lInherited Cardiovascular Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Institute of Health and Biomedical Research, Alicante, Espanha; ^mDepartamento de Cardiología,

A cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica é caracterizada pelo aumento do ventrículo esquerdo e pela disfunção sistólica que não pode ser atribuída a condições de carga anormais ou a doença arterial coronariana. Ela tem uma prevalência populacional estimada de 1:250 a 1:2.500 e é a causa mais frequente de insuficiência cardíaca em jovens e a principal causa de transplante cardíaco no mundo todo. A CMD constitui um substrato comum para arritmias ventriculares e está associada a um maior risco de morte súbita cardíaca (MSC) (1,2).

Em até 40 a 50% dos pacientes, a CMD é herdada como uma característica mendeliana causada por variantes genéticas em >40 genes que codificam um grupo heterogêneo de proteínas. Essa heterogeneidade genética provavelmente contribui para os fenótipos variáveis e a expressividade observados na CMD. De fato, há evidências crescentes de que o curso clínico depende do gene afetado subjacente (2-5).

Com exceção da CMD causada por variantes genéticas nos genes *TTN* e *LMNA* (6-9), nossa compreensão sobre a história natural da CMD genética é precária. Há limitação das informações abrangentes sobre o impacto clínico dos achados genéticos sobre a CMD, e dados de grandes coortes não estão disponíveis (2). Dessa forma, o presente estudo procurou avaliar o impacto clínico dos achados sobre genótipos no prognóstico em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com CMD não isquêmica.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Este foi um estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional e longitudinal de probandos consecutivos com CMD e que foram avaliados geneticamente e recrutados em unidades de atendimento a doenças cardíacas hereditárias e insuficiência cardíaca em 20 hospitais espanhóis entre 2015 e 2020.

A CMD foi definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50% no ecocardiograma

feito durante o diagnóstico e na ausência de condições anormais de carga, doença arterial coronariana, consumo excessivo de álcool ou qualquer outra causa identificável (10). Foram incluídos apenas pacientes com idade >15 anos no momento do diagnóstico. Os indivíduos participantes foram geneticamente testados usando painéis direcionados de sequenciamento de última geração (SUG) nas instituições participantes ou em um laboratório de genética credenciado sem seleção *a priori* com base no histórico familiar de CMD ou fenótipo clínico. Embora os painéis de SUG possam diferir no número de genes, todos incluíram >50 genes relacionados a cardiomiopatias.

A maioria dos centros contava com programas de doenças cardíacas hereditárias e seguia as recomendações da *Spanish Society of Cardiology* (11). No primeiro contato, foram obtidos os dados sobre a família após uma entrevista estruturada e a constatação da linhagem familiar. A triagem clínica e a triagem genética em cascata (caso tenha sido identificada uma variante patogênica ou provavelmente patogênica) foram oferecidas aos familiares.

Embora a coorte primária do estudo tenha incluído apenas probandos com CMD sem parentesco, familiares consecutivos com CMD (n = 156) que abrigavam uma variante genética patogênica ou provavelmente patogênica previamente identificada por painéis de SUG de >50 genes em um probando com CMD foram adicionados à coorte para expandir o grupo genótipo-positivo e analisar os desfechos clínicos de acordo com o genótipo e a FEVE. Os dados demográficos, sintomas, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico (ETT) na primeira e última avaliação nos centros participantes foram extraídos de prontuários clínicos usando uma metodologia uniforme. A CMD foi definida como familiar se um ou mais familiares (além do probando) apresentaram CMD durante a vida ou no exame *post-mortem*; um caso esporádico foi usado indistintamente como CMD não familiar, indicando que

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVM = arritmia ventricular maligna
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável
CMD = cardiomiopatia dilatada
ECAM = evento cardiovascular adverso maior
ETT = ecocardiograma transtorácico
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
ICT = insuficiência cardíaca terminal
MSC = morte súbita cardíaca
RRVE = remodelação reversa do ventrículo esquerdo
SUG = sequenciamento de última geração

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Espanha; *Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, Espanha; *Departamento de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, Espanha; *Inherited Cardiac Diseases Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Espanha; *August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Hospital Clínic, Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanha; *Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Espanha; *Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Son Llatzer and Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears, Palma de Mallorca, Espanha; *Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+j12, Madrid, Espanha; *Inherited Cardiac Diseases Unit, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, Espanha; *Departamento de Cardiología, Clínica San Miguel, Pamplona, Espanha; *Departamento de Cardiología, Health in Code, A Coruña, Espanha; *Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Espanha; *Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Espanha; e *Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Espanha. *Os Drs. Escobar-Lopez and Ochoa contribuíram igualmente para este artigo. Jeffrey A. Towbin, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Christie Ballantyne, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 17 de maio de 2021; manuscrito revisado em 29 de junho de 2021 e aceito em 11 de agosto de 2021.

não havia histórico familiar de CMD e que nenhum caso de CMD foi detectado durante a triagem familiar, caso ela tenha sido realizada. Um familiar era considerado como óbito por CMD caso tivesse sofrido MSC ou morte por insuficiência cardíaca com um diagnóstico prévio de CMD.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitario Puerta de Hierro e seguiu os princípios da Declaração de Helsinque. Os autores de cada centro participante garantem a integridade dos dados.

CLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES. As variantes foram classificadas como patogênicas, provavelmente patogênicas, de significância desconhecida, provavelmente benignas ou benignas após uma revisão sistemática por um cardiologista especialista em genética cardiovascular (J.P.O.) usando critérios modificados do *American College of Medical Genetics* (12), conforme descrito nos **Métodos Suplementares**. Uma variante era considerada como causadora de doença se afetasse um gene relacionado à CMD e fosse classificada como patogênica ou provavelmente patogênica. Pacientes com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram considerados genótipo-positivo, e pacientes com significância desconhecida, provavelmente benignas ou variantes benignas foram considerados genótipo-negativo (**Figura Suplementar 1**).

As frequências das variantes na população geral foram extraídas do banco de dados gnomAD v2.1.1 (13). Também adicionamos as informações de mais de 5.254 casos índice sem evidência de doença cardíaca estrutural (canalopatias e doenças da aorta) e sequenciados por SUG no *Health in Code Molecular Genetics Laboratory* (A Coruña, Espanha) com uma biblioteca que incluiu todos os genes com variantes genótipo-positivas detectadas neste estudo. Essa coorte foi usada para obter um conjunto de controle específico à ancestralidade, minimizando a probabilidade de categorizar incorretamente as variantes como causadoras de doenças se estivessem presentes em controles espanhóis.

Os genes foram reunidos em grupos de genes funcionais com base em funções comuns semelhantes, envolvimento em processos biológicos, localização em compartimentos subcelulares e outras propriedades compartilhadas com base em evidências científicas consolidadas da literatura e dos bancos de dados biológicos disponíveis (14). Devido às características específicas de frequência na CMD, o *TTN* foi considerado como um grupo separado. Os grupos de genes funcionais incluíram o seguinte: 1) citoesqueleto estrutural/disco Z; 2) desmossomal; 3) envelope nuclear; 4) sarcomérico motor; 5) *TTN*; e 6) outros genes. Indivíduos com mais de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica foram excluídos da

análise do grupo de gene funcional para manter uma abordagem conservadora.

DESFECHOS. O desfecho primário foi um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAMs), tendo incluído a insuficiência cardíaca terminal (ICT), arritmias ventriculares maiores (AVMs) e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os desfechos secundários foram ICT, AVM e remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE). A ICT incluiu o implante de dispositivo de assistência ventricular para insuficiência cardíaca refratária, transplante de coração e mortalidade relacionada a ICT. A AVM incluiu MSC, MSC abortada, taquicardia ventricular sustentada e intervenções apropriadas de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). A RRVE foi definida como normalização do ventrículo esquerdo (melhoria da FEVE para $\geq 50\%$ com um incremento de FEVE $\geq 5\%$ no ETT no último seguimento) ou um aumento absoluto da FEVE em $\geq 10\%$ no ETT no último seguimento de ETT inicial na linha de base, conforme descrito (6,15,16).

Todos os pacientes tinham revisões planejadas a cada 6 a 12 meses ou com mais frequência, se indicado clinicamente. O seguimento de cada paciente foi calculado a partir da data de sua primeira avaliação em um centro participante até a ocorrência de um desfecho do estudo, óbito por outra causa ou a data de sua avaliação mais recente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou como mediana (intervalo interquartil [IIQ]), conforme apropriado. Os grupos foram comparados usando teste *t* de Student ou teste *U* de Mann-Whitney; ou análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis ao comparar mais de dois grupos. As variáveis categóricas não contínuas são expressas como contagens (porcentagens) e foram comparadas usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. A probabilidade cumulativa de um evento no seguimento foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* foi usado para comparar a sobrevida entre os grupos. Para avaliar a associação do *status* genético com os desfechos primários e secundários, foram aplicados um modelo de regressão de Cox univariado (para ECAM, ICT e AVM) e uma análise de regressão logística (para RRVE). As análises foram realizadas no Stata Statistics versão 16 (StataCorp). Valores de *P* bicaudais de 0,05 ou menores definiram a significância estatística.

TABELA 1 Características dos pacientes de acordo com os resultados genéticos (n = 1.005)

	Total (N = 1.005)	Genótipo-positivo (n = 372)	Genótipo-negativo (n = 633)	Valor de P
Características demográficas				
Sexo masculino	688 (68,46)	248 (66,67)	440 (69,51)	0,349
Idade ao diagnóstico, anos	51,0 (42,0-61,0)	50,0 (39,5-58,0)	52,0 (43,0-62,0)	<0,001
Idade na avaliação inicial, anos	53,0 (44,0-62,0)	52,0 (42,0-61,0)	54,0 (45,0-64,0)	0,006
Seguimento, anos	4,04 (1,70-7,50)	3,96 (2,00-7,10)	4,15 (1,60-7,70)	0,728
HF de CMD	478 (47,56)	226 (60,75)	252 (39,81)	<0,001
HF de familiar de primeiro grau com MSC	123 (12,24)	61 (16,40)	62 (9,79)	0,002
HF de familiar não de primeiro grau com MSC	188 (18,71)	86 (23,12)	102 (16,11)	0,006
HF de miopatia esquelética	24 (2,39)	13 (3,49)	11 (1,74)	0,078
Miopatia esquelética	35 (3,48)	22 (5,91)	13 (2,05)	0,001
MSC prévia	17 (1,69)	4 (1,08)	13 (2,05)	0,245
Classe funcional III-IV da NYHA na primeira avaliação	358 (35,62)	146 (39,25)	212 (33,49)	0,066
Classe funcional da NYHA na primeira avaliação				0,223
I	306 (30,45)	113 (30,38)	193 (30,49)	
II	341 (33,93)	113 (30,38)	228 (36,02)	
III	304 (30,25)	124 (33,33)	180 (28,44)	
VI	54 (5,37)	22 (5,91)	32 (5,06)	
ECG basal				
Fibrilação atrial	116 (11,58)	42 (11,32)	74 (11,73)	0,846
Bloqueio AV (terceiro grau)	24 (2,39)	12 (3,23)	12 (1,90)	0,182
Duração do QRS, mm	117,84 ± 29,22	109,22 ± 26,76	122,91 ± 29,44	<0,001
BRE	331 (33,03)	60 (16,17)	271 (42,95)	<0,001
Inversão anormal da onda T	364 (36,33)	132 (35,58)	232 (36,77)	0,706
Eletrodos de membros de baixa voltagem de QRS	130 (12,97)	87 (23,45)	43 (6,81)	<0,001
Eletrodos precordiais de baixa voltagem de QRS	45 (4,49)	29 (7,82)	16 (2,54)	<0,001
Ecocardiograma basal				
FEVE, %	31,98 ± 10,46	32,17 ± 10,39	31,87 ± 10,51	0,713
FEVE ≤35%	636 (63,28)	233 (62,63)	403 (63,67)	0,743
DDFVE, mm	61,37 ± 8,04	61,05 ± 7,61	61,56 ± 8,28	0,604
RM moderada/grave	339 (34,98)	132 (36,87)	207 (33,88)	0,346
DSVD (qualquer grau)	208 (23,01)	88 (26,91)	120 (20,80)	0,036
Tratamento medicamentoso na avaliação inicial				
Betabloqueador	829 (83,57)	306 (83,38)	523 (83,68)	0,902
Inibidores de ECA/BRAs	864 (87,10)	316 (86,10)	548 (87,68)	0,475
Sacubitril/valsartana	34 (3,43)	14 (3,81)	20 (3,20)	0,607
ARA	447 (45,06)	185 (50,41)	262 (41,92)	0,009
Tratamento na última avaliação				
Betabloqueador	923 (93,04)	341 (92,92)	582 (93,12)	0,903
Inibidores de ECA/BRAs	661 (66,63)	237 (64,58)	424 (67,84)	0,293
Sacubitril/valsartana	265 (26,71)	108 (29,43)	157 (25,12)	0,139
ARA	671 (67,64)	263 (71,66)	408 (65,28)	0,038
CDI	425 (42,29)	189 (50,81)	236 (37,28)	<0,001
TRC	167 (16,62)	43 (11,56)	124 (19,59)	0,001

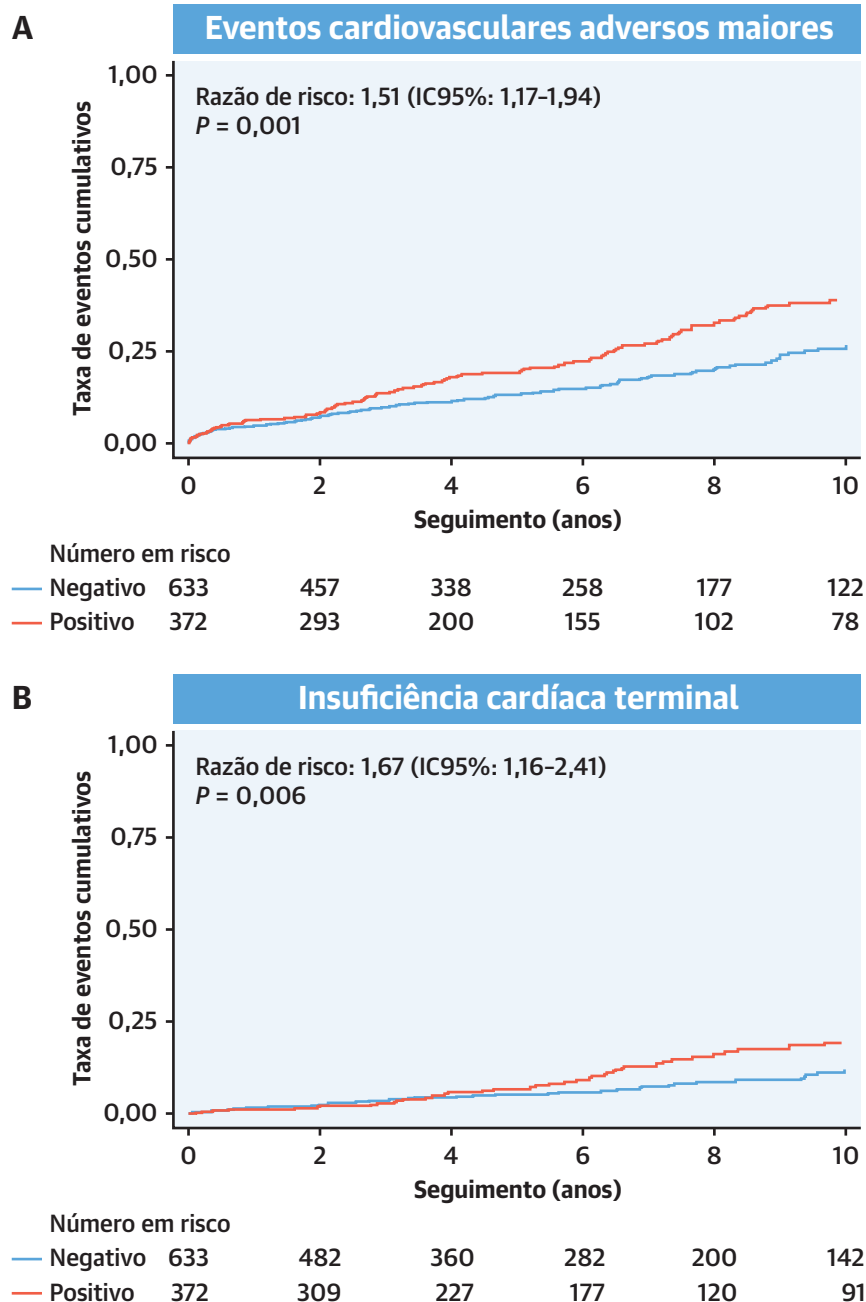
Os valores são n (%), mediana (intervalo interquartil) ou média ± desvio padrão. *Distribuição de genótipos disponível na [Tabela Suplementar 2](#).
ARA = antagonista do receptor de aldosterona; AV = atrioventricular; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; BRE = bloqueio de ramo esquerdo;
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CMD = cardiomiopatia dilatada idiopática; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVD = disfunção sistólica ventricular direita; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HF = histórico familiar; MSC = morte súbita cardíaca; NYHA = *New York Heart Association*; RM = regurgitação mitral; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

RESULTADOS

Um total de 1.005 probandos atendeu aos critérios de inclusão. O teste genético foi positivo em 372 (37,0%) pacientes; 8 (0,8%) desses casos índice abrigavam duas variantes causadoras de doença. Uma lista completa das variantes que causam doenças pode ser encontrada no [Apêndice Suplementar](#). Uma variante de significância desconhecida foi detectada em 244 (24,3%) pacientes;

já o estudo genético não conseguiu identificar nenhuma variante relevante em 389 (38,7%) pacientes ([Figuras Suplementares 2 e 3](#)). A presença de um teste genético positivo em casos índice foi maior em indivíduos com CMD familiar (47,3%, n = 226 de 478) em comparação a casos esporádicos (27,7%, n = 146 de 527) ($P < 0,001$).

CARACTERÍSTICAS DOS PROBANDOS. As características dos pacientes são apresentadas na [Tabela 1](#). O sexo

FIGURA 1 Desfechos em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo (n = 1.005)

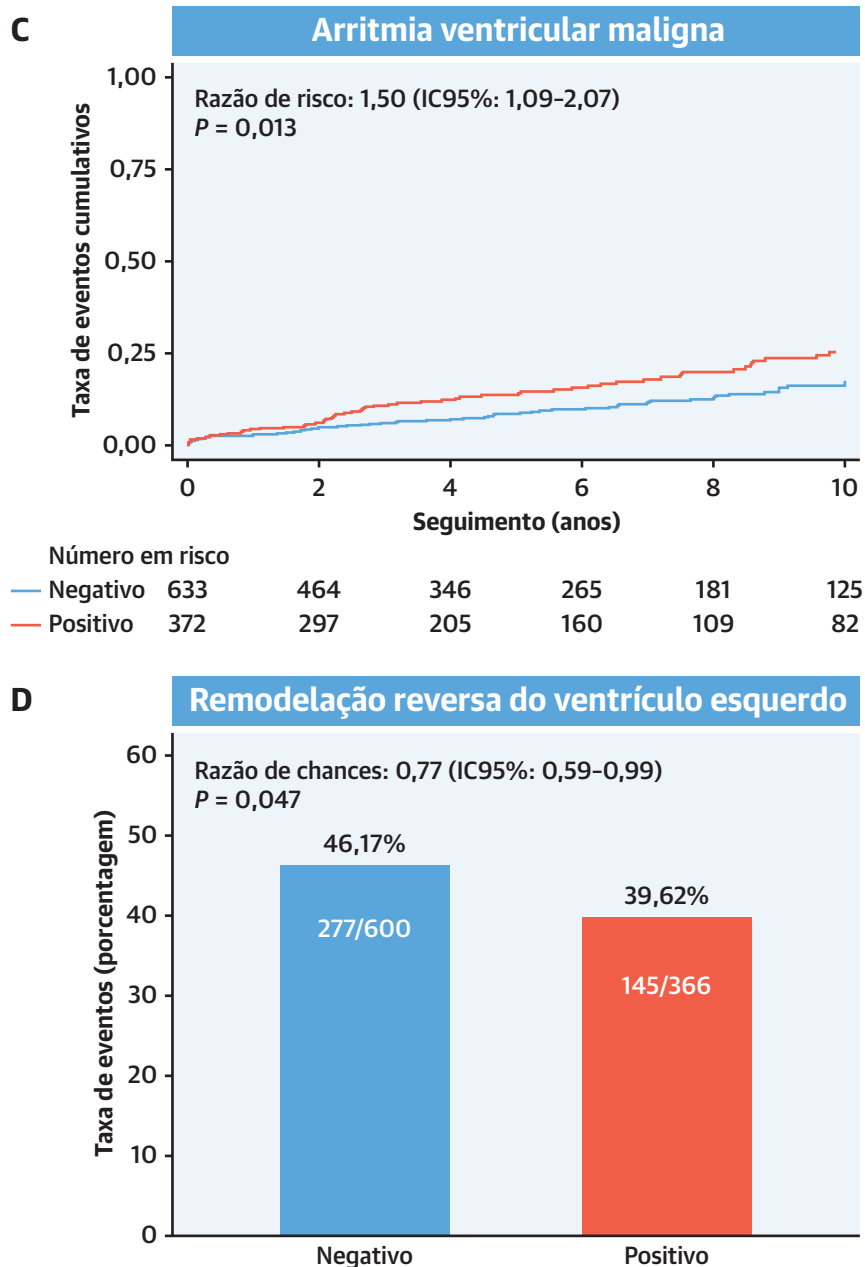
Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo. IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Continua na próxima página

masculino foi prevalente (68,5%); a mediana de idade no diagnóstico foi de 51,0 anos (IIQ: 42,0–61,0 anos), e a maioria dos pacientes estava na classe funcional I

ou II da *New York Heart Association* (64,4%) na linha de base. A FEVE basal média foi de $32,0 \pm 10,5\%$, e 63,3% dos pacientes apresentaram FEVE $\leq 35\%$. A prevalência

FIGURA 1 Continuação



de fibrilação atrial foi de 11,6%; o bloqueio de ramo esquerdo estava presente em 33,0% dos pacientes, e um bloqueio atrioventricular de terceiro grau estava presente em 2,4%.

Em relação ao tratamento médico, 83,6% dos pacientes na linha basal foram tratados com betabloqueadores, e 87,1%, com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador dos receptores de

angiotensina. No último acompanhamento, 93,0% dos pacientes estavam recebendo betabloqueadores; 66,6%, um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina; 26,7%, sacubitril/valsartana; e 67,6%, antagonistas dos receptores de aldosterona. Em relação à terapia com dispositivos, 425 (42,3%) pacientes tinham um CDI, e 167 (16,6%) receberam terapia de ressincronização cardíaca.

TABELA 2 Desfechos e eventos de acordo com os resultados genéticos (n = 1.005)

Eventos clínicos	Total (N = 1.005)	Genótipo-positivo (n = 372)	Genótipo-negativo (n = 633)	Valor de P
Fibrilação atrial	287 (28,56)	125 (33,60)	162 (25,59)	0,007
Acidente vascular cerebral	30 (2,99)	12 (3,23)	18 (2,84)	0,731
Terapia adequada do CDI	93 (9,25)	42 (11,29)	51 (8,06)	0,088
MSC abortada	31 (3,08)	13 (3,49)	18 (2,84)	0,564
Hospitalização por insuficiência cardíaca	338 (33,63)	140 (37,63)	198 (31,28)	0,040
Transplante de coração	87 (8,66)	47 (12,63)	40 (6,32)	0,001
Implantação de DAVE	19 (1,89)	10 (2,69)	9 (1,42)	0,155
Mortalidade por todas as causas	68 (6,77)	34 (9,14)	34 (5,37)	0,022
Mortalidade relacionada à IC	32 (3,18)	17 (4,57)	15 (2,37)	0,055
Mortalidade relacionada à AVM	14 (1,39)	9 (2,42)	5 (0,79)	0,033
Composto de ECAM	243 (24,18)	118 (31,72)	125 (19,75)	<0,001
Composto de ICT	115 (11,44)	60 (16,13)	55 (8,69)	<0,001
Composto de AVM	150 (14,93)	73 (19,62)	77 (12,16)	0,001
Remodelação reversa do ventrículo esquerdo	422 (43,69)	145 (39,62)	277 (46,17)	0,047

Os valores são n (%).

AVM = arritmia ventricular maligna; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda; ECAM = evento cardiovascular adverso maior; IC = insuficiência cardíaca; ICT = insuficiência cardíaca terminal; outras abreviações conforme a Tabela 1.

Os pacientes genótipo-positivo eram significativamente mais jovens no diagnóstico do que os pacientes genótipo-negativo (50,0 anos [IIQ: 39,5–58,0 anos] vs. 52,0 anos [IIQ: 43,0–62,0 anos]; $P < 0,001$) e tinham maior propensão a ter um histórico familiar de MSC (23,1% vs. 16,1%; $P = 0,006$). Os parâmetros ecocardiográficos básicos foram semelhantes entre os grupos, sem diferença na FEVE ou na proporção de pacientes com FEVE $\leq 35\%$.

Entre os 363 casos índice com uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, os genes mais frequentemente envolvidos foram *TTN*, identificados em 141 (38,7%) pessoas, seguido por *LMNA* (n = 31 [8,5%]), *DSP* (n = 31 [8,5%]), *BAG3* (n = 24 [6,6%]), *FLNC* (n = 21 [5,8%]), *RBM20* (n = 20 [5,5%]) e *MYH7* (n = 17 [4,7%]). A distribuição de genes de acordo com o grupo de genes funcionais em probandos com uma variante patogênica ou provavelmente patogênica única e suas características clínicas estão listadas nas Tabelas Suplementares 1 a 3.

As características dos pacientes não diferiram entre os grupos de genes funcionais, exceto por uma tendência de histórico familiar de MSC e miopatia esquelética no grupo de envelope nuclear. Fibrilação atrial, bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio atrioventricular completo também foram mais prevalentes nesse grupo (Tabela Suplementar 4).

DESFECHOS EM PROBANDOS. Após a mediana de seguimento de 4,04 anos (IIQ: 1,70–7,50 anos), os ECAMs ocorreram em 243 pacientes (24,2%), 115 (11,4%) pacientes tiveram eventos de ICT, e 150 (14,9%) pacientes tiveram AVMs. Os desfechos clínicos são apresentados na Figura 1 e Tabela 2. Os ECAMs ocorreram em 118 (31,7%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 125

(19,8%) pacientes no grupo genótipo-negativo. A razão de risco (HR, de *hazard ratio*) para ECAM foi de 1,51 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,17–1,94; $P = 0,001$) para pacientes genótipo-positivo em comparação aos pacientes genótipo-negativo. A ICT ocorreu em 60 (16,1%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 55 (8,7%) pacientes no grupo genótipo-negativo (HR: 1,67; IC95%: 1,16–2,41; $P = 0,006$). A AVM ocorreu em 73 (19,6%) pacientes no grupo genótipo-positivo e em 77 (12,1%) pacientes no grupo genótipo-negativo (HR: 1,50; IC95%: 1,09–2,07; $P = 0,013$). A RRVE ocorreu em 422 (43,7%) dos 966 probandos com ecocardiogramas em série adequados para a análise (tempo médio entre a linha de base e o último ETT de 3,93 anos [IIQ: 1,78–7,29 anos]). A RRVE ocorreu com mais frequência em pacientes genótipo-negativo do que em pacientes genótipo-positivo (46,2% vs. 39,6%; $P = 0,047$) (Figura 1D e Tabela Suplementar 5).

Os desfechos diferiram em pacientes genótipo-positivo de acordo com o grupo de gene funcional afetado subjacente (Figura 2 e Tabela Suplementar 6). A pior incidência cumulativa de ECAM foi observada no grupo de genes do envelope nuclear. Os pacientes desse grupo de genes funcionais também exibiram ICT e AVM mais altas do que os pacientes nos demais grupos funcionais ($P < 0,001$). Os grupos de genes desmossomais e de citoesqueleto/disco Z apresentaram um risco menor de ECAM e AVM do que o grupo de envelope nuclear, mas maior risco do que os outros grupos de gene funcional.

Também foram observadas diferenças na RRVE entre os grupos de genes funcionais (Figura 2D). O grupo *TTN* teve a maior taxa de RRVE (53,2%), e a pior resposta foi observada no grupo de genes desmossomais (11,1%). A RRVE dos grupos de envelope nuclear, sarcomérico e citoesqueleto/disco Z foi de 25,0%, 28,3% e 42,5%, respectivamente. Quando comparada com o grupo genótipo-negativo, a taxa de RRVE foi menor nos grupos funcionais desmossomais, envelope nuclear e sarcomérico (todos $P < 0,001$).

CARACTERÍSTICAS DOS FAMILIARES COM CMD.

Foi identificado um total de 156 familiares genótipo-positivo com CMD durante a triagem em cascata. Comparados com os probandos, os familiares foram diagnosticados mais jovens (43,5 anos [IIQ: 31,0–57,0 anos] vs. 51,0 anos [IIQ: 42,0–61,0 anos]; $P < 0,001$) e exibiram uma FEVE mais alta (40,6 $\pm$ 9,7% vs. 32,0 $\pm$ 10,5%) e DDFVE mais baixa (57,0 $\pm$ 6,4 vs. 61,4 $\pm$ 8,0) na avaliação inicial (Tabela Suplementar 7). Como se esperava, os familiares tiveram uma proporção maior de pacientes assintomáticos (65,4% vs. 30,5%) com uma proporção menor de pacientes com FEVE $\leq 35\%$ (24,4% vs. 63,3%) (todos $P < 0,001$).

Embora os familiares exibissem um fenótipo de CMD mais leve, não houve diferenças nos desfechos

compostos de ECAM, ICT e AVM entre casos índice e familiares, e a RRVE foi mais frequente em probandos do que em familiares (43,7% vs. 25,0%; $P < 0,001$), corroborando também que os indivíduos genótipo-positivo têm pior prognóstico do que os pacientes genótipo-negativo, pois todos os familiares incluídos na análise eram genótipo-positivo *versus* apenas 37% dos probandos.

Os desfechos clínicos na coorte geral e a classificação por grupos de genes funcionais após a expansão do grupo CMD genótipo-positivo pela incorporação de familiares tiveram achados semelhantes à coorte probando, com aumento de ECAM, ICT e AVM e com RRVE reduzida em CMD genótipo-positivo e curso clínico variado, dependendo do gene afetado subjacente (Figura 3, Figura Suplementar 4).

EVENTOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE DISFUNÇÃO CARDÍACA SISTÓLICA GRAVE. Os desfechos em toda a coorte de pacientes com FEVE $\leq 35\%$ e $> 35\%$ estão exibidos na Figura 4. Pacientes genótipo-positivo com FEVE basal $\leq 35\%$ tiveram maior incidência de ECAM (HR: 1,62; IC95%: 1,22–2,14; $P = 0,001$), ICT (HR: 1,68; IC95%: 1,13–2,48; $P = 0,010$) e AVM (HR: 1,58; IC95%: 1,09–2,28; $P = 0,015$) do que os pacientes genótipo-negativo com FEVE $\leq 35\%$. Em contrapartida, os desfechos em pacientes genótipo-positivo e genótipo-negativo com FEVE $> 35\%$ não foram estatisticamente diferentes.

DISCUSSÃO

Neste grande estudo multicêntrico de pacientes genotipados com CMD, descobrimos que aqueles com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas tiveram um desfecho clínico pior do que seus pares genótipo-negativos. Também descobrimos que o teste genético identifica pacientes com maior risco de AVM e ICT quando a FEVE é $\leq 35\%$ e que o curso clínico varia dependendo do gene afetado (Ilustração Central).

Este estudo constitui a maior coorte de pacientes genotipados com CMD e dados de desfechos clínicos relatados até o momento e ilustra a utilidade clínica dos testes genéticos para identificar indivíduos com maior risco de eventos cardiovasculares adversos, ou seja, ICT e MSC. Variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas foram identificadas em 37,0% dos pacientes índice na coorte, confirmando o rendimento genético significativo em CMD alcançado via SUG. A proporção de probandos com CMD familiar e o rendimento diagnóstico do teste genético observado em nossa coorte foi relativamente alto, provavelmente refletindo que a maioria dos centros participantes contava com programas específicos de doenças cardíacas hereditárias. No entanto, o rendimento diagnóstico e a

distribuição dos genes estavam de acordo com outras coortes recentes de centros de doenças cardíacas hereditárias, sendo o *TTN* o gene afetado com mais frequência (17,18).

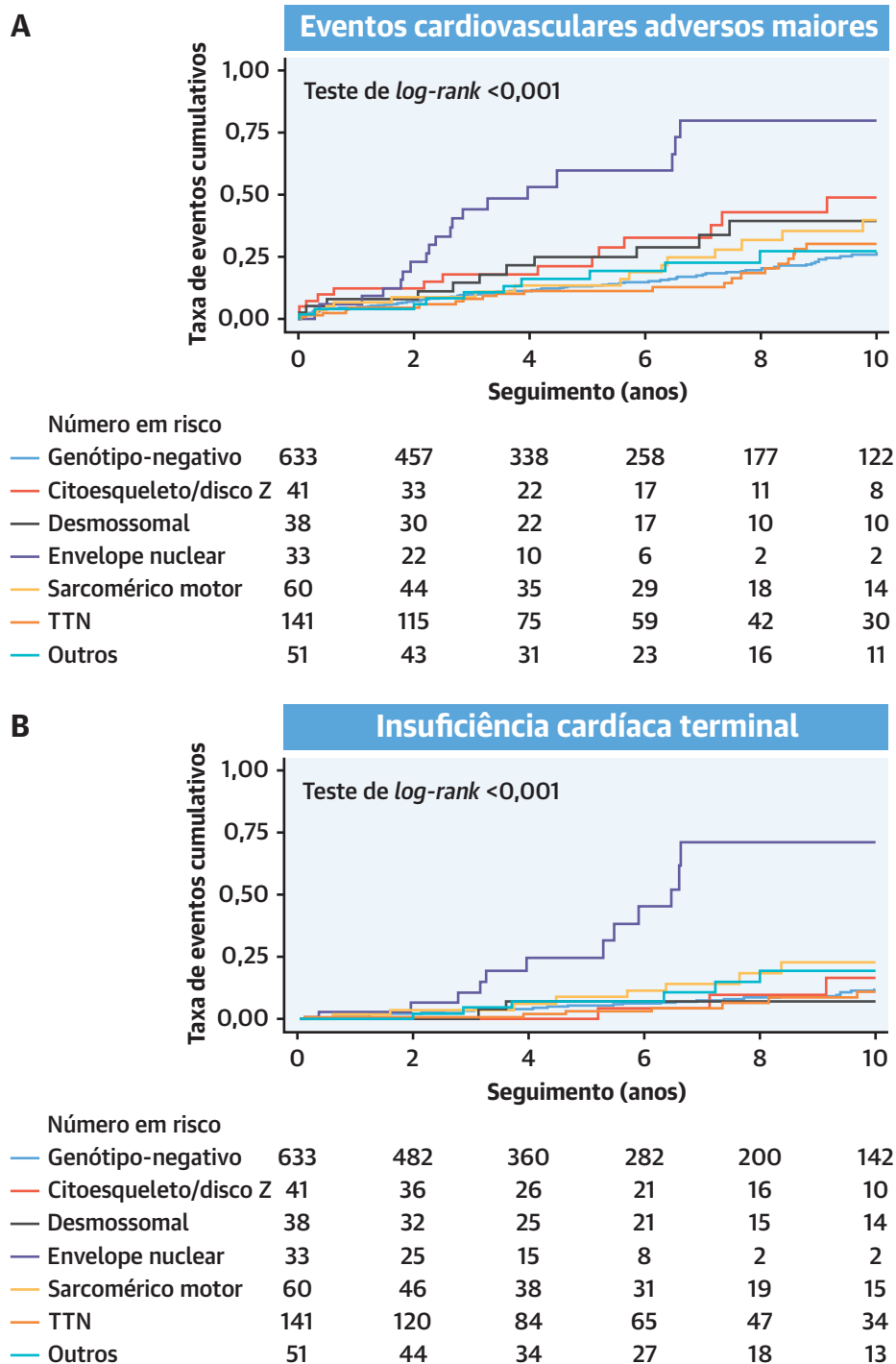
Embora anteriormente tenham sido sugeridos desfechos piores de CMD por causa genética (19), este é o primeiro estudo que demonstra que carregar uma mutação de CMD está associado a maior risco de desfechos clínicos (tanto arrítmicos quanto por ICT) em comparação a pacientes genótipo-negativo.

Nosso estudo contribui para o corpo de dados disponível ao considerar a formulação das indicações para implante de CDI em pacientes com CMD não isquêmica. Embora as diretrizes atuais da prática clínica recomendem a FEVE para a estratificação de risco de MSC e para orientar o implante de CDI na CMD, essa recomendação ainda é motivo de debate com CMD não isquêmica (20,21). No estudo DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*/Estudo Dinamarquês para Avaliar a Eficácia de CDIs em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Não Isquêmica na Mortalidade), o implante profilático de CDI em pacientes com CMD não isquêmica com FEVE $\leq 35\%$ não foi associado a uma melhor sobrevida (22). Os resultados do estudo DANISH e as metanálises subsequentes sugerem que o uso da FEVE como o único fator prognóstico para prever MSC é provavelmente inadequado na CMD e que fatores adicionais são necessários para identificar indivíduos que tiveram benefícios com o implante de CDI (23-25).

Nossos resultados indicam que portar uma variante causadora de CMD está associado a AVM, principalmente em pacientes com FEVE $\leq 35\%$. Assim, o teste genético pode ajudar a orientar o implante profilático de CDI na CMD, e um CDI deve ser oferecido a pacientes com CMD genótipo-positivo com FEVE $\leq 35\%$.

Curiosamente, encontramos diferenças importantes entre os agrupamentos de genes funcionais em termos de risco arrítmico, com uma taxa visivelmente mais alta de AVM no grupo funcional do envelope nuclear, no qual predominaram as variantes genéticas no *LMNA*. Esses achados são consistentes com relatórios anteriores que mostram maior risco arrítmico em CMD relacionada ao *LMNA* (7,26). No nosso estudo, o grupo de genes funcionais citoesqueleto/disco Z também apresentou risco arrítmico maior. As variantes em *FLNC* predominaram nesse grupo, e mutações de *FLNC* também foram associadas ao aumento do risco arrítmico (27). Nossos dados confirmam esses achados e corroboram as recentes recomendações de implantação precoce de CDI em pacientes afetados por determinados genótipos (28).

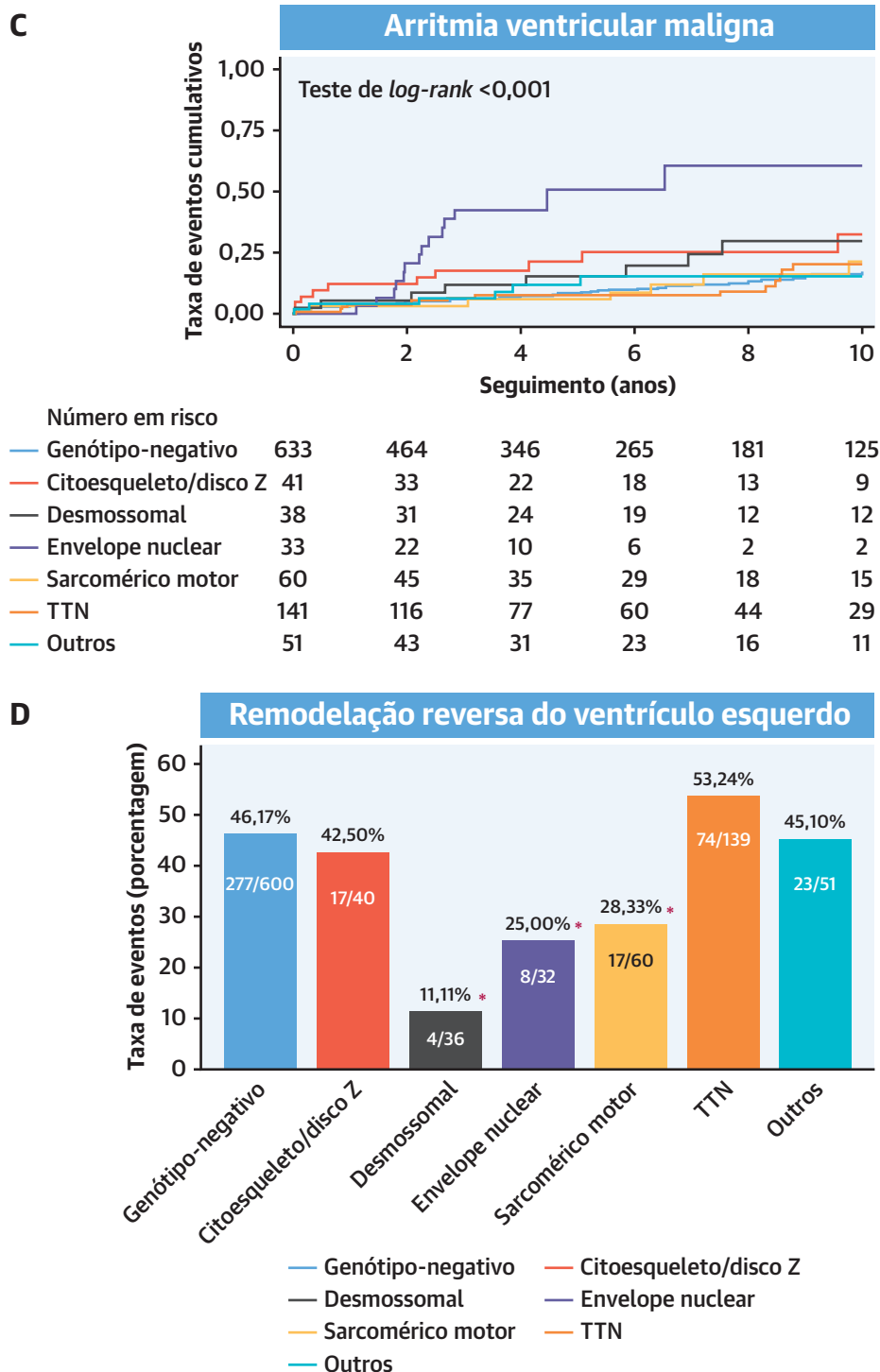
Nessa mesma linha, observamos uma tendência de maior risco de AVM em pacientes genótipo-positivos com FEVE $> 35\%$, sugerindo que alguns pacientes com

FIGURA 2 Desfechos de acordo com o grupo de gene funcional em pacientes índice genótipo-positivo

Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento de acordo com o grupo de gene funcional em pacientes índice com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo. Os pacientes com múltiplas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram excluídos. * $P < 0,001$ comparado com o grupo genótipo-negativo.

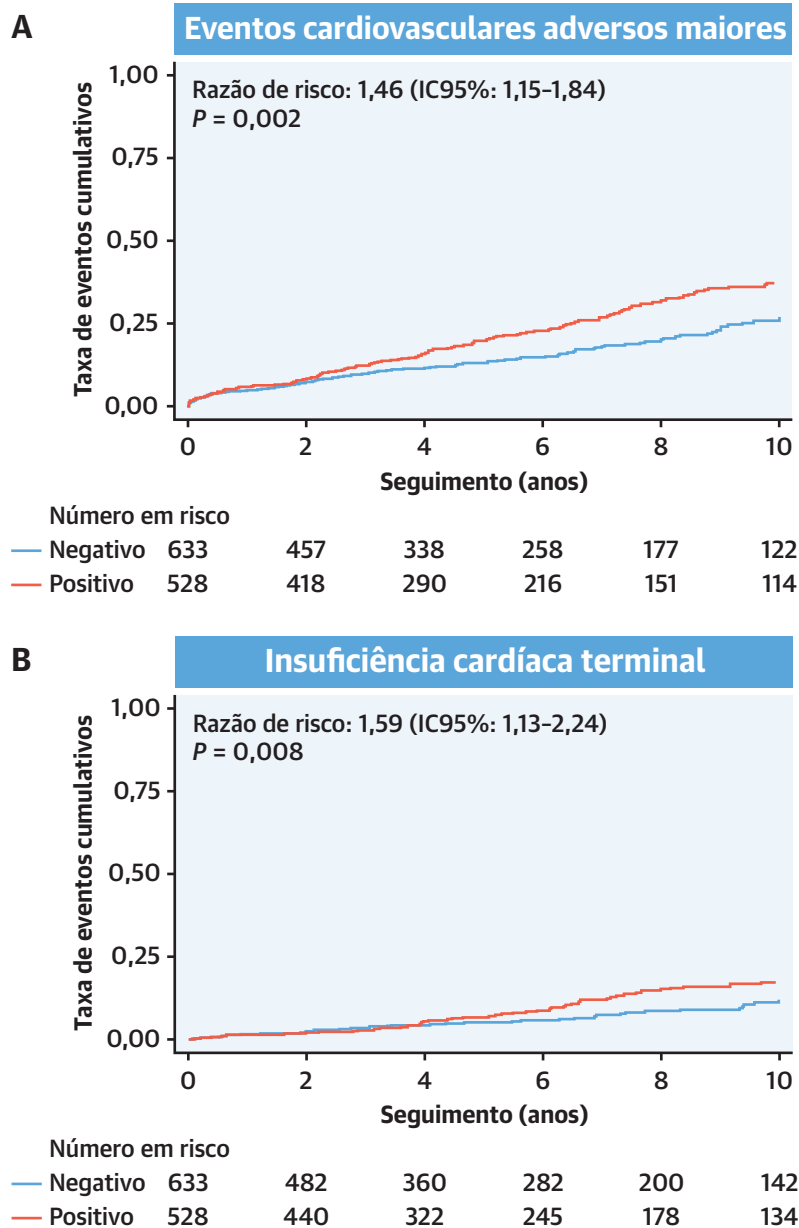
Continua na próxima página

FIGURA 2 Continuação



genótipos específicos poderiam obter benefícios do implante precoce de CDI, como no caso de mutações de *LMNA*. No entanto, são necessários estudos maiores de

correlação entre genótipo e fenótipo para testar essa hipótese e identificar quem pode se beneficiar dessa abordagem geneticamente adaptada.

FIGURA 3 Desfechos em pacientes genótipo-positivo versus genótipo-negativo na coorte geral

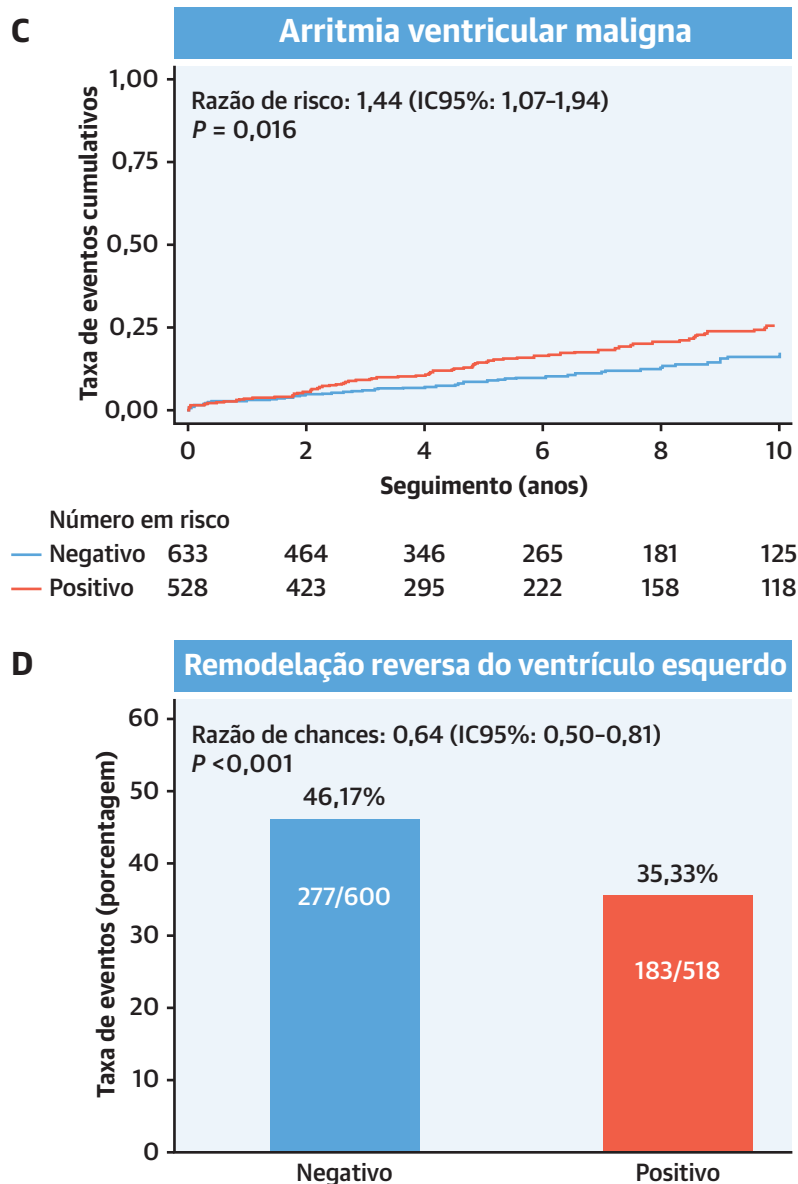
Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna e (D) taxa de remodelação reversa do ventrículo esquerdo no último seguimento em pacientes com cardiomiopatia dilatada genótipo-positivo versus genótipo-negativo da coorte geral (N = 1.161). IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Continua na próxima página

Os pacientes genótipo-positivo também apresentaram pior evolução quanto ao curso da insuficiência cardíaca, com maior incidência de ICT durante o seguimento e pior resposta ao tratamento médico, conforme avaliado pela RRVE. Mais uma vez, a progressão para ICT e RRVE não foi uniforme entre os grupos de genes funcionais,

possibilitando a adoção de uma abordagem de previsão individualizada em CMD com base em características genéticas. Em nosso estudo, uma taxa menor de RRVE foi observada nos grupos de genes desmossomais, envelope nuclear e sarcoméricos em comparação ao melhor prognóstico no grupo genótipo-negativo e nos

FIGURA 3 Continuação

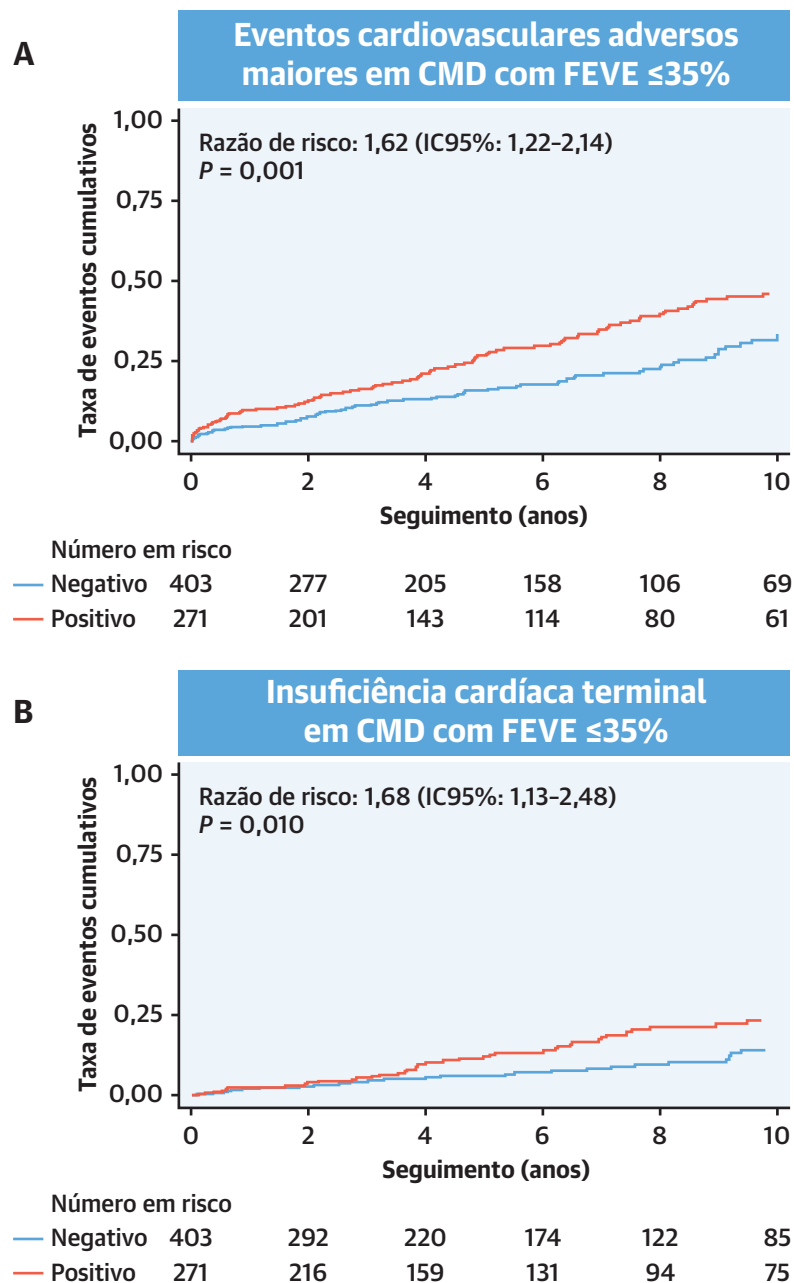


demais grupos de genes. Curiosamente, não encontramos comprometimento da remodelação reversa em pacientes com variantes de citoesqueleto/disco Z, o que difere dos achados de Dal Ferro et al. (29). As prováveis explicações para essa diferença são a maior quantidade de pacientes com variantes de citoesqueleto/disco Z e o uso de critérios mais rigorosos para definir variantes causadoras de doença em nosso estudo. Além disso, nosso estudo confirma relatos anteriores que sugeriram um curso clínico mais benigno de CMD causada por variantes truncadas de *TTN*, com menor incidência de arritmias ventriculares

em comparação a outros genes, como *LMNA* (16,30). Em nosso estudo, o grupo *TTN* apresentou a menor incidência de ECAM e AVM e a maior taxa de RRVE.

No geral, nossos resultados confirmam que a CMD não isquêmica apresenta uma visível heterogeneidade fenotípica combinada com sua heterogeneidade genética, com uma relação inversa entre grupos genéticos entre risco de eventos adversos e resposta à terapia médica avaliada por RRVE. Essa abordagem de medicina de precisão é especialmente relevante ao avaliar pacientes com CMD não isquêmica e disfunção

FIGURA 4 Desfechos de acordo com o genótipo e a FEVE na coorte geral



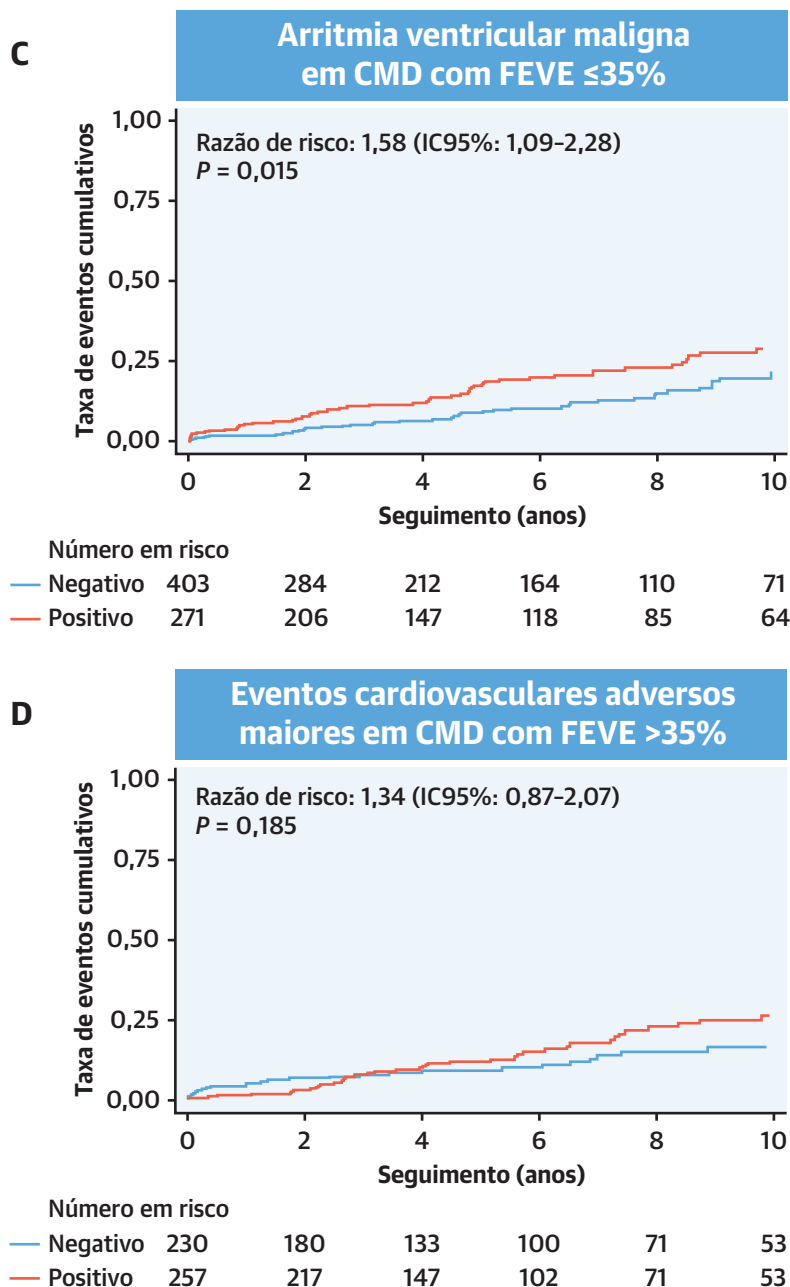
Incidência cumulativa de composto de (A) eventos cardiovasculares adversos maiores, (B) insuficiência cardíaca terminal, (C) arritmia ventricular maligna em pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD) genótipo-positivo versus genótipo-negativo com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ e de composto de (D) eventos cardiovasculares adversos maiores, (E) insuficiência cardíaca terminal, (F) arritmia ventricular maligna em pacientes com CMD genótipo-positivo versus genótipo-negativo com FEVE $> 35\%$ na linha basal na coorte geral (N = 1.161). IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Continua na próxima página

sistólica, para os quais as decisões sobre o encaminhamento para avaliação de transplante cardíaco ou implante de CDI dependem da probabilidade de ter RRVE ou sofrer AVM.

Até agora, o tratamento da CMD tem sido dominado por um esquema único com pouca ou nenhuma diferença terapêutica com base na etiologia subjacente e nas características genéticas, o que difere do que ocorre em outras

FIGURA 4 Continuação



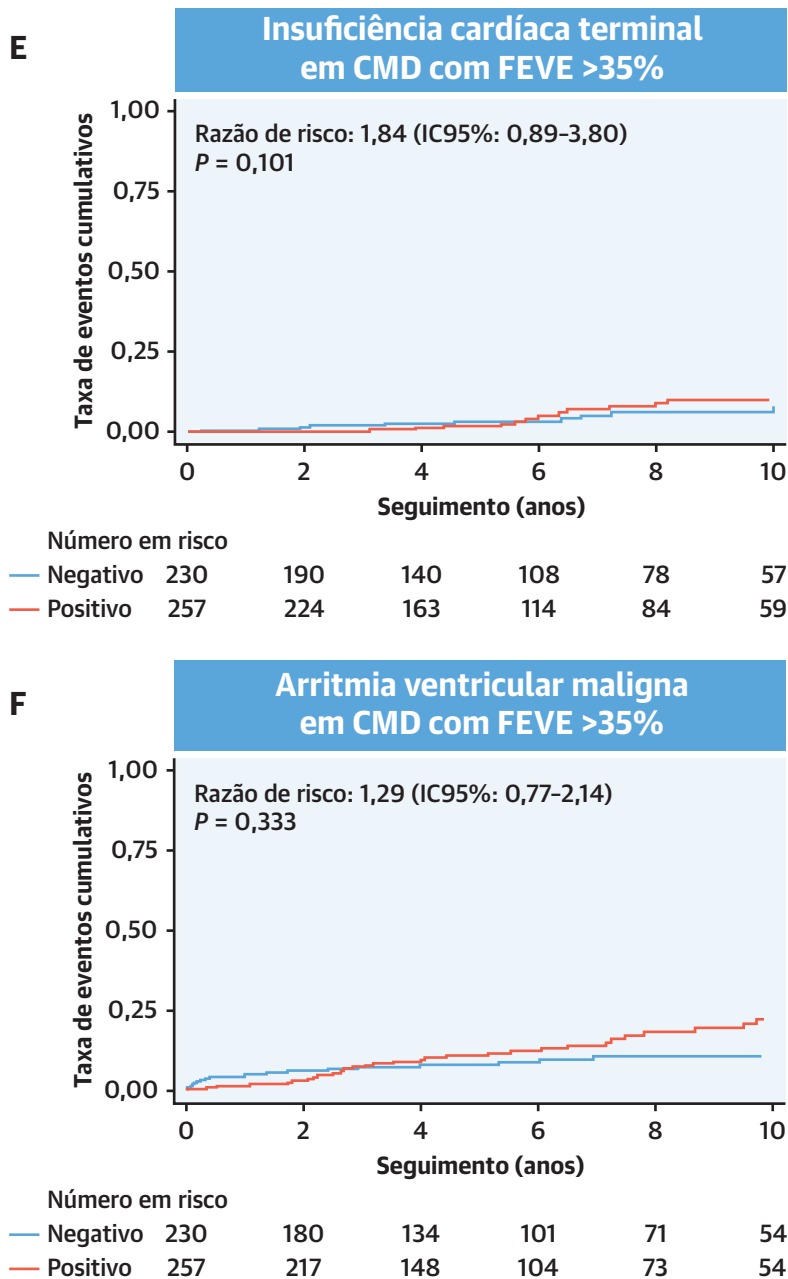
Continua na próxima página

áreas da medicina, como oncologia e hematologia, no tratamento de certas malignidades. Embora o teste genético na CMD não seja recomendado pelas diretrizes atuais (20,21), acreditamos que o teste genético e, consequentemente, uma abordagem de medicina de precisão devem se tornar o padrão de atendimento também em cardiologia quando forem disponibilizados mais dados sobre

o impacto das características genéticas no prognóstico e, principalmente, se os ensaios clínicos em andamento com medicamentos direcionados especificamente a certos subtipos genéticos de CMD mostrarem resultados positivos (NCT03439514 e NCT04572893).

Estudos futuros precisarão abordar como incorporar dados genéticos como uma ferramenta de atendimento

FIGURA 4 Continuação



para médicos e como integrar essas informações a parâmetros adicionais, como aqueles obtidos de técnicas avançadas de imagem (por exemplo, ressonância magnética cardíaca).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Entre as limitações do estudo, estão sua natureza observacional e seu desenho retrospectivo. Os principais genes da CMD foram avaliados em

todos os casos, mas os genes incluídos nos painéis-alvo do SUG variaram entre os centros e ao longo do tempo, refletindo as mudanças quanto ao conhecimento sobre a genética da CMD nos últimos 5 anos. Embora essa seja a maior coorte de pacientes com CMD genotipada com desfechos clínicos completos publicada até o momento, a quantidade limitada de pacientes pertencentes a alguns grupos de genes funcionais restringe o poder das conclusões

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Desfechos clínicos em 1.005 pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica de acordo com o genótipo

1.005 pacientes índice com CMD não isquêmica

- Idade ao diagnóstico de 51 (42–61) anos
- FEVE $32,0 \pm 10,5\%$
- Seguimento médio de 4,0 (1,7–7,5) anos
- 37% genótipo-positivo, 63% VSD/genótipo-negativo

Piores desfechos na CMD genótipo-positivo



Eventos cardiovasculares adversos maiores
HR 1,51 (IC95%, 1,17–1,94; P = 0,001)



Insuficiência cardíaca terminal
HR 1,67 (IC95%, 1,16–2,41; P = 0,006)



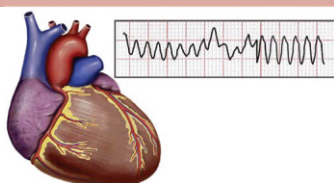
Arritmia ventricular maligna
HR 1,50 (IC95%, 1,09–2,07; P = 0,013)



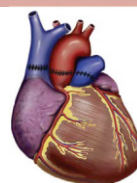
Remodelação reversa do ventrículo esquerdo
OR 0,77 (IC95%, 0,59–0,99; P = 0,047)

Desfechos e resposta diferentes à terapia em genótipo-positivo, de acordo com o grupo de gene

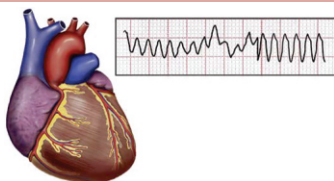
Eventos cardiovasculares adversos maiores
Teste de *log-rank* <0,001



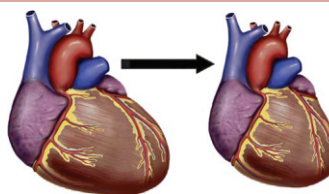
Insuficiência cardíaca terminal
Teste de *log-rank* <0,001



Arritmia ventricular maligna
Teste de *log-rank* <0,001



Remodelação reversa do ventrículo esquerdo
P <0,001



Escobar-Lopez, L. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(17):1682-1699.

Os desfechos clínicos de 1.005 pacientes índice com cardiomiopatia dilatada (CMD) genotipada foram coletados retrospectivamente em 20 centros. Os pacientes genótipo-positivo apresentaram aumento de eventos cardiovasculares adversos maiores, insuficiência cardíaca terminal e arritmias ventriculares maiores, além de diminuição da remodelação reversa do ventrículo esquerdo em comparação a seus pares genótipo-positivo. Os desfechos clínicos e a remodelação reversa do ventrículo esquerdo variaram conforme o gene afetado subjacente. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR = razão de risco (de *hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; OR = razão de chances (de *odds ratio*); VSD = variante de significado desconhecido.

sobre esses grupos. Além disso, os centros participantes eram especializados em doenças cardíacas hereditárias e insuficiência cardíaca e, portanto, os achados podem não ser extrapolados para outros ambientes.

CONCLUSÕES

Pacientes com CMD e com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas tiveram pior prognóstico do que pacientes genótipo-negativo, e o curso clínico e a remodelação ventricular esquerda variaram dependendo do gene afetado subjacente.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho teve o apoio financeiro das seguintes instituições: Instituto de Salud Carlos III (AC16/0014, PI18/0004, PI20/0320) e União Europeia (projeto GENPROVIC do âmbito da ERA-CVD). O Hospital Universitario Puerta de Hierro e o Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca são membros da *European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart* (ERN GUARD-Heart). Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Pablo Garcia-Pavia, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222 Madrid, Espanha. E-mail: pablogpavia@yahoo.es. Twitter: [@dr_pavia](https://twitter.com/dr_pavia). OU Dr. Fernando Domínguez, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, Majadahonda, 28222 Madrid, Espanha. E-mail: fdominguezrodriguez@gmail.com.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO:

Pacientes com CMD não isquêmica e variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas apresentam pior prognóstico do que os pares genótipo-negativo. O teste genético é importante para a estratificação de risco, e os resultados podem prever o prognóstico e a resposta à terapia médica.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Como a penetrância das mutações causadoras de CMD é incompleta, são necessários mais estudos para identificar outros fatores que regem o desenvolvimento da CMD.

REFERÊNCIAS

- McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22-36.
- Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2921-2938.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20:899-909.
- Merlo M, Cannatà A, Sinagra G. Dilated cardiomyopathy: a paradigm of revolution in medicine. *J Clin Med*. 2020;9:3385.
- MacRae CA, Seidman CE. Closing the genotype-phenotype loop for precision medicine. *Circulation*. 2017;136:1492-1494.
- Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006832.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299-2307.
- Domínguez F, Cuenca S, Bilinska Z, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2471-2481.
- Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Truncating variants in titin independently predict early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2466-2468.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-1858.
- Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of action for inherited cardiovascular diseases: synthesis of recommendations and action algorithms. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300-309.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-423.
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434-443.
- Binder JX, Pletscher-Frankild S, Tsafou K, et al. COMPARTMENTS: unification and visualization of protein subcellular localization evidence. *Database*. 2014;2014:bau012.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39:864-873.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512-521.
- Horvat C, Johnson R, Lam L, et al. A gene-centric strategy for identifying disease-causing rare variants in dilated cardiomyopathy. *Genet Med*. 2019;21:133-143.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med*. 2020;13:476-487.
- Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1480-1490.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.

Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.

23. Sammani A, Kayvanpour E, Bosman LP, et al. Predicting sustained ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: a meta-analysis and systematic review. *ESC Heart Fail*. 2020;7:1430-1441.

24. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.

25. Wang J, Yang F, Wan K, Mui D, Han Y, Chen Y. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of sudden cardiac death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2184-2192.

26. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira

JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:216-224.

27. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1872-1884.

28. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e373-e407.

29. Dal Ferro M, Stolfo D, Altinier A, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1704-1710.

30. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005220.

PALAVRAS-CHAVE arritmia ventricular, cardiomiopatia dilatada, genética, insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca, mutação, prognóstico, remodelação reversa do ventrículo esquerdo

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, figuras e tabelas adicionais, confira a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Cardiomiopatias e genômica

Marcelo Imbroinise Bittencourt¹, Ricardo Mourilhe-Rocha²

A cardiomiopatia dilatada (CMPD) é uma doença de importância epidemiológica universal, e não é diferente em países da América do Sul. O registro BREATH, que documentou as características epidemiológicas de 1263 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (IC) em centros de referência brasileiros constatou que a CMPD era a terceira maior responsável pelas internações.¹ Ela se caracteriza por um grupo heterogêneo de etiologias, de forma que estabelecer de maneira precisa os determinantes deste fenótipo será fundamental para a definição de estratégias mais personalizadas e eficazes de tratamento no futuro.

Em artigo publicado em outubro de 2021, Escobar-Lopez L e cols deram um passo importante na construção de evidências a respeito das formas genéticas de CMPD.² Através de um estudo observacional retrospectivo envolvendo 1005 pacientes portadores de CMPD (68,5% masculino, com média de idade = 51 anos) submetidos a teste genético com o objetivo primário de comparar um composto de eventos cardiovasculares maiores (IC avançada, arritmias ventriculares malignas e acidente vascular cerebral) entre o grupo genótipo positivo e o grupo genótipo negativo, vários achados importantes foram documentados e merecem destaque pela relevância clínica.

O primeiro dado importante oriundo desta coorte é a prevalência de 37% de pacientes com CMPD e teste genético positivo (portadores de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas). Este percentual reforça o conceito trazido por estudos clássicos realizados na década passada e que analisaram mutações em truncamento no gene codificante da titina (TTN), de que a etiologia genética é uma das mais importantes causas de CMPD.^{3,4} Aqui também se observou que a maioria dos pacientes (38,7%) do grupo genótipo positivo apresentavam variantes no gene TTN. Já o seguimento do estudo revelou diferenças significativas na evolução

dos pacientes genótipo positivos, que apresentaram uma taxa maior de eventos cardiovasculares quando comparados com o grupo genótipo negativo (31,7% vs 19,8% - HR = 1.51; IC95%: 1,17-1,94; p = 0,001). Quando analisaram os desfechos separadamente constataram que o grupo genótipo positivo evoluiu com maior frequência de IC avançada e arritmias ventriculares malignas. Estes achados ocorreram de forma independente do grau de disfunção ventricular, visto que mesmo em pacientes com Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ a presença de teste genético positivo permanecia determinando pior prognóstico.

Outro dado bastante relevante foi o fato de que o remodelamento reverso com o tratamento para IC prevaleceu nos pacientes genótipo negativo. Este fato não excluiu a possibilidade de o fenômeno ocorrer nos pacientes com cardiomiopatia genética. Quando se analisou o remodelamento reverso no grupo genótipo positivo, comparando pelos genes envolvidos, os pacientes portadores de truncamento no gene TTN tiveram boa resposta a terapia farmacológica. Este fato também ocorreu na coorte conduzida por Akhtar MM e cols de 537 pacientes portadores de variantes neste gene e são evidências que apontam uma perspectiva de tratamento precoce com fármacos de maior potencial anti-remodelamento.⁵ Já os portadores de variantes nos genes desmossomais (DSC2, DSG2, DSP e PKP2) foram os que menos responderam ao tratamento. Nesta linha de avaliação de risco cabe comentar que a incidência de eventos cardiovasculares combinados foi maior nos pacientes com variantes em genes do envelope nuclear (EMD, LMNA e TMEM43).

Este estudo corresponde a maior coorte de CMPD submetida a sequenciamento de última geração já publicada na literatura e seus achados têm grandes implicações na prática clínica, incluindo países como o Brasil. Primeiro porque possibilita a identificação

¹ Médico da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro); Coordenador de genética cardiovascular da GENEONE - DASA.

² Coordenador da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro).

da causa da doença em um número significativo de pacientes (aproximadamente 40%) que acabariam denominados arbitrariamente de CMPD idiopática. Na prática, o termo idiopático resulta na interrupção da investigação, limitando a oportunidade de abordar familiares em risco. Em uma doença de penetrância tardia, perde-se a oportunidade de fazer o diagnóstico precocemente (evitando exames de imagem em série). Em outras doenças genéticas de ocorrência frequente, como a cardiomiopatia hipertrófica, o modelo de aconselhamento familiar seguindo a cascata genética já se mostrou custo-efetivo.⁶ Outra consideração é a estratificação de risco de morte súbita, como bem lembrado na discussão do artigo. Nossas diretrizes também se amparam na FEVE para indicar cardiodesfibrilador na CMPD.⁷ Entretanto, frequentemente esta indicação esbarra nas próprias recomendações do

Ministério da Saúde para implante destes dispositivos. A identificação de variantes patogênicas em genes de alto risco para morte súbita (LMNA, FLNC) vem se consolidando como um discriminador nestes pacientes, com recomendação em diretrizes mais recentes, como a europeia de IC.⁸ Ainda cabe ressaltar que os pacientes genótipo positivo tiveram prognóstico desfavorável mesmo sendo acompanhados em centros de referência em cardiopatias hereditárias e IC, o que sugere que o impacto prognóstico da CMPD de origem genética possa ser ainda maior no mundo real.

Concluindo, o estudo reforça a relevância clínica do teste genético positivo no paciente com CMPD, não só no que diz respeito a determinação da etiologia, mas em termos de impacto prognóstico, possibilitando estabelecer um manejo mais personalizado para estes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104:433-442.
2. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78:1682-1699.
3. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366: 619-628.
4. Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One.* 2017; 12: e0169007.
5. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail.* 2020; 13: e006832.
6. Wordworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J.* 2010; 31: 926-935.
7. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111: 436-539.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

ARTIGO ORIGINAL

Fluxo fracionado de reserva para orientar o tratamento de pacientes com doença arterial coronariana multiarterial



Gilles Rioufol, MD, PHD,^a François Dérimay, MD, PHD,^a François Roubille, MD, PHD,^b Thibault Perret, MD,^c Pascal Motreff, MD, PHD,^d Denis Angoulvant, MD, PHD,^e Yves Cottin, MD, PHD,^f Ludovic Meunier, MD,^g Laura Cetran, MD,^h Guillaume Cayla, MD, PHD,ⁱ Brahim Harbaoui, MD,^j Jean-Yves Wiedemann, MD,^k Éric Van Belle, MD, PHD,^l Christophe Pouillot, MD,^m Nathalie Noirclerc, MD,ⁿ Jean-François Morelle, MD,^o François-Xavier Soto, MD,^p Christophe Caussin, MD,^q Bernard Bertrand, MD,^r Thierry Lefèvre, MD,^s Patrick Dupouy, MD,^t Pierre-François Lesault, MD, PHD,^u Franck Albert, MD,^v Olivier Barthelemy, MD,^w René Koning, MD,^x Laurent Leborgne, MD,^y Pierre Barnay, MD,^z Philippe Chapon, MD,^{aa} Sébastien Armero, MD,^{bb} Antoine Lafont, MD,^{cc} Christophe Piot, MD, PHD,^{dd} Camille Amaz, MSC,^{ee} Bernadette Vaz, PHARM, MSC,^{ee} Lakhdar Benyahya, PHD,^{ee} Yvonne Varillon, MD, PHD,^{ee} Nathan Mewton, MD, PHD,^{ee,*} Gérard Finet, MD, PHD,^{a,*} em nome dos Investigadores do ensaio clínico FUTURE

RESUMO

CONTEXTO Há evidências limitadas de que o fluxo fracionado de reserva (FFR) seja mais eficaz na orientação da estratégia terapêutica na doença arterial coronariana (DAC) multiarterial do que a intervenção coronária percutânea pré-especificada em candidatos a cirurgia de enxerto coronário.

OBJETIVOS O ensaio clínico FUTURE (*Functional Testing Underlying coronary REvascularization*/Testes Funcionais Subjacentes à Revascularização Coronária) teve como objetivo avaliar se uma estratégia de tratamento baseada em FFR era superior a uma estratégia tradicional sem FFR no tratamento da DAC multiarterial.

MÉTODOS O ensaio clínico FUTURE é um estudo prospectivo, randomizado e aberto de superioridade. Os candidatos a DAC multiarterial foram aleatoriamente atribuídos (1:1) para a estratégia de tratamento baseada em FFR em todas as artérias coronárias estenóticas ($\geq 50\%$) ou para uma estratégia tradicional sem FFR. No grupo FFR, a revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia) foi indicada para lesões com FFR $\leq 0,80$. O desfecho primário foi um composto de eventos adversos cardíacos ou cerebrovasculares maiores em 1 ano.

RESULTADOS O ensaio clínico foi interrompido prematuramente pelo comitê de monitoramento dos dados de segurança após uma análise de segurança, e 927 pacientes foram incluídos. No acompanhamento de 1 ano, por intenção de tratar, não houve diferenças significativas nas taxas de eventos adversos cardíacos ou cerebrovasculares maiores entre os grupos (14,6% no grupo FFR vs. 14,4% no grupo controle; razão de risco: 0,97; intervalo de confiança de 95%: 0,69-1,36; $P = 0,85$). A diferença na mortalidade por todas as causas não foi significativa, 3,7% no grupo FFR em comparação a 1,5% no grupo controle (razão de risco: 2,34; intervalo de confiança de 95%: 0,97-5,18; $P = 0,06$), e isso foi confirmado com um acompanhamento prolongado de 24 meses. O FFR reduziu significativamente a proporção de pacientes revascularizados, com mais pacientes encaminhados para tratamento exclusivamente clínico ($P = 0,02$).

CONCLUSÕES Em pacientes com DAC multiarterial, não encontramos evidências de que uma estratégia de tratamento guiada por FFR reduza o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos ou morte em 1 ano de acompanhamento. (Functional Testing Underlying Coronary Revascularization; [NCT01881555](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.061)) (J Am Coll Cardiol 2021;78:1875-1885) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em [JACC.org](https://www.jacc.org).

^aHôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, França; ^bHôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, França; ^cCentre Hospitalier Saint Joseph-Saint Luc, Lyon, França; ^dHôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, França; ^eEA4245 T2i, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Université de Tours, Tours, França; ^fHôpital du Bocage Central, Dijon, França; ^gCentre Hospitalier de La Rochelle, La Rochelle, França; ^hHôpital Cardiologique, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Université de Bordeaux, Bordeaux, França; ⁱService de cardiologie, Hôpital Caremeau, Université de Montpellier, Nîmes, França; ^jHôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, França; ^kCentre Hospitalier de Mulhouse, Mulhouse, França; ^lHôpital Cardiologique Calmette, Lille, França; ^mClinique Sainte Clotilde, La Réunion, França; ⁿCentre Hospitalier Annecy-Genevois, Annecy, França; ^oClinique Saint Martin, Caen, França; ^pCentre Hospitalier d'Auxerre, Auxerre, França; ^qInstitut Mutualiste de Montsouris, Paris, França; ^rHôpital Michallon, Grenoble, França; ^sInstitut Hospitalier Jacques Cartier, Massy, França; ^tClinique Les Fontaines, Melun, França;

A revascularização do coração de um paciente com doença arterial coronariana (DAC) é indicada quando há grande área de miocárdio isquêmico, e o benefício clínico amplia à medida que aumenta a extensão dessa área isquêmica (1,2). Além do tratamento clínico, a escolha entre intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em pacientes com DAC multiarterial também depende da gravidade das lesões coronarianas (1,3,4). Portanto, o manejo ideal desses pacientes exige a avaliação precisa da anatomia das lesões das artérias coronárias e seu impacto na perfusão e função cardíacas.

O fluxo fracionado de reserva (FFR) tornou-se o padrão ouro para avaliar o impacto funcional das lesões coronarianas relacionadas à isquemia, independentemente de seu aspecto angiográfico (5). Ensaios clínicos mostraram que a ICP guiada por FFR evita o tratamento desnecessário de algumas lesões coronárias, reduz a necessidade de revascularização urgente e melhora os resultados clínicos em grupos selecionados de pacientes com doença uniarterial e multiarterial (6-8). Todos esses estudos, exceto um (8), foram restritos a pacientes para os quais a ICP ou a CRM eram a única opção terapêutica para lesões coronarianas elegíveis para tratamento percutâneo. Neste estudo, o manejo orientado por FFR foi estudado quando todas as opções de tratamento eram possíveis apenas para pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (IMSSST) (8). Alternativamente, ainda não está claro se o FFR pode ajudar a determinar a estratégia de tratamento ideal em pacientes com DAC multiarterial no momento da angiografia, quando todas as opções (ICP, CRM ou tratamento clínico isolado) podem ser consideradas.

Este ensaio clínico teve como objetivo avaliar se uma estratégia terapêutica baseada em FFR é superior a uma estratégia convencional baseada em angiografia coronária sem FFR na redução da taxa combinada de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização coronária não planejada em pacientes com DAC multiarterial.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO. O estudo FUTURE (*Functional Testing Underlying Coronary REvascularization/*

Testes Funcionais Subjacentes à Revascularização Coronária) foi um estudo prospectivo randomizado, aberto e de superioridade envolvendo todos os pacientes elegíveis consecutivos com DAC multiarterial no momento da angiografia. Foi realizado em 31 centros da França (Apêndice Suplementar) e foi aprovado por um Comitê de Ética independente (aprovação CPP sud-est IV em 13 de dezembro de 2012) e pela Agência Nacional Francesa para Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (registro em 2 de novembro de 2012; número: 2012-A01195-38). O ensaio clínico foi realizado seguindo os princípios da Declaração de Helsinque e as diretrizes europeias de Boas Práticas Clínicas.

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Foram elegíveis para este ensaio clínico pacientes com DAC >18 anos com quadro estável ou estabilizados de infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST por >24 horas após a internação, com IMSSST ou angina instável por >12 horas e angina estável (escore máximo de classe I-III da *Canadian Cardiovascular Society*) e com dor torácica atípica e teste de estresse não invasivo positivo, nos quais a avaliação de FFR era viável.

Os pacientes apresentavam DAC de dois ou três vasos na angiografia coronária com a presença de uma lesão significativa (diâmetro de estenose avaliado visualmente de $\geq 50\%$) em pelo menos dois vasos de $\geq 2,5$ mm de diâmetro, incluindo a artéria coronária descendente anterior ou uma estenose $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda (doença equivalente de dois vasos). Pacientes com oclusão total crônica em uma artéria que alimenta um território viável também foram elegíveis para o estudo.

Os principais critérios de exclusão foram história de cirurgia de artéria coronária, qualquer contraindicação para medição do FFR, classe funcional IV da *New York Heart Association* e sobrevida esperada de <2 anos. Todos os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no Apêndice Suplementar.

RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) em dois grupos

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CMSD = comitê de monitoramento dos dados de segurança
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica
DAC = doença arterial coronariana
ECCAMs = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores
FFR = fluxo fracionado de reserva
ICP = intervenção coronária percutânea
IIQ = intervalo interquartil
IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST
SCA = síndrome coronariana aguda
TCI = tratamento clínico ideal

^aHôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre, França; ^bCentre Hospitalier Général, Chartres, França; ^cHôpital de La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, França; ^dClinique Saint Hilaire, Rouen, França; ^eCentre Hospitalier Amiens-Picardie, Hôpital Sud, Amiens, França; ^fHôpital Henri Duffaut, Avignon, França; ^gCentre Hospitalier de Valence, Valence, França; ^hHôpital Européen, Marseille, França; ⁱHôpital Européen George Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, França; ^jClinique Le Millénaire, Montpellier, França; e ^kCentre d'investigation clinique de Lyon, INSERM 1407, Hôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, França. *Drs Mewton e Finet contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 22 de julho de 2021; manuscrito revisado em 17 de agosto de 2021 e aceito em 18 de agosto de 2021.

de estratégias diferentes: o grupo FFR ou o grupo controle. A randomização foi realizada por meio de um sistema interativo de resposta por voz seguro 24 horas por dia com um sistema informatizado central. A randomização foi estratificada de acordo com o centro do estudo e presença de diabetes. A sequência de randomização foi ocultada. O estudo não foi cegado.

PROCEDIMENTOS. No grupo controle, a decisão de tratar apenas por ICP, CRM ou tratamento clínico foi tomada com base na estimativa usual da angiografia sobre a gravidade da estenose coronariana, além de testes não invasivos anteriores disponíveis.

No grupo FFR, cada lesão coronária com estimativa visual de estenose $\geq 50\%$ foi submetida à avaliação de FFR. O protocolo do estudo recomendou que qualquer estenose coronariana com $\text{FFR} \leq 0,80$ deve ser tratada por ICP ou CRM. Em caso de oclusão total crônica, o valor de FFR foi fixado em 0,50. Por outro lado, qualquer estenose coronariana com $\text{FFR} > 0,80$ não foi tratada por ICP ou CRM. Em ambos os grupos, o cardiologista responsável pelo paciente teve a oportunidade de propor ICP, CRM ou tratamento clínico isolado. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a artéria coronária culpada foi revascularizada de acordo com as diretrizes (4). A artéria coronária culpada não foi incluída no estado multiarterial em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, mas foi incluída em pacientes com IMSSST e angina instável (Apêndice Suplementar).

Os procedimentos de revascularização por CRM ou ICP e as modalidades de uso de agentes farmacológicos foram baseados nas recentes diretrizes da *European Society of Cardiology* (4) com o objetivo de alcançar a revascularização completa. No grupo controle, os pacientes foram tratados de acordo com as melhores práticas atuais. No grupo FFR, os pacientes foram tratados com a intenção de revascularizar todos os territórios dependendo de haver lesão da artéria coronária $> 2,5$ mm e $\text{FFR} \leq 0,80$. Para todos os procedimentos, endopróteses de eluição de medicamentos de segunda geração foram recomendados para ICP, enquanto o uso de artérias mamárias internas foi recomendado para CRM.

Em todos os casos, também foi recomendado tomar a decisão final após a apresentação do caso para uma equipe de cardiologia local. O melhor tratamento clínico disponível foi sistematicamente prescrito, incluindo pelo menos um antiplaquetário, um betabloqueador, um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina II e uma estatina com o objetivo de reduzir o nível de lipoproteína de baixa densidade de acordo com as metas das diretrizes de prevenção secundária. A suspensão do hábito de

fumar foi sistematicamente promovida, e o controle do diabetes foi otimizado.

As consultas de acompanhamento no centro foram agendadas após 1 e 6 meses da inclusão no estudo e anualmente até 5 anos após a inclusão. Em cada visita, o quadro clínico, o eletrocardiograma, a presença e a gravidade de angina ou dispneia foram registrados, e a qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário EQ-5D (*European Quality of Life 5 Dimensions*) (9).

Os dados eletrocardiográficos e angiográficos coronarianos foram armazenados digitalmente e enviados ao laboratório central para análise por especialistas cegados. Os dados angiográficos coronarianos foram pontuados de acordo com o algoritmo de escore SYNTAX (*SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*/Sinergia entre ICP com TAXUS e Cirurgia Cardíaca) durante essa leitura central (10).

DESFECHOS. O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral ou revascularização não planejada (ou seja, revascularização subsequente à estratégia inicial que pode incluir um procedimento em etapas) em até 1 ano (consulte a Definição de Desfechos no Apêndice Suplementar). Os desfechos secundários incluíram componentes individuais do desfecho primário. Os desfechos deste ensaio clínico foram avaliados por um comitê clínico independente de desfechos (Apêndice Suplementar) que desconhecia a atribuição aos grupos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O objetivo do estudo foi investigar a superioridade da estratégia orientada por FFR sobre o manejo terapêutico baseado em angiografia. A partir de relatos anteriores (7,11), estimamos que a probabilidade de desfecho primário em 12 meses no grupo controle seria de 15,8%. Com uma taxa antecipada de 10% de pacientes perdidos durante o acompanhamento, estimamos que 1.728 pacientes (864 por grupo) precisariam ter 80% de poder para detectar uma redução de 30% do risco no FFR em comparação com o grupo controle, com uma taxa de erro tipo I bilateral de 0,05.

As variáveis quantitativas são descritas por média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]); os dados categóricos são descritos por frequências absolutas e relativas em cada categoria. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou do teste *U* de Mann-Whitney para características quantitativas e por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher para características qualitativas.

Todos os pacientes foram incluídos na análise de acordo com os grupos aos quais foram inicialmente atribuídos (análise de intenção de tratamento). Uma análise por protocolo do desfecho primário (atribuição de pacientes ao grupo correspondente à estratégia

que receberam) também foi realizada. Para o desfecho primário, o método de Kaplan-Meier foi utilizado para construir as curvas de probabilidade do evento e para estimar a probabilidade do evento em 12 meses com intervalo de confiança (IC) de 95% em cada grupo. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de probabilidade de eventos entre os grupos. Um modelo de regressão de Cox estratificado no centro e ajustado no estado do diabetes foi realizado para estimar a razão de risco (HR, de *hazard ratio*) do FFR em comparação com o grupo controle com IC de 95%. A mesma estratégia foi realizada para a análise de cada componente do desfecho primário e a análise do desfecho primário em diferentes subgrupos de pacientes.

Todas as análises de subgrupos relatadas foram especificadas antes do bloqueio do banco de dados e estão listadas no plano de análise estatística. O departamento de estatística da nossa instituição realizou todas as análises com o uso do *software* estatístico SAS, versão 9.3 (SAS Institute).

Uma análise exploratória adicional foi realizada para avaliar os preditores de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAMs) em nossa população de estudo entre as principais características clínicas e angiográficas basais. Foi realizada uma regressão logística univariada seguida de uma análise multivariada incluindo todas as variáveis que se associaram significativamente aos ECCAMs. Este ensaio clínico foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01881555).

PAPEL DA FONTE DE FINANCIAMENTO. G.R., N.M., M.O. e G.F. tiveram acesso total a todos os dados do estudo e, juntamente com o comitê diretor (Apêndice Suplementar), tomaram a decisão final de enviar para publicação. Um comitê de monitoramento dos dados de segurança (CMSD) independente (Apêndice Suplementar) supervisionou o ensaio clínico.

RESULTADOS

ANÁLISE DE SEGURANÇA. Após a inscrição de um total de 941 pacientes, uma análise de segurança incluindo todos os pacientes randomizados foi realizada e mostrou uma taxa de mortalidade por todas as causas significativamente maior no grupo FFR em comparação com o grupo controle. Após a recomendação do CMSD (Apêndice Suplementar), o comitê diretor decidiu interromper o recrutamento e realizar um acompanhamento de 1 ano para todos os pacientes randomizados no estudo.

Nessa análise de segurança, a taxa de morte em 12 meses foi de 20 (4,3%) de 469 pacientes no grupo FFR e 8 (1,8%) de 472 pacientes no grupo controle (HR: 2,39; IC de 95%: 1,05-5,43; $P = 0,038$) (Figura Suplementar 1).

TABELA 1 Características demográficas, angiográficas e de FFR basais na população com intenção de tratamento

	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	Valor de P ^a
Idade, anos	66±11	65±10	0,16
Masculino	385 (82,0)	393 (85,0)	0,22
Índice de massa corporal, kg/m ²	27±5	28±5	0,09
Tabagismo corrente	118/460 (26,0)	109/460 (24,0)	0,77
Hipertensão arterial	283 (61,0)	265 (58,0)	0,33
Dislipidemia	286 (61,0)	275 (60,0)	0,62
Diabetes	147 (32,0)	143 (31,0)	0,90
Insuficiência renal ^b	180 (39,0)	188 (41,0)	0,47
Díálise	4 (1,0)	4 (1,0)	0,98
História de infarto do miocárdio	100 (21,0)	90 (20,0)	0,51
História de ICP	127 (27,0)	115 (25,0)	0,45
História de AVC	27 (6,0)	13 (3,0)	0,03
Apresentação clínica			
SCA	213 (46,0)	216 (47,0)	0,64
Angina estável ^c	102 (22,0)	89 (19,0)	0,35
Dor torácica atípica ou isquemia silenciosa	152 (32,0)	155 (34,0)	0,71
CCS ≥2	198/461 (2,0)	175/454 (39,0)	0,18
Teste não invasivo anterior	195/465 (42,0)	177/457 (39,0)	0,32
Teste positivo	156/195 (80,0)	142/177 (80,0)	0,54
FEVE ^d	56±11	55±12	0,48
Escala visual analógica EQ-5D ^e	65±21	66±19	0,89
Achados angiográficos			
Acesso radial	428 (92,0)	412 (90,0)	0,28
Vasos com			
Doença uniarterial	13 (3,0)	12 (3,0)	0,44
Doença biarterial	223 (48,0)	201 (44,0)	
Doença triarterial	231 (50,0)	247 (54,0)	
Lesão no tronco da coronária esquerda	50 (11,0)	58 (13,0)	0,37
Escore SYNTAX	18±8	19±8	0,27
Características da lesão			
Número total de lesões	1.634	1.632	
Lesões com estenose >50% de diâmetro por paciente	3 (2-4)	3 (2-4)	0,50
Achados do FFR			
Pacientes com FFR	ND	450 (98,0)	
Falha do FFR	ND	27/1.147 (2,4) ^f	
Complicação do FFR	ND	9/450 (2,0)	
Lesões com FFR (por paciente)	ND	1,38±1,00	
FFR médio	ND	0,77±0,13	
Lesões com FFR >0,80	ND	470/1.090 (43,0)	
FFR médio em lesões com FFR ≤0,80	ND	0,68±0,11	
FFR médio em lesões com FFR >0,80	ND	0,88±0,05	

Os valores são expressos como média ± desvio padrão, n (%), n/N (%) ou mediana (intervalo interquartil). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos atribuídos aleatoriamente em qualquer uma das características basais, exceto para história de acidente vascular cerebral ($P = 0,03$) e frequência de estenose de 50 a 69% do diâmetro ($P = 0,0007$). ^aOs valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes. ^bA insuficiência renal foi definida como taxa de filtração glomerular <60 mL/min. ^cA angina foi classificada de acordo com a classificação funcional CCS, em que as classes variam de I a IV, sendo que as classes mais altas indicam maiores limitações à atividade física devido à angina. ^dFEVE conforme definido pelo ultrassom cardíaco padrão ou qualquer outra modalidade de imagem não invasiva. ^eEscore do grupo de acordo com o EuroQol. ^fUm total de 1.090 de 1.632 lesões tiveram a medida de FFR realizada. As lesões culpadas por infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST e angina instável e lesões ocluídas totais não foram avaliadas conforme previsto no protocolo. Apenas 27 lesões não foram medidas por razões anatômicas ou técnicas. CCS = Canadian Cardiovascular Society; EQ-5D = Escala de Qualidade de Vida Europeia de 5 Dimensões; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FFR = fluxo fracionado de reserva; ICP = intervenção coronária percutânea; ND = não disponível; SCA = síndrome coronariana aguda; SYNTAX = Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca.

Houve 10 (2,2%) complicações relacionadas ao procedimento FFR, incluindo quatro dissecações de artérias

TABELA 2 Comparação da estratégia de tratamento entre pacientes do grupo controle e FFR

	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	Valor de P*
Estratégia de revascularização			0,002
Apenas tratamento clínico ideal	43 (9,0)	78 (17,0)	
CRM	55 (12,0)	54 (12,0)	
ICP	369 (79,0)	328 (71,0)	
ICP			
Lesões com estenose de 50%-70%	517 (42,7)	548 (49,5)	0,94
Lesões com OCT	55 (4,5)	63 (6,0)	0,96
Pacientes com doença triarterial	258 (69,9)	247 (75,3)	0,13
Escore SYNTAX	17±7	19±8	0,007
Endopróteses por paciente	2,2±1,2	2,1±1,2	0,54
Endoprótese de eluição de medicamentos	745 (94,0)	657 (95,0)	
Revascularização completa	148 (57,4)	135 (54,7)	0,84
CRM			
Lesões com estenose de 50%-70%	87 (40,3)	90 (40,2)	0,96
Lesões com OCT	21 (10,0)	23 (10,0)	0,97
Pacientes com doença triarterial	48 (13,5)	51 (15,9)	0,33
Escore SYNTAX	26±9	24±6	0,034
Média de anastomoses totais	2,9±0,9	2,9±0,9	0,81
Média de anastomoses arteriais	2,3±0,9	2,2±0,9	0,40
Revascularização completa	30 (62,5)	30 (58,8)	1
Tratamento clínico ideal			
Lesões com estenose de 50%-70%	90 (70,0)	164 (72,0)	0,15
Lesões com OCT	10 (6,8)	13 (5,4)	0,72
Escore SYNTAX	17±9	16±7	0,56

Os valores são descritos por n (%) ou média ± desvio padrão. Houve diferenças significativas entre os dois grupos aleatoriamente atribuídos na estratégia de revascularização, com mais pacientes tratados com ICP no grupo controle em comparação com o grupo FFR e menos pacientes tratados com a melhor terapia clínica apenas no grupo controle em comparação com o grupo FFR ($P = 0,002$). *Os valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes.
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; OCT = oclusão crônica total; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

coronárias induzidas pelo fio-guia do FFR (incluindo um caso fatal), três disfunções ou fraturas da pressão do fio-guia e três arritmias atriais transitórias ou dor torácica intensa durante a administração de adenosina.

ANÁLISE DA INTENÇÃO DE TRATAMENTO. Após a interrupção prematura das inclusões seguindo a recomendação do CMSD, 927 dos 941 pacientes foram incluídos na análise de intenção de tratamento, sendo que nove pacientes do grupo FFR e cinco pacientes do grupo angiografia retiraram o consentimento e um paciente do grupo angiografia foi perdido no acompanhamento (Figura Suplementar 2). Todos os 927 pacientes tinham doença de dois ou três vasos, com 460 pacientes sendo atribuídos ao grupo FFR e 467 pacientes sendo atribuídos ao grupo controle. A duração mediana do acompanhamento foi comparável em ambos os grupos com um acompanhamento mediano de 24 meses (IIQ: 12,5-37,1 meses) ($P = 0,86$). Apenas um (0,1%) paciente foi perdido no acompanhamento, e 10 (1,0%) pacientes não tinham o consentimento informado ou retiraram o consentimento. Após 1 ano do início do estudo e em um acompanhamento médio de 24 ± 12 meses, não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois

grupos (Figura Suplementar 3). Devido a restrições orçamentárias, não foi possível estender ainda mais o acompanhamento.

Os dois grupos eram bem equilibrados quanto às características basais (Tabela 1). No entanto, o número de pacientes com história de acidente vascular cerebral anterior foi significativamente maior no grupo controle. Mais de 30% dos pacientes apresentavam diabetes, e 40% apresentavam angina de classe II a IV. Aproximadamente 45% dos pacientes foram incluídos após uma SCA. Um total de 19% dos pacientes com SCA no grupo controle e 20% no grupo FFR foram incluídos após infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST manejado por angioplastia primária nos dias anteriores, sendo reavaliados para estado coronariano multiarterial, além da lesão culpada tratada na fase aguda e não incluída na análise. As características da angiografia coronariana foram semelhantes entre os grupos.

Houve diferença significativa na estratégia terapêutica entre os dois grupos. Embora a proporção de revascularização da CRM tenha sido semelhante entre os grupos, mais pacientes foram encaminhados para tratamento clínico isolado e menos pacientes foram encaminhados para revascularização por ICP no grupo FFR em comparação com o grupo controle ($P = 0,002$) (Tabela 2, Figura 1, Tabelas Suplementares 1 e 2).

Em pacientes tratados com ICP, o procedimento de revascularização foi comparável entre os dois grupos. Nesses pacientes, o escore SYNTAX médio foi significativamente maior no grupo FFR em comparação com o grupo controle ($P = 0,007$). Por outro lado, em pacientes tratados com CRM, o escore SYNTAX médio foi maior no grupo controle em comparação com o grupo FFR ($P = 0,034$) (Tabela 2). Apesar de encontrar FFR $>0,80$, 127 (11,5%) lesões foram tratadas com ICP e colocação de endoprótese; da mesma forma, foram realizados 38 (16,9%) enxertos de revascularização.

No acompanhamento de 1 ano, 134 (14,4%) pacientes tiveram pelo menos um evento de desfecho primário. Na análise de intenção de tratamento, não observamos diferença significativa para o desfecho primário de ECCAM entre o grupo FFR com 14,6% (67 eventos) e o grupo controle com 14,4% (67 eventos) (HR: 0,97; IC de 95%: 0,69-1,36; $P = 0,85$) (Tabela 3, Figura 2). Essa ausência de diferença entre os grupos foi mantida na análise de sobrevida a longo prazo com um acompanhamento médio de 24 meses (IIQ: 12,5-37,1 meses) (Figura 2).

Na análise da intenção de tratamento, a mortalidade por todas as causas foi 3,7% no grupo FFR em comparação a 1,5% no grupo controle (HR: 2,34; IC de 95%: 0,97-5,18; $P = 0,06$) (Figura Suplementar 4). A mortalidade cardiovascular foi de 2,6% no grupo FFR em comparação com 1,1% no grupo controle (HR: 2,37;

IC de 95%: 0,83-6,76; $P = 0,11$). Os pacientes do grupo FFR tratados com ICP que morreram em 12 meses tiveram oclusão crônica total e doença de três vasos mais frequentemente, além de um escore SYNTAX mais alto do que os pacientes do grupo controle que morreram (Tabela Suplementar 3).

Em 1 ano de acompanhamento, os casos de infarto do miocárdio representaram 6,1% no grupo FFR e 6,0% no grupo controle (HR: 1,03; IC de 95%: 0,61-1,74; $P = 0,90$); os casos de AVC foram 0,2% no grupo FFR e 1,5% no grupo controle (HR: 0,13; IC de 95%: 0,02-1,07; $P = 0,06$); e os casos de revascularização não planejada representaram 8% no grupo FFR em comparação com 9,9% no grupo controle (HR: 0,79; IC de 95%: 0,51-1,22; $P = 0,28$).

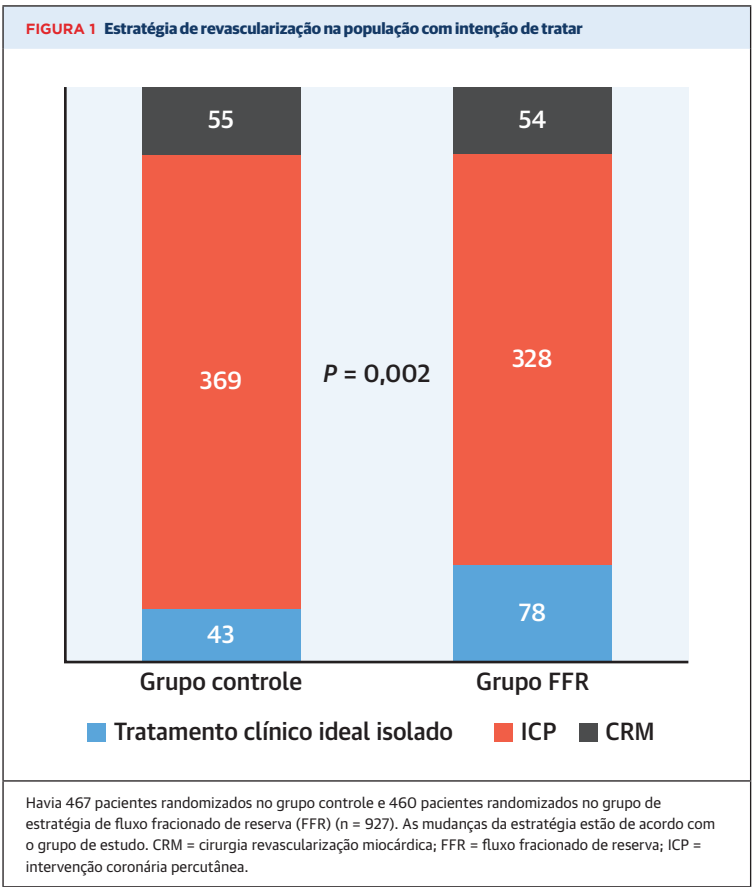
Na análise de subgrupo pré-especificada, houve uma tendência a taxas mais altas de ECCAM em pacientes com escore SYNTAX >32 no grupo FFR, apresentando 10 (43,4%) de 23 eventos em comparação com o grupo controle que apresentou três (10,3%) de 29 eventos (HR: 3,3; IC de 95%: 0,66-16,8; $P_{\text{interação}} = 0,15$). HRs e ICs para o desfecho primário composto por subgrupos pré-especificados são relatados na Figura 3.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos de estudo nas pontuações de qualidade de vida em 1 ano (escala visual = 71 ± 19 no grupo FFR em comparação com 71 ± 16 no grupo controle; $P = 0,62$).

Para analisar ainda mais a influência do FFR nos desfechos clínicos em 1 ano, realizamos uma análise univariada e multivariada e examinamos a associação das características dos pacientes com o desfecho primário do estudo (Tabela Suplementar 4). Descobrimos que uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% (HR: 2,33; IC de 95%: 1,07-4,74; $P = 0,02$) e um escore SYNTAX >32 (HR: 3,36; IC de 95%: 1,39-7,65; $P < 0,001$) foram independentemente associados com a incidência combinada de ECCAM.

DISCUSSÃO

O ensaio clínico FUTURE é um dos poucos ensaios clínicos prospectivos randomizados e abertos realizados em todos os pacientes com DAC multiarterial que se apresentaram, avaliando todas as estratégias de tratamento disponíveis (tratamento clínico ideal [TCI], ICP e CRM) e comparando a medição de FFR com o manejo tradicional sem FFR. O estudo foi interrompido prematuramente seguindo uma recomendação do CMSD independente que observou mortalidade por todas as causas significativamente maior em pacientes alocados no grupo FFR. No entanto, essa observação não foi confirmada pela análise de intenção de tratamento em 1 ano de acompanhamento. No acompanhamento de 1 ano, não houve diferença significativa entre a estratégia

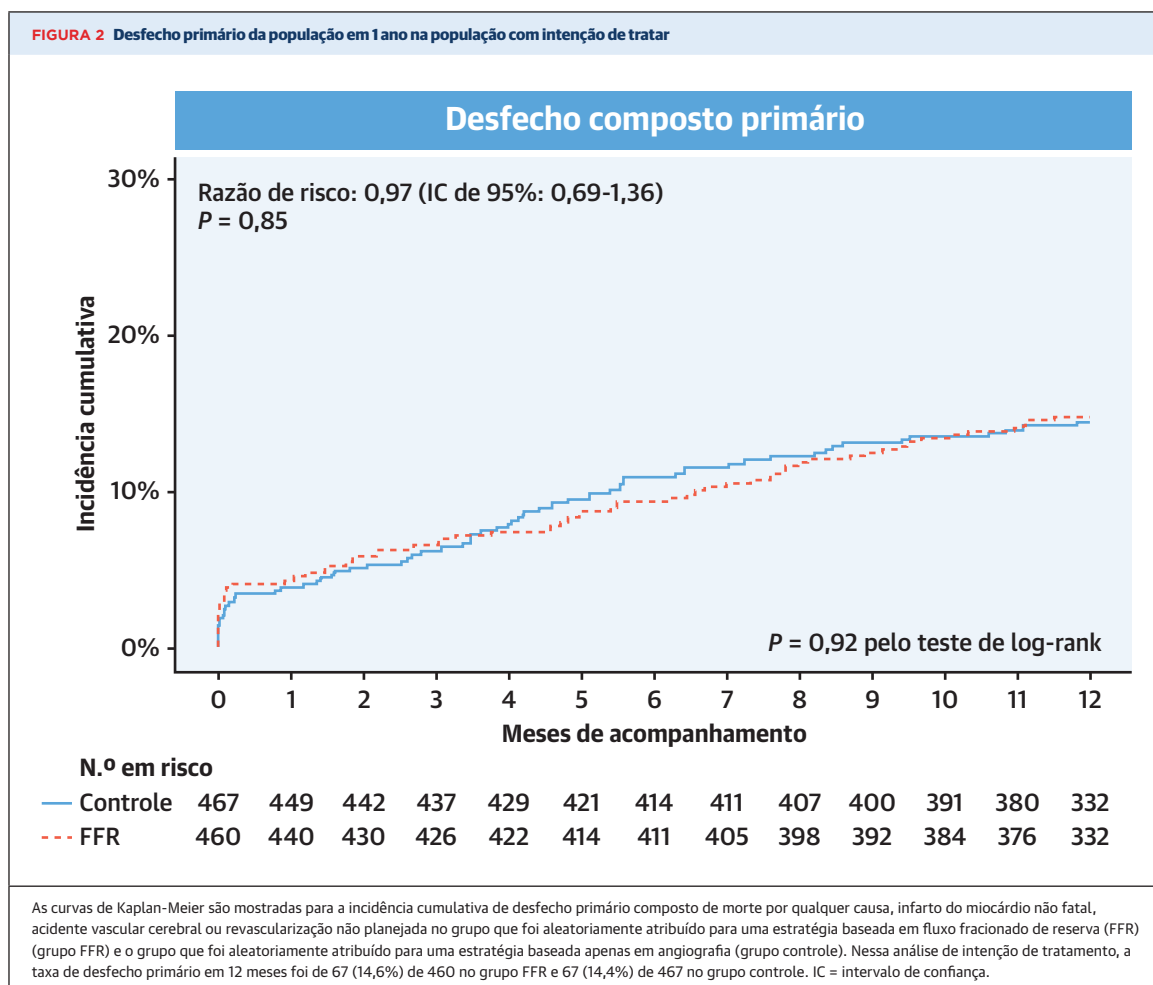


baseada em FFR e uma estratégia angiográfica tradicional sem FFR para o desfecho primário de ECCAM. A maior mortalidade por todas as causas associada à estratégia FFR em nossa análise de segurança foi, em nossa opinião, devido ao acaso. O número absoluto de óbitos entre os grupos foi, na verdade, muito pequeno; o índice de fragilidade para essa diferença significativa é baixo, com valor de 1 (12). Uma pequena mudança na contagem de eventos tornaria a diferença insignificante.

TABELA 3 Desfechos primários e secundários na população com intenção de tratar em 1 ano de acompanhamento

Eventos	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	HR (IC de 95%)	Valor de P ^a
Composto de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização não planejada	67 (14,4)	67 (14,6)	0,97 (0,69-1,36)	0,85
Morte por qualquer causa	7 (1,5)	17 (3,7)	2,34 (0,97-5,68)	0,06
Morte cardiovascular	5 (1,1)	12 (2,6)	2,37 (0,83-6,76)	0,11
Infarto do miocárdio	28 (6,0)	28 (6,1)	1,03 (0,61-1,74)	0,90
Acidente vascular cerebral	7 (1,5)	1 (0,2)	0,13 (0,02-1,07)	0,06
Revascularização não planejada	46 (9,9)	37 (8,0)	0,79 (0,51-1,22)	0,28

Os valores são expressos em n (%), salvo indicação contrária. Todos os resultados foram ajustados para o centro e estado do diabetes (estratificação inicial na randomização). A HR apresentada é consequentemente ajustada para essas duas variáveis. ^aOs valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes.
IC = intervalo de confiança; FFR = fluxo fracionado de reserva; HR = razão de risco.

FIGURA 2 Desfecho primário da população em 1 ano na população com intenção de tratar

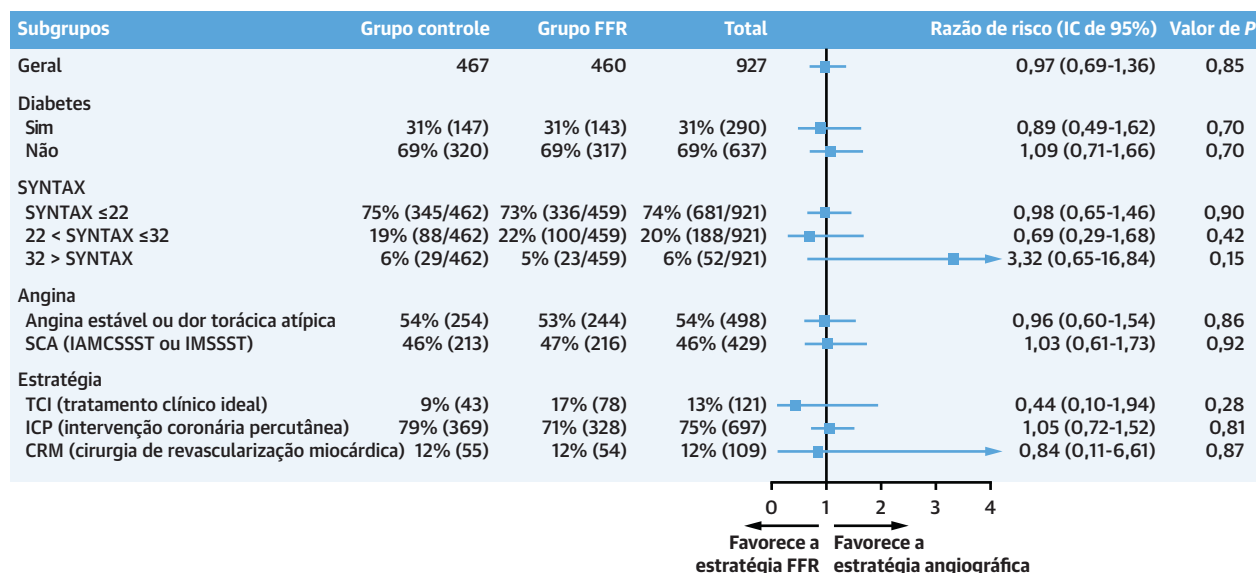
Foi isso mesmo que observamos ao passar da população de segurança para a população com intenção de tratamento em 1 ano de acompanhamento, e isso foi confirmado no acompanhamento estendido. Mesmo assim, as razões de chance foram mais ou menos idênticas na análise de segurança e na intenção de tratamento, e não se pode descartar completamente que houve um efeito da estratégia de tratamento baseada em FFR. Neste momento, a hipótese de que o FFR pode induzir um viés para intervenção imediata (ou seja, ICP), em vez de revascularização cirúrgica, não pode ser excluída.

Mesmo que essa diferença não tenha sido por acaso, não há dados que sugiram que ela estivesse relacionada à realização da medida do FFR, exceto em um caso em que ocorreu dissecação do tronco esquerdo durante o procedimento (Tabela Suplementar 5). Com uma taxa de acerto de 97,7% da medição de FFR em lesões-alvo, nossos resultados estão de acordo com os relatados em ensaios clínicos randomizados de FFR ou registros (7,8,13,14). A taxa de complicações graves associadas à medição de FFR (n = 4 de 464, 0,8%) foi comparável

às taxas de 0,2% e 2% relatadas no FAMOUS-NSTEMI (*Fractional flow reserve versus angiography in guidance management to optimize results in non-ST-elevation myocardial infarction*/Fluxo fracionado de reserva vs. angiografia na orientação do manejo para otimizar os resultados no infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST) e RIPCORD (*Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain*/A avaliação de rotina do fio de pressão influencia a estratégia de gerenciamento na angiografia coronária para o diagnóstico de dor torácica?), respectivamente, e menor que a taxa de 4% no ORBITA (*Objective Randomized Blinded Investigation with Optimization Medical Therapy of Angioplasty in stable angina*/Investigação cega randomizada objetiva com otimização da terapia clínica de angioplastia na angina estável) (8,13,15).

Em um cenário clínico incluindo ICP com endopróteses de eluição de medicamentos de segunda geração, predominantemente enxertos de duas artérias para CRM e altas taxas de TCI, nosso estudo não mostrou

FIGURA 3 Análises de subgrupos para o desfecho primário em 1 ano



São mostradas as estimativas de razão de risco para o desfecho primário (morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização não planejada) com seus ICs de 95% entre pacientes em subgrupos pré-especificados comparando o grupo FFR com o grupo controle. Uma razão de risco <1,00 (**painel esquerdo**) favorece o grupo FFR, uma razão de risco >1,00 (**painel direito**) favorece o grupo controle. As análises são pré-especificadas no protocolo. SCA = síndrome coronariana aguda; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; SYNTAX = Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca; outras abreviações conforme a [Figura 2](#).

um benefício significativo em termos de ECCAM em 1 ano com um método invasivo baseado em FFR em comparação com a estratégia de angiografia tradicional. Existem poucos ensaios clínicos randomizados comparando estratégias de revascularização angiográficas baseadas em FFR com estratégias tradicionais em pacientes com DAC. O estudo FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation/Fluxo fracionado de reserva vs. angiografia para avaliação multiarterial*), em angina estável ou SCA estabilizada, mostrou benefício clínico significativo no ECCAM em 1 ano a favor de uma estratégia baseada em FFR em comparação com avaliação angiográfica tradicional (7); no entanto, no caso de SCA, o impacto clínico da FFR é misto e discutível (16-18). Nesses estudos, as duas estratégias foram utilizadas pelos investigadores para decidir se revascularizariam ou não os vasos coronários com ICP, sem considerar a cirurgia. A diferença nos achados desses estudos em comparação com o estudo FUTURE pode ser devido a uma diferença nas populações estudadas. A maioria dos ensaios clínicos randomizados anteriores que avaliaram o uso de FFR foi realizada em pacientes elegíveis para ICP (7,13,15-17). Em todos esses ensaios clínicos, não foram incluídos pacientes elegíveis para revascularização do miocárdio ou com lesões coronárias não tratáveis por ICP. Além disso, ensaios clínicos de fase 2 recentes em pacientes

encaminhados para CRM mostraram que uma estratégia baseada em FFR não melhorou significativamente os desfechos em 6 meses ou 1 ano de acompanhamento (19,20).

Em contraste, o ensaio clínico FUTURE foi delineado para avaliar se o FFR pode ajudar a escolher a melhor opção terapêutica entre ICP, CRM e tratamento clínico em uma população de angiografia coronária incluindo todos os pacientes que se apresentaram. Em um grupo menor de 350 pacientes com IMSSST, o ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI comparou o impacto do FFR na tomada de decisão da estratégia de tratamento em relação à angiografia isolada e não mostrou diferença nas taxas de ECCAM em 1 ano de acompanhamento (8).

A população do ensaio clínico FUTURE teve DAC mais grave do que em ensaios clínicos FFR anteriores (7,13,15). Em nossa população de estudo, o escore SYNTAX médio (19±8) foi maior do que no estudo FAME (14,5±9) (7). Os pacientes eram mais velhos e havia mais frequência de diabetes entre eles do que nos ensaios clínicos COMPARE-ACUTE (*Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD/Comparação entre revascularização guiada por FFR vs. estratégia convencional em pacientes com IAMCSST com DCM*) ou FAMOUS-NSTEMI (8,17). Mais de 50% da nossa população tinha doença triarterial, o que foi

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Impacto do fluxo fracionado de reserva na estratégia de tratamento e desfechos em 1 ano**Pacientes com DAC multiarterial em angiografia**

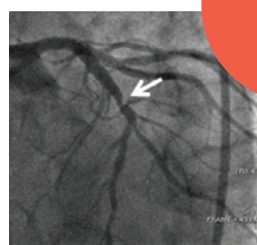
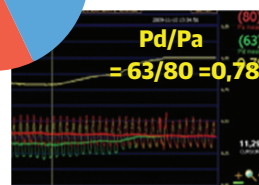
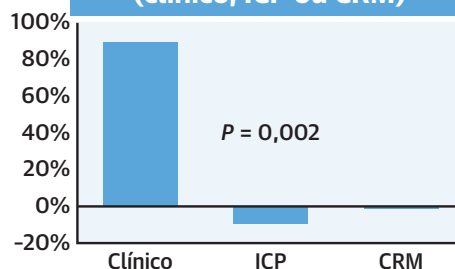
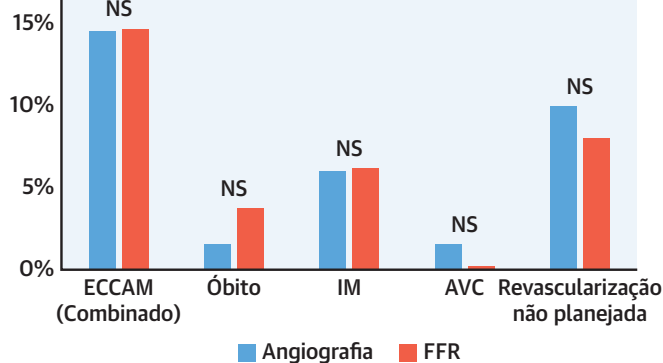
Três estenoses >50% por paciente

N = 941

1/2 de doença triarterial

1/10 tronco esquerdo

1/3 diabetes

Avaliação
angiográfica apenasFluxo fracionado de reserva (FFR)
em todas as lesões-alvoEstenose
>50%FFR >0,80
43%Diferença da estratégia de
tratamento entre o grupo
FFR e o grupo de angiografia
(clínico, ICP ou CRM)**ECCAM em 1 ano**

Rioufol, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(19):1875-1885.

O ensaio clínico FUTURE (Functional Testing Underlying Coronary REvascularization/Testes funcionais subjacentes à revascularização coronária) comparou uma estratégia baseada em fluxo fracionado de reserva (FFR) com uma estratégia angiográfica tradicional em 941 pacientes com doença multiarterial. O FFR foi >0,80 em cerca de 40% das estenoses e quase dobrou a taxa da estratégia de tratamento clínico apenas. Uma estratégia orientada por FFR não modifica os resultados cardiovasculares em 1 ano em comparação com um atendimento clássico. AVC = acidente vascular cerebral; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores; FFR = fluxo fracionado de reserva; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; NS = não significativo; Pd/Pa = razão da pressão coronária distal (Pd) sobre a pressão coronária aórtica (Pa) sob hiperemia dado o valor de FFR.

duas vezes mais do que no estudo FAME ou no ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI. Além disso, >1 em cada 10 pacientes no ensaio clínico FUTURE tinha doença significativa do tronco esquerdo (>50% de estenose), o que foi um critério de não inclusão nos outros estudos (7,8,15-17).

Pode ser possível que, para os pacientes com DAC mais grave, a extensão global do ateroma prejudique uma abordagem funcional com FFR. Assim, em caso de doença muito grave, expressa por altos escores SYNTAX, o impacto funcional da estenose significativa avaliada como FFR <0,80 é menor do que no caso de FFR <0,80 em pacientes com SYNTAX menor.

A integração rotineira do FFR no processo de tomada de decisão para pacientes com DAC obstrutiva está associada a uma taxa significativa de reclassificação do tratamento, com menos procedimentos de revascularização (6-8,13,21,22). Esse impacto do FFR mostrou-se seguro em registros e ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes elegíveis para ICP. No presente estudo, o uso do FFR reduziu significativamente a proporção de pacientes revascularizados, com mais pacientes encaminhados apenas para tratamento clínico. Essa influência do FFR na tomada de decisão terapêutica foi comparável ao aumento de 9,5% no TCI no ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI (8). Assim, em nossa população com DAC multiarterial, o FFR aumentou significativamente a proporção de pacientes tratados com medicação apenas duas vezes em comparação com a angiografia isolada. Houve 12,6% menos endopróteses no grupo FFR, mas o número total de endopróteses foi maior do que em outros estudos que usaram apenas ICP como técnica de revascularização (7,17). Isso certamente ocorreu devido a mudanças na estratégia da cirurgia e algumas lesões com FFR >0,80 sendo revascularizadas a critério clínico do médico, sendo o ensaio clínico FUTURE um estudo da vida real. Por outro lado, a experiência dos cirurgiões com FFR provavelmente levou a menos endopróteses do que a taxa esperada no grupo de angiografia. Na análise geral, a taxa de CRM não diminuiu no grupo FFR, mas isso não reflete as mudanças de estratégia individual entre ICP, CRM e TCI, que variaram entre 21% (8) e 43% (22), provavelmente respondendo por esse aspecto.

Recentemente, em pacientes multiarteriais com baixa fração de ejeção, a presença ou ausência de isquemia não modificou o resultado após a CRM (23). No ensaio clínico FUTURE, a análise multivariada exploratória mostrou que a fração de ejeção <40 e o escore SYNTAX >32 foram independentemente associados à taxa de ECCAM, mas o FFR não conseguiu agregar valor

clínico nesse cenário. Isso sugere que, nos pacientes mais graves com lesões coronarianas complexas, o valor aditivo dos dados de isquemia miocárdica fornecidos pelo FFR pode nem sempre ser útil.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Devido ao encerramento prematuro do recrutamento após a solicitação do CMSD, apenas 54% da amostra originalmente planejada foi incluída, limitando o poder estatístico para demonstrar o benefício com uma estratégia de tratamento baseada em FFR. No entanto, deve-se notar que, apesar da falta de poder estatístico e considerando as taxas observadas de eventos adversos, haveria apenas 3,1% de poder estatístico condicional para demonstrar qualquer diferença entre os grupos se o número total de pacientes planejados ($n = 1.728$) tivesse sido recrutado. Porém, a ausência de diferença pode estar relacionada às pequenas diferenças nas estratégias gerais de tratamento. No grupo FFR, a decisão clínica de revascularizar algumas lesões apesar de um valor >0,80 pode ter reduzido ainda mais a diferença entre os grupos. Finalmente, nossa população de estudo pode não ser representativa de todos os pacientes com DAC multiarterial.

CONCLUSÕES

Em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, uma estratégia orientada por FFR quase dobrou a taxa de TCI isolado e diminuiu as taxas de revascularização em comparação com a angiografia isolada. No entanto, a estratégia orientada por FFR não influenciou significativamente os desfechos clínicos em 1 ano, que dependiam principalmente da função ventricular esquerda e do escore SYNTAX. O presente estudo sugere que o FFR ajuda na decisão da estratégia de revascularização mais adequada, mas não influencia por si só o desfecho clínico (*Ilustração Central*).

AGRADECIMENTOS. Os autores deste ensaio clínico agradecem a todos os membros das autoridades patrocinadoras do Hospices Civils de Lyon, a saber, Muriel Malbezin, Valerie Plattner, Irène Zublena, Marie Lapeyre e todos os pesquisadores associados por seu inestimável trabalho neste ensaio clínico. Os autores também agradecem a todos os membros dos diferentes comitês de avaliação por seu trabalho especializado, especialmente ao Dr. Cyrille Bergerot e Dra. Brigitte de Breynne. Os pesquisadores do ensaio clínico FUTURE (*F*unctional *T*esting *U*nderlying *C*oronary *R*evascularization/*T*estes funcionais subjacentes à revascularização coronária) estão listados no *Apêndice Suplementar*.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho foi financiado por uma bolsa acadêmica (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National) do governo francês, e o Hospices Civils de Lyon foi o patrocinador acadêmico, estando envolvido na coleta e verificação de todos os dados do estudo. A St Jude Medical e a Volcano forneceram 46% dos fios de fluxo fracionado de reserva sem qualquer custo. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Gilles Rioufol, Department of Hémodynamique et Cardiologie Interventionnelle, Hôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, 28 avenue du Doyen Lépine, 69677 Bron, França. E-mail: gilles.rioufol@univ-lyon1.fr.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Em comparação com a avaliação angiográfica convencional, a revascularização percutânea orientada por medidas do FFR não melhora os resultados clínicos a curto prazo, mas reduz o número de intervenções desnecessárias em pacientes com doença coronária multiarterial.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Em pacientes com DAC multiarterial anatomicamente complexa, os resultados dependem mais da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da anatomia coronária do que das medidas do FFR.

REFERÊNCIAS

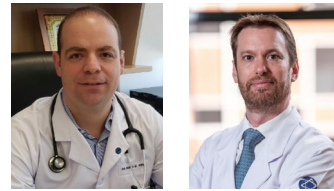
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1639-1653.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2212-2241.
- Nam C-W, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1211-1218.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87:1354-1367.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-2934.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-224.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:100-111.
- EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
- Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro-Intervention*. 2005;1:219-227.
- Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
- Carter RE, McKie PM, Stortie CB. The Fragility Index: a P-value in sheep's clothing? *Eur Heart J*. 2017;38:346-348.
- Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain: The RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:248-255.
- Baptista SB, Raposo L, Santos L, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004296.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
- Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-671.
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.
- Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:297-308.
- Thuesen AL, Riber LP, Veien KT, et al. Fractional flow reserve versus angiographically-guided coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2732-2743.
- Glineur D, Grau JB, Etienne P-Y, et al. Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: the IMPAG trial. *Eur Heart J*. 2019;40:2421-2428.
- Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the defer study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-2111.
- Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129:173-185.
- Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134:1314-1324.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, estratégia de revascularização coronariana, fluxo fracionado de reserva

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, bem como figuras e tabelas suplementares, confira a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Uso rotineiro da reserva de fluxo fracional na indicação de revascularização do paciente com doença coronariana multiarterial: futilidade ou malefício?

Fabio Grunspun Pitta¹, Marcelo Franken²

INTRODUÇÃO

A indicação de revascularização na doença arterial coronariana (DAC) se baseia em sintomas, gravidade angiográfica (incluindo lesão de tronco de coronária esquerda) e função ventricular. A carga isquêmica pode ser considerada na tomada de decisão para revascularizar essa população, mas tal indicação baseada em exames de imagem não invasivos foi questionada pelo estudo ISCHEMIA.(1) O estudo da fisiologia intracoronariana pela Reserva de Fluxo Fracional (FFR) é de grande utilidade para a determinação da presença de isquemia nas estenoses coronárias intermediárias, onde a angiografia é imprecisa para definir sua gravidade. Nesse contexto a FFR se tornou a principal ferramenta para indicar ou não a revascularização de lesões consideradas angiograficamente duvidosas.(2)

Grandes ensaios clínicos demonstraram que a utilização da FFR para indicar Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) evitou intervenções desnecessárias, reduzindo revascularizações urgentes adicionais e eventualmente desfechos clínicos em pacientes selecionados(3, 4). Recentemente o estudo FAME 3 randomizou pacientes com doença coronária multiarterial a revascularização cirúrgica guiada por FFR ou ICP guiada por FFR. A ICP guiada por FFR não atingiu a margem de não inferioridade para desfechos cardiovasculares(5).

Em nenhum dos estudos citados as três opções de tratamento: clínico, percutâneo ou cirúrgico estavam disponíveis, portanto, não está claro até o momento se

FFR pode determinar a melhor estratégia de tratamento em pacientes com DAC multiarterial no momento da angiografia. O objetivo do estudo FUTURE (FUNCTIONal Testing Underlying Coronary REvascularization) foi avaliar se a estratégia de tratamento baseada em FFR é superior a uma estratégia tradicional sem FFR no tratamento de DAC multiarterial(6).

RESUMO DO ESTUDO

O FUTURE foi um estudo prospectivo randomizado, aberto, de superioridade envolvendo pacientes com DAC multiarterial. Foram incluídos 941 pacientes com Síndrome Coronariana Crônica (SCC) ou Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com mais de 24 horas da admissão no caso de Infartos com Supra ST (com a artéria culpada já tratada) ou mais de 12 horas da admissão no caso de Síndromes sem Supra ST. Os pacientes com SCA precisavam apresentar estabilidade clínica para serem incluídos. Os pacientes eram randomizados para tratamento baseado em FFR ou tratamento sem FFR no momento da angiografia.

No grupo controle a decisão por tratamento clínico, ICP ou cirurgia era baseada na gravidade das lesões e exames não invasivos disponíveis. Enquanto no grupo intervenção as lesões com $FFR \leq 0,8$ eram tratadas com ICP ou cirurgia e as lesões com $FFR > 0,8$ permaneceriam em tratamento clínico. O médico do estudo definiria entre cirurgia ou ICP.

O estudo foi desenhado para demonstrar uma redução de 30% no risco do desfecho primário guiado por FFR com

¹ Médico do Programa de Cardiologia e Unidade Coronariana do Hospital Israelita Albert Einstein.

² Gerente Médico do Programa de Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein.

amostra calculada de 1.728 pacientes. Em 29 de abril de 2016, o FUTURE trial Data Safety and Monitoring Board (DSMB) recomendou a descontinuação das inclusões de novos pacientes no estudo por questões de segurança. No momento da análise do DSMB, a mortalidade por todas as causas era maior no grupo FFR versus o grupo controle (4,3% vs 1,8%; $P = 0,038$). Após o término das inclusões (941 pacientes dos 1728 previstos – 54%) foi mantido o seguimento clínico dos pacientes randomizados. Não houve diferença no desfecho primário de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores em um ano (razão de risco: 0,97; intervalo de confiança de 95%: 0,69-1,36; $P = 0,85$). Foram observados 7 óbitos no grupo controle e 17 óbitos no grupo FFR (1,5% vs 3,7%), sendo a diferença de óbito sem significância estatística após a coleta de todos os dados e análise final (razão de risco 2,34 Intervalo de confiança de 95%: 0,97-5,18 ; $P=0,06$). Entretanto, chama atenção o aumento numérico de mortalidade ao fim do seguimento, apesar de não ser atingida a significância estatística.

Observou-se diferença significativa na estratégia terapêutica entre os 2 grupos. Enquanto a proporção de revascularização cirúrgica foi semelhante entre os grupos, mais pacientes foram encaminhados para tratamento clínico isolado no grupo FFR (17%) comparado com o controle (9%) e menos pacientes foram encaminhados para revascularização por ICP no grupo FFR (71%) em comparação com o grupo controle (79%) ($P = 0,002$), o que está em linha com estudos prévios a respeito da utilização de FFR para indicação de revascularização percutânea.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Apesar do estudo ser negativo, é possível acrescentar alguns conceitos a prática clínica. No estudo

FUTURE os pacientes eram incluídos mesmo que não fossem candidatos a ICP, fato que não ocorreu nos outros estudos com FFR. Além disso foram incluídos 10% de pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e 2/3 de pacientes triarteriais, tais características revelam uma população com maior complexidade angiográfica quando comparada aos demais estudos de FFR. Tais fatos demonstram que talvez uma estratégia de revascularização baseada em FFR não seja a melhor conduta frente a uma população multiarterial e de alta complexidade anatômica. Não se pode ignorar o aumento de mortalidade no grupo FFR com $P=0,06$, próximo a significância estatística. Como a inclusão foi menor que a esperada fica a dúvida se essa mortalidade não teria atingido significância caso a amostra fosse do tamanho da planejada. Outros dois pontos a serem questionados no desenho do estudo é o fato de lesões culpadas nas síndromes coronarianas agudas sem supra ST poderem ser tratadas clinicamente se $FFR > 0,8$ e lesões com estenose $> 80\%$ serem submetidas a FFR. Esses dois cenários costumam ser excluídos dos estudos com FFR e podem ter impactado nos desfechos encontrados.

CONCLUSÃO

O estudo FUTURE não foi capaz de demonstrar a capacidade do uso rotineiro e indiscriminado do FFR em lesões $> 50\%$ em reduzir desfechos cardiovasculares em uma população com DAC multiarterial de alta complexidade angiográfica. Ademais, demonstra um possível risco nesta estratégia, o que indica que devemos seguir reservando a utilização desta valiosa ferramenta para determinação de presença de isquemia em lesões intermediárias onde possa existir dúvida diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(2):e21-e129.
2. Campos CM, Lemos PA. Indicar ou Não Indicar? Os Desafios da Fisiologia nas Síndromes Coronarianas Agudas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111(4):551-2.
3. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
4. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(13):1208-17.
5. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, Van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(2):128-37.
6. Rioufol G, Dérimay F, Roubille F, Perret T, Motreff P, Angoulvant D, et al. Fractional Flow Reserve to Guide Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(19):1875-85.

ARTIGO ORIGINAL

Manejo contemporâneo da estenose aórtica sintomática grave



Marc Eugène, MD,^{a,b} Piotr Duchnowski, MD,^c Bernard Prendergast, MD, PHD,^d Olaf Wendler, MD,^e Cécile Laroche,^f Jean-Luc Monin, MD, PHD,^g Yannick Jobic, MD,^h Bogdan A. Popescu, MD, PHD,ⁱ Jeroen J. Bax, MD, PHD,^j Alec Vahanian, MD,^b Bernard lung, MD,^{a,b} em nome do EORP VHD II Registry Investigators Group*

RESUMO

CONTEXTO Havia lacunas entre as diretrizes e a prática quando a cirurgia era o único tratamento para a estenose aórtica (EA).

OBJETIVOS Este estudo analisou a decisão de intervir em pacientes com EA grave no EORP VHD II (*EURObservational Research Program Valvular Heart Disease II*/Programa de Pesquisa EURObservacional de Doença Valvular Cardíaca II).

MÉTODOS Entre 2.152 pacientes com EA grave, 1.271 pacientes com EA de alto gradiente que eram sintomáticos cumpriram uma recomendação de Classe I para intervenção, de acordo com as diretrizes de 2012 da *European Society of Cardiology*; o desfecho primário foi a decisão por intervir.

RESULTADOS A decisão de não intervir foi tomada em 262 pacientes (20,6%). Na análise multivariada, a decisão de não intervir foi associada a idade mais avançada (razão de chances [OR, de *odds ratio*]: 1,34 por aumento de 10 anos; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,11 a 1,61; $P = 0,002$), Classes funcionais I e II *versus* III da *New York Heart Association* (OR: 1,63; IC95%: 1,16 a 2,30; $P = 0,005$), índice de comorbidade de Charlson ajustado a idade mais alta (OR: 1,09 por aumento de 1 ponto; IC95%: 1,01 a 1,17; $P = 0,03$) e um gradiente médio transaórtico inferior (OR: 0,81 por diminuição de 10 mmHg; IC95%: 0,71 a 0,92; $P < 0,001$). Durante o período do estudo, 346 pacientes (40,2%, mediana de idade de 84 anos, mediana EuroSCORE II [*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*/Sistema Europeu para Avaliação do Risco Operatório Cardíaco II] 3,1%) foram submetidos a intervenção transcater, e 515 (59,8%, mediana de idade de 69 anos, mediana EuroSCORE II de 1,5%) foram submetidos a cirurgia. A decisão de não intervir *versus* intervenção foi associada a menor sobrevida em 6 meses (87,4%; IC95%: 82,0 a 91,3 vs. 94,6%; IC95%: 92,8 a 95,9; $P < 0,001$).

CONCLUSÕES A decisão de não intervir foi tomada em um em cada cinco pacientes com EA sintomática grave, apesar de uma recomendação de Classe I para intervenção, e a decisão foi particularmente associada a idade avançada e a comorbidades combinadas. A intervenção transcater foi amplamente usada em octogenários. (*J Am Coll Cardiol* 2021;78:2131-2143)
© 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

A estenose aórtica (EA) calcificada é a doença valvular cardíaca (DVC) que apresenta maior frequência de encaminhamento ao hospital de pacientes em países de alta renda, e sua prevalência atinge 3 a 5% após os 75 anos de idade (1). O prognóstico

ruim da EA sintomática grave e os resultados positivos da intervenção cirúrgica e transcater levam a fortes recomendações de substituição da válvula aórtica. No entanto, na *Euro Heart Survey* (Pesquisa Cardíaca Europeia) de 2001, 33% dos pacientes idosos com EA

^aDepartamento de Cardiologia, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, França; ^bUniversité de Paris, Paris, França; ^cCardinal Wyszyński National Institute of Cardiology, Warsaw, Polónia; ^dDepartamento de Cardiologia, St Thomas' Hospital, London, Reino Unido; ^eDepartamento de Cirurgia Cardiorrástica, King's College Hospital, London, Reino Unido; ^fEURObservational Research Programme, European Society of Cardiology, Sophia-Antipolis, França; ^gDepartamento de Cardiologia, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, França; ^hDepartamento de Cardiologia, Hôpital Cavale Blanche, Brest, França; ⁱDepartamento de Cardiologia, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila-Eurocolab, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases Prof Dr C. C. Iliescu, Bucharest, Romênia; e ^jDepartamento de Cardiologia, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Baixos. *Os investigadores do EORP VHD II Registry estão listados no Apêndice Suplementar.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 12 de maio de 2021; manuscrito revisado em 30 de agosto de 2021, aceito em 6 de setembro de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ACC** = American College of
Cardiology**AHA** = American Heart
Association**DVC** = doença valvular cardíaca**EA** = estenose aórtica**EACTS** = European Association
for Cardiothoracic Surgery**ESC** = European Society of
Cardiology**NYHA** = New York Heart
Association**SAVR** = substituição cirúrgica da
válvula aórtica (de *surgical aortic
valve replacement*)**TAVR** = substituição da válvula
aórtica transcater (de
*transcatheter aortic valve
replacement*)

sintomática grave não foram submetidos à substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR, de *surgical aortic valve replacement*) (2), mas outras séries relatam uma subutilização consistente da SAVR (3,4). Desde a década de 2000, a elaboração e/ou atualização das diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) e do *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) (5,6), combinadas com o surgimento da substituição da válvula aórtica transcater (TAVR, de *transcatheter aortic valve replacement*), podem ter mudado a tomada de decisão clínica.

Este estudo teve como objetivo usar dados da pesquisa internacional EORP VHD II (*EURObservational Research Program Valvular Heart Disease*/Programa de Pesquisa EURObservacional de Doença Valvular Cardíaca II), projetada pelo ESC *EURObservational Research Program* (7), para analisar a decisão terapêutica e o modo de intervenção em pacientes com EA grave sintomática, determinar quais características objetivas foram associadas à decisão de não intervir (em comparação com a *Euro Heart Survey* de 2001) (2) e avaliar a relação entre a decisão terapêutica inicial e a sobrevida em 6 meses.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A pesquisa VHD II foi realizada entre 16 de janeiro e 28 de agosto de 2017, em 222 centros em 28 países, e incluiu 7.247 pacientes recrutados durante um período de 3 meses em cada centro, incluindo 2.152 pacientes com EA grave de qualquer etiologia, sem restrição em relação à regurgitação aórtica associada, sem doença valvar mitral moderada ou grave concomitante e sem qualquer intervenção valvar prévia (7). Os pacientes eram incluídos na pesquisa VHD II se tivessem ≥ 18 anos de idade e tivessem DVC nativa grave, conforme definido por ecocardiografia usando uma abordagem integrativa, ou se tivessem sido submetidos a qualquer intervenção cirúrgica ou valvar transcater prévia. Os critérios de exclusão foram endocardite infecciosa aguda, registro em um estudo de intervenção valvar com impacto no manejo e DVC relacionada a cardiopatias congênitas complexas (7). A insuficiência cardíaca foi definida pela presença de sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva no momento da internação índice ou consulta ambulatorial. O desfecho primário foi a decisão terapêutica tomada pelo profissional de saúde responsável durante a internação índice ou consulta ambulatorial. A pesquisa VHD II foi aprovada para a ESC pelo *Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé* (5 de outubro

de 2016) e pela *Commission Nationale Informatique et Liberté* (14 de abril de 2017). Quando necessário, o estudo foi aprovado por cada comitê de ética nacional ou regional ou conselho de revisão institucional, de acordo com os regulamentos locais. Todos os participantes concederam o consentimento informado por escrito.

Estudamos dois tópicos específicos sobre os 2.152 pacientes com EA grave (Figura 1, Tabela Suplementar 1) descritos anteriormente (7): 1) a decisão tomada pelo profissional de saúde responsável pela intervenção (SAVR e transcater) ou não intervenção foi analisada entre o subgrupo de pacientes com EA de alto gradiente que eram sintomáticos ($n = 1.271$), o que corresponde às recomendações consistentes de Classe I para intervenção de acordo com as diretrizes de 2012 sobre DVC da ESC/*European Association for Cardiothoracic Surgery* (EACTS) e com as diretrizes de 2014 do AHA/ACC, que se aplicavam no momento da pesquisa (8,9); e 2) o modo de intervenção foi analisado na população de pacientes com EA que realmente foram submetidos a intervenção no período do estudo.

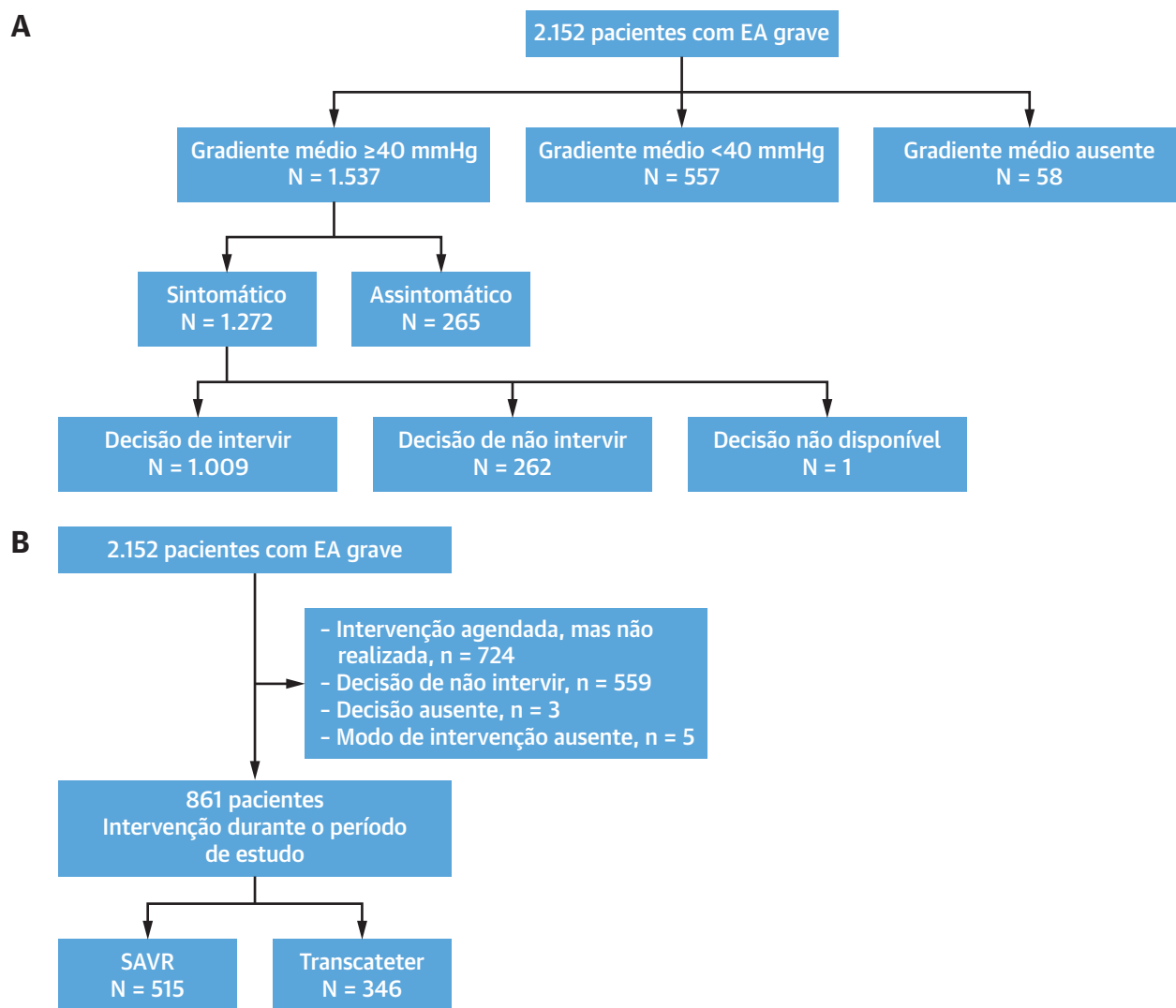
DECISÃO DE INTERVIR. O desfecho primário da pesquisa VHD II foi a decisão terapêutica final para intervenção cirúrgica ou transcater determinada durante a internação índice ou visita ambulatorial. Os fatores associados à decisão de não intervir foram analisados em 1.271 pacientes sintomáticos (classe funcional da *New York Heart Association* [NYHA] $\geq II$ ou angina) com gradiente transaórtico médio ≥ 40 mmHg, correspondendo a condições que atendem às recomendações da Classe I para intervenção de acordo com as diretrizes ESC/EACTS de 2012 e as diretrizes do AHA/ACC de 2014.

MODO DE INTERVENÇÃO. Durante o período do estudo, 866 de 2.152 pacientes com EA foram submetidos à intervenção da válvula aórtica. Cinco pacientes foram excluídos por falta de informações sobre o modo de intervenção.

SEGUIMENTO DE 6 MESES. O seguimento de 6 meses foi pré-especificado na pesquisa VHD II e foi relatado pelos investigadores. Entre os 1.271 pacientes com indicação de Classe I para intervenção, a sobrevida em 6 meses e os eventos ocorridos durante o seguimento foram analisados de acordo com a decisão inicial de intervenção, sem levar em consideração as intervenções subsequentes durante o seguimento.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são relatadas como mediana (intervalo interquartil), e as variáveis categóricas, como porcentagens. As comparações entre os grupos foram realizadas com um teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e um teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

FIGURA 1 Distribuição de pacientes com EA de acordo com a apresentação da EA



(A) O fluxograma mostra a categorização dos 2.152 pacientes com estenose aórtica (EA) grave em EA sintomática de alto gradiente, EA assintomática de alto gradiente, EA de baixo gradiente e pacientes com dados ausentes quanto ao gradiente. (B) O fluxograma mostra a distribuição dos 2.152 pacientes com EA grave de acordo com o tipo de intervenção realizada no período da pesquisa, seja qual for a indicação. SAVR = substituição cirúrgica da valva aórtica (de surgical aortic valve replacement).

A sobrevida em 6 meses foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e comparada de acordo com a decisão de intervir por meio do teste de *log-rank*.

As variáveis associadas à decisão de não intervir foram identificadas em análise univariada por meio da comparação das características dos pacientes com decisão de intervir ou não, conforme listado na [Tabela 1](#). Variáveis com $P < 0,10$ e as cinco regiões geográficas ([Tabela Suplementar 2](#)) foram incluídas em dois modelos diferentes de regressão logística multivariada: o modelo multivariado 1 incluiu comorbidades separadas,

e o modelo multivariado 2 combinou-as usando o índice de comorbidade de Charlson ajustado à idade (10). O EuroSCORE II (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation/Sistema Europeu para Avaliação do Risco Operatório Cardíaco*) não foi incluído como covariável devido à redundância com comorbidades. Exceto para as cinco regiões geográficas que foram forçadas no modelo, as variáveis foram selecionadas usando um procedimento *backward* com um limite de $P = 0,05$.

A relação entre a sobrevida em 6 meses e a decisão de intervir ou não foi analisada usando um modelo de

TABELA 1 Fatores associados à decisão de não intervir na EA grave sintomática: análise univariável

	EA sintomática grave (n = 1.271, 100%)	Decisão de intervir (n = 1.009, 79,4%)	Decisão de não intervir (n = 262, 20,6%)	Valor de P
Características do paciente				
Idade, anos	76,0 (67,0-83,0)	74,0 (66,0-82,0)	79,0 (72,0-85,0)	<0,001
Sexo feminino	577 (45,4)	453 (44,9)	124 (47,3)	0,48
Índice de massa corporal, kg/m ²	28,0 (25,0-31,3) [1.249]	28,0 (24,8-31,6) [995]	28,0 (25,2-31,2) [254]	0,86
Intervenção coronária prévia	174/1.269 (13,7)	137/1.008 (13,6)	37/261 (14,2)	0,81
Internação por insuficiência cardíaca durante o último ano	227 (17,9)	173 (17,1)	54 (20,6)	0,19
Classe funcional da NYHA				0,002
I	52 (4,1)	40 (4,0)	12 (4,6)	
II	675 (53,1)	521 (51,6)	154 (58,8)	
III	496 (39,0)	416 (41,2)	80 (30,5)	
VI	48 (3,8)	32 (3,2)	16 (6,1)	
Angina pectoris	290 (22,8)	222 (22,0)	68 (26,0)	0,17
Insuficiência cardíaca congestiva	224 (17,6)	151 (15,0)	73 (27,9)	<0,001
Fibrilação arterial/flutter atrial	152/1.270 (12,0)	122/1.008 (12,1)	30/262 (11,5)	0,77
Depuração de creatinina, mL/min	65,8 (47,5-87,1) [1.218]	67,1 (48,7-89,2) [971]	61,0 (42,7-80,2) [247]	0,004
Fatores de risco				
Tabagismo ativo	116 (9,1)	91 (9,0)	25 (9,5)	0,79
Hipertensão	992 (78,0)	781 (77,4)	211 (80,5)	0,28
Dislipidemia	726 (57,1)	570 (56,5)	156 (59,5)	0,37
Diabetes melito	373 (29,3)	294 (29,1)	79 (30,2)	0,75
Histórico familiar de doença cardiovascular	152/1.065 (14,3)	119/866 (13,7)	33/199 (16,6)	0,30

Continua na próxima página

risco proporcional de Cox não ajustado e dois modelos de Cox diferentes ajustados de acordo com o EuroSCORE II ou o índice de comorbidade de Charlson. A hipótese de riscos proporcionais foi avaliada a partir da análise dos resíduos de Schoenfeld ponderados.

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de *P* bilateral < 0,05. A análise foi realizada com o *software* estatístico SAS versão 9.4 (SAS Institute Inc).

RESULTADOS

DECISÃO DE INTERVIR. Entre 1.271 pacientes sintomáticos com indicação de Classe I para intervenção, 1.009 (79,4%) foram encaminhados para SAVR ou intervenção transcaterter; já para 262 pacientes (20,6%), a decisão foi de não intervir. A intervenção foi realizada durante o período de recrutamento para 570 pacientes (56,5%) e agendada para 439 (43,5%). A decisão de intervir foi tomada em 259 de 331 pacientes (78,2%) com idade ≥75 anos e nas Classes funcionais III e IV da NYHA.

Na análise univariada desses 1.271 pacientes, os fatores associados à decisão de não intervir foram idade avançada, classe funcional da NYHA, insuficiência cardíaca congestiva, menor depuração de creatinina, presença de comorbidades e menor gradiente médio (Tabela 1). A Figura 2 mostra a decisão terapêutica de acordo com a idade. A decisão de não intervir foi tomada em 14,7% dos pacientes com idade <75 anos; 27,4%

dos pacientes com idade entre 75 e 79 anos; e 27,3% dos pacientes com idade ≥80 anos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo não foi associada à decisão de intervenção (Figura Suplementar 1).

Na análise multivariada, incluindo comorbidades separadas, os fatores independentemente associados à decisão de não intervir foram idade avançada, Classes funcionais I e II (vs. III) da NYHA, insuficiência cardíaca congestiva, mobilidade limitada, aterosclerose dos membros inferiores e gradiente médio inferior (Tabela 2).

Na análise multivariada, incluindo o índice de comorbidade de Charlson ajustado à idade, os fatores independentemente associados à decisão de não intervir foram idade mais avançada, Classes funcionais I e II (vs. III) da NYHA, índice de comorbidade de Charlson mais alto e gradiente médio mais baixo (Tabela 3).

MODO DE INTERVENÇÃO. Entre 861 pacientes cujos dados sobre o modo de intervenção estavam disponíveis, a SAVR foi realizada em 515, e a intervenção transcaterter, em 346 (333 para TAVR e 13 para valvoplastia aórtica por balão). Os pacientes submetidos à intervenção transcaterter eram, em média, 15 anos mais velhos, mais frequentemente do sexo feminino, tinham mais comorbidades e tinham doença cardíaca mais avançada (sintomas mais graves, fibrilação atrial mais frequente e pressão sistólica da artéria pulmonar mais alta) (Tabela 4). O EuroSCORE II foi duas vezes maior

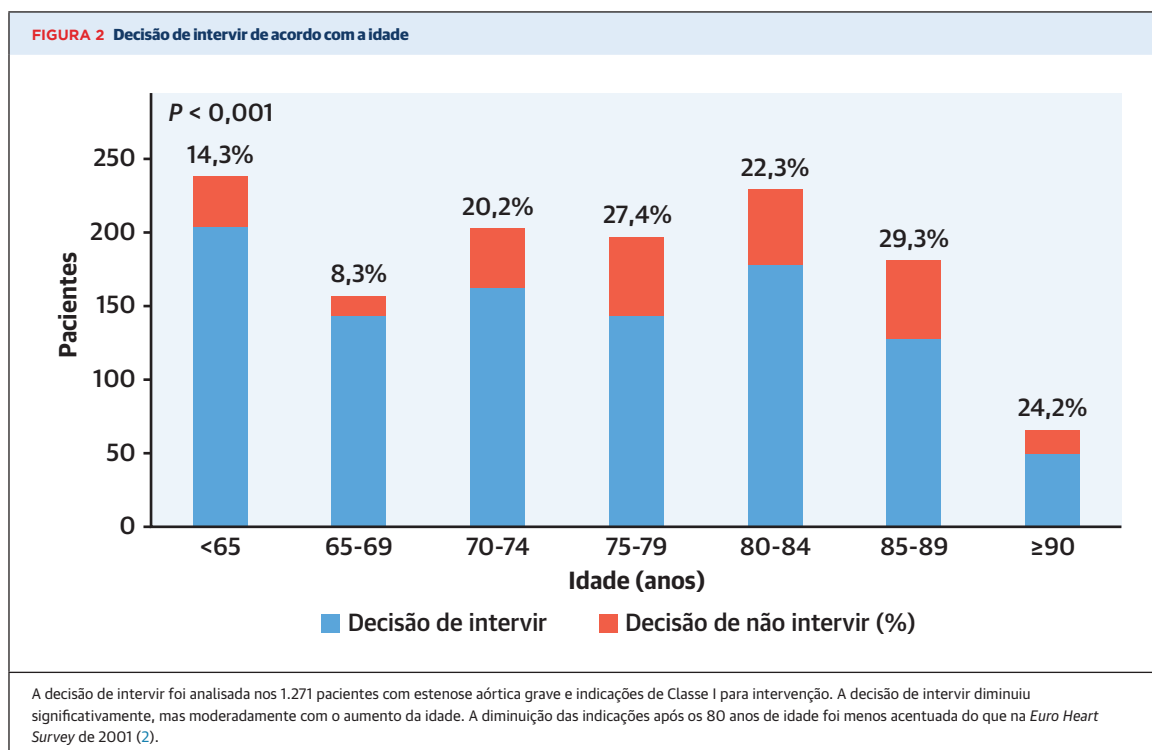
TABELA 1 Fatores associados à decisão de não intervir na EA grave sintomática: análise univariável

	EA sintomática grave (n = 1.271, 100%)	Decisão de intervir (n = 1.009, 79,4%)	Decisão de não intervir (n = 262, 20,6%)	Valor de P
Comorbidades				
Diálise crônica	11 (0,9)	8 (0,8)	3 (1,1)	0,71
Doença pulmonar crônica	163/1.267 (12,9)	119/1.007 (11,8)	44/260 (16,9)	0,03
Disfunção hepática	19/1.264 (1,5)	15/1.008 (1,5)	4/256 (1,6)	1,0
Infarto do miocárdio prévio	100/1.261 (7,9)	67/1.001 (6,7)	33/260 (12,7)	0,001
Aterosclerose de membros inferiores	77/1.200 (6,4)	53/975 (5,4)	24/225 (10,7)	0,004
Mobilidade limitada	95 (7,5)	57 (5,6)	38 (14,5)	<0,001
Câncer				0,55
Ativo	36 (2,8)	27 (2,7)	9 (3,4)	
Em remissão	94 (7,4)	78 (7,7)	16 (6,1)	
Demência	15 (1,2)	8 (0,8)	7 (2,7)	0,02
AVC/AIT prévios	86 (6,8)	62 (6,1)	24 (9,2)	0,08
Índice de comorbidade de Charlson	4,0 (3,0–6,0) [1.174]	4,0 (3,0–5,0) [931]	5,0 (3,0–6,0) [243]	<0,001
EuroSCORE II	1,9 (1,1–3,2) [1.160]	1,8 (1,1–3,0) [943]	2,1 (1,3–4,1) [217]	0,001
Ecocardiografia transtorácica				
Fração de ejeção do VE				0,29
<30%	19/1.256 (1,5)	13/997 (1,3)	6/259 (2,3)	
30%–40%	63/1.256 (5,0)	45/997 (4,5)	18/259 (6,9)	
40%–50%	108/1.256 (8,6)	86/997 (8,6)	22/259 (8,5)	
50%–60%	390/1.256 (31,1)	306/997 (30,7)	84/259 (32,4)	
≥60%	676/1.256 (53,8)	547/997 (54,9)	129/259 (49,8)	
Área da valva, cm ²	0,7 (0,6–0,8) [1.094]	0,7 (0,6–0,8) [863]	0,7 (0,6–0,8) [231]	0,94
Gradiente médio, mmHg	53,0 (46,0–63,0)	54,0 (47,0–64,0)	50,0 (45,0–60,0)	<0,001
Regurgitação aórtica ≥ moderada	153 (12,0)	120 (11,9)	33 (12,6)	0,76
Diâmetro da aorta ascendente				
≥ 45 mm	65/1.036 (6,3)	54/817 (6,6)	11/219 (5,0)	0,39
≥ 55 mm	3/1.036 (0,3)	2/817 (0,2)	1/219 (0,5)	0,51
PAPS				0,34
<30 mmHg	521/1.143 (45,6)	403/906 (44,5)	118/237 (49,8)	
30–55 mmHg	531/1.143 (46,5)	430/906 (47,5)	101/237 (42,6)	
>55 mmHg	91/1.143 (8,0)	73/906 (8,1)	18/237 (7,6)	
Região geográfica				<0,001
Europa Ocidental	409 (32,2)	364 (36,1)	45 (17,2)	
Europa Setentrional	82 (6,5)	73 (7,2)	9 (3,4)	
Europa Oriental	467 (36,7)	396 (39,2)	71 (27,1)	
Europa Meridional	301 (23,7)	166 (16,5)	135 (51,5)	
África Setentrional	12 (0,9)	10 (1,0)	2 (0,8)	
Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n/N (%). O denominador ou [número de pacientes] é especificado em caso de ausência de dados. Todos os pacientes tinham indicação de Classe I para intervenção. *Os pacientes na Classe funcional I da NYHA foram considerados sintomáticos porque todos apresentavam angina pectoris. AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; EA = estenose aórtica; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Sistema Europeu para Avaliação do Risco Operatório Cardíaco); NYHA = New York Heart Association; PAPS = pressão arterial pulmonar sistólica; VE = ventrículo esquerdo.				

do que em pacientes submetidos a SAVR. A intervenção transcaterter foi realizada em 9,1% dos pacientes com idade <75 anos; 35,3% dos pacientes com idade entre 75 e 79 anos; e 84,1% dos pacientes com idade ≥80 anos. O modo de intervenção de acordo com a idade está detalhado na [Figura 3](#). Não houve associação entre o modo de intervenção e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ([Figura Suplementar 2](#)).

Dos 515 pacientes submetidos a SAVR, 178 (34,6%) receberam uma prótese mecânica; 322 (62,5%), uma bioprótese; 10 (1,9%), um autoenxerto; 2 (0,4%), um

homoenxerto; e 3 (0,6%) passaram por reparo da válvula. Os procedimentos associados foram revascularização miocárdica com enxerto em 133 pacientes (25,8%) e cirurgia na aorta ascendente em 39 (7,6%); e a intervenção coronária percutânea foi realizada em 11 pacientes (2,1%). Dos 333 pacientes submetidos a TAVR, 178 (53,5%) receberam uma prótese autoexpansível, 152 (45,6%), uma prótese expansível por balão, e 3 (0,9%), outro tipo de prótese. A abordagem foi transfemoral em 308 pacientes (92,5%), transapical em 12 (3,6%), subclávia em 5 (1,5%), e outra abordagem foi



usada em 8 (2,4%). A intervenção coronária percutânea foi realizada em 35 pacientes (10,5%).

Os desfechos intra-hospitalares de acordo com o tipo de intervenção estão detalhados na [Tabela Complementar 3](#).

Houve diferenças regionais consideráveis no uso da intervenção transcater, variando de 9,2 a 69,7% nas regiões europeias e na África Setentrional — os pacientes eram mais velhos nas regiões onde a TAVR foi usada mais amplamente ([Tabela 5](#), [Figura Suplementar 3](#)).

SEGUIMENTO DE 6 MESES. Entre 1.271 pacientes sintomáticos com indicação de Classe I para intervenção, o estado vital de 6 meses era conhecido em 900 pacientes (89,2%) com decisão de intervir e em 225 pacientes (85,9%) com decisão de não intervir. O seguimento médio foi de 180 dias (intervalo interquartil: 159–180 dias). As taxas de sobrevivência em 6 meses foram 94,6% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 92,8–95,9) e 87,4% (IC95%: 82,0–91,3), respectivamente ($P < 0,001$) ([Ilustração Central](#)). A decisão de não intervir foi significativamente associada a maior mortalidade em 6 meses, mesmo após ajuste para o EuroSCORE II ou índice de comorbidade de Charlson ([Tabela 6](#)).

Os eventos que ocorreram durante o seguimento estão representados na [Tabela Complementar 4](#). A porcentagem de pacientes submetidos à intervenção valvar dentro de 6 meses após a internação índice ou consulta

ambulatorial foi de 50,3% quando a decisão inicial foi de intervir e a intervenção foi agendada, mas não realizada; e de 20,1% quando a decisão inicial foi de não intervir.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa internacional envolvendo uma ampla variedade de centros públicos e privados, a decisão de não intervir foi tomada para 20,6% dos pacientes incluídos durante um período de 3 meses em 2017 com EA sintomática grave, apesar de uma indicação de Classe I de acordo com a ESC/EACTS e as diretrizes da AHA/ACC. As principais características do paciente associadas à decisão de não intervir foram idade avançada, sintomas leves, insuficiência cardíaca congestiva e comorbidades combinadas. Apesar de importantes discrepâncias geográficas, a TAVR representava quase 40% das intervenções e foi realizada em mais de 80% dos octogenários e nonagenários. A decisão de não intervir foi associada a maior mortalidade em 6 meses.

TOMADA DE DECISÃO DE INTERVENÇÃO. Optamos por analisar a adesão às diretrizes para intervenções em pacientes com EA grave de alto gradiente que estavam sintomáticos por corresponder às indicações de Classe I nas diretrizes da ESC/EACTS e do AHA/ACC (8,9), que se aplicavam na época da pesquisa e permaneceram inalteradas em 2017 (5,11).

A decisão de não intervir em pacientes com idade ≥ 75 anos e nas Classes funcionais III e IV da NYHA caiu de 33,3% na *Euro Heart Survey* de 2001 para 21,8% no VHD II (2). Essa melhora acentuada na adesão às diretrizes pode estar relacionada à publicação das diretrizes da ESC sobre DVC em 2007 e 2012 e sua consistência com as diretrizes da AHA/ACC. Além disso, a disponibilidade da TAVR levou à intervenção em mais pacientes com EA durante a última década (12,13).

A forte influência da idade na tomada de decisão de intervenção já foi observada na *Euro Heart Survey* de 2001 e em outros estudos (2-4). No entanto, agora a associação com a idade parece menos importante, porque a decisão de não intervir foi tomada para <30% dos octogenários e nonagenários (em comparação a quase 50% na *Euro Heart Survey* de 2001). A mortalidade em octogenários é aceitável após SAVR em pacientes selecionados (14,15), e a TAVR é segura e eficaz se o risco da SAVR for alto ou proibitivo (16-18). As evidências que corroboram a TAVR parecem ser um forte incentivo para os médicos rastrear uma variedade mais ampla de pacientes para intervenção.

Em contraste com a *Euro Heart Survey* de 2001, as comorbidades combinadas (definidas por um índice de comorbidade de Charlson mais alto) foram associadas à decisão de não intervir. O aumento da conscientização sobre a contribuição da avaliação geral de comorbidade para a tomada de decisão clínica pode ser explicado pelo desenvolvimento do conceito de equipe cardíaca na década de 2010 (8,9). O desempenho abaixo do ideal dos escores de risco também levou a uma maior valorização dos benefícios da avaliação multidisciplinar (19,20). A aterosclerose dos membros inferiores foi a única comorbidade individual associada à decisão de não intervir. A mobilidade limitada, que é um componente da fragilidade, também foi associada à decisão de não intervir.

Os pacientes sintomáticos têm um prognóstico sombrio em comparação aos assintomáticos; entretanto, a decisão de não intervir foi tomada com mais frequência em pacientes com sintomas leves (Classe funcional II da NYHA), apesar da indicação de Classe I nas diretrizes (5,6,9,11). Isso sugere uma subjetividade da interpretação dos sintomas e que os profissionais podem relutar em intervir logo após o início dos sintomas, embora a intervenção seja recomendada tão logo os pacientes se tornem sintomáticos (5,6). Por outro lado, a decisão de não intervir foi tomada com mais frequência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, apesar do alto risco de morte precoce e dos claros benefícios da intervenção (5,6).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior deixou de ser associada à decisão de não intervir na presente pesquisa; já uma fração de ejeção <50% foi significativamente associada à decisão de não operar

TABELA 2 Fatores associados à decisão de não intervir na EA grave sintomática: modelo de análise multivariada 1

	Razão de chances	IC95%	Valor de P
Idade por aumento de 10 anos	1,46	1,22-1,75	<0,001
Classe funcional da NYHA*			
I-II vs. III	1,86	1,30-2,68	<0,001
I-II vs. IV	0,87	0,40-1,93	0,74
Insuficiência cardíaca congestiva no momento do exame	1,68	1,11-2,54	0,015
Aterosclerose de membros inferiores	1,90	1,07-3,35	0,028
Mobilidade limitada	1,79	1,04-3,07	0,036
Gradiente médio aórtico (por diminuição de 10 mmHg)	0,81	0,71-0,92	0,001

Todos os pacientes tinham indicação de Classe I para intervenção. O modelo de análise multivariada 1 inclui comorbidades separadas. *P = 0,002 geral para a classe funcional da NYHA.
Abreviaturas conforme a Tabela 1.

na *Euro Heart Survey* de 2001 (2), sugerindo uma análise mais apropriada da relação risco-benefício das intervenções na pesquisa VHD II do que na *Euro Heart Survey*. O alívio da EA em pacientes com EA grave e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (especialmente aqueles com alto gradiente) está associado à melhora da sobrevida a longo prazo em comparação aos desfechos associados à terapia médica (21-23).

As características objetivas do paciente associadas à decisão de não intervir na análise multivariada (especialmente idade avançada, comorbidades e mobilidade limitada) podem corresponder a procedimentos considerados fúteis. A decisão de não intervir pode, portanto, ser justificada em certos pacientes nos quais o benefício na sobrevida e na melhora funcional pode ser questionável ou dificilmente previsível (24,25). A adequação da decisão de intervir não pode ser avaliada em relação a um paciente individual na presente pesquisa. No entanto, a análise da relação entre a decisão terapêutica e uma ampla variedade de características cardíacas e não cardíacas pré-especificadas permite capturar as características mais marcantes que sustentam o processo de tomada de decisão.

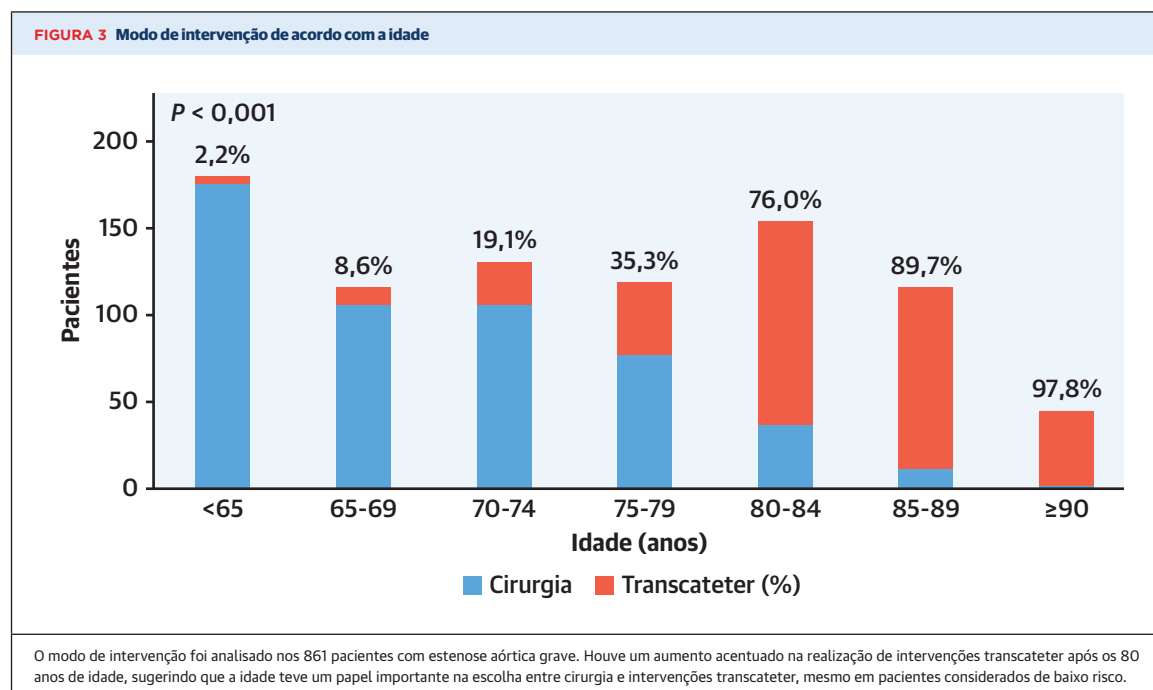
TABELA 3 Fatores associados à decisão de não intervir na EA grave sintomática: modelo de análise multivariada 2

	Razão de chances	IC95%	Valor de P
Idade por aumento de 10 anos	1,34	1,11-1,61	0,002
Classe funcional da NYHA*			
I-II vs. III	1,63	1,16-2,30	0,005
I-II vs. IV	1,06	0,45-2,48	0,90
Índice de comorbidade de Charlson por aumento de 1 ponto	1,09	1,01-1,17	0,03
Gradiente médio aórtico por diminuição de 10 mmHg	0,81	0,71-0,92	<0,001

Todos os pacientes tinham indicação de Classe I para intervenção. O modelo de análise multivariada 2 inclui comorbidades combinadas no índice de comorbidade de Charlson. *P = 0,02 geral para a classe funcional da NYHA.
Abreviaturas conforme a Tabela 1.

TABELA 4 Comparação entre pacientes com EA grave que foram submetidos a cirurgia ou intervenção transcater durante o período do estudo

	EA (n = 861, 100,0%)	Cirurgia (n = 515, 59,8%)	Transcater (n = 346, 40,2%)	Valor de P
Características do paciente				
Idade, anos	75,0 (66,0-83,0)	69,0 (61,0-74,0)	84,0 (80,0-87,0)	<0,001
Sexo feminino	381 (44,3)	209 (40,6)	172 (49,7)	0,008
Índice de massa corporal, kg/m ²	28,0 (25,0-31,3) [853]	28,7 (25,9-32,1) [507]	27,0 (24,0-30,5) [346]	<0,001
Intervenção coronária prévia	150/859 (17,5)	50/514 (9,7)	100/345 (29,0)	<0,001
Internação por insuficiência cardíaca durante o último ano	139 (16,1)	77 (15,0)	62 (17,9)	0,25
Classe funcional da NYHA				<0,001
I	89 (10,3)	68 (13,2)	21 (6,1)	
II	364 (42,3)	242 (47,0)	122 (35,3)	
III	379 (44,0)	192 (37,3)	187 (54,0)	
VI	29 (3,4)	13 (2,5)	16 (4,6)	
Angina pectoris	158 (18,4)	117 (22,7)	41 (11,8)	<0,001
Insuficiência cardíaca congestiva	102 (11,8)	57 (11,1)	45 (13,0)	0,39
Fibrilação arterial/flutter atrial	112 (13,0)	42 (8,2)	70 (20,2)	<0,001
Depuração de creatinina, mL/min	66,3 (49,1-90,2) [846]	78,1 (60,4-100,3) [501]	51,5 (38,7-66,7) [345]	<0,001
Fatores de risco				
Tabagismo ativo	96 (11,1)	74 (14,4)	22 (6,4)	<0,001
Hipertensão	678 (78,7)	396 (76,9)	282 (81,5)	0,11
Dislipidemia	460 (53,4)	257 (49,9)	203 (58,7)	0,01
Diabetes melito	232 (26,9)	140 (27,2)	92 (26,6)	0,85
Histórico familiar de doença cardiovascular	82/719 (11,4)	68/431 (15,8)	14/288 (4,9)	<0,001
Comorbidades				
Diálise crônica	6 (0,7)	3 (0,6)	3 (0,9)	0,69
Doença pulmonar crônica	106/856 (12,4)	45/514 (8,8)	61/342 (17,8)	<0,001
Disfunção hepática	13/859 (1,5)	8/514 (1,6)	5/345 (1,4)	0,90
Infarto do miocárdio prévio	66/855 (7,7)	29/511 (5,7)	37/344 (10,8)	0,006
Doença arterial coronariana	282/653 (43,2)	160/388 (41,2%)	122/265 (46,0)	0,22
Aterosclerose de membros inferiores	55/826 (6,7)	18/493 (3,7)	37/333 (11,1)	<0,001
Mobilidade limitada	47 (5,5)	11 (2,1)	36 (10,4)	<0,001
Câncer prévio ou ativo	97 (11,3)	40 (7,8)	57 (16,5)	<0,001
Demência	8 (0,9)	1 (0,2)	7 (2,0)	0,009
AVC/AIT prévios	62 (7,2)	27 (5,2)	35 (10,1)	0,007
Aorta em porcelana	13/847 (1,5)	1/510 (0,2)	12/337 (3,6)	<0,001
Deformação do tórax	3/860 (0,3)	0 (0,0)	3/345 (0,9)	0,06
Radiação torácica prévia	15 (1,7)	7 (1,4)	8 (2,3)	0,30
Índice de comorbidade de Charlson	4,0 (3,0-6,0) [762]	3,0 (2,0-4,0) [482]	5,0 (4,0-7,0) [280]	<0,001
EuroSCORE II	2,0 (1,2-3,6) [790]	1,5 (0,9-2,6) [485]	3,1 (2,0-5,1) [305]	<0,001
Ecocardiografia transtorácica				
Fração de ejeção do VE				0,75
<30%	14/845 (1,7)	10/514 (1,9)	4/331 (1,2)	
30%-40%	52/845 (6,2)	34/514 (6,6)	18/331 (5,4)	
40%-50%	88/845 (10,4)	54/514 (10,5)	34/331 (10,3)	
50%-60%	239/845 (28,3)	149/514 (29,0)	90/331 (27,2)	
≥60%	452/845 (53,5)	267/514 (51,9)	185/331 (55,9)	
Área da valva, cm ²	0,8 (0,6-0,9) [716]	0,8 (0,6-0,9) [402]	0,7 (0,6-0,9) [314]	0,29
Gradiente médio, mmHg	49,0 (41,0-61,0) [830]	50,0 (42,0-63,0) [497]	47,0 (40,0-57,0) [333]	<0,001
Regurgitação aórtica ≥moderada	101 (11,7)	70 (13,6)	31 (9,0)	0,04
PAPS				<0,001
<30mmHg	291/737 (39,5)	240/457 (44,6)	87/280 (31,1)	
30-55mmHg	388/737 (52,6)	225/457 (49,2)	163/280 (58,2)	
>55mmHg	58/737 (7,9)	28/457 (6,1)	30/280 (10,7)	
Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n/N (%). O denominador ou [número de pacientes] é especificado em caso de ausência de dados. *Pelo menos uma estenose >50% do diâmetro do vaso.				
Abreviações conforme a Tabela 1.				



As principais diferenças em relação à *Euro Heart Survey* sobre DVC e a pesquisa VHD II estão resumidas na [Tabela Complementar 5](#).

MODO DE INTERVENÇÃO. Observamos um aumento progressivo na proporção de intervenções transcater de acordo com a idade a partir dos 65 anos e uma mudança acentuada de SAVR para TAVR após os 80 anos, em que a TAVR foi responsável por mais de 80% das intervenções. A crescente importância da TAVR em octogenários indicada em um recente estudo nacional é confirmada aqui em uma ampla variedade de países (12). Na pesquisa VHD II, os pacientes submetidos a intervenções transcater tiveram maior risco de SAVR. No entanto, a mediana do EuroSCORE II foi de apenas 3,1%. Portanto, nem todos os pacientes apresentavam risco alto ou proibitivo para SAVR, conforme recomendado pelas diretrizes para DVC de 2012 do ESC, que se aplicavam no momento da pesquisa. Desde 2012, estudos randomizados mostraram não inferioridade da TAVR em pacientes com menor risco de cirurgia, e as diretrizes seguintes para DVC da ESC/EACTS e do ACC/AHA expandiram ainda mais as indicações potenciais para TAVR (5,6). O uso mais frequente de TAVR *versus* SAVR na Europa Ocidental sugere, como nos Estados Unidos, a antecipação na extensão das indicações de TAVR em pacientes de baixo risco antes da atualização das diretrizes (26).

Grandes variações geográficas foram observadas, com alto uso de TAVR na Europa Ocidental (69,7%

dos pacientes) e uso muito mais marginal na Europa Oriental (9,2% dos pacientes). As disparidades na implementação da TAVR ([Figura Suplementar 4](#)) (27) estão parcialmente relacionadas à disponibilidade local e aos recursos de saúde, bem como à grande diferença na proporção de octogenários entre as regiões (62,7% na Europa Ocidental, 9,2% na Europa Oriental).

SEGUIMENTO. A sobrevida em 6 meses foi maior quando a decisão de intervir foi tomada, e essa diferença permaneceu altamente significativa após o ajuste para os escores de risco. A sobrevida em 6 meses foi ruim após a decisão inicial de não intervir e consistente com a história natural de EA sintomática grave.

Entre os pacientes com decisão de intervir que tiveram uma intervenção agendada, mas não realizada, durante o período de recrutamento, apenas 50,3% realmente realizaram a intervenção dentro de 6 meses. O adiamento da intervenção está associado a um risco de mortalidade durante o tempo de espera. Além disso, a intervenção tardia pode aumentar a mortalidade precoce e comprometer a qualidade dos resultados tardios.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. Os achados da pesquisa VHD II destacam a necessidade de maior conscientização em relação aos pacientes com EA grave assim que desenvolverem sintomas leves (dispneia de Classe funcional II da NYHA), porque eles obtêm o maior benefício possível da intervenção valvar. O momento da cirurgia também deve ser melhorado, porque apenas

TABELA 5 Características e tipo de intervenção realizada em pacientes com EA grave de acordo com as cinco regiões

	Europa Setentrional (n = 75)	Europa Ocidental (n = 346)	Europa Oriental (n = 315)	Europa Meridional (n = 119)	África Setentrional (n = 6)	Valor de P
Características do paciente						
Idade, anos	76,0 (68,0-81,0)	82,0 (75,0-86,0)	68,0 (60,0-73,0)	74,0 (68,0-82,0)	69,0 (49,0-80,0)	<0,001
≥80 anos	27 (36,0)	217 (62,7)	29 (9,2)	40 (33,6)	2 (33,3)	<0,001
Sexo feminino	31 (41,3)	165 (47,7)	147 (46,7)	36 (30,3)	2 (33,3)	0,015
Classes funcionais III-IV da NYHA	46 (61,3)	169 (48,8)	149 (47,3)	41 (34,5)	3 (50,0)	0,007
Índice de comorbidade de Charlson	4,5 (3,0-6,0) [70]	5,0 (4,0-6,0) [269]	3,0 (2,0-4,0) [313]	4,0 (3,0-6,0) [109]	4,0 (4,0-4,0) [1]	<0,001
EuroSCORE II	2,4 (1,4-3,5) [70]	2,6 (1,6-4,3) [294]	1,5 (0,9-2,6) [314]	2,0 (1,3-4,2) [108]	4,0 (3,2-5,8) [4]	<0,001
FEVE <50%	12 (16,0)	49 (14,2)	57 (18,1)	34 (28,6)	2 (33,3)	0,008
Tipo de intervenção						
Cirurgia	43 (57,3)	105 (30,3)	286 (90,8)	78 (65,5)	3 (50,0)	<0,001
Prótese mecânica	11 (25,6)	15 (14,3)	116 (40,6)	36 (46,2)	0	
Bioprótese	32 (74,4)	88 (83,8)	157 (54,9)	42 (53,8)	3 (100,0)	
Reparo da válvula	0	0	3 (1,0)	0	0	
Autoenxerto	0	2 (1,9)	8 (2,8)	0	0	
Homoenxerto	0	0	2 (0,7)	0	0	
RME associada	16 (37,2)	30 (28,6)	66 (23,1)	21 (26,9)	0	
Cirurgia associada da aorta	5 (11,6)	9 (8,6)	21 (7,3)	4 (5,1)	0	
Transcateter	32 (42,7)	241 (69,7)	29 (9,2)	41 (34,5)	3 (50,0)	<0,001
TAVR	31 (96,9)	235 (97,5)	25 (86,2)	39 (95,1)	3 (100,0)	
Valvoplastia aórtica percutânea por cateter-balão	1 (3,1)	6 (2,5)	4 (13,8)	2 (4,9)	0	

Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n/N (%). O denominador ou [número de pacientes] é especificado em caso de ausência de dados.

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RME = revascularização miocárdica com enxerto; TAVR = substituição da válvula aórtica transcaterter; outras abreviações conforme a Tabela 1.

metade dos pacientes que tiveram a intervenção agendada realmente foi submetida à intervenção dentro de 6 meses. Depois de a intervenção ser agendada, ela deve ser realizada rapidamente devido ao risco de morte durante tempos de espera prolongados [28].

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Esta pesquisa voluntária não teve uma base populacional, e pode haver preocupações legítimas sobre sua capacidade de representar uma prática mais ampla devido ao potencial de seleção, encaminhamento e viés de tratamento. No entanto, o desenho da presente pesquisa permite uma análise detalhada da relação entre as características do paciente e a decisão terapêutica à luz das diretrizes da ESC em um amplo espectro de estruturas de saúde e países.

A análise da tomada de decisão foi limitada a pacientes com EA sintomática grave e gradiente transaórtico médio ≥ 40 mmHg que cumpriram a recomendação da Classe I para intervenção, de acordo com as diretrizes de 2012 para DVC da ESC/EACTS. Essa recomendação de Classe I não foi alterada nas diretrizes mais recentes [5,6,8]. Os resultados não podem, portanto, ser extrapolados para pacientes assintomáticos ou com EA de baixo gradiente de baixo fluxo.

Os dados ecocardiográficos foram relatados pelos investigadores, e nenhum controle de qualidade foi realizado. Não foram coletados os volumes do ventrículo esquerdo, a função ventricular direita e os peptídeos

natriuréticos. Dados ausentes e preocupações com a precisão dos dados são inerentes a grandes pesquisas realizadas em uma ampla variedade de centros. Em especial, a falta de avaliação padronizada da fragilidade impediu uma avaliação objetiva em um grande número de centros [29].

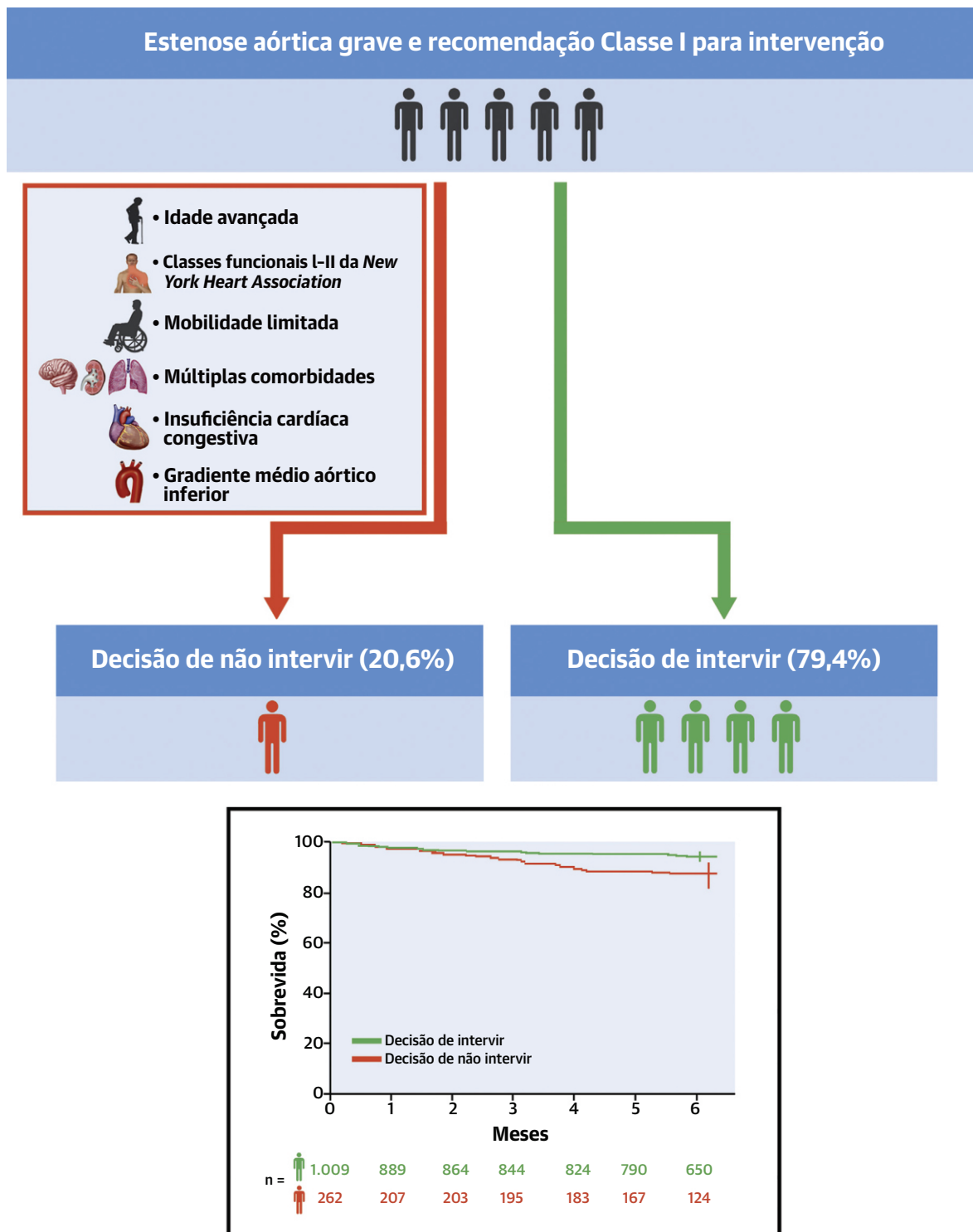
O seguimento foi limitado a 6 meses no protocolo VHD II. Apesar do seguimento relativamente curto, houve uma relação significativa entre a decisão terapêutica inicial e a mortalidade.

Os achados da pesquisa sobre o modo de intervenção correspondem a 2017 e estão sujeitos a alterações com a extensão das indicações de TAVR para pacientes com menor risco para cirurgia.

CONCLUSÕES

No intervalo de tempo entre as pesquisas *Euro Heart Survey* de 2001 e VHD II de 2017 (ambas especificamente projetadas para analisar a tomada de decisão clínica sobre a DVC), a proporção de pacientes com EA sintomática grave e uma decisão de não intervir caiu de um terço para um quinto. Essa é a primeira vez que duas pesquisas seguindo a mesma metodologia mostraram uma melhora acentuada na adesão às diretrizes em um grande número de centros em diversos países. Além de uma melhor implementação de diretrizes em relação às indicações de intervenção, o advento da TAVR permitiu

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Sobrevida aos 6 meses de acordo com a decisão de intervenção



Eugène, M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):2131-2143.

A sobrevida em 6 meses está representada nos 1.271 pacientes com estenose aórtica grave e indicações de Classe I para intervenção. A decisão de não intervir foi tomada pelo profissional de saúde responsável por um em cada cinco pacientes com EA sintomática grave e uma recomendação de Classe I para intervenção. A decisão de não intervir foi especificamente associada a idade avançada e comorbidades combinadas. A decisão de não intervir foi associada a menor sobrevida em 6 meses. Os fatores associados à decisão de não intervir estão representados sem levar em conta seus respectivos pontos fortes. NYHA = *New York Heart Association*.

TABELA 6 Razões de risco (HRs, de *hazard ratios*) para óbito aos 6 meses de acordo com a decisão de intervir ou não

	HR	IC95%	Valor de P	P residuais de Schoenfeld ^a
Não ajustado				<0,05
Decisão de não intervir	2,37	1,53-3,69	<0,001	
Ajustado no EuroSCORE II				<0,05
Decisão de não intervir	2,36	1,46-3,80	<0,001	
EuroSCORE II por 1% de aumento	1,12	1,08-1,16	<0,001	
Ajustado no índice de comorbidade de Charlson				>0,05
Decisão de não intervir	2,03	1,28-3,23	0,003	
Índice de comorbidade de Charlson por aumento de 1 ponto	1,28	1,20-1,35	<0,001	

^aTeste de correlação global baseado nos resíduos de Schoenfeld ponderados. EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (Sistema Europeu para Avaliação do Risco Operatório Cardíaco); IC95% = intervalo de confiança de 95%.

a consideração de intervenção em uma variedade mais ampla de pacientes com EA. Idade avançada e comorbidades combinadas foram associadas à decisão de não intervir, e deixou-se de haver relação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sugerindo uma análise de risco-benefício mais apropriada para a tomada de decisão na pesquisa VHD II de 2017 do que na *Euro Heart Survey* de 2001. No entanto, outro achado novo é que os pacientes ainda são encaminhados em estágio avançado da doença, porque a decisão de intervir foi tomada com menos frequência em pacientes com sintomas leves. A escolha entre intervenções transcaterter e SAVR dá grande atenção à idade, enquanto os escores de risco cirúrgico atestam que o uso de TAVR não se restringe a pacientes com risco aumentado de SAVR. Isso é especialmente exemplificado pelo uso extensivo de TAVR em octogenários. As presentes descobertas corroboram iniciativas educacionais baseadas em diretrizes destinadas a profissionais e pacientes para melhorar o encaminhamento precoce e as políticas de saúde que homogeneizem o acesso à TAVR em diferentes regiões.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem ao Comitê de Supervisão do EORP, ao Comitê Executivo do Registro e ao Comitê Diretor do EORP. A coleta de dados foi conduzida pelo departamento de EORP da ESC pela Sra. Souad Mekhaldi, gerente de projetos clínicos; pela Sra. Katell Lemaitre, responsável pelo projeto; e pelo Sr. Sebastien Authier, gerente de dados. As análises estatísticas foram realizadas pela Sra. Cécile Laroche. As

atividades gerais foram coordenadas e supervisionadas pelo Dr. Aldo P. Maggioni, coordenador científico do EORP.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Desde o início do EORP, as seguintes empresas apoiaram o programa: Abbott Vascular Inc (2011-2021), Amgen Cardiovascular (2009-2018), AstraZeneca (2014-2021), Bayer AG (2009-2018), Boehringer Ingelheim (2009-2019), Boston Scientific (2009-2012), Bristol Myers Squibb-Pfizer Alliance (2011-2019), Daiichi-Sankyo Europe GmbH (2011-2020), Alliance Daiichi-Sankyo Europe GmbH and Eli Lilly and Company (2014-2017), Edwards (2016-2019), Gedeon Richter Plc (2014-2016), Menarini International Operations (2009-2012), MSD-Merck and Co (2011-2014), Novartis Pharma AG (2014-2020), ResMed (2014-2016), Sanofi (2009-2011), Servier (2009-2018) e Vifor (2019-2022). O Dr. Prendergast recebeu subsídios e honorários pessoais da Edwards Lifesciences, além de honorários pessoais da Abbott e da Anteris não relacionados ao trabalho submetido. O Dr. Wendler recebeu honorários pessoais da Edwards Lifesciences e da Neovasc durante a realização do estudo. O Dr. Bax recebeu subsídios da Abbott, Edwards Lifesciences, Medtronic, Boston Scientific, Biotronik, GE Healthcare e Bayer, além de honorários pessoais da Abbott durante a realização do estudo. O Dr. Vahanian recebeu honorários pessoais da Edwards Lifesciences, Medtronic e Abbott Vascular durante a realização do estudo, além de honorários pessoais da Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott Vascular e Cardiovalve não relacionados ao trabalho submetido. O Dr. Iung recebeu honorários pessoais da Edwards Lifesciences, além de subsídios de viagem da Boehringer Ingelheim não relacionados ao trabalho submetido. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Bernard Iung, Cardiology Department, Bichat Hospital, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, França. E-mail: bernard.iung@aphp.fr.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS:

Em pacientes com EA grave que são sintomáticos, a adesão às diretrizes para intervenções melhorou entre 2001 e 2017, mas os pacientes ainda são frequentemente encaminhados com sintomas graves.

PANORAMA TRANSLACIONAL:

Pesquisas repetidas que avaliam a implementação de diretrizes são necessárias para aprimorar os desfechos para pacientes com EA, porque a evolução das técnicas transcaterter continuará a mudar o manejo.

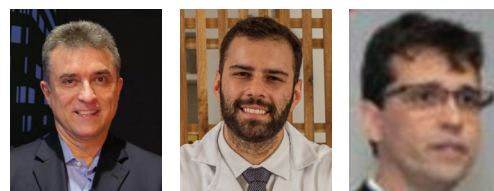
REFERÊNCIAS

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
2. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-2720.
3. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2018-2019.
4. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, et al. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1339-1342.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
6. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):450-500.
7. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al, EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169.
8. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the ESC, EACTS, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-289.
12. Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, et al. Implementation of transcatheter aortic valve replacement in France. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1614-1627.
13. Maximus S, Milliken JC, Danielsen B, Shemin R, Khan J, Carey JS. Implementation of transcatheter aortic valve replacement in California: influence on aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1447-1456.
14. El Bardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implementation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):328-335.
15. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55-61.
16. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1597-1607.
17. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198.
18. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al, US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-1798.
19. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33(7):822-828.
20. Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22-29.
21. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2010;122(19):1928-1936.
22. Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, et al. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(10):1155-1162.
23. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1356-1363.
24. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afalo J. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014;7(7):707-716.
25. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2217-2225.
26. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STSACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2492-2516.
27. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85.
28. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1564-1570.
29. Afalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689-700.

PALAVRAS-CHAVE diretrizes, estenose aórtica, substituição cirúrgica da valva aórtica, substituição da valva aórtica transcatheter, tomada de decisão

APÊNDICE Para obter a lista de investigadores do EORP VHD II Registry, além de figuras e tabelas adicionais, confira a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Indicação de intervenção em estenose aórtica importante: ainda um desafio em idosos e com morbididades

Ricardo Mourilhe-Rocha¹, Pedro Fernandes Ribeiro², Marcelo Imbroinise Bittencourt³

A doença valvar cardíaca figura entre as principais causas de morbimortalidade cardiológica no Brasil, com importante prevalência em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca no país.¹ Dentre elas, a estenose aórtica (EAo) figura como uma das mais prevalentes doenças valvares e vem ganhando foco na última década, consequente às revolucionárias intervenções transcaterter que se estabeleceram mais nesse período. Apesar do prognóstico delicado da EAo sintomática, pacientes eram privados de intervenções a despeito de recomendações de diretrizes nacionais e internacionais. Essa peculiaridade do julgamento clínico parece mudar com a consolidação da tecnologia de Troca Valvar Aórtica Transcaterter.

Com a finalidade de avaliar as indicações cirúrgicas de troca valvar aórtica, Marc Eugène *et al.* realizaram o segundo levantamento de dados da base de pesquisa observacional valvar europeia (EORP VHD). O estudo contou com dados provenientes de 222 centros majoritariamente europeus, de 28 países, com 7.247 pacientes entre os meses de Janeiro e Agosto de 2017, num recrutamento com duração de três meses e seis de seguimento. Foram excluídos pacientes com endocardite infecciosa ou pacientes cuja EAo era secundária a cardiopatias congênitas complexas. O desfecho a ser avaliado era a indicação de troca valvar aórtica, bem como o perfil populacional de cada técnica eleita pelo time cardiológico assistente no momento da avaliação – hospitalar ou ambulatorial.² Da base inicial de dados, 2152 pacientes eram portadores de EAo grave, não havendo diferenciação etiológica ou presença de regurgitação

associada. Desses, 1227 eram portadores de EAo com gradientes elevados e sintomáticos e, portanto, com indicação classe I de intervenção^{3,4,5}; 1009 pacientes do grupo de sintomáticos (79,4%) foram direcionados para tratamento cirúrgico ou percutâneo, enquanto 262 (20,6%) foram encaminhados à estratégia conservadora. Do grupo de pacientes sintomáticos, 861 foram submetidos à intervenção proposta no período analisado pelo estudo, de modo que 515 foram encaminhados ao braço cirúrgico e 346 à troca percutânea. Os fatores associados à decisão de não intervir identificados foram: idade, menor *clearance* renal, classe funcional da NYHA, insuficiência cardíaca congestiva, presença de comorbidades e gradientes Aórtico-Ventriculares mais baixos. Cabe ressaltar que a fração de ejeção não foi associada à decisão de intervir ou não. Quanto ao modo de intervenção, os pacientes encaminhados para a estratégia de troca valvar percutânea eram, em média, 15 anos mais velhos, do sexo feminino, portadores de mais comorbidades, mais sintomáticos, exibiam maior incidência de Fibrilação Atrial e pressões sistólicas de artéria pulmonar mais altas. O risco operatório estimado pelo EuroSCORE II do grupo percutâneo era duas vezes maior do que o do grupo cirúrgico. É notável também o fato de que, quanto mais idosos eram os pacientes, maior era a sua probabilidade de serem alocados no grupo percutâneo – 84,1% das trocas valvares percutâneas foram realizadas em pacientes acima de 80 anos.

No grupo de pacientes cirúrgicos, 62,5% receberam prótese biológica e 33,4% foram submetidos a

¹ Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Coordenador da Clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / UERJ, Rio de Janeiro/RJ; Médico da Rotina da Unidade Cardiointensiva do Hospital Pró-Cardíaco – Américas Serviços Médicos, Rio de Janeiro/RJ.

² Médico da Unidade Cardiointensiva do Hospital Pró-Cardíaco – Américas Serviços Médicos, Rio de Janeiro/RJ; Médico da Rotina da Unidade Pós-Operatória do Hospital São Vicente da Gávea – Rede D'Or/São Luiz, Rio de Janeiro/RJ.

³ Médico da Clínica de Insuficiência Cardíaca do HUPE/UERJ, Rio de Janeiro, RJ; Coordenador de genética cardiovascular da Geneone – DASA – Rio de Janeiro, RJ.

procedimentos combinados, seja de revascularização miocárdica (25,6%) ou abordagem da aorta ascendente (7,6%). Foi observada uma distribuição balanceada entre próteses percutâneas autoexpansíveis (53,5%) e balão expansíveis (45,6%), implantadas majoritariamente por via femoral (92,5%) e, no trabalho, o autor ressalta ainda a diferença regional considerável entre as técnicas de intervenção, com 69,7% dos pacientes da Europa Ocidental sendo submetidos à estratégia percutânea enquanto 9,2% dos pacientes do Leste Europeu tiveram acesso à técnica.

Ao fim do seguimento de seis meses, a sobrevida dos pacientes com indicação classe I de intervenção que foram submetidos a um dos procedimentos foi de 94,6% (95% CI: 92,8-95,9) comparados a 87,4% (95% CI 82-91,3) do grupo que seguiu estratégia conservadora, com diferença estatisticamente significativa para diferença de sobrevida ($p < 0,0001$). Aponta-se ainda que essa diferença permanece significativa, mesmo após o ajuste para o EuroSCORE II e para o Índice de Comorbidades de Charleson.

Por fim, o autor conclui que ainda se encontra uma alta taxa de pacientes que não são encaminhados às intervenções sugeridas por diretrizes, reforça a rápida ascensão e difusão da estratégia percutânea, com quase 40% das intervenções tendo sido realizadas por esse método e que a decisão de não intervir foi associada à maior mortalidade ao fim de seis meses. Comparado ao primeiro registro europeu, nota-se que a decisão de não intervir vem caindo – de 33,3% em 2001 para 21,8%, especialmente nos grupos de maior fragilidade, com idade maior de 75 anos e em classes funcionais NYHA III ou IV. Fato que é atribuído à maior difusão e concordância entre as diretrizes internacionais, bem como o advento de estratégias menos invasivas. Quanto ao perfil de comorbidades que levou à decisão de não-intervenção, são ressaltadas fragilidade e doença arterial periférica obstrutiva, como protagonistas do grupo de pacientes que foram direcionados ao cuidado conservador, possivelmente pela percepção de futilidade. Além disso, o aspecto subjetivo da análise clínica parece exercer grande influência na decisão de intervir sobre a EAO.

Haja vista que pacientes com sintomas leves - classe funcional II, ainda que já portadores de prognósticos reservados em cinco anos, eram menos encaminhados para o braço intervenção do que aqueles com sintomas mais exuberantes – classe funcional III.

As limitações do trabalho são inerentes ao seu formato, com potenciais vieses de seleção e tratamento. Ainda, foram apenas avaliados pacientes com gradientes Aórtico-Ventriculares superiores a 40 mmHg que preenchiam critério para classe I de recomendação, de modo que as observações não podem ser extrapoladas para pacientes assintomáticos ou com estenose aórtica *low-flow low-gradient*. Apesar do seguimento curto, houve detecção de diferença de mortalidade significativa, reforçando aqui a necessidade de encaminhamento precoce para a intervenção após o surgimento de sintomas.

Colocando em perspectiva as populações de maior risco social e países como o Brasil que apresentam graus de heterogeneidade socioeconômica micro e macrorregionais ainda maiores, é possível esperar que discrepâncias ainda maiores quanto às indicações e acesso à técnica percutânea se manifestem nas diferentes regiões e estados.

No Brasil nota-se um comportamento epidemiológico distinto do europeu, uma vez que, em função do momento de transição socioeconômica, é observado duplo pico de prevalência das etiologias reumática e senil. Nesse momento, é importante ressaltar que a enorme maioria dos pacientes incluídos nos estudos que avaliaram as intervenções percutâneas para válvula aórtica^{6,7,8} eram portadores de degeneração senil, e não reumática, de modo que pode ser necessária avaliação específica da população reumática para melhores conclusões acerca de seu benefício.

Apesar de seu elevado custo⁹, não há dúvida quanto à pertinência da estratégia percutânea para o cuidado dos pacientes valvares e o rápido aumento de sua indicação só reforça esse dado. Certamente estratégias que visem ampliar a acessibilidade em países em desenvolvimento serão capazes de garantir maior utilização do método e difusão de técnicas de implante.

REFERÊNCIAS

1. Eugène M, Duchnowski P, Prendergast B, Wendler O, Laroche C, Monin JL, et al. EORP VHD II Registry Investigators Group. Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):2131-2143. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.864. PMID: 34823655.
2. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031. Epub 2015 Apr 3. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2015 Aug;105(2):208. PMID: 26131698; PMCID: PMC4484675.
3. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Oct;115(4):720-775. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201047. PMID: 33111877; PMCID: PMC8386977.
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi:

10.1161/CIR.0000000000000923. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e229. PMID: 33332150.

5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.

6. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic

stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20961243.

7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27040324.

8. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. PARTNER 3 Investigators.

Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30883058.

9. Ministério da Saúde - Secretaria Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - CONITEC, Implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis, disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210629_Relatorio_611_TAVI_estenose-aortica-grave_Final.pdf

ARTIGO ORIGINAL

Pré-eclâmpsia prediz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



Dominique Williams, MD,^a Molly J. Stout, MD, MSCI,^b Joshua I. Rosenbloom, MD, MPH,^c Margaret A. Olsen, PhD, MPH,^d Karen E. Joynt Maddox, MD, MPH,^a Elena Deych, MS,^a Victor G. Davila-Roman, MD,^a Kathryn J. Lindley, MD^{a,c}

RESUMO

CONTEXTO A pré-eclâmpsia está associada ao aumento do risco futuro de insuficiência cardíaca (IC), mas a relação entre pré-eclâmpsia e os subtipos de IC não está bem estabelecida.

OBJETIVOS O objetivo desta análise foi identificar o risco de IC com fração de ejeção preservada (ICFep) após parto complicado por pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

MÉTODOS Um estudo de coorte retrospectivo utilizando as *State Inpatient Databases* do *Healthcare Cost and Utilization Project* referentes aos estados de Nova Iorque e Flórida identificou as hospitalizações por parto entre 2006 e 2014 de mulheres com e sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Os autores identificaram as mulheres internadas por IC após a alta da hospitalização índice por parto até 30 de setembro de 2015, utilizando os códigos diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças - 9ª Revisão - Modificação Clínica. O seguimento das pacientes foi feito desde a alta até o primeiro caso de desfecho primário (hospitalização por ICFep), óbito ou fim do período de estudo. Os desfechos primários incluíram hospitalização por qualquer IC e IC com fração de ejeção reduzida, separadamente. A associação entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICFep foi analisada utilizando modelos de risco proporcional de Cox.

RESULTADOS Foram incluídas no estudo 2.532.515 mulheres: 2.404.486 sem e 128.029 com pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A probabilidade de hospitalização por ICFep foi significativamente maior em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia, após ajuste para hipertensão basal e outras covariáveis (razão de risco ajustada [aHR, de *adjusted hazard ratio*]: 2,09; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,80-2,44). A mediana do tempo até o início da ICFep foi de 32,2 meses (intervalo interquartil: 0,3-65,0 meses), e a idade mediana no início da ICFep foi de 34,0 anos (intervalo interquartil: 29,0-39,0 anos). Tanto os fatores de risco tradicionais (hipertensão, diabetes melito) quanto os sociodemográficos (raça negra, ruralidade, baixa renda) estiveram associados a ICFep e aos desfechos secundários.

CONCLUSÕES Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é um fator de risco independente para futuras hospitalizações por ICFep. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2281-2290) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Os distúrbios hipertensivos da gravidez afetam de 5 a 10% das gestações e são a principal causa de morbimortalidade materna (1). A pré-eclâmpsia, definida como hipertensão recente

associada a danos em órgãos-alvo após a 20ª semana de gestação, é um fator de risco para futura doença cardiovascular e está associada a um risco três a quatro vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca (IC) (2-5).

^aCardiovascular Imaging and Clinical Research Core Laboratory, Cardiovascular Division, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA; e ^dDivision of Infectious Diseases, Department of Medicine, Division of Public Health Sciences, Department of Surgery, Washington University in St Louis, St Louis, Missouri, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 14 de junho de 2021; manuscrito revisado em 7 de setembro de 2021, aceito em 13 de setembro de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****IC** = insuficiência cardíaca**ICfEp** = insuficiência cardíaca
com fração de ejeção preservada**ICfEr** = insuficiência cardíaca
com fração de ejeção reduzida**SID** = *Statewide Inpatient
Databases*

Entretanto, não se sabe o motivo para o aumento do risco de IC entre as mulheres com histórico de pré-eclâmpsia, e estudos anteriores que examinaram o risco de IC a longo prazo em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia não fazem distinção entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp) (2,3,5). A ICfEp, caracterizada por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo >50%, é uma doença que afeta predominantemente mulheres na meia-idade e idosas e está associada a inflamação crônica; fatores de risco tradicionais como hipertensão, diabetes melito e obesidade; e fatores de risco não tradicionais como doença autoimune (6,7). A prevalência de ICfEp está aumentando, representando atualmente metade das hospitalizações por IC, e causa elevada mortalidade em 5 anos (8). Há um aumento da disfunção diastólica e da remodelagem concêntrica assintomática do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia anos após a gestação (9). Pacientes com remodelagem cardíaca anormal, particularmente hipertrofia concêntrica com disfunção diastólica, apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, incluindo o desenvolvimento de IC clínica (10,11); isso aumenta a possibilidade de que a pré-eclâmpsia possa estar associada com ICfEp por meio dessas vias.

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo dos bancos de dados estaduais de faturamento disponíveis no *Healthcare Cost and Utilization Project* foi caracterizar a relação entre pré-eclâmpsia e risco de hospitalização por ICfEp a longo prazo. Supomos que a pré-eclâmpsia esteja associada a uma alta incidência de hospitalizações por ICfEp.

MÉTODOS

DADOS E AMOSTRA DE PACIENTES. Por meio do Centro de Pesquisa de Dados Administrativos da Faculdade de Medicina da Washington University em St Louis, EUA, tivemos acesso às *Statewide Inpatient Databases* (SID) de Nova Iorque e da Flórida entre 2005 e 2015, incluídas no *Healthcare Cost and Utilization Project*, Agência de Pesquisa e Qualidade em Assistência à Saúde. As SIDs incluem aproximadamente 97% de todas as altas de hospitais comunitários de cuidados agudos (incluindo hospitais universitários e não universitários). Os dados disponíveis nas SIDs incluem códigos de diagnósticos e procedimentos da Classificação Internacional de Doenças – 9ª Revisão – Modificação Clínica (CID-9-MC), dados demográficos, tempo de internação e fonte de pagamento, entre outros.

Mulheres com idade entre 16-50 anos que receberam alta de internação por parto entre janeiro de 2006 e

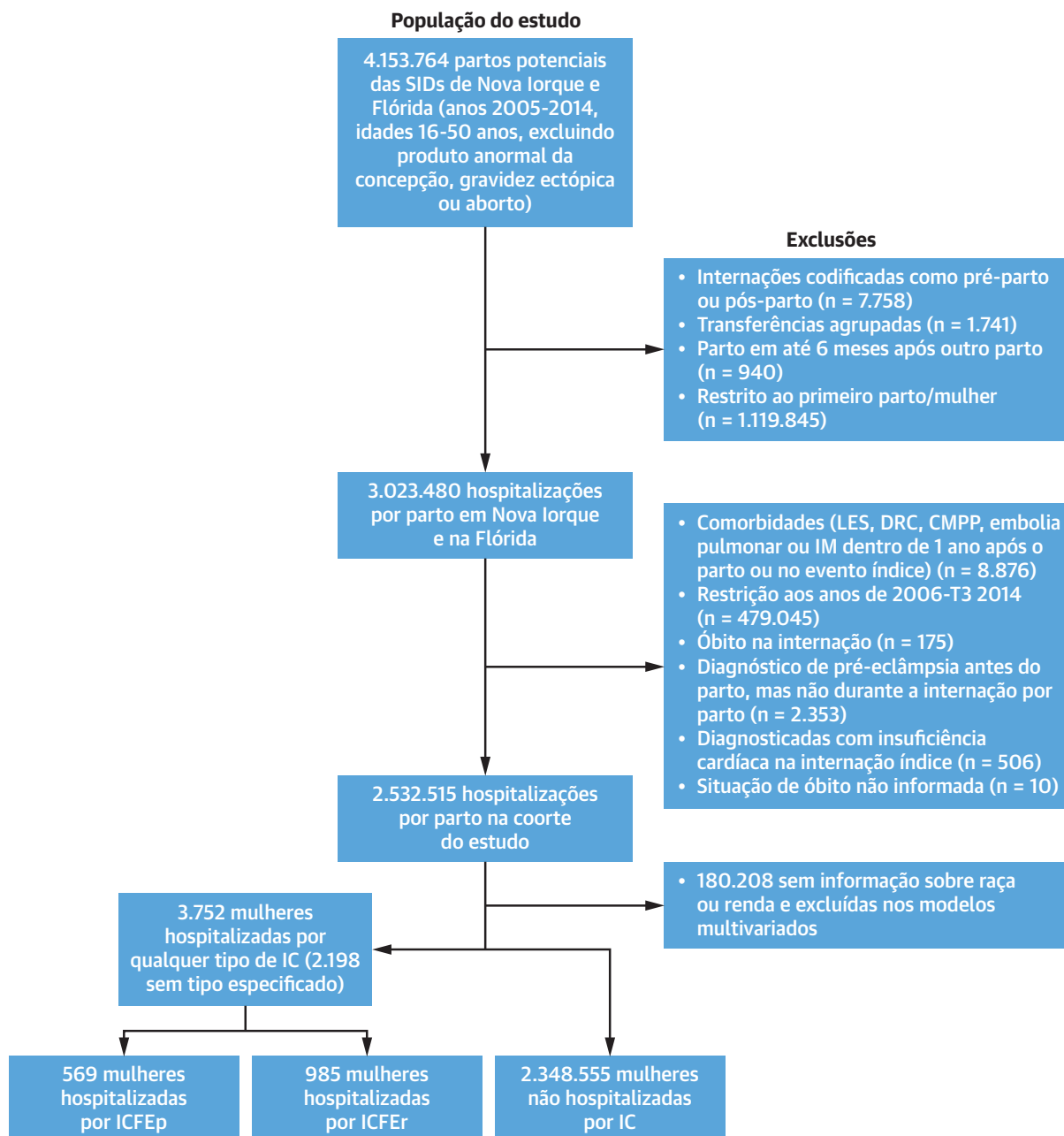
setembro de 2014 foram identificadas com base em evidência de parto vaginal ou cesáreo utilizando o algoritmo de Kuklina et al. (12), com base nos códigos de diagnósticos e procedimento da CID-9-MC (13). Foram excluídas da análise as internações codificadas apenas para uma condição pré ou pós-parto, mas que não se identificou o parto. O primeiro parto elegível durante o período de estudo para cada mulher foi considerado a hospitalização índice. Mulheres com pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia foram identificadas pelos códigos da CID-9-MC ([Apêndice Suplementar](#)) e comparadas com mulheres que deram à luz sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia durante a hospitalização índice. Mulheres com hipertensão gestacional foram incluídas no grupo controle a menos que também tivessem diagnóstico de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, porque não se espera que a associação com IC posterior seja tão forte quanto a observada no grupo com pré-eclâmpsia/eclâmpsia (14-16).

Entre as mulheres que tiveram hospitalização índice por parto, identificamos o evento que ocorreu primeiro, entre os seguintes: primeira hospitalização codificada como IC, óbito, hospitalização posterior por parto codificada como pré-eclâmpsia ou eclâmpsia ou o fim do período de coleta de dados (30 de setembro de 2015). O desfecho primário, hospitalização materna por ICfEp após o parto índice, foi identificado com base nos códigos diagnósticos da CID-9-MC para ICfEp ([Tabela Suplementar 1](#)). As hospitalizações posteriores das mulheres após o parto foram monitoradas até 30 de setembro de 2015, utilizando o identificador criptografado nas SIDs.

Para reduzir o risco de fatores de confusão causados por pacientes que podem apresentar risco elevado de desenvolver IC não relacionado ao seu diagnóstico de pré-eclâmpsia, excluíram-se as pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes diagnósticos nos 6 meses anteriores ou durante a hospitalização índice por parto: doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, cardiopatia isquêmica, cardiopatia hipertensiva, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, incluindo cardiomiopatias e cardiomiopatia periparto ([Apêndice Suplementar](#)). As pacientes que faleceram durante a hospitalização índice por parto também foram excluídas.

As variáveis clínicas e sociodemográficas incluídas em nossa análise foram idade (<35, 35-39 e ≥40 anos), raça (branca, negra ou outra), tabagismo, diabetes melito, diabetes gestacional, hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (leve, sobreposta a hipertensão crônica, grave, eclâmpsia), parto prematuro, parto cesáreo, quartil da mediana de renda familiar com base no código postal, seguro Medicaid, localidade urbana/rural (região metropolitana grande,

FIGURA 1 Fluxograma



Esse algoritmo foi utilizado para se obter a população final incluída nesta análise. CMPP = cardiomiopatia periparto; DRC = doença renal crônica; IM = infarto do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; LES = lúpus eritematoso sistêmico; SID = State Inpatient Database; T3 = terceiro trimestre

metropolitana pequena, micropolitana e não metropolitana/não micropolitana) e comorbidades de Elixhauser selecionadas (17,18). As comorbidades de Elixhauser são um método bem estabelecido para identificar condições médicas comuns utilizando dados de reclamações

(17) e têm sido utilizadas em muitos estudos anteriores tanto com esse conjunto de dados quanto com outros.

DESFECHOS. O desfecho primário foi hospitalização por ICFEp após hospitalização índice por parto em

TABELA 1 Dados demográficos basais

	Sem pré-eclâmpsia (n = 2.404.486)	Com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (n = 128.029)
Número para Flórida/Nova Iorque	1.069.512/1.334.974 (44,5/55,5)	59.471/68.558 (46,5/53,5)
Idade, anos		
<35	1.992.541 (82,9)	102.364 (80,0)
35-39	322.078 (13,4)	18.448 (14,4)
≥40	89.867 (3,7)	7.217 (5,6)
Raça		
Branca	1.139.319 (47,4)	52.342 (40,9)
Negra	435.219 (18,4)	35.698 (27,9)
Outra	791.896 (32,9)	38.298 (29,9)
Não informado	38.052 (1,6)	1.691 (1,3)
Escore de Elixhauser		
0	2.060.473 (85,7)	85.480 (66,8)
1	292.110 (12,1)	30.964 (24,2)
≥2	51.903 (2,2)	11.585 (9,0)
Diabetes melito	19.657 (0,8)	4.386 (3,4)
Diabetes gestacional	139.988 (5,8)	13.170 (10,3)
Hipertensão crônica	50.658 (2,1)	17.842 (13,9)
Hipertensão gestacional	85.362 (3,6)	3.066 (2,4)
Tabagismo	98.896 (4,1)	4.787 (3,7)
Quartil de renda		
Quartil 1, menor renda	647.372 (26,9)	39.022 (30,5)
Quartil 2	560.180 (23,3)	28.342 (22,1)
Quartil 3	567.633 (23,6)	28.589 (22,3)
Quartil 4, maior renda	497.816 (20,7)	22.271 (17,4)
Não informado	131.485 (5,5)	9.805 (7,7)
Seguro Medicaid	1.089.637 (45,3)	61.262 (47,9)
Urbano/rural		
Região metropolitana grande	1.776.519 (73,9)	96.864 (75,7)
Região metropolitana pequena	483.034 (20,1)	24.269 (19,0)
Região micropolitana	102.852 (4,3)	4.790 (3,7)
Região não metropolitana nem micropolitana	41.407 (1,7)	2.070 (1,6)
Não informado	674 (0,0)	36 (0,0)
Mortalidade após o evento índice	0,06	0,15

Os valores são descritos como n (%), salvo indicação contrária.

mulheres com vs. sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Análises secundárias pré-especificadas foram realizadas para tempo até hospitalização por qualquer IC (ICFeP, ICFeR ou não especificada) e por ICFeR em mulheres com vs. sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

ANÁLISES. O efeito da pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobre o desfecho primário de hospitalização por ICFeP foi avaliado por meio de análise do tempo até o evento. As análises foram realizadas para internações por ICFeP e para os desfechos secundários de hospitalização por qualquer IC e por ICFeR. As observações foram censuradas no momento em que ocorreu um dos seguintes eventos: óbito, final do seguimento ou pré-eclâmpsia/eclâmpsia em uma gravidez posterior. Além disso, para ICFeP, as observações foram censuradas com o surgimento da ICFeR. Para ICFeR, as observações foram censuradas com o surgimento da ICFeP. O desfecho foi primeiramente comparado entre indivíduos com e sem pré-eclâmpsia utilizando o teste de *log-rank* com curvas

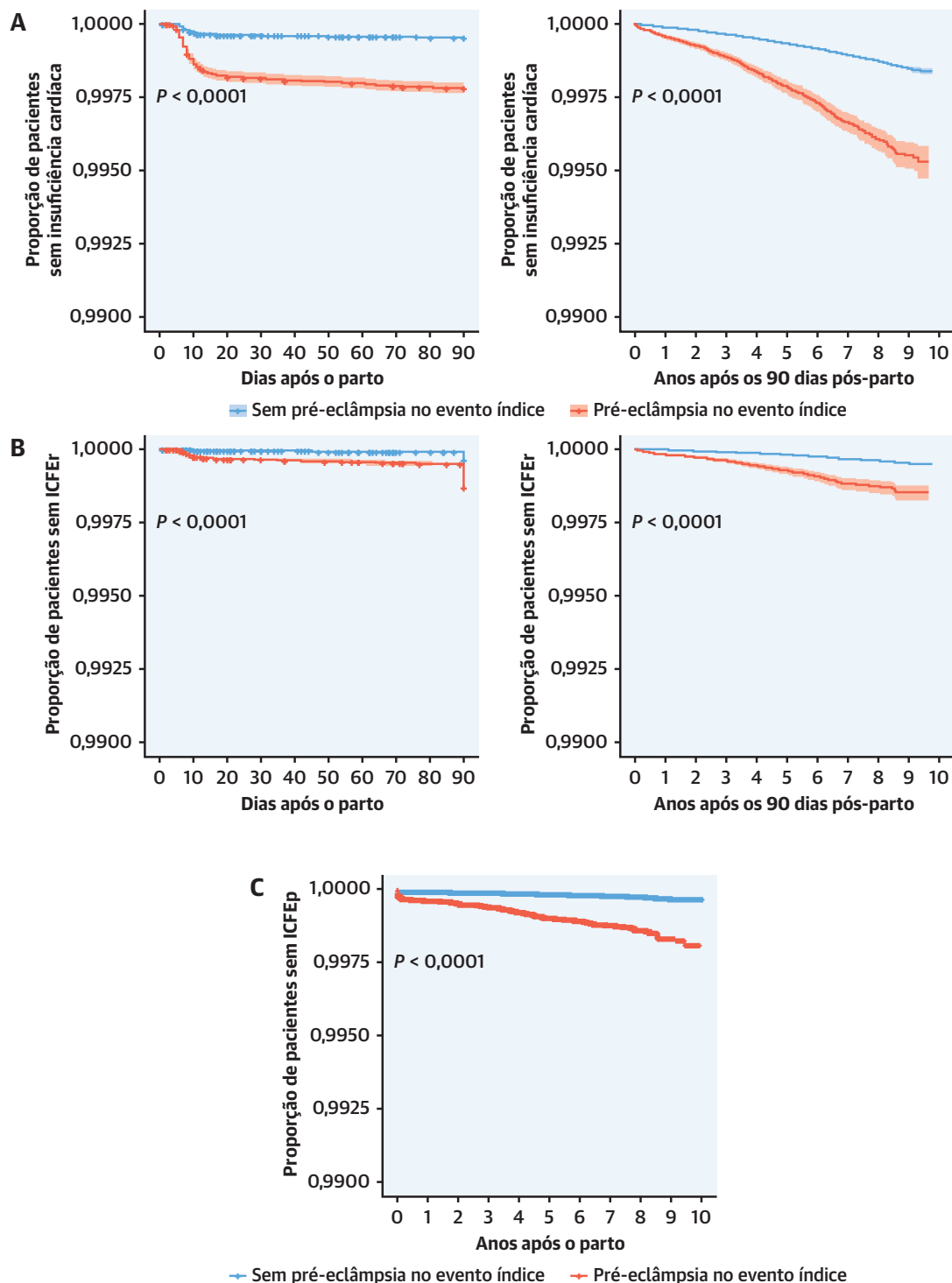
de Kaplan-Meier. Hipóteses de proporcionalidade foram testadas pela análise dos resíduos de Schoenfeld para ambas as covariáveis individuais e pelo teste de Schoenfeld global. Esses testes revelaram dependência temporal na associação da pré-eclâmpsia/eclâmpsia com os desfechos globais para IC e ICFeR. Portanto, dois modelos de riscos proporcionais de Cox separados foram ajustados para esses desfechos: um para os desfechos precoces (0-90 dias após o parto índice) e um para os desfechos tardios (91 ou mais dias após o parto índice). Escolheu-se o período de 90 dias devido a uma quebra natural identificada no exame visual das curvas e por se tratar de um período clinicamente lógico, visto que 97% das hospitalizações por cardiomiopatia periparto (ICFeR) ocorrem em até 3 meses após o parto (19). Não foi observada violação da hipótese de proporcionalidade para ICFeP. Os modelos foram ajustados para os dados demográficos e as comorbidades clínicas relevantes. As observações com informações faltantes sobre covariáveis foram excluídas dos modelos. Para explicar a correlação dentro de cada estado, as observações foram agrupadas por estado nos modelos. Para uma das análises de sensibilidade, avaliamos o desfecho primário após a exclusão dos indivíduos controle com hipertensão gestacional. Análises de sensibilidade também foram realizadas para o desfecho primário de ICFeP, considerando os dois cenários potenciais extremos para internações por IC não especificada. Uma análise de sensibilidade foi realizada censurando cada evento de IC não especificada (isto é, pressupondo que nenhum deles foi um evento de ICFeP), e uma análise foi realizada considerando cada evento de IC não especificada como um evento (isto é, pressupondo que todos foram eventos de ICFeP).

Este estudo foi considerado isento pelo Departamento de Proteção à Pesquisa com Seres Humanos da Washington University, e dispensou-se a exigência de consentimento informado, devido à anonimidade dos dados (Comitê de Ética em Pesquisa n.º 201810063). As análises estatísticas foram realizadas com os programas SAS versão 9.4 (SAS Institute) e R versão 4.0 (R Foundation).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. Das 2.532.515 mulheres hospitalizadas por parto entre 2006 e 2014 que atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1), 128.029 (5,1%) tiveram pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto. O tempo mediano de seguimento foi de 72 meses (intervalo: 0-120 meses; intervalo interquartil [IIQ]: 45-99 meses). Um total de 2.320 (0,1%) registros não apresentou informações sobre o tipo de IC. Dos registros restantes, 180.086

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Hospitalizações por insuficiência cardíaca após parto complicado por pré-eclâmpsia/eclâmpsia



Williams, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(23):2281-2290.

(A) Curvas de Kaplan-Meier para qualquer reinternação por insuficiência cardíaca nos primeiros 90 dias e entre 90 dias e 10 anos após o parto. (B) Curvas de Kaplan-Meier para reinternações por insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEP) após parto nos primeiros 90 dias e entre 90 dias e 10 anos após o parto. (C) Curvas de Kaplan-Meier para reinternações por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEP) após o parto.

TABELA 2 Risco de hospitalização posterior por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada após o parto

	Razão de risco	Intervalo de confiança
Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	2,09	1,80-2,44
Idade 35-39 anos vs. <35 anos	1,78	1,55-2,06
Idade ≥40 anos vs. <35 anos	1,59	1,51-1,67
Raça negra	2,89	2,51-3,32
Diabetes melito	5,35	5,08-5,64
Diabetes gestacional	1,67	1,61-1,74
Parto cesáreo	1,79	1,69-1,89
Hipertensão crônica	4,36	3,18-5,98
Parto prematuro	1,51	1,48-1,53
Seguro Medicaid	1,41	1,31-1,51
Renda Q1 vs. Q4 (maior)	1,22	1,07-1,38
Renda Q2 vs. Q4 (maior)	0,93	0,72-1,19
Renda Q3 vs. Q4 (maior)	0,97	0,90-1,05
Região metropolitana pequena vs. metropolitana grande	1,30	1,07-1,58
Região micropolitana vs. metropolitana grande	1,42	1,27-1,59
Região não metropolitana nem micropolitana vs. metropolitana grande	1,59	1,38-1,84

O modelo inclui todas as variáveis incluídas na tabela.
Q1 = quartil de menor renda; Q4 = quartil de maior renda.

(7,1%) tinham informações faltantes sobre raça ou renda e foram excluídos dos modelos multivariados. Houve 569 mulheres hospitalizadas por ICFeP e 985 hospitalizadas por ICFeR. As características basais da coorte estão resumidas na [Tabela 1](#) e na [Tabela Suplementar 2](#). As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto eram mais propensas a apresentar hipertensão crônica subjacente (13,9% vs. 2,1%), diabetes melito (3,4% vs. 0,8%) e diabetes gestacional (10,3% vs. 5,8%). As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia eram mais propensas a ter ≥40 anos de idade (5,6% vs. 3,7%) e ser negras (27,9% vs. 18,1%), comparadas àquelas sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. As mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice por parto também eram mais propensas a ter seguro Medicaid e a morar em um código postal com renda familiar mediana < percentil 25 comparadas às mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E ICFeP. Houve 603 mulheres com hospitalização(ões) posterior(es) por ICFeP ([Ilustração Central](#)). A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a um risco aumentado de ICFeP em comparação às mulheres sem eclâmpsia/eclâmpsia, com uma razão de risco ajustada (aHR, de *adjusted hazard ratio*) de 2,09 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,80-2,44), mediana do tempo até o início de 32,2 meses (IIQ: 0,3-65,0 meses) e idade mediana ao diagnóstico de ICFeP de 34 anos (IIQ: 29-39 anos). Hipertensão crônica, diabetes melito e raça negra foram os fatores adicionais de risco mais significativos para hospitalização por

ICFeP (aHR: 4,36 [IC95%: 3,18-5,98], 5,35 [IC95%: 5,08-5,63] e 2,89 [IC95%: 2,51-3,32], respectivamente) ([Tabela 2](#)). Localidade rural (aHR: 1,59 [IC95%: 1,38-1,84]) e indicadores de pobreza, incluindo o quartil de menor renda (aHR: 1,22 [IC95%: 1,07-1,38]) e seguro Medicaid (aHR: 1,41 [IC95%: 1,31-1,51]), também estiveram associados a risco aumentado de ICFeP.

Foi realizada análise de sensibilidade excluindo indivíduos controle com hipertensão gestacional. Nessa subamostra de 2.269.814 mulheres, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a risco aumentado de ICFeP em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, com aHR de 2,20 (IC95%: 1,97-2,46; $P < 0,001$) ([Tabela Suplementar 3](#)). Análises de sensibilidade foram realizadas para considerar as hospitalizações por IC não especificada e não alteraram os resultados de forma clinicamente significativa ([Tabela Suplementar 4](#)). A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice permaneceu independentemente associada com risco aumentado de ICFeP em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, tanto considerando hospitalizações por IC não especificada como eventos de ICFeP (aHR: 1,91; IC95%: 1,89-1,93) quanto considerando hospitalizações por IC não especificada como eventos de ICFeR (aHR: 2,09; IC95%: 1,79-2,44).

PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E ICFeR. Houve 1.072 mulheres com hospitalização(ões) posterior(es) causadas por ICFeR, com mediana de tempo até o início de 31,5 meses ([Ilustração Central](#), [Tabela Suplementar 5](#)) e idade mediana ao diagnóstico de 33,4 anos. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia durante a hospitalização índice esteve independentemente associada a risco aumentado de ICFeR em 90 dias, com aHR de 2,13 (IC95%: 2,08-2,18) e de ICFeR tardia, com aHR de 1,92 (IC95%: 1,76-2,10) em comparação a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Outros fatores de risco importantes para ICFeR em 90 dias incluíram idade mais elevada, raça negra, hipertensão crônica, diabetes e parto cesáreo. Outros fatores de risco importantes para ICFeR tardia incluíram raça negra, diabetes melito e hipertensão crônica. Indicadores de pobreza, incluindo seguro Medicaid e renda mediana nos três quartis inferiores, também estiveram associados a risco aumentado de ICFeR tardia.

RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO POR PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا E POR QUALQUER IC. Houve 3.995 mulheres que desenvolveram IC de qualquer tipo. As mulheres com histórico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia apresentaram risco aumentado de desenvolver IC tanto em 90 dias (curto prazo) quanto tardia, com tempo mediano até o início da hospitalização por IC de 20,8 meses e idade mediana ao diagnóstico de

33,0 anos. Nos primeiros 90 dias após o parto índice, o risco de IC foi >2 vezes maior em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia (aHR: 2,65; IC95%: 2,61-2,70) (Ilustração Central, Tabela Suplementar 4) comparadas a mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Idade, raça negra, hipertensão crônica, diabetes melito, parto cesáreo, seguro Medicaid e localidade rural também estiveram associados a risco aumentado de IC em curto prazo. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia, idade ≥ 40 anos e raça negra foram os preditores mais fortes de IC em 90 dias. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu como preditor significativo para IC tardia após ajuste para outros fatores clínicos e demográficos (aHR: 1,66; IC95%: 1,65-1,66). Os preditores mais fortes de IC tardia foram diabetes melito, hipertensão crônica e raça negra.

COMPARAÇÃO ENTRE ICFEp E ICFeR. Foram relatadas 1.072 hospitalizações por ICFeR e 603 hospitalizações por ICFEp. Não houve diferenças significativas quanto a idade, raça, tipo de seguro ou localidade urbana/rural entre os grupos com ICFEp e ICFeR. É importante ressaltar que mulheres diagnosticadas com ICFEp eram mais propensas a apresentar diagnóstico de hipertensão crônica (24,9% vs. 20,0%; $P = 0,02$) ou diabetes melito (14,4% vs. 8,5%; $P < 0,001$) comparadas àquelas com ICFeR.

DISCUSSÃO

Este grande estudo retrospectivo identificou uma associação forte e independente entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICFEp na década seguinte à gravidez após ajuste para outros importantes fatores de risco para IC, incluindo diabetes melito e hipertensão crônica. Esses achados corroboram dados atuais publicados que relacionam distúrbios hipertensivos da gravidez com futura doença cardiovascular e especificamente IC (2). É importante ressaltar que pré-eclâmpsia/eclâmpsia esteve independentemente associada *tanto* com ICFeR *quanto* com ICFEp, uma distinção importante, dada a predominância da ICFEp no sexo feminino. Os motivos para a disparidade entre os sexos na ICFEp permanecem indefinidos, embora tenha sido proposto que fatores de risco como obesidade, hipertensão e diabetes melito, que são mais comuns em mulheres do que em homens e também são fatores de risco para pré-eclâmpsia/eclâmpsia, contribuam para o desenvolvimento de ICFEp (20). Portanto, esse fator de risco específico ao sexo pode em parte explicar a predominância da ICFEp em mulheres.

Embora os estudos anteriores que investigaram a relação entre pré-eclâmpsia/eclâmpsia e futura IC não tenham especificado o tipo de IC, com base no estudo atual, pode-se especular que pelo menos um terço dos casos relatados são causados por ICFEp (Figura 1).

Muitas hospitalizações por IC neste estudo não especificam o tipo de IC; portanto, todas as hospitalizações por IC foram também analisadas em conjunto como “qualquer insuficiência cardíaca”. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu sendo um preditor independente significativo de qualquer IC nessa análise, consistente com estudos anteriores que investigaram distúrbios hipertensivos da gravidez (DHGs) e risco futuro de IC (2,3,5). Com base na separação entre casos de ICFEp e ICFeR nas análises de IC especificada e no número de hospitalizações por IC não especificada, é provável que a incidência da ICFEp tenha sido subnotificada neste estudo.

Os DHGs são um fator de risco emergente específico ao sexo para doença cardiovascular futura em mulheres. Os DHGs abrangem uma ampla gama de doenças hipertensivas, incluindo hipertensão gestacional, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, pré-eclâmpsia (com ou sem características graves), eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) (21,22). Embora anteriormente não estivesse claro se os DHGs são um indicador ou fator contribuinte para futuro risco cardiovascular, um número crescente de estudos sugere uma associação independente entre DHGs e futuros eventos cardiovasculares (15,16,23-25).

A apresentação de ICFEp neste estudo ocorreu com uma mediana de tempo até o evento de 32,2 meses e idade mediana de 34,0 anos, consistente com o início da IC durante os anos reprodutivos para a maioria das pacientes incluídas no estudo. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia esteve anteriormente associada a risco aumentado de IC em curto prazo na forma de cardiomiopatia periparto, um subtipo diferente de ICFeR que ocorre nos primeiros 5 meses após o parto (26,27). Mais recentemente, vários estudos também identificaram DHG como fator de risco para ICFEp aguda periparto, sugerindo que a IC periparto pode pertencer ao espectro das frações de ejeção (28,29). Embora Briller et al. (29) tenham recentemente identificado que a pré-eclâmpsia/eclâmpsia está associada com risco aumentado de ICFEp durante a gravidez e no período pós-parto precoce, é importante destacar que o presente estudo indica que mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia também permanecem em risco de ICFEp a longo prazo mesmo depois que as alterações fisiológicas da gravidez foram resolvidas. Quando comparados com indivíduos controle pareados por idade e sexo, pacientes <55 anos de idade com ICFEp têm um aumento de três vezes na mortalidade em 1 ano em comparação com indivíduos controle (30). Assim, nosso estudo provavelmente identifica uma coorte de risco particularmente alto de mulheres com IC que poderiam se beneficiar da identificação precoce e da modificação do fator de risco.

Hipertensão crônica e diabetes melito também foram identificados como fatores de risco independentes para hospitalização por ICFeP neste estudo, sendo mais comuns entre mulheres que desenvolveram ICFeP do que naquelas que desenvolveram ICFeR. Esses fatores de risco cardiovascular tradicionais são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de ICFeP (20). As mulheres com hipertensão ou diabetes melito preexistente têm risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia/eclâmpsia e, por outro lado, as mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia também têm um risco quatro vezes maior de desenvolver hipertensão no futuro e risco duas vezes maior de desenvolver diabetes melito no futuro (4,22,31,32). Portanto, os achados de que tanto os fatores de risco cardiovascular tradicionais quanto os não tradicionais estiveram independentemente associados ao desenvolvimento de ICFeP precoce nesta coorte são consistentes com o que já se conhece sobre ICFeP e pré-eclâmpsia, corroborando um modelo multirrisco de desenvolvimento de fenótipos.

No presente estudo, internações hospitalares por ICFeP após diagnóstico de pré-eclâmpsia/eclâmpsia afetaram de forma desproporcional mulheres negras, mulheres de baixa renda, mulheres que viviam em localidades rurais e mulheres que tinham seguro Medicaid. Também é sabido que pacientes negros apresentam uma incidência 50% maior de IC em comparação a pacientes brancos, e a doença ocorre em idade mais precoce (33). Esses achados destacam as disparidades sociodemográficas previamente reconhecidas na morbimortalidade materna (34-38). Potenciais contribuidores para essas disparidades incluem falta de acesso a serviços de saúde no pós-parto, racismo estrutural e maior carga de fatores de risco cardiovascular subjacentes. Esses achados, em vista do conhecimento de que doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade materna e também a principal causa de mortalidade geral entre as mulheres nos Estados Unidos, reforçam a necessidade de estratificação de risco cardiovascular pós-parto e aconselhamento, esforços para a redução de vieses e acesso contínuo à saúde para mulheres com desfechos adversos da gravidez.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Utilizamos os códigos diagnósticos da CID-9-MC para identificar as hospitalizações por insuficiência cardíaca que estão sujeitas a erro de codificação. É importante destacar que “ICFeP” foi adicionada como uma nova definição às diretrizes multidisciplinares sobre IC da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* em outubro de 2013 (6). Portanto, é provável que muitas mulheres com diagnóstico de ICFeP não tenham sido

codificadas como tal, em consonância com o grande número de internações por IC “não especificada”. Entretanto, nossos resultados permaneceram robustos após múltiplas análises de sensibilidade. Não tivemos acesso a dados ambulatoriais e, portanto, não pudemos identificar as pacientes que desenvolveram IC no contexto ambulatorial. Devido a esses dois fatores, é provável que o presente estudo tenha subestimado o verdadeiro risco de ICFeP em mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Embora nosso seguimento tenha sido longo comparado a muitos estudos anteriores, um seguimento mais longo (isto é, 30-50 anos) é necessário para se obter um quadro completo da relação entre pré-eclâmpsia e risco cardiovascular para ICFeP ao longo da vida das mulheres. Apesar dessas limitações, nosso estudo oferece uma importante contribuição aos dados publicados por meio do maior delineamento dos fenótipos de IC, sugerindo que há um aumento do desenvolvimento tanto de ICFeR quanto de ICFeP em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

CONCLUSÕES

A pré-eclâmpsia/eclâmpsia é um fator de risco independente para futuras hospitalizações por ICFeP na década posterior a uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Fatores de risco adicionais incluem fatores de risco cardiovascular tradicionais, como hipertensão e diabetes melito, assim como fatores de risco sociodemográficos, como raça negra, indicadores de pobreza e habitação em localidade rural. Esses achados sugerem que a pré-eclâmpsia/eclâmpsia pode compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns em mulheres com ICFeP e ICFeR.

AGRADECIMENTO. O grupo redator agradece Joanna Buss pela programação dos dados.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Institute of Clinical and Translational Sciences da Washington University bolsa UL1 TR002345 do National Center for Advancing Translational Sciences dos National Institutes of Health, bolsa número R24 HS19455 através da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), e pela bolsa da Longer Life Foundation # 2020-005. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Kathryn J. Lindley, Washington University in St Louis, 660 South Euclid Avenue, Box 8086, St Louis, Missouri 63110, EUA. E-mail: Kathryn.lindley@wustl.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Distúrbios hipertensivos, incluindo pré-eclâmpsia e eclâmpsia, ocorrem em até 10% de todas as gestações e estão associados a desfechos adversos da gravidez e efeitos cardiovasculares a longo prazo, tais como hipertensão, dislipidemia, resistência insulínica e

ICfEp, os quais iniciam nos primeiros anos após o parto.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Futuras pesquisas devem abordar os mecanismos, a prevenção e o tratamento da pré-eclâmpsia para reduzir o posterior desenvolvimento de complicações cardiovasculares, inclusive ICfEp.

REFERÊNCIAS

- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:1-7.
- Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:918-930.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;169:224-232.
- Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125:1642-1654.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.
- Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:140-148.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67-e492.
- Ghossein-Doha C, van Neer J, Wissink B, et al. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:143-149.
- Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:879-884.
- Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelsom JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:98-108.
- Kuklina EV, Whiteman MK, Hillis SD, et al. An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J.* 2008;12:469-477.
- HCUP State Inpatient Databases (SID) Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) 2005-2015. Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed April 5, 2021. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/sidoverview.jsp>
- Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, et al. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:582.e1-582. e11.
- Honigberg MC, Riise HKR, Daltveit AK, et al. heart failure in women with hypertensive disorders of pregnancy: insights from the Cardiovascular Disease in Norway Project. *Hypertension.* 2020;76:1506-1513.
- Chen SN, Cheng CC, Tsui KH, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and future heart failure risk: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:110-115.
- Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36:8-27.
- Moore BJ, White S, Washington R, Coenen N, Elixhauser A. Identifying increased risk of readmission and in-hospital mortality using hospital administrative data: the AHRQ Elixhauser Comorbidity Index. *Med Care.* 2017;55:698-705.
- Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation.* 2005;111:2050-2055.
- Pepine CJ, Merz CNB, El Hajj S, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Similarities and differences between women and men. *Int J Cardiol.* 2020;304:101-108.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e26-e50.
- Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237-e260.
- Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large uk pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER Study. *Circulation.* 2019;140:1050-1060.
- Rosenbloom JI, Lewkowitz AK, Lindley KJ, et al. Expectant management of hypertensive disorders of pregnancy and future cardiovascular morbidity. *Obstet Gynecol.* 2020;135:27-35.
- Rosenbloom JI, Stwalley D, Lindley KJ, Michael Nelson D, Olsen MA, Stout MJ. Latency of preterm hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular complications. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:139-144.
- Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1715-1723.
- Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG, Novak E, Mann DL. Impact of preeclampsia on clinical and functional outcomes in women with peripartum cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10(6):e003797. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003797>
- Lindley KJ, Williams D, Conner SN, Verma A, Cahill AG, Davila-Roman VG. The spectrum of pregnancy-associated heart failure phenotypes: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36:1637-1645.
- Briller JE, Mogos MF, Muchira JM, Piano MR. Pregnancy associated heart failure with preserved ejection fraction: risk factors and maternal morbidity. *J Cardiac Fail.* 2021;27:143-152.
- Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young. *Circulation.* 2018;138:2763-2773.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974.
- Timpka S, Markovitz A, Schyman T, et al. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:124.
- Lewis EF, Claggett B, Shah AM, et al. Racial differences in characteristics and outcomes of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004457.
- Luke AA, Huang K, Lindley KJ, Carter EB, Joynt Maddox KE. Severe maternal morbidity, race,

and rurality: trends using the National Inpatient Sample, 2012-2017. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(6):837-847. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8606>

35. Admon LK, Winkelman TNA, Zivin K, Terplan M, Mhyre JM, Dalton VK. Racial and ethnic disparities in the incidence of severe maternal morbidity in the United States, 2012-2015. *Obstet Gynecol*. 2018;132:1158-1166.

36. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in pregnancy-related

mortality in the United States: 1987-2016. Accessed September 5, 2020. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancymortality-surveillance-system.htm#trends>

37. Leonard SA, Main EK, Scott KA, Profit J, Carmichael SL. Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity prevalence and trends. *Ann Epidemiol*. 2019;33:30-36.

38. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, et al. Vital signs: pregnancy-related deaths, United States,

2011-2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:423-429.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, ICfEp, pré-eclâmpsia, gravidez, mulheres

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Pré-eclâmpsia: a ponta do *iceberg* da insuficiência cardíaca

Mônica Samuel Avila¹, Walkiria Samuel Avila²

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma das pandemias do século XXI, afetando cerca de 2% da população adulta mundial e com a média da taxa de mortalidade estimada de 14.0/100.000 habitantes.¹ A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é prevalente na mulher e se apresenta com um diagnóstico complexo e desafiador, devido a sua longa e oculta evolução, contribuindo para um ônus significativo e crescente à saúde pública. Embora ainda muito discutível, a fisiopatologia da ICFEP parece relacionada a um estado pró-inflamatório que provoca uma disfunção endotelial, hipertrofia de miócitos e deposição de colágeno, e de modo contínuo, fibrose miocárdica e redução da complacência ventricular.²

Por sua vez, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia continua sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo, complicando 5-10% de todas as gestações.³ A complexa fisiopatologia da pré-eclâmpsia é fundamentada no comprometimento placentário decorrente do estresse isquêmico e/ou oxidativo que atuam de forma pró-inflamatória sistêmica e pró-trombótica, determinando disfunção endotelial e inflamação crônica intravascular. Admite-se existir duas formas de pré-eclâmpsia: a forma precoce, caracterizada por um defeito na formação da placenta na ocasião da invasão trofoblástica, e a forma tardia, atribuída a fatores de risco preexistentes que favorecem a má adaptação cardiovascular materna à gestação, que ocorre mais próxima ao seu termo.⁴

A pré-eclâmpsia/eclâmpsia e a ICFEP compartilham condições agravantes de risco como diabetes mellitus, obesidade e hipertensão arterial, aspectos esses, que podem sugerir uma sobreposição na sua patogênese.

RESUMO DO ARTIGO

O estudo retrospectivo de Williams e colaboradores⁵ é fundamentado em banco de dados de pacientes hospitalizados, que analisou a conexão entre a pré-eclâmpsia e o risco de hospitalização por ICFEP ao longo dos 90 dias e 10 anos após o parto, comparando mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia com mulheres que não apresentaram a condição. O desfecho primário do estudo foi hospitalização por ICFEP e os desfechos secundários incluíram: hospitalização por qualquer IC, incluindo ICFEP ou com fração de ejeção reduzida (ICFER).

O banco de dados que incluiu 2.532.515 mulheres que tiveram assistência hospitalar durante o parto entre 2006 e 2014, mostrou que 128.029 (5,1%) delas apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Após a alta hospitalar, foram registradas 569 hospitalizações por ICFEP e 985 por ICFER em 120 meses, mediana de 72 meses. Como desfecho primário, o estudo mostrou que o aparecimento da ICFEP em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi duas vezes maior quando comparada às mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, e que a média de idade das pacientes foi de 34 anos e o tempo médio para o aparecimento da ICFEP foi de 32,2 meses pós-parto. Considerando desfechos secundários, ocorreram 1.072 hospitalizações causadas por ICFER, com tempo médio de aparecimento de 31,5 meses após o parto. Além disso, os autores verificaram que dentre as 3995 mulheres que desenvolveram algum tipo de IC. Nos primeiros 90 dias pós-parto, o risco de IC foi o dobro naquelas com antecedentes de pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi um fator de risco independente tanto para a ICFEP como para a ICFER.

1. Doutora em Ciências pela USP; Médica assistente do Núcleo de Transplantes no InCor – HCFMUSP.

2. Professora livre docente do Departamento de Cardiopneumologia pela USP; Coordenadora do Núcleo de Ensino em Pesquisa em Cardiopatia da Gravidez e Aconselhamento Reprodutivo do InCor – HCFMUSP.

Vale destacar que as mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia possuíam idade mais avançada (≥ 40 anos), eram em maior número da raça negra (27,9%) e apresentavam mais comorbidades tais como: hipertensão arterial (13,9%), diabetes melito (3,4%) e diabetes gestacional (10,3%). Além disso, os fatores sociodemográficos como índices de pobreza, falta de seguro saúde e moradoras de áreas rurais foram os fatores de risco adicionais para o aparecimento de ICfEp. Quando excluídas participantes com hipertensão gestacional, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu significativamente associada à ICfEp (HR = 2,2; IC 95%, 1,97-2,46; $P < 0,001$).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os autores destacaram a importância da pré-eclâmpsia/eclâmpsia como fator de risco independente de hospitalizações por ICfEp ao longo de uma década.⁵ Nesse contexto, as hospitalizações registradas nos primeiros 90 dias após o parto reforçam que o envolvimento cardiovascular no decurso da pré-eclâmpsia não se resolve com o parto. De fato, os estudos de função endotelial e das propriedades físicas da parede arterial, entre elas, distensibilidade, complacência e elasticidade, documentaram que a disfunção endotelial⁶ e a rigidez arterial⁷ que ocorrem na pré-eclâmpsia/eclâmpsia persistem após o parto, associando-se à maior risco de IC, hipertensão e doença arterial coronariana. Além disso, a análise da contratilidade, relaxamento miocárdico e a mecânica de torção do ventrículo esquerdo, estudadas pela ecocardiografia “speckle-tracking”, são anormais em 20% a 50% dos pacientes com pré-eclâmpsia precoce.⁸ Esses resultados mostram a extensão do dano miocárdico sugerindo um dos possíveis mecanismos

de desenvolvimento de ICfEp nas mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

De igual importância são os estudos sobre os biomarcadores como recurso para a presunção da ICfEp em mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Suvakov S e colaboradores⁹ realizaram uma análise “in silico” com a hipótese de encontrar mecanismos subjacentes comuns envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia e ICfEp, e conseguiram identificar 76 biomarcadores comuns entre pré-eclâmpsia, hipertensão e ICfEp. Nessa linha de pesquisa, uma metanálise¹⁰ distinguiu 10 biomarcadores (proteína C reativa, HDL, insulina, BNP, NTproBNP, entre outros) que foram comuns à pré-eclâmpsia e ICfEp, sugerindo também uma fisiopatologia possivelmente comum.

No presente estudo⁵ a falta de informações sobre o início precoce ou tardio da pré-eclâmpsia, assim como, junção de desfechos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em um único grupo, certamente acarretou vieses que demandam ajustes em futuras investigações, visto que essas condições são reconhecidas como entidades muito distintas quanto aos desfechos clínicos e obstétricos, imediatos e tardios.

O crescente conhecimento sobre o vínculo da pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICfEp, é fundamental para a conscientização dos profissionais que atuam na assistência à saúde da mulher. Antecedentes de complicações obstétricas não devem ser negligenciados na prática clínica, mas sim valorizados e considerados como marcadores de risco para doença cardiovascular, o que se impõe, é uma abordagem voltada para os programas específicos de estratificação de risco e prevenção, com perspectivas de redução nas taxas da principal causa de morte em mulheres, que é a doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, Badiye A, Chaparro SV. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Feb;114(2):222-231. doi: 10.36660/abc.20180321. PMID: 32215488; PMCID: PMC7077585.
2. Masaru Obokata, Yogesh N V Reddy, Barry A Borlaug. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jan;13(1 Pt 2):245-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034. Epub 2019 Jun 12.
3. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 391-403.
4. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 771-781.
5. Williams D, Stout MJ, Rosenbloom JI, Olsen MA, Maddox KEJ, Deiych E, Roman V GD, Lindley KJ. Preeclampsia predicts Risk of Hospitalization for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 7;78(23):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.1360.
6. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers MJM, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196- 204.
7. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 116- 123.
8. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 ; 49:124-133.
9. Suvakov S, Bonner E, Nikolic V, Jerotic D, Tatjana P Simic, Vesna D Garovic, Guillermo Lopez-Campos, Lana McClements. Overlapping pathogenic signalling pathways and biomarkers in preeclampsia and cardiovascular disease. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:131-136. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.011. Epub 2020 Mar 29.
10. Alma LJ, Bokslag A, Maas AHM, Franx A, Paulus WJ, de Groot CJM. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 88- 98.

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Início da administração hospitalar de inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



Vishal N. Rao, MD, MPH,^{a,b} Evan Murray, BS,^c Javed Butler, MD, MPH, MBA,^d Lauren B. Cooper, MD, MHS,^e Zachary L. Cox, PHARM,^f Mona Fiuzat, PHARM,^{b,c} Jennifer B. Green, MD,^{b,g} JoAnn Lindenfeld, MD,^h Darren K. McGuire, MD, MHSC,ⁱ Michael E. Nassif, MD,^j Cara O'Brien, MD,^k Neha Pagidipati, MD, MPH,^{a,b} Kavita Sharma, MD,^l Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^m Orly Vardeny, PHARM,ⁿ Gregg C. Fonarow, MD,^o Robert J. Mentz, MD,^{a,b} Stephen J. Greene, MD^{a,b}

RESUMO

A terapia com inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose pode ser iniciada durante a hospitalização por insuficiência cardíaca, devido aos benefícios clínicos que se acumulam rapidamente em questão de dias a semanas, a um forte perfil de segurança e tolerabilidade, aos efeitos mínimos ou inexistentes na pressão arterial e à ausência de risco excessivo de eventos renais adversos. Não há evidências que sugiram que adiar o início da administração para o ambiente ambulatorial traga algum benefício. Em vez disso, há evidências convincentes de que adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica e morte logo após a alta hospitalar. Lições de outras terapias de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida destacam que adiar o início da administração dos medicamentos recomendados pelas diretrizes para o ambiente ambulatorial nos EUA traz uma chance de mais de 75% de que eles não sejam iniciados no próximo ano. Reconhecendo que um em cada quatro pacientes hospitalizados por agravamento da insuficiência cardíaca morrem ou são hospitalizados novamente em 30 dias, os médicos devem adotar o período intra-hospitalar como um momento ideal para iniciar a terapia com inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose e tratar essa população com a urgência que merece. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2004-2012) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

Muitos pacientes elegíveis com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) nunca recebem terapias comprovadamente capazes de prolongar a sobrevida, prevenir hospitalizações e melhorar a qualidade de vida; ou as recebem com atraso significativo (1,2). As hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) são momentos seminais na trajetória

da doença de um paciente, mas também oferecem uma oportunidade importante para melhorar a utilização da terapia medicamentosa orientada por diretrizes (TMOD) (3). Atualmente, há dados limitados que avaliam diretamente o início intra-hospitalar de inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (iSGLT2) para ICFER, e os dois ensaios clínicos iniciais de resultados



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDivisão de Cardiologia, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^bDuke Clinical Research Institute, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^cDuke University School of Medicine, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^dDepartamento de Medicina, University of Mississippi, Jackson, Mississippi, EUA; ^eDepartamento de Cardiologia, North Shore University Hospital, Manhasset, Nova Iorque, EUA; ^fDepartamento de Farmácia, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, EUA; ^gDivisão de Endocrinologia, Escola de Medicina da Duke University, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^hDivisão de Medicina Cardiovascular, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, EUA; ⁱDivisão de Cardiologia, University of Texas Southwestern Medical Center e Parkland Health and Hospital System, Dallas, Texas, EUA; ^jSaint Luke's Mid America Heart Institute, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, EUA; ^kDepartamento de Medicina, Escola de Medicina da Duke University, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^lDivisão de Cardiologia, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA; ^mCentro Cardiovascular, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ⁿCentro de Pesquisa de Resultados de Doenças Crônicas, Minneapolis VA Health Care System e Universidade de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA; ^oCentro de Cardiomiopatia Ahmanson-UCLA, University of California-Los Angeles, Los Angeles, Califórnia, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 25 de junho de 2021; manuscrito revisado em 9 de agosto de 2021 e aceito em 10 de agosto de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ARM** = antagonista do receptor mineralocorticoide**DM2** = diabetes melito tipo 2**IC** = insuficiência cardíaca**ICFeR** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**iSGLT2** = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*)**IRAN** = inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina**TFGe** = taxa de filtração glomerular estimada**TMOD** = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

cardiovasculares de iSGLT2 em ICFeR foram realizados em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (4,5). Aqui, apresentamos o caso de início da administração hospitalar de rotina da terapia com iSGLT2 para pacientes hospitalizados por ICFeR.

ENSAIOS CLÍNICOS AMBULATORIAIS DE IC PODEM SER GENERALIZADOS PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS QUE ESTÃO ESTABILIZADOS

Embora pacientes hospitalizados e ambulatoriais com ICFeR sejam historicamente tratados como entidades separadas em ensaios clínicos, evidências crescentes suportam o fato de se tratar de uma fisiopatologia comum em um *continuum* (6). Dados acumulados sugerem que o local de atendimento: 1) é inerentemente subjetivo; 2) não distingue de maneira confiável características biológicas ou risco clínico; e 3) por si só, não deve influenciar as decisões de suspender terapias crônicas para ICFeR, em comparação com medidas objetivas, como sinais vitais e laboratoriais (Tabela 1) (6).

Até onde sabemos, não há exemplos de ensaios clínicos nos quais um medicamento que comprovadamente melhora os resultados clínicos em ICFeR ambulatorial tenha falhado em melhorar os resultados clínicos quando iniciado como terapia de longo prazo em pacientes hospitalizados estáveis (7,8). Mais recentemente, o estudo SOLOIST-WHF (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening*

DESTAQUES

- Aproximadamente um em cada quatro pacientes hospitalizados por agravamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) morrem ou são hospitalizados novamente em até 30 dias após a alta.
- Os benefícios do inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (iSGLT2) sobre os riscos de morte e hospitalização em pacientes com ICFeR se acumulam em questão de dias a semanas após o início.
- Segurança, tolerabilidade e benefício clínico precoce tornam a terapia com iSGLT2 apropriada para início da administração hospitalar em pacientes com ICFeR.

Heart Failure/Efeito da Sotagliflozina em Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Após Piora da Insuficiência Cardíaca) confirmou a eficácia e segurança da sotagliflozina, um inibidor duplo de SGLT1/SGLT2, entre pacientes hospitalizados por IC (independentemente da fração de ejeção com diabetes concomitante) com início antes ou logo após a alta (9).

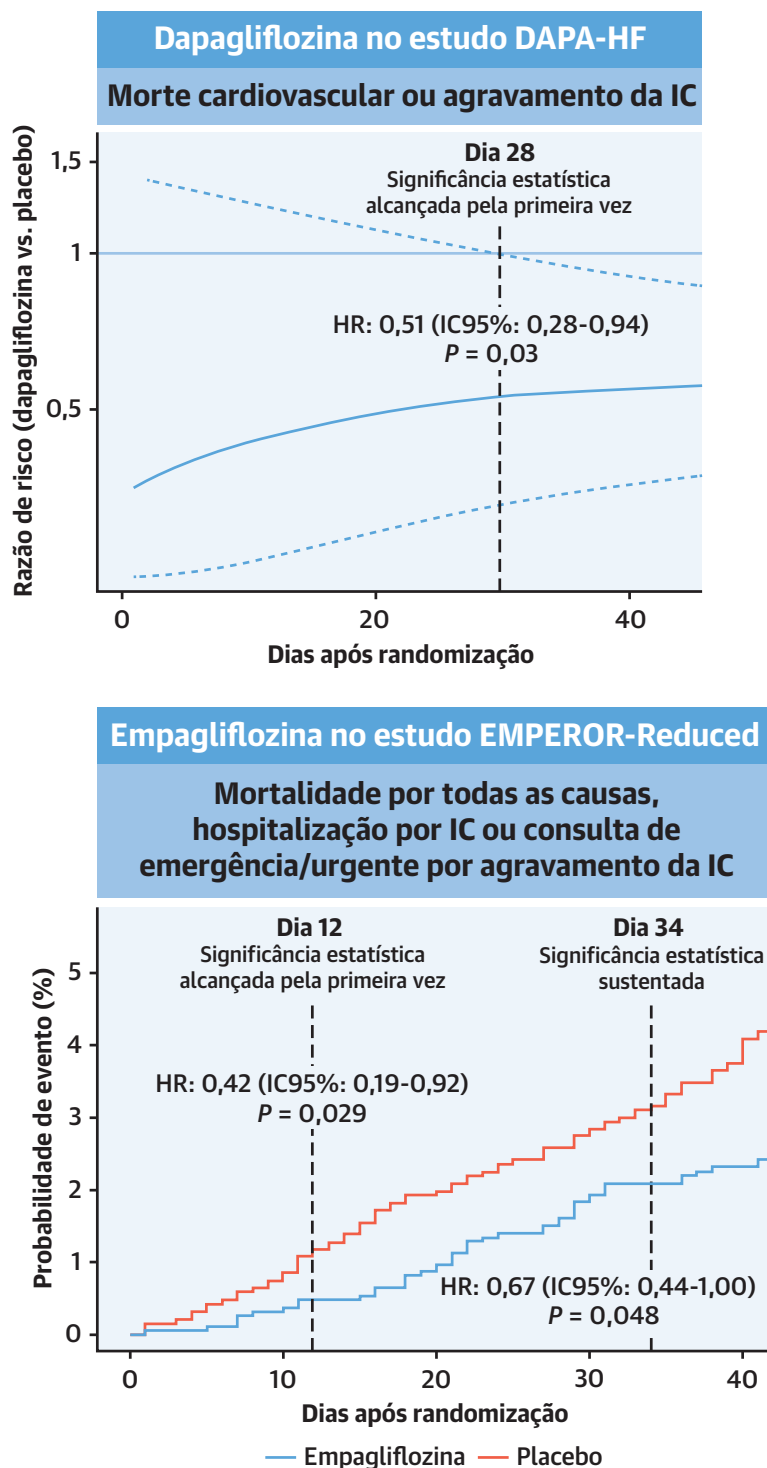
Do ponto de vista regulatório, as indicações aprovadas pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (EUA) não fazem referência ao local de atendimento, e o status hospitalar não afeta os critérios de elegibilidade para iSGLT2 ou outras terapias para ICFeR. As decisões para iniciar a TMOD devem ser focadas em características clínicas objetivas, independentemente do status

TABELA 1 Justificativa para generalizar dados de ensaios clínicos ambulatoriais de ICFeR para pacientes hospitalizados que estão estabilizados e/ou antes da alta

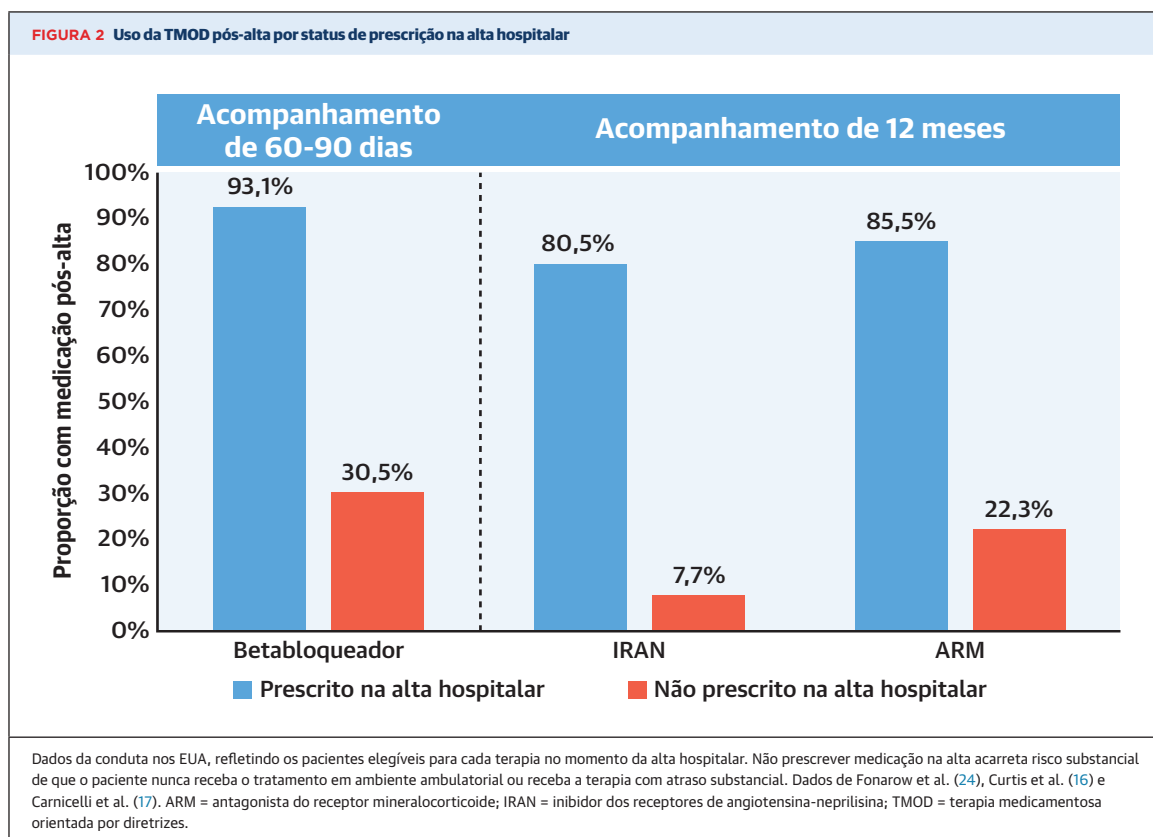
A localização do atendimento não distingue de maneira confiável a biologia ou o risco, e os dados acumulados sugerem que a ICFeR "aguda"/de paciente hospitalizado e a ICFeR ambulatorial estável são uma única doença em um <i>continuum</i> .
• As decisões de hospitalização e alta hospitalar são inerentemente subjetivas e influenciadas por vários fatores não biológicos independentes da gravidade da apresentação da IC (p. ex., país, infraestrutura local de atendimento ambulatorial, preferências do paciente/médico, situação de vida e de cuidado, clima de responsabilidade médico-legal, incentivos/sanções financeiras) (6). • A IC "aguda" muitas vezes não é aguda, pois muitos pacientes têm pressões de enchimento que começam a aumentar vários dias antes de procurar atendimento médico ou ir até o hospital (6). • A localização do atendimento não distingue de maneira confiável o risco clínico, e muitos pacientes ambulatoriais com IC têm risco de mortalidade a curto e longo prazo comparável (ou maior) aos pacientes que estão ativamente hospitalizados (6). • Lesão de órgão-alvo de início recente (p. ex., nova elevação de troponina) tem sido tradicionalmente considerada específica para ICFeR de paciente hospitalizado, mas até ~1 em cada 10 pacientes pode desenvolver elevação de troponina de início recente após deixarem o hospital, apesar da aparente estabilidade clínica (26).
Até onde sabemos, não há exemplos de que uma terapia crônica melhorou os resultados entre pacientes ambulatoriais com ICFeR, tendo sido inefcaz como terapia crônica quando iniciada em pacientes hospitalizados estáveis.
• Exemplos recentes com inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina (IRAN) (PARADIGM-HF e PIONEER-HF) e iSGLT2 (DAPA-HF/EMPEROR-Reduced e SOLOIST-WHF) mostram concordância no efeito do tratamento quando iniciado entre pacientes ambulatoriais estáveis ou pacientes hospitalizados estáveis. • Grandes estudos de IC concluídos recentemente e em andamento estão cada vez mais incluindo pacientes hospitalizados e pacientes ambulatoriais sob um único protocolo de estudo.
O início da TMOD hospitalar para ICFeR crônica é consistente com as bulas regulatórias e as diretrizes de conduta.
• As bulas dos medicamentos da <i>Food and Drug Administration</i> dos EUA não fazem referência ao local de atendimento, e o status hospitalar <i>versus</i> ambulatorial não afeta a elegibilidade para qualquer tratamento padrão para ICFeR. • Os documentos do consenso de especialistas do ACC recomendam o início da TMOD hospitalar para ICFeR crônica entre pacientes elegíveis, conforme tolerado (10). • As diretrizes de IC do ACC/AHA têm uma recomendação explícita de Classe I para o início da TMOD hospitalar ou antes da alta hospitalar, se não estabelecido previamente, na ausência de contraindicações (11).

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

FIGURA 1 Benefícios clínicos iniciais após o início do iSGLT2 para ICFeR



O benefício do iSGLT2 na redução de eventos clínicos atinge significância estatística <30 dias após o início. De Berg et al. (14) e Packer et al. (13). Modificado com permissão de Packer et al. (13).
IC95% = intervalo de confiança de 95%; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; HR = razão de risco; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose.

FIGURA 2 Uso da TMOD pós-alta por status de prescrição na alta hospitalar

de hospitalização, conforme destacado no documento do *American College of Cardiology Expert Consensus* (10). Além disso, há uma recomendação explícita de Classe I da diretriz de IC do *American College of Cardiology/American Heart Association* para o início da TMOD durante a hospitalização ou antes da alta, se não estabelecido previamente, a menos que seja contraindicado (11).

BENEFÍCIOS CLÍNICOS PRECOZES APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO

Entre as razões mais fortes para o início da administração hospitalar da terapia com iSGLT2, está o benefício clínico precoce e substancial que aparece em questão de dias a semanas após o início (Figura 1) (12-14). Por exemplo, a empagliflozina demonstrou uma redução relativa estatisticamente significativa de 58% na mortalidade, hospitalização por IC ou consulta de urgência por IC apenas 12 dias após o início (13). Esses benefícios iniciais são reforçados pelo estudo SOLOIST-WHF, em que o início da administração de sotagliflozina no hospital ou logo após a alta demonstrou separação precoce das curvas de eventos clínicos (9). Não prescrever iSGLT2 na alta a um paciente elegível expõe o paciente a um risco excessivo de morte e nova hospitalização estatística e clinicamente significativo nos primeiros dias a semanas após a alta.

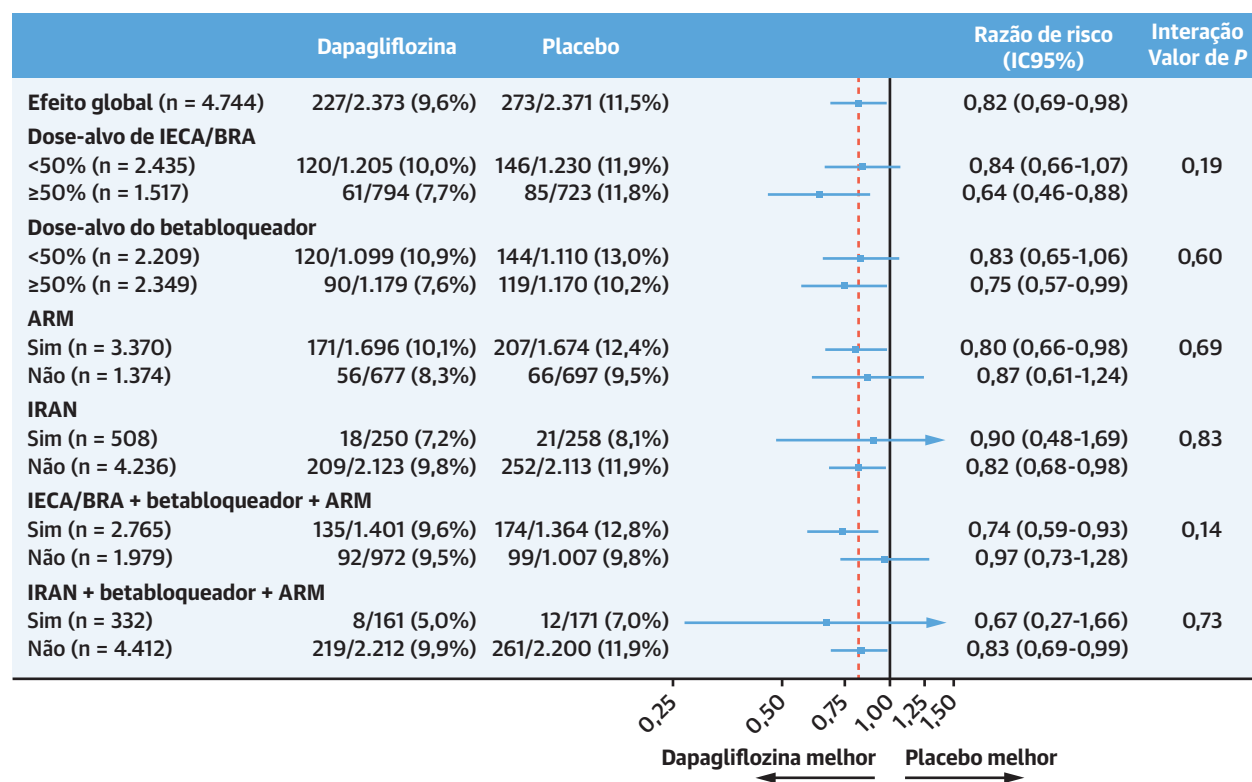
TOLERÂNCIA MELHORADA EM RELAÇÃO A OUTROS TRATAMENTOS PARA IC

O tratamento com iSGLT2 diminui o risco de hipercalcemia e retarda a progressão da disfunção renal, características que favorecem a tolerância a curto e/ou longo prazo do tratamento com inibidor de receptor de angiotensina-neprilisina (IRAN) e antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) (12,15). Paradoxalmente ao seu alto risco clínico, os pacientes hospitalizados por IC comumente sofrem descontinuação da medicação durante e após a hospitalização, com um risco aumentado associado de eventos clínicos subsequentes. O início da administração hospitalar de iSGLT2 deve ser priorizado como parte de uma abordagem abrangente para maximizar a tolerância à medicação e prevenir a retirada de outros medicamentos que salvam vidas.

O INÍCIO TARDIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR ESTÁ ASSOCIADO A NUNCA INICIAR A MEDICAÇÃO OU ATRASOS SUBSTANCIAIS

Vários estudos do mundo real mostram que a falha em dar alta a pacientes elegíveis com prescrição de TMOD aumenta significativamente a chance de que os

FIGURA 3 Efeito da dapagliflozina na morte cardiovascular por tratamento clínico de base



No ensaio clínico DAPA-HF, os benefícios da dapagliflozina sobre a morte cardiovascular e o desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca foram incrementais e consistentes, independentemente do tratamento clínico de base para ICFeR. Modificado com permissão de Docherty et al. (25). BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IECA = inibidor de enzima de conversão da angiotensina; outras abreviações conforme as Figuras 1 e 2.

tratamentos nunca sejam iniciados ou sejam iniciados com atraso considerável (12,16,17). Entre os pacientes dos EUA hospitalizados por ICFeR e elegíveis para o tratamento, adiar o início dos tratamentos com IRAN ou ARM para o ambiente ambulatorial acarreta uma chance de >75% de que o tratamento não seja iniciado no próximo ano (Figura 2) (12,16,17). Complementando os dados do mundo real, vários ensaios clínicos randomizados apoiam a eficácia do início da administração hospitalar para melhorar o uso de medicamentos pós-alta, sem maior risco de descontinuação da medicação (18).

ABORDAGEM DA HESITAÇÃO SOBRE O INÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR DE iSGLT2

TOLERABILIDADE. Os médicos podem ter preocupações de que os pacientes hospitalizados com ICFeR sejam clinicamente frágeis e que o início da administração hospitalar de iSGLT2 aumente o risco de efeitos

adversos ou intolerância à medicação. Destacamos que o iSGLT2 têm um perfil de segurança e tolerabilidade particularmente robusto e se distinguem dos efeitos colaterais tradicionais e sobrepostos de outras TMODs (p. ex., hipotensão, piora da função renal, hipercalemia). Em ensaios clínicos randomizados, pacientes com pressão arterial sistólica de até 95 mmHg eram elegíveis, e o iSGLT2 mostrou efeito mínimo ou nenhum sobre a pressão arterial e nenhum risco excessivo de hipotensão sintomática (4,5). Da mesma forma, embora uma pequena queda inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) possa ser esperada, não houve riscos excessivos de lesão renal aguda, mesmo entre pacientes com função renal basal prejudicada. De fato, o iSGLT2 raramente causa efeitos colaterais sintomáticos em pacientes com ICFeR, e eventos adversos graves que levam à descontinuação do medicamento foram numericamente menores com iSGLT2 do que com placebo (4,5). Embora não seja uma população de ICFeR, o recente ensaio clínico randomizado DARE-19 (*Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk*

TABELA 2 Ensaios clínicos recentes e em andamento avaliando o início hospitalar do tratamento com iSGLT2 para pacientes hospitalizados por IC

Ensaio clínico	Delineamento	Acompanhamento	Desfechos
Concluídos			
SOLOIST-WHF (NCT03521934)	Ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego; 1.222 pacientes hospitalizados por IC foram randomizados 1:1 para sotagliflozina 200-400 mg ou placebo durante a hospitalização ou em até 3 dias após a alta. Incluídos apenas pacientes com DM2 e TFGe ≥ 30 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	A sotagliflozina reduziu o número total de mortes por causas cardiovasculares e hospitalizações e visitas urgentes por IC (desfecho primário). Diarreia e hipoglicemia grave foram mais comuns no grupo sotagliflozina.
EMPA-RESPONSE-AHF (NCT03200860)	Estudo piloto randomizado, duplo-cego; 80 pacientes hospitalizados com IC foram randomizados nas primeiras 24 horas de hospitalização 1:1 para empagliflozina 10 mg por dia ou placebo por 30 dias. Incluiu pacientes com e sem DM2. Todos os pacientes apresentaram TFGe ≥ 30 mL/min por 1,73 m ² . O uso de diurético de alça não foi padronizado.	Hospitalar	Não houve diferenças nos desfechos primários avaliados no 4º dia de internação: alteração na pontuação da escala visual analógica de dispnéia, alteração de peso por 40 mg de furosemida IV, tempo de internação e alteração no NT-proBNP. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.
Em andamento			
DICTATE-AHF (NCT04298229)	Avaliação randomizada, aberta e cegada; 240 pacientes internados com IC randomizados nas primeiras 24 horas de internação 1:1 para dapagliflozina ou tratamento habitual até o dia 5 ou até a alta hospitalar. Todos os pacientes têm DM2 e recebem terapias diuréticas e insulínicas previstas no protocolo. Todos os pacientes com TFGe ≥ 30 .	Hospitalar	O desfecho primário é a mudança de peso por 40 mg de furosemida equivalente no dia 5. Os principais desfechos de segurança incluem eventos adversos relacionados ao diabetes durante a hospitalização: incidência de hiper/hipoglicemia, cetoacidose e hipotensão hipovolêmica.
Ertugliflozin in AHF (NCT04438213)	Estudo mecanicista randomizado, duplo-cego; 90 pacientes hospitalizados com IC randomizados 1:1:1 para ertugliflozina, metolazona ou placebo. Todos os pacientes recebem terapia não padronizada com diuréticos de alça. Todos os pacientes têm TFGe ≥ 30 mL/min por 1,73 m ² com ou sem DM2.	Hospitalar e ambulatorial	O desfecho primário é a alteração do sódio urinário e da água corporal total nos dias 1, 7 e 42.
EMPULSE (NCT04157751)	Estudo randomizado, duplo-cego; 530 pacientes hospitalizados por IC nos dias 2-5 foram randomizados 1:1 para empagliflozina 10 mg ou placebo. Os pacientes devem ser estabilizados com pressão arterial sistólica > 100 mmHg, sem vasodilatadores IV ou aumento de diuréticos de alça IV em 6 horas e sem inotrópicos IV em 24 horas. Inclui pacientes com ICFe e ICFeE. TFGe ≥ 20 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	O desfecho primário é composto de morte, número de eventos de IC, tempo até o primeiro evento de IC e ≥ 5 pontos de mudança no escore KCCQ-TSS em 90 dias usando uma abordagem "win-ratio" (razão de ganho).
DAPA ACT HF-TIMI 68 (NCT04363697)	Estudo randomizado, duplo-cego; 2.400 pacientes hospitalizados por IC randomizados 1:1 para dapagliflozina 10 mg vs. placebo nos dias 2-7 de hospitalização. Os pacientes devem ser estabilizados sem aumento de diuréticos de alça IV e sem vasodilatador IV ou inotrópicos em 24 horas. TFGe ≥ 30 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	O desfecho primário é o tempo até a morte cardiovascular ou agravamento da IC até 60 dias.
DM2 = diabetes melito tipo 2; IC = insuficiência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeE = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IV = intravenosa; KCCQ-TSS = Escore Total de Sintomas do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.			

factors hospitalised with COVID-19/dapagliflozina em pacientes com fatores de risco cardiometabólico hospitalizados com covid-19) (NCT04350593) com pacientes hospitalizados por pneumonia pela doença do coronavírus 2019 (covid-19) com alto risco cardiometabólico corrobora ainda mais o perfil de segurança hospitalar do iSGLT2 entre pacientes clinicamente frágeis. Embora não tenham alcançado significância estatística, os pacientes hospitalizados com covid-19 randomizados para receber dapagliflozina no hospital foram numericamente menos propensos do que o grupo placebo a ter descompensação respiratória, descompensação cardíaca, lesão renal aguda, descontinuação do medicamento e morte.

ESTADO GLICÊMICO. Tanto no ensaio clínico DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure/Estudo para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Piora da Insuficiência Cardíaca ou Morte Cardiovascular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica) quanto no EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction/Ensaio Clínico de Desfechos da Empagliflozina em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica com Fração de Ejeção Reduzida), os eventos de hipoglicemia e cetoacidose diabética (CAD)

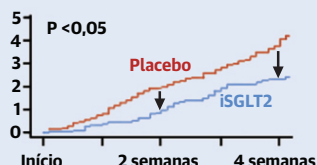
foram raros e não houve risco excessivo com iSGLT2, independentemente do estado de diabetes melito tipo 2 (DM2) (4,5). Mais tranquilizador, entre os pacientes hospitalizados por IC e DM2 no estudo SOLOIST-WHF, as taxas de CAD foram nominalmente mais baixas com sotagliflozina (0,3%) do que com placebo (0,7%) (9). Em uma avaliação mais ampla de ~50.000 pacientes em todos os ensaios clínicos de iSGLT2, não houve risco significativo de hipoglicemia, mas um risco absoluto ligeiramente maior de CAD (0,23% vs. 0,08%) (19). Do ponto de vista do manejo do DM2 intra-hospitalar, uma abordagem prática para o início da administração do iSGLT2 inclui reduzir a dose diária de insulina em 20% e interromper as sulfonilureias se a hemoglobina A1c for $< 8,5\%$. Embora a tomada de decisão em relação a pacientes selecionados que necessitam de esquemas complexos de DM2 ou com eventos recorrentes de hipoglicemia ou CAD possa ser desafiadora, não há evidências de considerações glicêmicas como uma barreira de rotina para o início da administração hospitalar de iSGLT2.

PACIENTE QUE NÃO ESTÁ RECEBENDO TRATAMENTO DE BASE IDEAL PARA ICFe. Alguns podem questionar se o início do iSGLT2 deve ser adiado em favor do início hospitalar ou da titulação de outras TMOs. Os dados confirmam que os benefícios do iSGLT2 são totalmente aditivos aos efeitos de outras TMOs, com magnitude

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Justificativa para o início rotineiro da administração hospitalar de inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

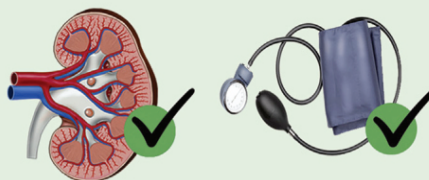
Benefícios centrados no paciente + Segurança e tolerabilidade

Benefício clínico precoce em questão de dias a semanas após o início



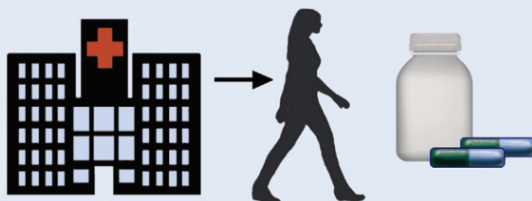
Adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica precoce, nova hospitalização e morte após a alta.

Pressão arterial e perfil renal favoráveis



Mínimo ou nenhum efeito sobre a pressão arterial e nenhum risco excessivo de hipotensão sintomática. Sem efeitos renais adversos (em vez disso, preserva a função renal e previne a diálise).

O início tardio da administração hospitalar de TMOD está associado a falha em iniciar a medicação



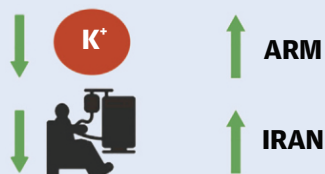
Entre os pacientes elegíveis para tratamento, a alta sem medicação está associada a uma chance de >75% de a medicação não ser iniciada em 1 ano.

Perfil de segurança glicêmica favorável



Sem risco excessivo de hipoglicemia em ensaios clínicos. Sem risco excessivo de CAD em ensaios clínicos de ICFeR (↑risco absoluto de CAD < 0,2% em todos os ensaios clínicos de iSGLT2).

Potencial tolerância melhorada a outras terapias baseadas em evidências



A população hospitalizada vulnerável à interrupção da administração de TMOD hospitalar e após a alta pode se beneficiar particularmente do ↓risco de hipercalemia e piora da função renal.

Bem tolerado e seguro, inclusive entre subgrupos de alto risco



Numericamente menos eventos adversos graves do que o placebo. Efeitos colaterais raramente sintomáticos e bem tolerados entre pacientes idosos.

Rao, V.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(20):2004-2012.

O início da administração hospitalar do iSGLT2 entre pacientes elegíveis é apoiado por vários benefícios centrados no paciente e um forte perfil de segurança/tolerabilidade adequado para a população hospitalizada. ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; CAD = cetoacidose diabética; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilísina; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

consistente de benefício incremental, independentemente da qualidade do tratamento de base (Figura 3) (4,5). Embora todo esforço deva ser feito para atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de IRAN, betabloqueador e ARM, doses mais baixas conferem benefícios. Para fins de maximizar a redução de eventos clínicos e as chances de tolerância ao esquema terapêutico quádruplo completo, o início do iSGLT2 deve ser priorizado acima do escalonamento da dose de outros tratamentos (12).

CUSTOS. Análises de custo-efetividade mostram que o tratamento com iSGLT2 fornece valor intermediário a alto na ICFeR (20,21). Essas estimativas são baseadas no início da administração ambulatorial e são sensíveis à magnitude da redução da mortalidade. O início da administração intra-hospitalar pode ser ainda mais econômico, pois seriam esperadas maiores reduções de risco absoluto com as maiores taxas de eventos clínicos após a hospitalização por ICFeR. No entanto, questões de formulário, requisitos de autorização prévia e custos diretos podem permanecer sendo obstáculos ao iSGLT2 para alguns pacientes. Contudo, a equipe multidisciplinar e os recursos rotineiramente disponíveis em muitos hospitais (em comparação com o ambulatório) podem estar posicionados de maneira ideal para explorar todas as estratégias possíveis para garantir o acesso à medicação.

OS ENSAIOS CLÍNICOS DE iSGLT2 REALIZADOS EM HOSPITAIS AINDA NÃO ESTÃO CONCLUÍDOS. Alguns médicos podem se sentir desconfortáveis com o início da administração hospitalar de iSGLT2, porque vários ensaios clínicos dedicados que testam essa estratégia ainda não foram concluídos (Tabela 2); no entanto, embora os resultados dos ensaios clínicos em andamento contextualizem ainda mais o início hospitalar, não há evidências disponíveis que sugiram que adiar o início do iSGLT2 para pacientes com ICFeR para o ambiente ambulatorial traga benefícios ou melhore a tolerância à medicação. Em vez disso, há evidências convincentes de que adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica e morte precoce após a alta, além da possibilidade de nunca ter a medicação prescrita (12). Também enfatizamos que os resultados do ensaio clínico SOLOIST-WHF com 1.222 pacientes já estão disponíveis, apoiando a forte eficácia e segurança do início hospitalar da sotagliflozina (9).

INÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR DE iSGLT2 VERSUS O STATUS QUO

Ao ponderar as alternativas ao início da administração hospitalar, considere o estado atual do tratamento médico ambulatorial para ICFeR nos EUA. Permanece uma forte cultura de inércia clínica em relação à terapia médica baseada em evidências, e o início da administração

de medicamentos que salvam vidas entre os pacientes elegíveis permanece relativamente raro (2). Entre os pacientes ambulatoriais norte-americanos com ICFeR elegíveis para terapia, um em cada quatro pacientes não recebe prescrição de inibidor do sistema renina-angiotensina, um em cada três não recebe prescrição de betabloqueador e dois em cada três não recebem prescrição de ARM (1). Além disso, entre pacientes ambulatoriais com ICFeR e diabetes, o uso de iSGLT2 é <5%, sem alteração significativa durante 12 meses de acompanhamento (22). Existem desafios com a implementação tanto para medicamentos genéricos mais novos (p. ex., IRAN) quanto para medicamentos genéricos mais antigos (p. ex., ARM), sugerindo fortemente que os preços dos medicamentos não são a explicação predominante para a sua subutilização generalizada.

Devemos reconhecer que um em cada quatro pacientes hospitalizados por piora da ICFeR são hospitalizados novamente ou morrem em até 30 dias após a alta (23). O início da administração hospitalar do iSGLT2 busca quebrar a inércia clínica e tratar essa população de alto risco com o senso de urgência que merece. O iSGLT2 é particularmente adequado para ser iniciado durante a hospitalização por IC, devido aos benefícios clínicos que se acumulam rapidamente em questão de dias a semanas, a um forte perfil de segurança e tolerabilidade, aos efeitos mínimos ou inexistentes na pressão arterial e à ausência de risco excessivo de eventos renais adversos (Ilustração Central). A falha em adotar a rotina de início da administração hospitalar de iSGLT2 seria uma oportunidade perdida significativa, que levaria a mortes e novas hospitalizações evitáveis, além da possibilidade real de que a maioria desses pacientes de alto risco nunca receba esse tratamento.

AGRADECIMENTOS Os autores agradecem à Christy Darnell por auxiliar na coordenação deste encontro científico.

APOIO DE FINANCIAMENTO E DIVULGAÇÕES DOS AUTORES

Este artigo resume os procedimentos de um encontro acadêmico organizado de maneira independente, apoiado por uma bolsa educacional irrestrita da AstraZeneca. A AstraZeneca não teve nenhum papel na elaboração, interpretação ou submissão do conteúdo do artigo. O Dr. Rao foi apoiado por uma bolsa de treinamento do National Institutes of Health (NIH) (NIH 5T32HL069749-17). O Dr. Butler atuou como consultor da Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NovoNordisk, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd. e Vifor. O Dr. Cooper recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca e recebeu apoio de pesquisa da Abbott. O Dr. Cox recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca. A Dra. Green recebeu apoio de pesquisa da Boehringer Ingelheim/Lilly, Merck, Roche e Sanofi/Lexicon e recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim/Lilly, Hawthorne Effect/Omada, NovoNordisk e Pfizer. A Dra. Lindenfeld recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca, Sensible

Medical e Volumetrix e recebeu honorários de consultoria da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, CVRx, Cytokinetics, Edwards Lifesciences, Impulse Dynamics, V-Wave e Vifor. O Dr. McGuire recebeu honorários por liderança em ensaios clínicos da Boehringer Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca, Merck & Co, Pfizer, Novo Nordisk, Esperion, Lilly USA, Lexicon e CSL Behring e recebeu honorários por consultoria da Lilly USA, Boehringer Ingelheim, Merck & Co, Novo Nordisk, Applied Therapeutics, Metavant, Sanofi, Afimmune e Lexicon. A Dra. Pagidipati recebeu apoio de pesquisa da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Regeneron, Sanofi e Verily Life Sciences e recebeu honorários de consultoria da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, AstraZeneca e Novo Nordisk. O Dr. Vaduganathan recebeu apoio financeiro para pesquisa ou atuou em conselhos consultivos da American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Baxter Healthcare, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Lexicon Pharmaceuticals e Relypsa; realizou palestras para a Novartis; e participou de comitês de desfechos clínicos para estudos patrocinados pela Galmed, Novartis e NIH. O Dr. Fonarow atuou como consultor da Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Cytokinetics, Janssen, Medtronic, Merck e Novartis. O Dr. Mentz recebeu apoio

de pesquisa e honorários da Abbott, American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, Boston Scientific, Cytokinetics, Fast BioMedical, Gilead, Innolife, Medtronic, Merck, Novartis, Relypsa, Respicardia, Roche, Sanofi, Vifor e Windtree Terapêutica. O Dr. Greene recebeu apoio de pesquisa do Prêmio de Pesquisa do Departamento de Medicina da Duke University, American Heart Association, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Cytokinetics, Merck, Novartis e Pfizer; atuou em conselhos consultivos para Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb e Cytokinetics; e atuou como consultor para Amgen, Bayer, Bristol Myers Squibb, Merck e Vifor. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Stephen J. Greene, Duke Clinical Research Institute, 300 West Morgan Street, Durham, Carolina do Norte 27701, EUA. E-mail: stephen.greene@duke.edu. Twitter: [@SJGreene_md](https://twitter.com/SJGreene_md), [@DCRINews](https://twitter.com/DCRINews).

REFERÊNCIAS

1. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351-366.
2. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365-2383.
3. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1-12.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
6. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:252-259.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
8. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-548.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128.
10. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
12. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure: optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743-744.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2020;143(4):326-336.
14. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:499-507.
15. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1397-1407.
16. Curtis LH, Mi X, Qualls LG, et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2013;165:979-986.
17. Carnicelli AP, Lippmann SJ, Greene SJ, et al. Sacubitril/valsartan initiation and post-discharge adherence among patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2021;27:826-836.
18. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management PredischARGE: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1534-1541.
19. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J*. 2021;232:10-22.
20. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926-935.
21. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2147-2156.
22. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFrEF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:469-480.
23. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, et al. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1023-1025.
24. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Prospective evaluation of beta-blocker use at the time of hospital discharge as a heart failure performance measure: results from OPTIMIZE-HF. *J Card Fail*. 2007;13:722-731.
25. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41:2379-2392.
26. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, et al. PredischARGE and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:281-291.

PALAVRAS-CHAVE terapia medicamentosa orientada por diretrizes, insuficiência cardíaca, prescrição hospitalar, tratamento clínico, inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose

COMENTÁRIO EDITORIAL



Inibidores da SGLT-2 no doente hospitalizado: haverá razão para atrasar o seu início?

Sara Gonçalves*

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome de elevada prevalência em Portugal, sendo que as estimativas apontam para a existência de cerca de 400 mil pessoas afectadas, com uma prevalência crescente face ao envelhecimento da população.¹ Os inibidores da SGLT-2 são uma das terapêuticas de primeira linha do tratamento do doente com IC com Fração de ejeção reduzida (ICFER)², com um impacto precoce na redução do risco de hospitalização/morte cardiovascular^{3,4}. A sua utilização no doente hospitalizado vem abrir uma janela de oportunidade no tratamento do doente com IC, permitindo uma melhoria do prognóstico deste doente na sua fase de transição e de maior vulnerabilidade.

RESUMO DO ARTIGO

Os iSGLT2 constituem atualmente um dos tratamentos Classe I para o tratamento da ICFER. Apesar dos ensaios clínicos no doente hospitalizado serem limitados, é expectável que o benefício terapêutico verificado no doente ambulatorio seja sobreponível ao verificado no doente hospitalizado por IC estável. Estes dados são corroborados pelo ensaio SOLOIST-WHF e, mais recentemente, pelos dados do ensaio EMPULSE⁵.

Os autores defendem o seu início no momento do internamento, pré-alta, face ao benefício da classe na redução do risco de morte/hospitalização nos primeiros dias/semanas. A sua instituição precoce pode ainda permitir um aumento da tolerabilidade a outras classes farmacológicas, nomeadamente os antagonistas dos receptores da angiotensina-neprilisina ou os antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides, pelos efeitos de protecção renal e pela redução do risco de hipercaliémia. Esta classe farmacológica apresenta ainda um perfil de

segurança favorável o que facilita o seu início na fase de hospitalização, com efeito neutro ou mínimo a nível da pressão arterial, sem aumento do risco de hipoglicémia e com baixo risco de eventos adversos em populações mais frágeis, nomeadamente nos idosos.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

O relatório “Portugal – Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números”, de 2017, destaca a IC como a 1.^a causa de internamento por doença cardiovascular, responsável em 2016 por 18752 internamentos, um aumento de 20,3% face a 2011 e uma mortalidade intrahospitalar de 12,4%⁶. Uma em cada cinco pessoas hospitalizadas por IC é readmitida com um agravamento da síndrome pelo menos uma vez no período de um ano após a alta hospitalar, com elevados custos socioeconómicos⁷.

No Brasil, a prevalência de IC é de aproximadamente 2 milhões de pacientes, e sua incidência é de aproximadamente 240.000 novos casos por ano⁸.

O impacto dos iSGLT2 na redução do risco de descompensação por IC/morte cardiovascular após alguns dias/semanas do início terapêutico poderá permitir uma importante redução do risco de re-hospitalização/morte cardiovascular no doente com IC, no período de transição em que o risco de eventos adversos é maior. O ensaio clínico recentemente publicado EMPULSE⁵ vem corroborar a utilização da empagliflozina no doente com IC hospitalizado, com evidência de benefício prognóstico nos primeiros 90 dias após a alta, fase considerada de maior vulnerabilidade. Esse benefício foi independente da Fração de ejeção e da duração da IC (de novo vs crónica descompensada). É importante ainda salientar que os doentes foram incluídos numa fase precoce do

* Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Setúbal, Coordenadora da Unidade Integrada de Insuficiência Cardíaca – UNICA.

internamento (média de 3 dias após a admissão), o que confirma a segurança desta classe mesmo numa fase aguda da descompensação.

CONCLUSÕES

A Insuficiência cardíaca é uma síndrome de elevada morbimortalidade. O internamento representa

um momento crucial para a instituição das atuais terapêuticas modificadoras de prognóstico. Os iSGLT2 constituem uma classe com elevada tolerabilidade e com benefício inequívoco a curto prazo no doente com IC e FEVE reduzida. Não iniciar o iSGLT2 em internamento num doente elegível, expõe-no a um risco acrescido de re-hospitalização e morte e ao risco real desta medicação não ser iniciada de todo em ambulatório após a alta.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca C, Brás D, Araújo I, et al. 2018. Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 37(2): 97-104.
2. Theresa A McDonagh, Marco Metra, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726
3. McMurray JJV, Solomon SD, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
4. Packer M, Anker SD, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
5. Voors, A.A., Angermann, C.E., Teerlink, J.R. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
6. Direcção Geral da Saúde. Relatório do Programa Nacional de Saúde para as doenças cerebrovasculares - 2017
7. Moita B, Marques AP, Camacho AM, et al. 2019. One-year rehospitalisations for congestive heart failure in Portuguese NHS hospitals: a multilevel approach on patterns of use and contributing factors. *BMJ Open* 9(9): e031346
8. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza Neto JD, Pereira MLD; Pessoa VLMP, et al Distribuição Espacial da Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Aqr Bras. Cardiol.* 2022;118(1):41-5