



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULY 2018
NÚMERO 2

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

- | | |
|--|--|
| <p>1 Cirurgia de Revascularização do Miocárdio Melhora os Resultados em Pacientes com Diabetes e Disfunção Ventricular Esquerda
Jeevan Nagendran, Sabin J. Bozso, Colleen M. Norris, <i>et al.</i>
■ COMENTÁRIO EDITORIAL Revascularização miocárdica em pacientes diabéticos: fatos e versões
Whady Hueb</p> <p>12 Carga da Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca
Bruno M.L. Rocha, Gonçalo J.L. Cunha, Luiz F. Menezes Falcão
■ COMENTÁRIO EDITORIAL Carga da Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca
Maria da Consolação V Moreira</p> <p>26 Ecocardiograma sob Estresse Farmacológico com Dobutamina para o Manejo da Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente
Mohamed-Salah Annabi, Eden Touboul, Abdellaziz Dahou, <i>et al.</i>
■ COMENTÁRIO EDITORIAL Estenose Aórtica Grave de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente: nova abordagem de um diagnóstico desafiante
José Silva-Cardoso</p> | <p>39 Comparação entre Tratamento Orientado por biomarcadores e Orientado por Diretrizes nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca
Wouter Ouwerkerk, Aeilko H. Zwinderman, Leong L, <i>et al.</i>
■ COMENTÁRIO EDITORIAL Comparação entre Tratamento Orientado por Biomarcadores e Orientado por Diretrizes nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca
Maria da Consolação V Moreira</p> <p>54 Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica
W. Schuyler Jones, Manesh R. Patel
■ COMENTÁRIO EDITORIAL Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica
Jose Francisco Kerr Saraiva</p> <p>67 Obesidade
Kishore M. Gadde, Corby K. Martin, Hans-Rudolf Berthoud, <i>et al.</i>
■ COMENTÁRIO EDITORIAL O preço da abundância
Andrei C Sposito</p> |
|--|--|



A tradução foi realizada por GEA CONSULTORIA sob sua exclusiva responsabilidade. Nenhuma responsabilidade é assumida pela Elsevier ou The American College of Cardiology em relação à tradução ou por qualquer lesão e/ou dano a pessoas ou bens como uma questão de responsabilidade de produtos, negligência ou de outra forma, ou de qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Devido aos rápidos avanços nas ciências médicas, em particular, deve ser feita uma verificação independente dos diagnósticos e dosagens de medicamentos.

The translation has been undertaken by GEA CONSULTORIA at its sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or The American College of Cardiology in relation to the translation or 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. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.



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

VICE-EDITOR

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

DIRETOR 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

PORTUGUESE EDITORIAL BOARD**José Silva-Cardoso**

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology of 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

SOCIAL MEDIA EDITOR**Monica Samuel Avila**

Heart Institute of São Paulo, São Paulo University Medical School

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

Cirurgia de Revascularização do Miocárdio Melhora os Resultados em Pacientes com Diabetes e Disfunção Ventricular Esquerda

Jeevan Nagendran, MD, PhD,^{a,b} Sabin J. Bozso, MD,^a Colleen M. Norris, PhD,^{a,b} Finlay A. McAlister, MD, MSc,^c Jehangir J. Appoo, MDCM,^d Michael C. Moon, MD,^{a,b} Darren H. Freed, MD, PhD,^{a,b,e} Jayan Nagendran, MD, PhD^{a,b,e}

RESUMO

FUNDAMENTOS O papel da intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com diabetes mellitus (DM) e doença arterial coronariana (DAC) foi conhecido por grandes estudos; no entanto, estes estudos excluíram amplamente pacientes com disfunção ventricular esquerda (DVE).

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi determinar se o tratamento com ICP ou CRM gera melhor resultados em pacientes com DM, DAC e DVE.

MÉTODOS Neste estudo de *score* de propensão, os resultados foram comparados entre pacientes com DAC, DM e DVE, tratados com ICP ou CRM entre 2004 e 2016. O objetivo primário foi o de eventos adversos maiores, cardíacos e cerebrovasculares, definidos como a composição de morte, acidente vascular, infarto do miocárdio e revascularização repetida. Os objetivos secundários foram os componentes individuais do objetivo primário.

RESULTADOS A ICP comparada com a CRM foi associada a maior risco de eventos cardíacos e cardiovasculares adversos maiores em coortes com fração de ejeção (FE) de 35% a 49% ($p < 0,001$) e $< 35\%$ ($p < 0,001$). O tratamento com ICP foi associado a um aumento do risco de morte nas coortes de FE de 35% a 49% e $< 35\%$. A taxa de acidente vascular não foi diferente entre ICP e CRM em qualquer das coortes. A ICP foi associada com uma maior taxa de IM na coorte com FE $< 35\%$, e a revascularização repetida ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com ICP nas coortes de FE 35% a 49% e $< 35\%$.

CONCLUSÕES No acompanhamento em longo prazo, pacientes com DAC, DM e DVE tratados com CRM exibiram uma incidência significativamente menor de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos e melhor sobrevida a longo prazo sobre a ICP, sem maior risco de acidente vascular. (J Am Coll Cardiol 2018;71:819–27)

© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Pacientes com diabetes mellitus (DM) têm um risco duas a quatro vezes superior de desenvolver doença arterial coronariana (DAC). A DAC multiarterial é a principal causa de mortalidade nesta população de

pacientes (1). Além disso, pacientes com DM e disfunção ventricular esquerda (DVE) moderada (fração de ejeção [FE] de 35% a 49%) ou grave (FE $< 35\%$) representam um desafio clínico crescente.



Ouçã o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Da ^aDivision of Cardiac Surgery, Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ^bMazankowski Alberta Heart Institute, Edmonton, Alberta, Canada; ^cDivision of General Internal Medicine and Patient Health Outcomes Research and Clinical Effectiveness Unit, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ^dDivision of Cardiac Surgery, Libin Cardiovascular Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; e do ^eAlberta Transplant Institute, Edmonton, Alberta, Canada. A University Hospital Foundation e a Alberta Strategy for Patient Oriented Research são financiadas conjuntamente pela Alberta Innovates e pelo Canadian Institute of Health Research. Os autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 12 de setembro de 2017; manuscrito revisado recebido em 14 de novembro de 2017, aceito em 11 de dezembro de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio

DAC = doença arterial coronariana

DM = diabetes mellitus

DVE = disfunção ventricular esquerda

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores

FE = fração de ejeção

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HR = hazard ratio

IC = intervalo de confiança

ICP = intervenção coronária percutânea

IM = infarto do miocárdio

Muitos estudos randomizados e observacionais mostraram que tanto a intervenção coronária percutânea (ICP) quanto o *bypass* arterial coronário (CRM) em pacientes com DAC estão associados com melhoria da sobrevida em comparação com o tratamento médico (2,3). Vários estudos randomizados que compararam a sobrevida após ICP e CRM em pacientes com DM foram realizados, mas a proporção de pacientes com DVE não foi reportada ou estes pacientes estavam pouco representados nestes estudos (4-6). O mais notável destes ensaios é o ensaio FREEDOM (*Future Revascularization in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*). O estudo FREEDOM demonstrou que em pacientes com DAC e DM, a CRM resultou numa redução da taxa de morte e infarto do miocárdio (IM) comparado com ICP. No entanto, nestes estudos, os pa-

cientes com DVE estavam pouco representados. De fato, apenas 3% dos pacientes inscritos no estudo FREEDOM tinham DVE; em consequência, não houve evidência de uma interação estatisticamente significativa entre a DVE e o benefício terapêutico da CRM na análise de subgrupo. Vários estudos que examinaram o papel da CRM em pacientes com DAC e DVE foram realizados (7-9). Os resultados do estudo STICHES (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure-Extension Study*) forneceram informações valiosas sobre a sobrevida em longo prazo de pacientes com DVE tratados com terapia médica ou CRM (7). Não houve evidência de uma interação estatisticamente significativa entre o DM e o benefício de tratamento da CRM no STICHES, mas essa comparação teve pouca força, uma vez que <40% dos participantes do STICHES tinham DM. Como resultado, a análise de subgrupo nos pacientes com DM e DVE não atingiu significado estatístico para a mortalidade por todas as causas (*hazard ratio* [HR]: 0,84; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,67 a 1,04).

Além disso, uma vez que os participantes do estudo randomizado foram altamente selecionados e tendiam a ter melhores prognósticos do que os pacientes tratados fora do contexto do estudo, a extensão para a qual os resultados do estudo se traduziram na prática clínica foi incerta. O propósito desse estudo foi rever os resultados a longo prazo da ICP e CRM em pacientes fora do estudo com DAC, DM e DVE, realizando um estudo de *score* de propensão usando uma base de dados que inclui todas as cateterizações cardíacas em uma província canadense completa. Também analisamos a taxa de morte, acidente vascular, IM e revascularização adicional após ICP e CRM.

MÉTODOS

FONTE DE DADOS. Foram usadas a base de dados APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease), em conjunto com o vínculo à base de dados de resumos de altas e outras bases de dados ambulatoriais administrativas para de-

tecar eventos após alta e em outros hospitais, para se obter todos os dados. A base de dados APPROACH é uma iniciativa de colheita de dados prospectivos que adquire informação clínica detalhada de todos os pacientes submetidos a angiografia coronária em Alberta, uma província canadense com população de aproximadamente 4,3 milhões de habitantes. Os pacientes são inscritos no registro no momento da angiografia de todos os três hospitais que fornecem cateterização cardíaca na província de Alberta desde 1995. Estes pacientes são acompanhados prospectivamente para resultados, incluindo revascularização subsequente e morte. Os detalhes dessa base de dados foram descritos previamente (10).

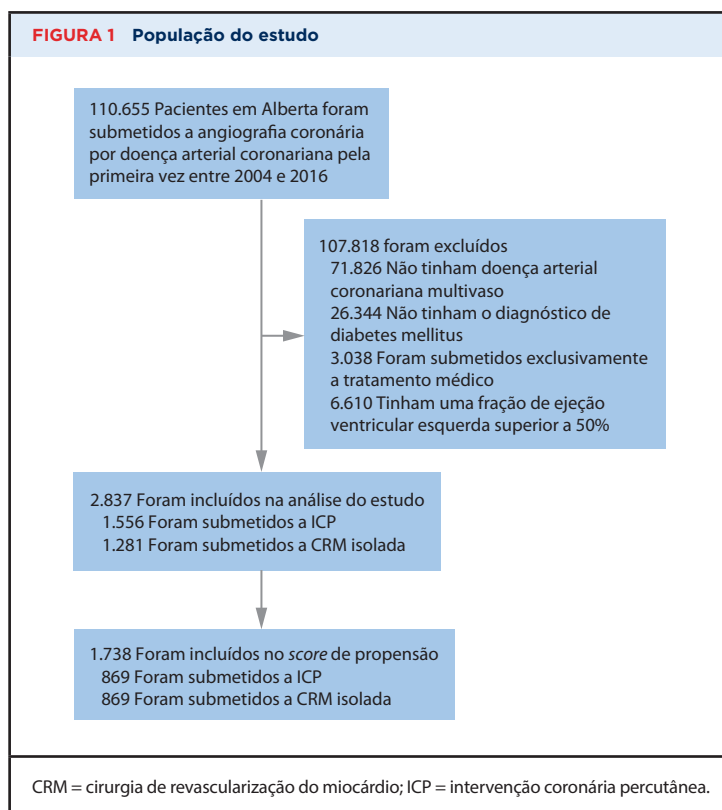
ESTUDO DE COORTE. Neste estudo, o DM foi identificado a partir de requisições de cateterização cardíaca através de colheita de dados e definido como tendo um nível de hemoglobina glicada >6,5% através da base de dados APPROACH. A FE do ventrículo esquerdo (FEVE) foi medida no momento da cateterização e/ou ecocardiografia. Se ambas as modalidades foram realizadas, a FEVE foi definida pelo angiograma coronário. Foram incluídos nesse estudo pacientes com DAC multiarterial, DM e DVE que foram submetidos a CRM isolada sem procedimento ou ICP concomitantes, em Alberta, entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de março de 2016 (**Figura 1**). Os pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca concomitante, receptores de transplante e aqueles submetidos a cirurgia de emergência foram excluídos dessa coorte. Os *stents* com eluição de drogas tornaram-se disponíveis em Alberta de forma limitada em 2003 e passaram a estar mais amplamente disponíveis em 2004. Uma vez que a disponibilidade se tornou generalizada, os *stents* com eluição de drogas tornaram-se a escolha de preferência em detrimento dos *stents* com metal não revestido para casos de alto risco, como os descritos neste estudo. Os resultados foram medidos durante um período de 12 anos, com duração mediana de acompanhamento de 5,5 anos.

RESULTADOS. Os objetivos primários desse estudo foi o desfecho combinado de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE), definidos como o conjunto de morte, acidente vascular, IM e repetição da revascularização. Os resultados secundários avaliados incluíram taxas de morte, acidente vascular, IM e nova revascularização. Todos os resultados foram obtidos durante a admissão para o procedimento-índice e após a alta, e identificados com base no diagnóstico de admissão para qualquer readmissão. O IM foi definido como na readmissão com um diagnóstico primário de IM sem elevação do segmento ST ou IM com elevação do segmento ST em qualquer momento após o procedimento-índice. O acidente vascular encefálico incluiu causas isquêmicas e hemorrágicas e foi definido como ocorrendo durante a hospitalização-índice ou sendo o diagnóstico primário de readmissão em qualquer momento após o procedimento-índice. A revascularização adicional foi identificada como qualquer revascularização não marcada após o procedimento-índice. A distinção entre eventos que ocorreram durante a hospitaliza-

ção-índice e aqueles que ocorreram após a alta não pôde ser obtida a partir dos dados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis categóricas básicas foram comparadas entre os dois grupos usando testes de qui-quadrado para os dados categóricos de testes de *t* de Student para comparar características básicas contínuas de pacientes tratados com ICP versus CRM. Como em todos os estudos não randomizados, as comparações diretas de grupos distintos podem ser enganadoras, porque os grupos em geral diferem sistematicamente. Para obter uma distribuição comparável de características demográficas, comorbidades e variáveis clínicas entre pacientes com menor FE que foram submetidos a ICP em comparação com pacientes com FE diminuída submetidos a CRM, usamos a técnica de correspondência de classificação de propensão de Rosenbaum e Rubin (11). A classificação de propensão foi calculada como a probabilidade de terem sido submetidos a CRM condicional nas características básicas observadas (medidas no recrutamento). Essa técnica permite um grande número de variáveis de confundimento e tem sido usada para criar um nível de indivíduos que podem ser emparelhados com o resultado da propensão enquanto a exposição (CRM) não é confundida com as covariáveis básicas medidas. O resultado de propensão foi calculado usando regressão logística (C-estatística = 0,812) (Figura 1 online). As seguintes variáveis foram incluídas no modelo: idade, sexo, doença pulmonar, doença cerebrovascular, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, hábitos tabágicos atuais ou prévios, diálise, hipertensão, hiperlipidemia, doença hepática ou gastrointestinal, doença maligna, doença vascular periférica, IM prévio, ICP prévia, CRM prévia, terapia lítica prévia, síndrome coronariana aguda prévia, IM com elevação do segmento ST prévio, IM sem elevação do segmento ST prévio e indicação para cateterização, incluindo IM, angina estável, angina instável ou outros. Técnicas de propensão ambiciosa foram aplicadas para corresponder os pacientes de modo 1:1 que foram tratados com CRM e pacientes cujo índice de tratamento foi a ICP através da correspondência dos participantes com a classificação de propensão mais semelhante, designadamente, dentro de 3 casas decimais da classificação de propensão para cada caso. A sobreposição de classificações de propensão entre os pacientes de ICP e CRM foi avaliada usando histogramas (Figuras 2 e 3 online), valores de qui-quadrado (Figuras 4 e 5 online) e valores de probabilidade (Figuras 6 e 7 online). As diferenças nos fatores básicos entre grupos foram calculadas antes e depois do ajuste da propensão para avaliar o equilíbrio. Após a correspondência, foram usadas curvas de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para determinar se haviam diferenças estatisticamente significativas nos resultados primários e secundários entre pacientes de ICP e CRM no acompanhamento disponível no APPROACH. De forma semelhante, a análise de regressão de Cox foi usada para testar se haviam diferenças estatisticamente significativas nos resultados primários e secundários entre pacientes de ICP e CRM após o ajuste para todas as variáveis de comorbidade e clínicas.

FIGURA 1 População do estudo



RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A amostra do estudo incluiu 2.837 pacientes consecutivos com DAC multiarterial (envolvendo duas ou três artérias coronárias ou DAC esquerda principal), DM e DVE (FE <50%) que foram submetidos a cateterização cardíaca na província de Alberta entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de março de 2016 (Figura 1). Destes pacientes, 1.556 foram submetidos a ICP e 1.281 foram submetidos a CRM. Os dados demográficos básicos antes e depois do *score* de propensão estão sumarizados na Tabela 1. Diferenças estatísticas significativas entre grupos antes do *score* de propensão incluíram uma prevalência mais elevada do sexo masculino, bem como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca sintomática, história de tabagismo, hipertensão e dislipidemia entre pacientes submetidos a CRM. Os pacientes submetidos a ICP mostraram prevalência mais elevada de cirurgia de CRM prévia, terapia lítica prévia, síndrome coronariana aguda prévia e IM com elevação do segmento ST prévio. Com relação a indicação para a cateterização cardíaca-índice, mais pacientes da CRM tinham angina estável, enquanto mais pacientes da ICP tinham angina instável ou IM recente. Os grupos de ICP e CRM foram bastante diferentes, e assim, comparar estes grupos antes do *score* de propensão não seria uma comparação válida. A Tabela 1 resume as características básicas após o *score* de propensão entre 1.738 pacientes e sinalizam que os grupos estavam equilibrados em relação aos fa-

TABELA 1 Características Basais Antes e Depois do Score de Propensão

	Antes da correspondência			Depois da correspondência		
	ICP (n = 1.556)	CRM (n = 1.281)	Valor p	ICP (n = 869)	CRM (n = 869)	Valor p
Idade, anos	64,6 ± 11,4	65,6 ± 9,5	0,007	65,1 ± 10,8	65,1 ± 9,5	0,94
Feminino	25	20	<0,001	23	21	0,45
Doença pulmonar	14	17	0,02	17	17	0,75
Doença cerebrovascular	6	6	0,86	7	7	0,77
Doença renal	8	6	0,18	7	7	0,57
Insuficiência cardíaca sintomática	19	27	<0,001	23	27	0,023
Fumante, atual	19	19	0,89	18	20	0,24
Fumante, qualquer época	18	27	<0,001	22	27	0,016
Diálise	3	2	0,23	3	3	0,57
Hipertensão	79	85	<0,001	83	85	0,40
Hiperlipidemia	71	84	<0,001	80	82	0,16
Doença hepática/gastrointestinal	1	1	0,10	1	2	0,53
Doença maligna	4	3	0,17	4	3	0,51
Doença vascular periférica	8	9	0,62	9	8	0,48
ICP prévia	4	4	0,51	4	4	1,00
CRM prévia	5	1	<0,001	3	2	0,25
Terapia lítica prévia	7	2	<0,001	4	3	0,69
SCA prévia	78	56	<0,001	67	60	0,01
IAMCEST prévio	43	14	<0,001	18	18	0,76
IAMSEST prévio	29	29	0,77	35	30	0,012
Indicação para cateterização			<0,001			0,67
Infarto do miocárdio	49	37		42	40	
Angina estável	16	33		25	30	
Angina instável	31	20		27	21	
Outro	4	10		6	9	

Os valores são a média ± DP ou %.

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IAMCEST = infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; IAMSEST = infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea; SCA = síndrome coronariana aguda.

tores prognósticos. Destes 1.738 pacientes, 973 (56%) tinham FE de 35% a 49% e 765 (44%) tinham FE <34%. Variáveis de significado estatístico após o score de propensão incluem insuficiência cardíaca sintomática, favorecendo a ICP, e síndrome coronariana aguda prévia, favorecendo a CRM.

OBJETIVOS PRIMÁRIOS. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a frequência de MACCE com ICP *versus* CRM foi de 51% *versus* 28% ($p < 0,001$) em cinco anos (**Ilustração Central**). Em pacientes com FE <35%, a frequência de MACCE para tratamento com ICP *versus* CRM foi de 61% *versus* 29% ($p < 0,001$) em cinco anos (**Ilustração Central**). A análise de risco proporcional Cox revelou que, ao longo de um período de acompanhamento médio de 50 meses, a ICP foi associada a risco significativamente superior para um MACCE em comparação com a CRM tanto nas coortes de FE 35% a 49% (HR: 1,97; 95% IC: 1,64 a 2,35; $p < 0,001$) como nas

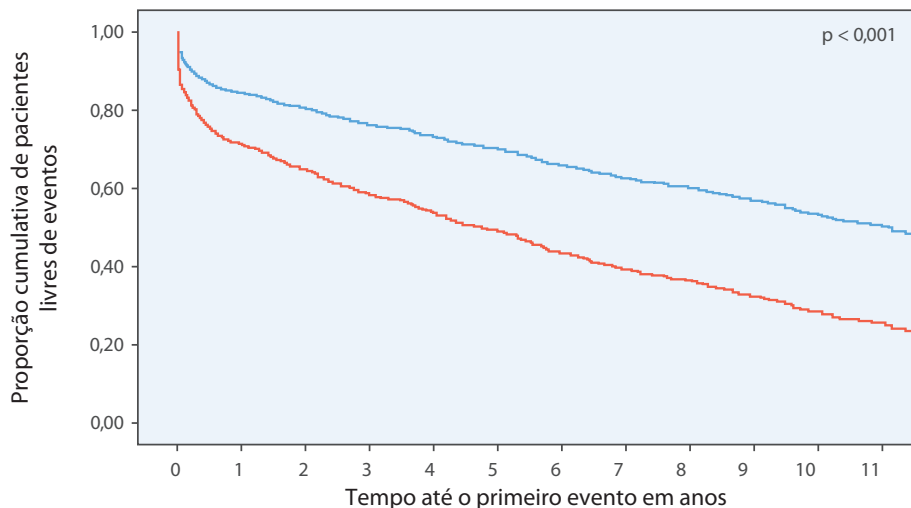
da FE <35% (HR: 2,28; 95% IC: 1,79 a 2,90; $p < 0,001$) (**Tabela 2**).

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a taxa de mortalidade com ICP *versus* CRM foi de 26% *versus* 16% ($p = 0,001$) em cinco anos (**Figura 2**). Em pacientes com FE <35%, a taxa de mortalidade para ICP *versus* CRM foi de 35% *versus* 19% ($p = 0,002$) em cinco anos (**Figura 3**). A análise de risco proporcional Cox sinalizou que durante um período de acompanhamento médio de 63 meses, a ICP foi associada a um risco significativamente superior de morte se comparada com a CRM tanto nas coortes de FE 35% a 49% (HR: 1,34; 95% IC: 1,07 a 1,68; $p = 0,01$) e FE <35% (HR: 1,62; 95% IC: 1,20 a 2,22; $p = 0,002$) (**Tabela 2**). O risco de acidente vascular encefálico, IM e revascularização adicional após ICP e CRM está sumarizado na **Tabela 2**. Uma análise de Kaplan-Meier destes resultados foi realizada e está ilustrada na **Figura 2** para a coorte da FE 35% a 49% e **Figura 3** para a coorte da FE <35%. Em pacientes com FE de 35% a 49%, a frequência de acidente vascular encefálico com ICP *versus* CRM foi de 4% *versus* 3% ($p = 0,663$) em cinco anos (**Figura 2**). Em pacientes com FE <35%, as frequências de acidente vascular encefálico para tratamento com ICP *versus* CRM foram de 4% *versus* 3% ($p = 0,630$) em cinco anos (**Figura 3**). A análise de risco proporcional Cox revelou que, ao longo de um período de acompanhamento médio de 62 meses, as taxas de acidente vascular encefálico não foram diferentes entre ICP e CRM quer na coorte da FE 35% a 49% (HR: 1,01; 95% IC: 0,57 a 1,78; $p = 0,98$) quer na de FE <35% (HR: 0,87; 95% IC: 0,39 a 1,91; $p = 0,72$) (**Tabela 2**). O risco para IM durante o acompanhamento médio de 53 meses não foi diferente entre ICP e CRM na coorte da FE 35% a 49% (HR: 1,23; 95% IC: 0,87 a 1,76; $p = 0,25$); no entanto, a ICP foi associada com um risco superior de IM na coorte da FE <35% (HR: 2,27; 95% IC: 1,38 a 3,75; $p = 0,001$). A taxa de revascularização em um acompanhamento médio de 54 meses após o procedimento-índice foi significativamente superior naqueles tratados com ICP em relação à CRM tanto na FE 35% a 49% (HR: 5,46; 95% IC: 3,80 a 7,78; $p < 0,001$) quanto na FE <35% (HR: 7,31; 95% IC: 4,08 a 13,1; $p < 0,001$).

ANÁLISE DE SENSIBILIDADE. Existiram várias diferenças significativas entre os grupos de ICP e CRM após correspondência de propensão, incluindo insuficiência cardíaca sintomática, síndrome coronariana aguda prévia, história de tabagismo prévio e diagnóstico de IM com elevação do segmento ST. Para determinar se essas diferenças iriam influenciar os resultados deste estudo, foram realizadas análises de sensibilidade. Ajustamos para as variáveis que permaneceram significativamente diferentes, e os nossos resultados permaneceram inalterados. Além disso, como o estudo ocorreu ao longo de um período de tempo significativo, os modelos também foram ajustados para o ano de procedimento a fim de determinar se houve alterações ao longo dos anos do período do estudo, e não foram notadas alterações em nenhum dos resulta-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL CRM Melhora os Resultados em Pacientes com Diabetes e DVE

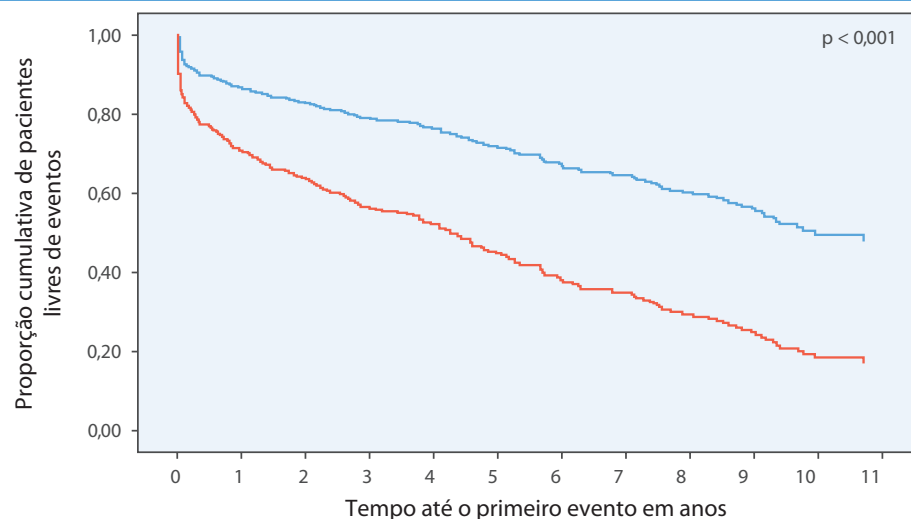
A MACCE



Número em risco

ICP	457	314	287	247	193	169	140	100	74	58	35	19
CRM	516	446	421	385	340	295	247	214	183	146	103	68

B MACCE



Número em risco

ICP	412	237	170	84	73	58	41	32	21	15	8	3
CRM	353	264	206	146	133	115	95	88	72	59	33	20

Primeiro tratamento após cath-índice — CRM — ICP

Nagendran, J. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2018;71(8):819-27.

Livres de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACCE) durante o período do estudo nas coortes de fração de ejeção (FE) 35% a 49% (A) e FE <35% (B). A intervenção coronária percutânea (ICP), em comparação com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), foi associada a aumento do risco para o resultado final composto de MACCE na coorte da FE 35% a 49% ($p < 0,001$) e na da FE <35% ($p < 0,001$). cath = cateterização; DVE = disfunção ventricular esquerda.

TABELA 2 Risco de Resultados Primários e Secundários na Coorte do Score de Propensão

Resultado	Taxa de risco, ICP:CRM	IC 95%		Valor p
		Mais baixo	Mais alto	
FE 35% a 49%				
ECCAM	1,97	1,64	2,35	<0,001
Morte	1,34	1,07	1,68	0,01
Acidente vascular	1,01	0,57	1,78	0,98
Infarto do miocárdio	1,23	0,87	1,76	0,25
Revascularização de repetição	5,46	3,80	7,78	<0,001
FE <35%				
ECCAM	2,28	1,79	2,90	<0,001
Morte	1,62	1,20	2,22	0,002
Acidente vascular	0,87	0,39	1,91	0,72
Infarto do miocárdio	2,27	1,38	3,75	<0,001
Revascularização de repetição	7,31	4,08	13,10	<0,001

ECCAM = evento cardíaco e cerebrovascular adverso maior (conjunto de morte, acidente vascular, infarto do miocárdio e repetição da revascularização); FE = fração de ejeção; IC = intervalo de confiança; outras abreviaturas como na **Tabela 1**.

dos. Os resultados do modelo ajustado podem ser encontrados na Tabela 1 *online*.

DISCUSSÃO

Embora estudos prévios tenham estabelecido o papel da ICP e da CRM em pacientes com FE normal, DAC e DM (12), o presente trabalho fornece dados sobre pacientes com DAC, DM e DVE. Em primeiro lugar, os resultados mostraram que tanto na DVE moderada como na grave, a ICP está associada com um risco aumentado para MACCE se comparada com a CRM (**Ilustração Central**). Em segundo lugar, os resultados mostraram que em pacientes com DAC, DM e DVE moderada a grave, a ICP está associada com uma sobrevida a longo prazo menor em comparação com a CRM. Em terceiro, a ICP está associada com um aumento do risco de IM na DVE grave e aumento do risco de repetição da revascularização na DVE moderada e grave. Finalmente, os resultados mostraram que não houve diferença significativa na incidência de acidente vascular encefálico entre ICP e CRM nas coortes de DVE moderada e grave.

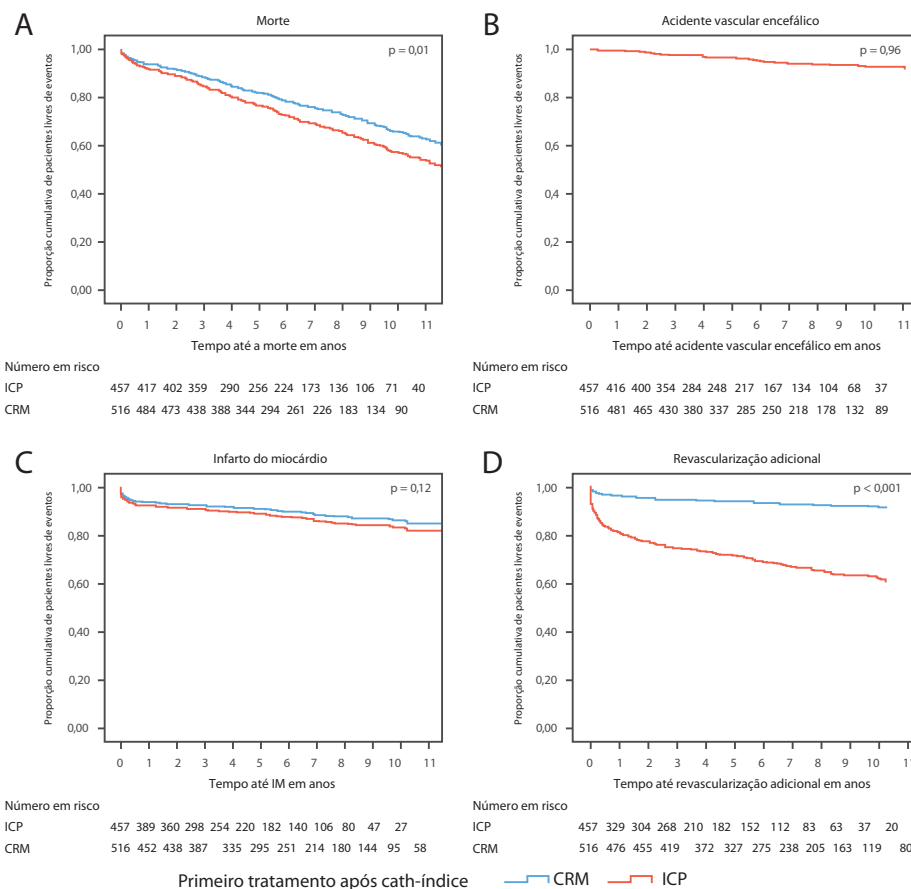
Estes resultados são consistentes com os de vários estudos que examinaram a revascularização em pacientes com DAC e DM (3-6,13). Kapur *et al.* (3) mostraram uma tendência no sentido de melhores resultados em pacientes tratados com CRM em 510 pacientes com DM, mas a FEVE média foi de 60% e apenas 1% dos pacientes tinha DVE grave. O estudo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*) incluiu 452 pacientes com DM e DAC multivaso, demonstrando benefício significativo na sobrevida quando tratados com CRM (12). A FEVE média não foi relatada nesse estudo, enquanto apenas 3% dos pacientes tinham DVE grave (FE <30%). Kama-

lesh *et al.* (2) realizaram um pequeno estudo e com pouca força sugerindo uma vantagem para o tratamento com CRM em 2.017 veteranos com DM e DAC. No seu estudo de coorte, 7% tinham FEVE <35%, mas FEVE média não foi registrada. Mais recentemente, no estudo FREEDOM por Farkouh *et al.* (4), a CRM demonstrou atingir taxas de morte e IM significativamente reduzidas em comparação com ICP em 1.900 pacientes. Estes pacientes apresentavam FEVE média de 66%, com 3% apresentando FEVE <40%. Ahn *et al.* (14) compararam recentemente a sobrevida em longo prazo após CRM *versus* ICP completa e incompleta por meio da realização de uma análise retrospectiva de SYNTAX, PRECOMBAT e BEST. Eles não encontraram diferença significativa na sobrevida mediana em cinco anos entre pacientes submetidos a CRM ou ICP com revascularização completa, com a análise de subgrupo de DAC multiarterial e DM mostrando dados consistentes. A principal limitação continua sendo a sub-representação dos pacientes com DVE. Abordar a falta de DVE nestes estudos de revascularização foi o objetivo do presente estudo: examinar o efeito da DVE especificamente em pacientes com DM submetidos a revascularização.

No presente estudo, é importante notar que a taxa de mortalidade em cinco anos dos pacientes com FE <35% submetidos a CRM foi de 19%. Os dados bastante aceitáveis da sobrevida da CRM vão contra os resultados do ensaio *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH), no qual a mortalidade em cinco anos dos pacientes submetidos a CRM foi bastante superior, de 36% (7). Esse dado pode sugerir a possibilidade de uma seleção mais rigorosa de pacientes para CRM, mas no contexto de um *score* de propensão esse viés deve ser mitigado e comparado com a validade à mortalidade da ICP de 35% em cinco anos neste estudo. Outra diferença entre o STICH e o presente estudo é que a mortalidade mais elevada da CRM no estudo STICH pode ter-se devido à inclusão de pacientes com miocárdio discinético basal. Na nossa coorte, a presença de um segmento discinético de miocárdio não foi um critério de inclusão específico. Assim, pacientes submetidos a CRM podem ter tido DVE secundária a segmentos hipocinéticos ou acinéticos, representando miocárdio hibernante recuperável, o que pode ter contribuído com a melhora da sobrevida a longo prazo neste estudo. Além disso, comparações entre a população do nosso estudo e a do STICH são ainda mais limitadas, porque os pacientes com IM recente como precipitante de DVE foram excluídos no STICH, enquanto os pacientes com síndromes coronarianas agudas constituíram >60% da população do nosso estudo. A inclusão de pacientes com síndromes coronarianas agudas com DM e DVE fornece mais informações da coorte do “mundo real” que os clínicos encontram, o que foi amplamente sub-representado na literatura publicada atualmente.

No nosso estudo, excluímos pacientes tratados exclusivamente com terapia médica. O objetivo deste estudo foi fornecer uma análise contemporânea dos pacientes submetidos a ICP *versus* CRM com DVE e DM, uma população que tem sido amplamente sub-representada até então nos ensaios controlados randomizados atuais. No STICHES (7), o grupo da terapia médica

FIGURA 2 Riscos Cumulativos para os Resultados do Estudo na coorte da Fração de Ejeção de 35% a 49%



Livre de morte (A), acidente vascular encefálico (B), infarto do miocárdio (C) e revascularização adicional (D) na coorte da fração de ejeção de 35% a 49%. cath = cateterização; outras abreviaturas como na Figura 1.

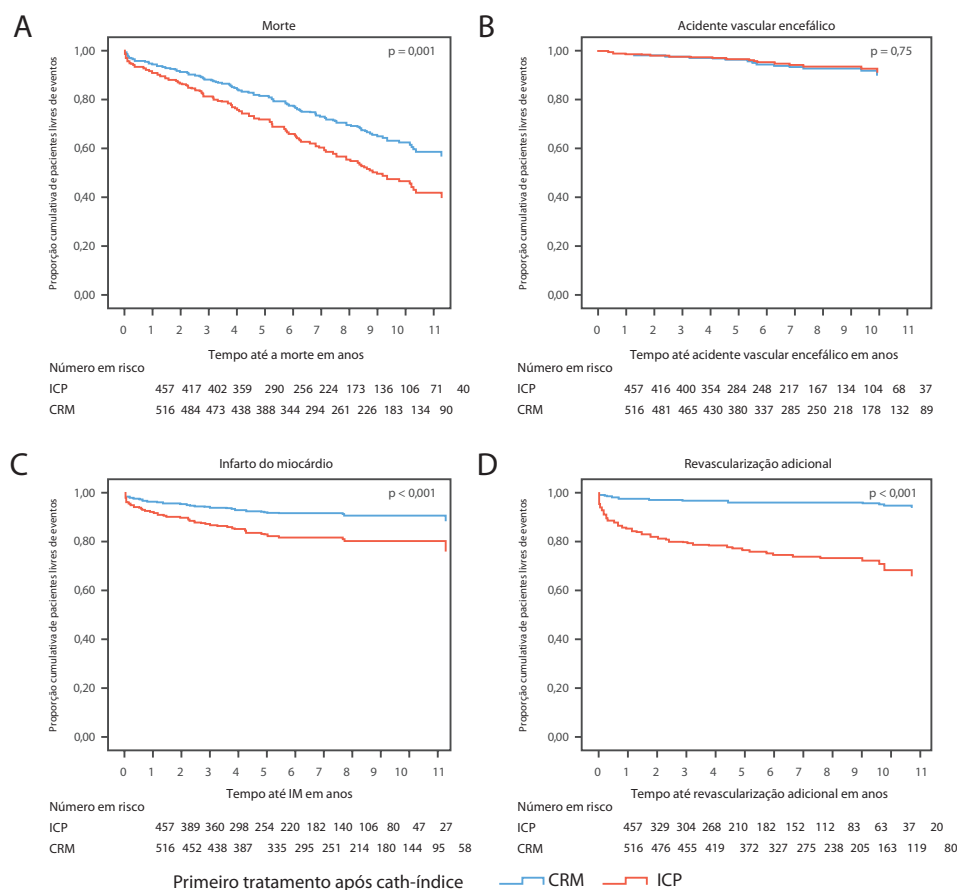
teve uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada em dez anos em comparação com o grupo da CRM (66,1% *versus* 58,9%, $p < 0,02$). Os resultados da CRM na nossa coorte revelaram uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa em cinco anos se comparada com o STICH (19% *versus* 36%). Assim, é pouco provável acreditar que o grupo da terapia médica teria um resultado significativamente diferente no nosso estudo. No entanto, será necessária maior análise dedicada a grupos de terapia médica para elucidar ainda mais o efeito da terapia médica exclusiva nessa coorte de pacientes.

Estudos prévios sugeriram aumento do risco de acidente vascular encefálico em pacientes com DM tratados com CRM (4). O estudo FREEDOM relatou uma taxa de acidente vascular encefálico de 2,4% em pacientes tratados com ICP em comparação com 5,2% em pacientes tratados com CRM durante acompanhamento de

cinco anos. Os resultados deste estudo revelaram uma taxa semelhante de acidente vascular encefálico em pacientes de CRM (3% em acompanhamento de cinco anos) mas aumento relativo na taxa de acidente vascular encefálico nos pacientes de ICP (4% em acompanhamento de cinco anos) e nenhuma diferença significativa de incidência entre ICP e CRM. Esse resultado sugere que, em pacientes com DM e DVE, a coorte da ICP tem risco superior de acidente vascular encefálico em comparação com a pesquisa publicada que analisa as taxas de acidente vascular encefálico em pacientes com DM com FE normal, enquanto o risco de acidente vascular encefálico em pacientes de CRM permaneceu inalterado.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Embora os pacientes em ambas as coortes de intervenção tenham sido correspondidos por análise de propensão para tratar a varia-

FIGURA 3 Riscos cumulativos para os Resultados do Estudo na Coorte da Fração de Ejeção <35%



Livre de morte (A), acidente vascular encefálico (B), infarto do miocárdio (C) e revascularização adicional (D) coorte da fração de ejeção de <35%. Abreviaturas como nas Figuras 1 e 2.

ção das características basais, o *score* de propensão não consegue controlar todas as variáveis de confundimento. Isso é especialmente verdade para variáveis não reportadas na base de dados APPROACH, que podem ainda influenciar a tomada de decisão clínica, tal como a fragilidade do paciente ou objetivos da designação dos cuidados. Notou-se que *score* de propensão permite analisar um estudo observacional de forma que mime algumas das características de um ensaio controlado randomizado (15). Apesar da análise de propensão neste estudo, os grupos da ICP e da CRM tiveram diferenças de prevalência na insuficiência cardíaca sintomática (23% versus 27%, $p = 0,02$) e síndromes coronarianas agudas prévias (67% versus 60%, $p = 0,01$) que podem ter introduzido um pequeno viés sistemático, favorecendo um braço sobre o outro.

Em segundo lugar, os dados foram recolhidos durante um período de 12 anos. Durante esse tempo, ambos

os braços de tratamento estiveram sujeitos a mudanças nas tecnologias e na prática clínica, potencialmente influenciando os resultados do nosso estudo. A introdução e o aumento do uso de *stents* eluidores de drogas na ICP e avanços na anestesia, cuidados pós-operatórios e técnica cirúrgica na CRM podem ter afetado a sobrevida a longo prazo (16). Embora não tenhamos informação sobre o tipo de *stent* utilizado em pacientes submetidos a ICP, uma revisão sistemática prévia (13) sugeriu pouca diferença nos resultados em vez de revascularização de repetição entre *stents* com e sem medicamentos.

CONCLUSÕES

Embora as investigações publicadas atualmente suportem o uso de CRM em lugar da ICP para pacientes com DM com doença multiarterial, os estudos randomiza-

dos incluíram majoritariamente aqueles com função ventricular normal. Assim, nossos dados de que a CRM está associada a melhores resultados do que a ICP em pacientes com DAC, DM e DVE aborda uma falha na pesquisa. Esse estudo fornece os primeiros dados para sugerir que os pacientes que têm DAC, DM e DVE beneficiam-se da CRM, uma vez que esta oferece um benefício global de sobrevida a longo prazo, risco reduzido de IM e repetição da revascularização, e não há aumento da taxa de acidente vascular em comparação com ICP para este subgrupo de pacientes. Com exceção de pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou fatores técnicos que limitam a revascularização cirúrgica, a CRM deve ser considerada como terapia de primeira linha para o tratamento de DAC multiarterial em pacientes com DM e DVE.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Jayan Nagendran, Division of Cardiac Surgery, Department of Surgery, University of Alberta and Mazankowski Alberta

Heart Institute, 4-108A Li Ka Shing Health Research Centre, 8602 112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2E1, Canada. E-mail: jayan@ualberta.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E COMPETÊNCIAS

PROCESSUAIS: Em pacientes com diabetes mellitus, DAC multiarterial e DVE, a cirurgia de CRM geralmente melhora os resultados clínicos mais do que a revascularização baseada em cateter.

VISÃO EXTERIOR TRANSLACIONAL: Uma vez que fatores como a fragilidade podem confundir essa análise de propensão, mais estudos são necessários para comparar os resultados da CRM e da ICP em subgrupos de pacientes definidos por comorbidades específicas.

REFERÊNCIAS

1. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Circulation* 2003;108:1655–61.
2. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:808–16.
3. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-Year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432–40.
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–84.
5. Serruys PW, Morice M, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72.
6. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–76.
7. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
8. Nagendran J, Norris CM, Graham MM, et al. Coronary revascularization for patients with severe left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2038–44.
9. Appoo J, Norris C, Merali S, et al. Long-term outcome of isolated coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110 11 Suppl 1:7.
10. Ghali WA, Knudtson ML, for the APPROACH Investigators. Overview of the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease. *Can J Cardiol* 2000;16:1225–30.
11. Norris CM, Ghali WA, Knudtson ML, Naylor CD, Saunders LD. Dealing with missing data in observational health care outcome analyses. *J Clin Epidemiol* 2000;53:377–83.
12. Mohr FW, Morice M, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
13. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:317–28.
14. Ahn JM, Park DW, Lee CW, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1415–24.
15. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399–424.
16. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1291.

PALAVRAS-CHAVE diabetes mellitus, cardiomiopatia isquêmica, revascularização

APÊNDICE Para uma tabela e figuras suplementares, por favor veja a versão *online* deste artigo.

Revascularização miocárdica em pacientes diabéticos: fatos e versões

Whady Hueb

Sinalizado como um fator de risco adicional de maior gravidade em pacientes portadores de doença coronariana, em curto e longo prazo, o diabetes mellitus, quando associado à essa doença coloca-se em posição central de debate sobre qual a melhor estratégia terapêutica da revascularização miocárdica nessa condição.

O “*BypassAngioplastyRevascularizationInvestigation*” (BARI) foi um dos primeiros estudos a identificar a superioridade cirúrgica sobre o tratamento percutâneo nos pacientes diabéticos (1).

Ainda que essa informação fosse obtida por meio de subanálise, avolumou-se número substancial de pesquisas direcionadas a responder essa questão.

De fato. Comparações entre os tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo com ou sem stents farmacológicos, somente em pacientes diabéticos, mostraram resultados conflitantes (2,3). Nesses estudos os autores incluíram somente pacientes com função ventricular preservada impedindo assim uma visão mais abrangente sobre o prognóstico. Por outro lado, são escassos os estudos randomizados que comparam pacientes com e sem diabetes com vários graus de função ventricular. Nessa direção, em recente estudo retrospectivo conduzido por Nagendran et al, (x) aplicando um score de propensão de um banco de dados regional, encontrou resultados mais favoráveis para cirurgia de revascularização miocárdica comparada ao tratamento percutâneo em diabéticos com disfunção ventricular. Ainda que o score de propensão homogeneíze a amostra, a falta de randomização fragilizou os resultados. Nesse sentido, as indicações para os tratamentos percutâneo ou cirúrgico ficaram condicionadas a decisão da opção mais apropriada. Por outro lado, admitindo-se que a indicação para revascularizar o miocárdio com déficit funcional, exija presença de isquemia residual, fica implícito que a revascularização cirúrgica será mais vantajosa que a percutânea pois, tem a capacidade de contemplar vasos ocluídos ou com lesões ostiais. Situações essas, pouco habituais no tratamento percutâneo. Assim, é razoável considerar que as duas amostras não são comparáveis.

Outra condição controversa diz respeito à, assim chamada, “miocardiopatia diabética” secundária a isquemia miocárdica. Estudos direcionados a avaliar o prognóstico

dessa condição tem revelado resultados inconsistentes; quer seja pela escassa comprovação do dano miocárdio pelo diabetes, quer seja por participação duvidosa da microangiopatia diabética na integridade miocárdica. Por causa desses fatores de confusão, há que se considerar que o real benefício da revascularização miocárdica está baseado unicamente na presença de isquemia miocárdica independentemente da presença ou ausência de diabetes.

De fato, publicação recente (5) objetivando avaliar o prognóstico de pacientes com ou sem diabetes e com ou sem miocardiopatia sinalizou que pacientes diabéticos com função ventricular preservada que receberam tratamento clínico cirúrgico ou percutâneo, tiveram evolução clínica de longo prazo semelhante. Por outro lado, na presença de disfunção ventricular pacientes com diabetes experimentaram pior prognóstico quando comparados com pacientes sem diabetes na mesma condição. Além disso, cabe aqui considerar o papel diabetes e a disfunção ventricular.

Aceita como determinante do prognóstico, a disfunção ventricular tem na fibrose miocárdica um papel crucial na função. Aceita-se que somente a isquemia miocárdica associada a fibrose pode adicionar risco de pior prognóstico. Assim, podemos questionar se o diabetes foi a causa ou efeito desse evento adverso. Por fim, considerando a isquemia miocárdica, uma condição “per se” determinante do sofrimento miocárdico e que está intimamente relacionado ao desbalanço entre a oferta e o consumo, de oxigênio, alterações glicêmicas crônicas podem não ter influência nesse déficit perfusional.

Em direção oposta, evidências de proteção miocárdica pelo diabetes, observada em pacientes com doença coronariana, com ou sem diabetes, foi observado em um recente estudo (6).

Após testes ergométricos sequenciais induzindo isquemia miocárdica em todos os pacientes, os autores observaram que todos eles alcançaram o pré-condicionamento isquêmico. Todavia, os pacientes diabéticos desenvolveram melhor adaptação da isquemia esforço induzida e menor tempo de recuperação do tempo de isquemia comparado com pacientes não diabéticos. Indicado, dessa forma, maior reserva miocárdica ao insulto isquêmico.

REFERÊNCIAS

1. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multi-vessel disease.(1996) N Engl J Med 1997;336:147
2. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med.2009; **360**:2503–2515
3. M.E. Farkouh, M. Domanski, L.A. Sleeper, F.S. Siami, G. Dangas, M. Mack, M. Yang, D.J. Cohen, Y Rosenberg, S.D. Solomon, A.S. Desai, B.J. Gersh, E.A. Magnuson, A. Lansky, R. Boineau, J.Weinberger, K. Ramanathan, J.E. Sousa, J. Rankin, B. Bhargava, J. Buse, W. Hueb, C.R. Smith, V.Muratov, S. Bansilal, S. King 3rd, M. Bertrand, V. Fuster, FREEDOM Trial Investigators Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med, 367 (2012), 2375-2384
4. (x) Artigo atual
5. Hueb T, Rocha MS, Siqueira SF, Nishioka SADO, Peixoto GL, Saccab MM, Lima EG, Garcia RMR, Ramires JAF, Kalil Filho R, Martinelli Filho M. Impact of diabetes mellitus on ischemic cardiomyopathy. Five-year follow-up. REVISION-DM trial. Diabetol Metab Syndr. 2018 Mar 15;10:19. doi: 10.1186/s13098-018-0320-y.
6. Rezende PC, Rahmi RM, Uchida AH, da Costa LM, Scudeler TL, Garzillo CL, Lima EG, Segre CA, Girardi P, Takiuti M, Silva MF, Hueb W, Ramires JA, Kalil Filho R. Type 2 diabetes mellitus and myocardial ischemic preconditioning in symptomatic coronary artery disease patients. Cardiovasc Diabetol. 2015 May 30; 14:66. doi: 10.1186/s12933-015-0228-x.

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO DA SEMANA

Carga da Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca

Abordagem Terapêutica

Bruno M.L. Rocha, MD,^a Gonçalo J.L. Cunha, MD,^a Luiz F. Menezes Falcão, MD, PHD^{b,c}

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é evidenciada pela sua pesada limitação da capacidade de exercício decorrente dos sintomas e hospitalizações recorrentes. Apesar dos avanços substanciais sobre os fármacos modificadores de doença na IC com redução da fração de ejeção, estratégias terapêuticas adicionais para melhorar a qualidade de vida são de valor imensurável. Atualmente, o déficit de ferro (DF) é amplamente reconhecido em mais de 30% a 50% dos pacientes com IC estável crônica, o que agrava o prognóstico. Os mecanismos fisiopatológicos estabelecidos da IC progressiva podem ser interligados com a escassez progressiva de ferro miocárdico, enquanto um gera o outro. Mais importante, o DF constitui um novo alvo para alívio sintomático em pacientes cuidadosamente selecionados. Sobre esse aspecto, o ferro intravenoso pode ser uma medida segura e eficaz, reduzindo potencialmente as hospitalizações por IC. Discutimos a evidência e as falhas do conhecimento sobre a terapia com ferro na IC e propomos um algoritmo prático, abrangente, clinicamente orientado para a reposição adequada de ferro em diferentes cenários clínicos. Por fim, debatemos ainda a imperativa tomada de decisão antes da intervenção e as desvantagens dessa estratégia. (J Am Coll Cardiol 2018;71:782–93)

© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome crônica debilitante com prevalência de 1% a 2% na população global e $\geq 10\%$ naqueles com idade ≥ 65 anos, e vem sendo cada vez mais reconhecida em pacientes mais jovens (1,2). IC aguda na insuficiência cardíaca crônica é a causa principal de hospitalizações recorrentes e readmissões precoces, o que constitui custos e morbidade notavelmente elevados. Os pacientes apresentam qualidade de vida mais baixa, e sua sobrevida está gravemente comprometida (3,4).

Dada a sobrecarga da IC, pesquisas atuais também têm se focado em intervenções com um impacto na qualidade de vida (5,6). Em relação a este assunto, o papel das anormalias do ferro vem sendo amplamente reconhecido. Assim, procuramos discutir a definição, epidemiologia, fisiopatologia e prognóstico do déficit de ferro (DF); debater os principais ensaios de ferro oral e intravenoso (IV) na IC e falhas na evidência; e propor um algoritmo para a sele-

ção cuidadosa e adequada de candidatos para reposição de ferro IV.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

DEFININDO DF NA IC. O DF na população geral adulta é definido pela Organização Mundial da Saúde como ferritina plasmática $< 15 \mu\text{g/L}$. No entanto, um limite mais elevado para a ferritina (um reagente de fase aguda) em condições inflamatórias crônicas é recomendado (7,8). Assim, na IC crônica, o DF absoluto é definido como ferritina $< 100 \mu\text{g/L}$ e o DF funcional é definido como ferritina entre 100 e $300 \mu\text{g/L}$ quando a saturação de transferrina (TSAT) é $< 20\%$ (5,6). Estas definições derivam de estudos em pacientes com doença renal crônica (7,8), nos quais os valores-limite já são controversos (9). Relacionado a isso, um estudo por Nanas *et al.* (10) em pacientes admitidos



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aHospital Amadora-Sintra, Lisbon, Portugal; ^bDepartment of Internal Medicine, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisbon, Portugal; e ^cFaculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Os autores informaram não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 22 de outubro de 2017; manuscrito revisado recebido em 18 de dezembro de 2017, aceito em 19 de dezembro de 2017.

por IC avançada descompensada e DF (definido pela ausência de ferro na biópsia de medula óssea) mostrou uma ferritina plasmática média de $75,3 \pm 59,1 \mu\text{g/L}$ (10), o que está de acordo com o valor limite mais elevado para definir o DF absoluto.

A definição de DF na insuficiência cardíaca aguda (ICA) é um desafio ainda maior. Um pequeno estudo observacional apontou no sentido de uma variação significativa tanto na ferritina média quanto na TSAT na ICA aguda descompensada; isso levou a uma surpreendente diminuição aparente da prevalência de DF no acompanhamento em 30 dias, o que se correlaciona de forma fraca com o estado inflamatório (11). Pode-se supor que as variações do volume plasmático e os fatores desconhecidos adicionais que regulam a ferritina sérica, além da inflamação, a tornem inadequada para definir o DF na ICA aguda descompensada.

Marcadores plasmáticos substitutos alternativos podem ser mais precisos na identificação do DF. Em específico, o receptor solúvel de transferrina (sTfR) sérica pode correlacionar-se com o DF miocárdico no coração insuficiente (12) e tem valor prognóstico na IC crônica (13). Da mesma forma, o sTfR ($\geq 1,59 \text{ ng/mL}$) e/ou a hepcidina ($< 14,5 \text{ ng/mL}$) podem ser mais adequados para revelar DF significativo em contextos agudos (14). São necessários mais estudos, uma vez que índices independentes de volume ou corrigidos para o volume plasmático iriam revelar o verdadeiro DF.

Durante o resto desta revisão, o DF e a IC serão definidos como nas diretrizes (5,6) e a anemia, como na Organização Mundial da Saúde, a menos que especificado em contrário.

EPIDEMIOLOGIA. O DF é extremamente comum na IC crônica estável (30% a 50%) (15-17), a maior parte dos quais é absoluta (Figuras 1 e 2). Mantém-se prevalente ($> 30\%$) em pacientes sem anemia ou anomalias nos índices hematológicos (17), sublinhando sua crescente penetração mesmo em uma população de IC de baixo risco (15). O DF na IC crônica é encontrado com mais frequência em mulheres (15,16,18) e em pacientes com IC avançada (como notado pelos níveis mais elevados de peptídeo natriurético [15,16,19,20] e/ou classe funcional da New York Heart Association [NYHA] [15,16,18-20]), aumento da inflamação (como notado pela proteína C-reativa de alta sensibilidade [15]) e/ou anemia (16,18,20). De modo notável, os estudos suportaram uma prevalência mais elevada na ICA (50% a 80%) (10,11,21,22), a maior parte dos quais é surpreendentemente absoluta (21,22).

FISIOPATOLOGIA. Déficit de ferro miocárdico. O ferro tem um papel importante além do transporte e armazenamento de oxigênio (**Ilustração Central**), visto que também é fundamental para a normal atividade de enzimas-chave do ciclo do ácido cítrico e enzimas de limpeza das espécies reativas de oxigênio (ROS) (23,24). De fato, um estudo ($n = 129$) com amostras do ventrículo esquerdo do coração humano mostrou que o conteúdo miocárdico de ferro foi mais baixo na IC em comparação com indivíduos-controle ($p < 0,001$). Os primeiros tinham atividade reduzida de todas as enzimas mitocondriais exa-

minadas ($p < 0,001$). Adicionalmente, os pacientes com IC e déficit de ferro miocárdico (DFM), se comparados com aqueles com IC mas sem DFM, tiveram atividade reduzida das enzimas do ciclo do ácido cítrico aconitase e citrato sintase (por 26% e 15%; ambas $p < 0,05$), bem como uma expressão reduzida das enzimas de limpeza das ROS catalase, glutatona peroxidase e superóxido dismutase (por 23%, 21% e 20%, respectivamente; todas $p < 0,05$). De forma interessante, o DFM não teve associação com inflamação (25).

Podemos formular a hipótese de que uma atividade reduzida do ciclo do ácido cítrico altera a bioenergética normal dos cardiomiócitos, de forma semelhante ao fenômeno observado nos miócitos do músculo esquelético em exercício na IC (26). Uma bioenergética anormal poderá levar à alteração da capacidade máxima de exercício, por exemplo, devido a uma reserva limitada da contratilidade ventricular esquerda (incapacidade de aumentar o débito cardíaco com o exercício), conforme mostrado na insuficiência cardíaca com DF com fração de ejeção reduzida (ICrFE) (27). Com respeito à diminuição das enzimas de limpeza das ROS no DFM, o estresse oxidativo local pode aumentar com a lesão miocárdica subsequente (28).

O DFM pode equiparar-se à alteração do aporte de ferro nos tecidos periféricos. Um pequeno estudo sobre IC sistólica avançada (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] $< 35\%$) mostrou que o conteúdo miocárdico de ferro e a expressão do receptor de transferrina (TfR)-1 estão significativamente reduzidos no coração insuficiente. Além disso, nos cardiomiócitos isolados do ventrículo do rato, a expressão de TfR-1 foi diminuída após exposição *in vitro* a catecolaminas (beta-agonistas) e aldosterona (29), o que pode constituir uma ligação fundamental entre a fisiopatologia atualmente conhecida da IC, com hiperatividade dos sistemas nervoso simpático (30) e renina-angiotensina (31), e o DFM.

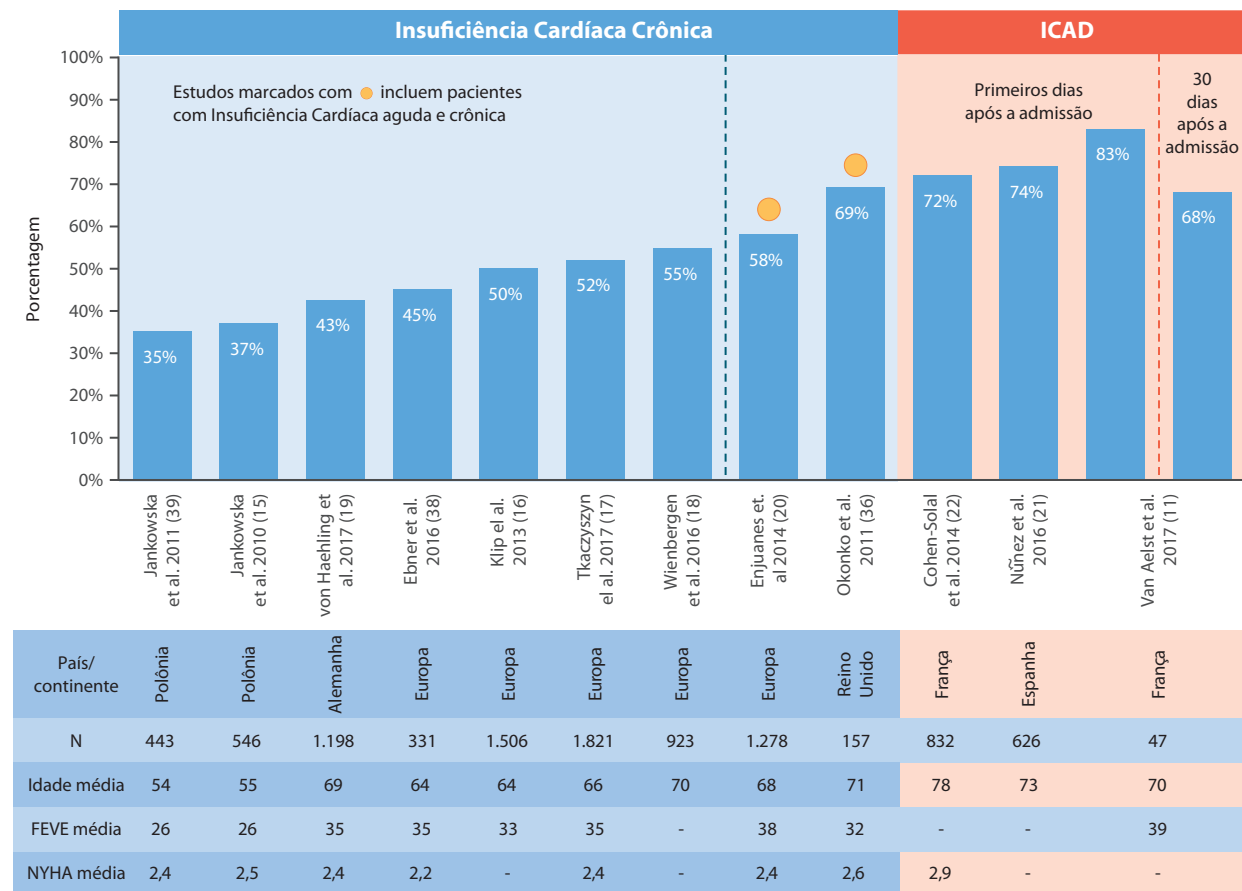
O conteúdo de ferro no miocárdio pode ser medido por ressonância magnética cardíaca (RMC) T_2^* , validado nos estados de sobrecarga de ferro (32). O potencial para a detecção de DFM na imagem está atualmente em expansão. Neste sentido, um estudo ($n = 198$) na IC sintomática mostrou que um conteúdo mais baixo de ferro miocárdico (medido por RMC T_2^*) previu IC não isquêmica (particularmente quando a FEVE $< 35\%$; C-estatística: 0,78) e risco de eventos adversos cardíacos importantes no futuro (C-estatística: 0,66) (33). Um pequeno estudo em uma população semelhante (IC não isquêmica em sete de oito pacientes) usou a RMC T_2^* antes e depois de 1.000 mg de carboximaltose férrica (FCM). Os autores notaram uma reposição significativa de ferro miocárdico ($p = 0,012$), bem como melhoria na classe funcional NYHA e reversão do remodelamento em 50% dos pacientes, acompanhada de aumentos no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) (34).

Ensaios na IC sintomática com DF estão atualmente investigando se o ferro IV melhora a energética do músculo esquelético: FERRIC-HF-II (*Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure*

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

DF	= déficit de ferro
DFM	= déficit de ferro miocárdico
FCM	= carboximaltose férrica
FEVE	= fração de ejeção ventricular esquerda
ICA	= insuficiência cardíaca aguda
ICrFE	= insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção
pVO₂	= consumo pico de oxigênio
sTfR	= receptor solúvel da transferrina
TSAT	= saturação da transferrina

FIGURA 1 Prevalência do DF na IC



Deve-se notar que as variações do volume durante a fase aguda podem diluir a ferritina, tornando os critérios tradicionais para definir o déficit de ferro (DF) na ICAD potencialmente inadequados. FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; NYHA = New York Heart Association.

Patients With Functional Iron Deficiency; EudraCT Number: 2012-005592-13) e *Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency* (NCT03218384) e seu impacto na expressão gênica mitocondrial (NCT01978028) e conteúdo miocárdico de ferro (MYOCARDIAL-IRON [Changes in Myocardial Iron Content Following Administration of Intravenous Iron; EudraCT Number: 2016-004194-40]).

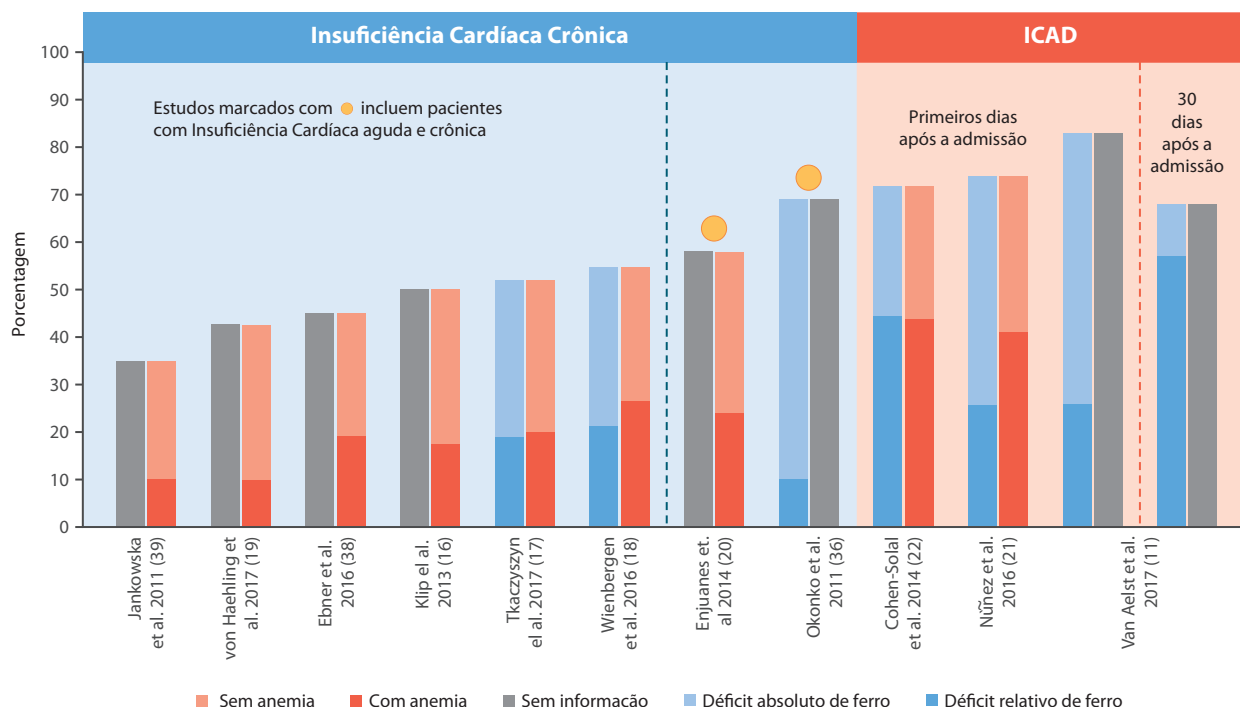
DF NA HISTÓRIA NATURAL DA IC

A homeostase do ferro está claramente alterada na IC, porque os níveis de hepcidina e ferritina não se equiparam aos dos marcadores inflamatórios. Os pacientes com IC assintomática (NYHA funcional classe I) têm níveis de ferritina sérica normais ou elevados na presença de um estado inflamatório baixo, no entanto a hepcidina

está desproporcionalmente elevada ($p < 0,001$). Desconhece-se se esse aumento precoce de hepcidina em pacientes assintomáticos desempenha algum papel no DF progressivo. À medida que a gravidade aumenta (NYHA funcional classe II a IV), o DF emerge (conforme medido pela ferritina, TSAT e sTfR), e a inflamação é exacerbada (conforme medido pela proteína C-reativa de alta sensibilidade e interleucina-6); no entanto, de modo paradoxal, os níveis de hepcidina estão significativamente reduzidos (todos $p < 0,001$), predizendo taxas de mortalidade mais elevadas (35). Podemos suscitar a hipótese de que a observação desses níveis tão baixos de hepcidina são o resultado do DF profundo sobrepondo-se aos efeitos da inflamação de baixo nível (35,36).

Não só a IC progressiva pode causar DF, mas o DF também parece ser capaz de induzir IC. De fato, em um modelo DFM, os camundongos sem TfR1 morreram pouco depois do nascimento devido a cardiomiopatia

FIGURA 2 Estado do Ferro e Anemia na IC



A maior parte dos pacientes com DF e IC crônica é não anêmica. Além disso, o DF absoluto predomina sobre o DF relativo na IC crônica. Estas observações podem não ser notadas na fase aguda, usando marcadores plasmáticos substitutos. Abreviaturas como na **Figura 1**.

dilatada letal, a menos que grandes doses de ferro IV fossem administradas (37). Uma hipótese arrojada de um ciclo vicioso poderia ser formulada, na qual a IC progressiva causa DFM. Dessa forma, o DF pode mesmo ser entendido como uma causa secundária de descompensação da IC.

PROGNÓSTICO. O DF, independentemente da anemia, mostrou estar relacionado de forma independente com aumento da mortalidade, hospitalização e readmissão precoce (**Tabela 1**). Notavelmente, os pacientes com DF isolado tiveram pior prognóstico quando comparados com os que tinham anemia sem DF (36). Taxas de mortalidade mais elevadas já foram observadas após acompanhamento de seis meses (16). Além disso, o DF está associado a alteração da capacidade de exercício de carga, conforme medido através do pico de consumo de oxigênio (pVO_2) (19,36,38,39), 6MWT (13,38,40), EuroQol Five Dimensions Questionnaire (18,40), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (40), Patient Global Assessment (40) e Minnesota Living with HF Questionnaire (20). Deve-se enfatizar que as terapias modificadoras de doença na IC são da maior importância (5,6), mas estas podem não originar melhora sintomática (p. ex., betabloqueadores). De modo interessante, podemos sugerir que a correção do DF

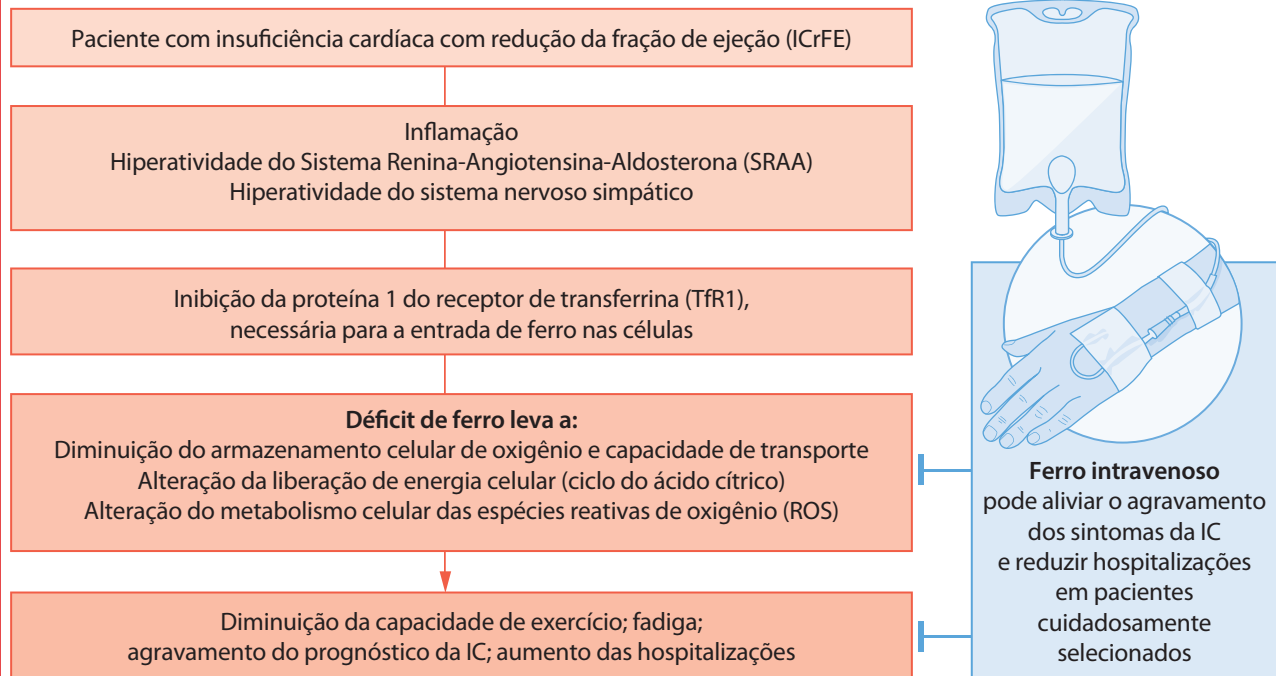
permitiria maior tolerância para iniciar e/ou titular estes fármacos.

TRATAMENTO DO DF NA IC

SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO ORAL. O ensaio multicêntrico duplo-cego controlado randomizado (ECR) IRONOUT HF (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*), que randomizou 255 pacientes com ICrFE sintomática crônica com DF para um grupo com ferro polissacarídeo (150 mg duas vezes por dia via oral) ou placebo durante acompanhamento de 16 semanas, mostrou não haver diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao peptídeo natriurético, classificação KCCQ, 6MQT ou pVO_2 (41). Da mesma forma, a evidência disponível não suporta um papel para o ferro oral nos pacientes com ICrFE DF, e devemos evitar polimedicação fútil e eventos adversos indesejados.

No ensaio IRONOUT HF, os pacientes no quartil de aumento de TSAT mais elevado (i.e., com níveis menores de hepcidina) apresentaram melhora significativa na classificação KCCQ ($p = 0,047$) e tenderam no sentido de uma melhoria na pVO_2 ($p = 0,08$) em resposta ao ferro oral (41). De forma semelhante, uma resposta evi-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Fisiopatologia do DF na IC



Rocha, B.M.L. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):782-93.

Ao contrário das formulações orais, o ferro intravenoso ultrapassa a absorção intestinal. A fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) interliga-se com a do déficit de ferro (DF), dado que a inflamação e hiperatividade tanto do SRAA como do sistema nervoso simpático podem inibir o aporte celular de ferro através do bloqueio do receptor de transferrina. A escassez de ferro tanto no miócito quanto nas células eritroides pode levar a sintomas semelhantes aos da IC. ROS = espécies reativas de oxigênio; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona.

dente à terapia com ferro oral foi relatada na anemia do DF com aumento dos níveis de hepcidina (42). Além disso, armadilhas como baixa biodisponibilidade, efeitos adversos gastrointestinais, baixas taxas de adesão, polimedicação (24,43) e um intervalo de tempo poten-

cialmente mais longo para restaurar totalmente a capacidade de transporte e armazenamento do ferro (44) (TSAT aumentou significativamente mas minimamente [+3,3%; $p = 0,003$] no IRONOUT HF [41] em comparação com ferro IV [i.e., TSAT +11%; $p < 0,001$] no FAIR-HF

TABELA 1 DF como Marcador de Prognóstico

Primeiro autor, ano (Ref. #)	Mortalidade	Mortalidade e hospitalização	6MWT	pVO ₂	QoL	N	Média de idade	População	FEVE	NYHA média
Tkaczyszyn et al., 2017 (17)	✓	—	—	—	—	1.821	66	ICC	Todos	2,4
Klip et al., 2013 (16)	✓	—	—	—	—	1.506	64	ICC	Todos	—
Jankowska et al., 2010 (15)	✓	—	—	—	—	546	55	ICC	ICrFE	2,5
Martens et al., 2016 (27)	—	✓	—	—	—	541	72	ICC	ICrFE	2,6
von Haehling et al., 2017 (19)	—	—	×	✓	—	1.198	69	ICC	ICrFE	2,4
Ebner et al., 2016 (38)	—	—	—	✓	—	331	64	ICC	Todos	2,2
Jankowska et al., 2011 (39)	—	—	—	✓	—	443	54	ICC	ICrFE	2,4
Wienbergen et al., 2016 (18)	—	—	—	—	✓	923	70	Todos	ICrFE	—
Enjuanes et al., 2014 (20)	—	—	—	—	✓	1.278	68	Todos	Todos	2,4
Núñez et al., 2016 (21)	—	✓	—	—	—	626	73	ICAD	Todos	—

DF = déficit de ferro; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; ICC = insuficiência cardíaca crônica; ICrFE = insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção; NYHA = New York Heart Association; pVO₂ = pico de consumo de oxigênio; QoL = qualidade de vida; 6MWT = teste de caminhada de 6 minutos.

[Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure] [45]; os níveis de ferritina aumentaram significativamente mas minimamente [$+32 \mu\text{g/L}$; $p < 0,0001$] com o ferro oral [46] em comparação com o ferro IV [*i.e.*, ferritina $+259 \mu\text{g/L}$; $p < 0,001$] no FAIR-HF [45]), apenas para nomear alguns, dificultam a utilidade do ferro oral.

Desconhece-se se o ferro lipossômico oral é apropriado, considerando que ultrapassa a absorção de ferro dependente da ferroportina. Embora aparentemente inferior à via IV na reposição das reservas de ferro a longo prazo (47), pode ser potencialmente vantajoso como terapia coadjuvante.

TERAPIA COM FERRO INTRAVENOSO. Comparando com a via oral, o ferro IV permite restaurar as reservas independentemente dos mecanismos de bloqueio da hepcidina. Em adição a isso, o ferro pode ser administrado em doses mais elevadas, corrigindo assim de forma expedita o déficit (43). Na IC crônica, a sacarose férrica (48-51) e FCM (45,52,53) são as formulações IV mais estudadas. Os principais ECR comparando o ferro IV com placebo ou controle são extensamente revistos em outro local e estão brevemente sumarizados na **Tabela 2**.

O ECR FAIR-HF (45) mostrou melhora sintomática em pacientes que receberam FCM quando comparados com placebo. O ECR CONFIRM-HF (*A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (52) fortaleceu estes achados usando doses de ferro isoladas mais elevadas e estendendo os benefícios observados para um ano nos pacientes com hemoglobina $< 15 \text{ g/dL}$. Ambos os ensaios encontraram benefícios apesar da anemia. Recentemente, os resultados do ECR multicêntrico, aberto, com desfecho cego EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (53) foram publicados. Comparado com placebo, o tratamento com FCM (média 1.204 mg) melhorou de modo significativo a classe funcional NYHA da sexta semana em diante e o *Patient Global Assessment*, da semana 12 em diante, com níveis sustentados de pVO_2 às 24 semanas ($-1,19 \pm 0,389 \text{ mL/min/kg}$ versus $-0,16 \pm 0,387 \text{ mL/min/kg}$; $p = 0,020$). No entanto, esta significância estatística desapareceu ($p = 0,23$) na análise de sensibilidade após remover os pacientes que morreram durante o estudo (quatro mortes no controle versus 0 mortes na FCM), cujo valor para o pVO_2 às 24 semanas era zero. Assim, os autores concluíram que os efeitos da FCM na pVO_2 , uma medição objetiva da capacidade de exercício na IC, não foram conclusivos, requerendo mais pesquisa.

Uma meta-análise incluindo 839 pacientes com IC crônica inscritos em quatro ECR duplos-cegos (FERCARS-01, FAIR-HF [45], EFFICACY-HF [*Effect of Ferric Carboxymaltose on exercise Capacity and Cardiac Function in Patients With Iron deficiency and Chronic Heart Failure*] [NCT00821717] e CONFIRM-HF [52]) sugeriu que, em comparação com o placebo, a FCM reduziu as hospitalizações recorrentes por IC (risco relativo [RR]: 0,41; intervalo de confiança 95% [IC]: 0,23 a 0,73;

$p = 0,003$) e hospitalizações cardiovasculares recorrentes (RR: 0,54; 95% IC: 0,36 a 0,83; $p = 0,004$) (54). Uma revisão sistemática com meta-análises incluindo cinco ECR mostrou uma redução robusta nas hospitalizações por IC (*odds ratio*: 0,28; 95% IC: 0,16 a 0,50; $p < 0,0001$) em pacientes que estavam recebendo ferro IV em comparação com o placebo. No entanto, estes resultados foram maioritariamente conseguidos pelos ensaios com FCM ($n = 760$ de 851). Além disso, a redução na hospitalização por IC foi apenas marginal (não estatisticamente significativa) em pacientes não anêmicos (55).

QUESTÕES DE SEGURANÇA. O ferro IV mostrou ser seguro na IC, sem aumentar a taxa de eventos adversos graves, designadamente infecções ou reações anafiláticas (56). Uma revisão sistemática com meta-análises, incluindo 10.390 pacientes, com condições agudas e crônicas diversas além da IC, mostrou que o ferro IV aumentou o risco de eventos adversos agudos não graves, incluindo hipotensão (RR: 1,39; 95% IC: 1,09 a 1,77; número necessário para causar dano [NNH]: 97); anomalias eletrolíticas (RR: 2,45; IC: 1,84 a 3,26; NNH: 19), particularmente hipofosfatemia; reações cutâneas leves (RR: 1,60; IC: 1,05 a 2,45; NNH: 99); e efeitos colaterais musculoesqueléticos, especialmente com a FCM (RR: 3,42; IC: 2,02 a 5,79; NNH: 32), nenhum dos quais levou a descontinuação do fármaco (57).

Tal como com as preocupações de sobrecarga de ferro, um estudo em pacientes com doença renal crônica não dependentes de diálise ($n = 304$), com anemia com DF que estavam recebendo FCM, constatou que níveis de ferritina elevados ($\geq 800 \mu\text{g/L}$) ocorreram pelo menos uma vez em aproximadamente um quarto da coorte durante o acompanhamento de um ano, sem aumento associado nos eventos adversos. No entanto, $< 10\%$ destes pacientes tiveram IC, e estes achados de segurança, embora tranquilizadores, não devem ser generalizados (58).

CUSTO-EFETIVIDADE. Avaliações econômicas reportam o custo-efetividade da FCM através da mudança da classe funcional NYHA e/ou redução da taxa de hospitalização (59,60). Uma vez que a dose total de ferro pode ser dada em menos infusões com FCM em comparação com outras formulações, os custos por tratamento podem ser mais baixos na primeira (61). Da mesma forma, uma estratégia de reposição de ferro IV pode ser vantajosa não apenas para o paciente individual, mas também para diminuir as hospitalizações recorrentes por IC, mitigando seus custos enormes.

OUTRAS FORMULAÇÕES. Formulações IV além da ferro sacarose e da FCM não foram extensivamente estudadas na IC. O ferro dextrano está associado com aumento do risco de reações anafiláticas (62), limitando sua utilidade clínica. O ferro (III) isomaltosido 1.000 é um composto de ferro IV estável com baixa imunogenicidade que pode oferecer vantagens em pacientes com déficit profundo de ferro, visto poder ser administrado em doses individuais mais elevadas (63). Um grande ECR (NCT02642562) irá testar essa formulação IV

TABELA 2 Principais Ensaios Comparando Ferro IV com Placebo ou Controle

	Sacarose Férrica versus Placebo			Carboximaltose Férrica versus Placebo		
	Toblli et al. (48,49)	FERRIC-HF (50)	IRON-HF (51)	FAIR-HF (45)	CONFIRM-HF (52)	EFFECT-HF (53)
Crítérios de inclusão						
População IC	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica
Estabilidade	>4 semanas	>4 semanas	>4 semanas	>2 semanas	>4 semanas	>4 semanas
Classe funcional da NYHA	II-IV	II-III	II-IV	II-III	II-III	II-III
Hb, g/dL	<12,5 homens, <11,5 mulheres	<14,5	9-12	9,5-13,5	<15	<15
Definição de DF	Ferritina <100 µg/L e/ou TSAT ≤20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <500 µg/L e TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 299 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%
FEVE	≤35%	≤45%	<40%	<40 ou 45% (se NYHA II ou III)	≤45%	≤45%
Outros	CKD não dialisada	pVO ₂ ≤18 mL/kg/min	Creatinina ≤1,5 mg/dL	—	BNP >100 pg/mL e NT-pró-BNP >400 pg/mL	pVO ₂ 10 a 20 mL/kg/min
Desenho do estudo						
Centro(s)	Único	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos
Desenho	ECR duplo-cego	ECR aberto com desfecho cego	ECR duplo-cego	ECR duplo-cego	ECR duplo-cego	ECR aberto com desfecho cego
Dose média de ferro IV	1.000 mg	928 mg	1.000 mg	1.850 mg	1.500 mg	1.204 mg
Fase de correção	200 mg/sem durante 5 semanas	200 mg/sem durante 4 semanas ou ferritina ≥500 µg/L	IS: 200 mg/sem FS: 200 mg via oral 3 vezes/dia	200 mg/sem até repleção	500 a 2.000 mg nas semanas 0 e 6	500 a 2.000 mg nas semanas 0 e 6
Fase de manutenção		200 mg a cada 4 semanas		200 mg a cada 4 semanas	500 mg a cada 12 semanas se DF	500 mg a cada 12 semanas se DF
Duração do tratamento	5 semanas	16 semanas	5 (IS) versus 8 (FS) semanas	24 semanas	0 a 36 semanas	0 a 12 semanas
Acompanhamento	24 semanas	18 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas	24 semanas
Pacientes (ativos versus controle)	N = 60 (20 + 10 IS versus 20 + 10 controles)	N = 35 (24 IS versus 11 controles)	N = 23 (10 IS versus 7 FS versus 6 placebo)	N = 459 (304 FCM versus 155 placebo)	N = 301 (150 FCM versus 151 placebo)	N = 172 (86 FCM versus 86 placebo)

Continua na página seguinte

(máximo 2.000 mg) na IC sintomática de alto risco (FEVE <45%) e DF absoluto durante acompanhamento de 2,5 anos.

leccionados com base nos critérios de inclusão dos principais ensaios (Tabela 2).

ALGORITMO DE CORREÇÃO DO DF

DEFINIR O PROBLEMA. Apesar de ser uma comorbidade muito prevalente na IC, o DF (isolado ou combinado com anemia) é muitas vezes ignorado e tratado de forma inadequada no contexto “real” (18). As manifestações clínicas do DF, anemia e/ou IC (*i.e.*, fadiga, intolerância ao exercício, dispneia) não são úteis para o diagnóstico diferencial, nem o são os marcadores hematológicos substitutos além da ferritina e/ou TSAT (7,24). Assim, para identificar potenciais candidatos à repleção de ferro, podemos ter de considerar rastrear todos os pacientes estáveis com IC crônica (17). Dados os critérios de inclusão para os principais ECR (45,52,53), o ferro IV pode pelo menos ser benéfico naqueles com hemoglobina <13,5 a 15 g/dL e FEVE <40% a 45%. Da mesma forma, com a intenção de mitigar as oportunidades frequentemente perdidas, propomos um algoritmo simplificado (Figura 3) para diagnosticar e tratar com precisão pacientes se-

CONTEXTO PARA A CORREÇÃO DO DF

A hospitalização por ICA pode ser uma oportunidade para correção do DF; no entanto, até agora, é uma intervenção não baseada em evidência. A ferritina pode ser inadequada para a detecção do DF na ICA; a biópsia da medula óssea é inadequadamente invasiva para a avaliação do estado férrico de rotina; a descompensação da IC pode ser secundária a infecção ativa, uma contraindicação controversa para o ferro; e nenhum ECR que conheçamos avaliou especificamente o ferro IV na ICA; assim, a eficácia e segurança neste contexto é obscura, sendo necessários mais estudos.

Os pacientes na fase de transição pós-alta vulnerável precoce (<30 a 90 dias) devem ser acompanhados de perto, uma vez que a adesão à terapia diminui ao longo do tempo (5,6). A otimização terapêutica (*i.e.*, ajuste de dose de diurético e titulação dos fármacos modificadores de doença) e possivelmente ferro IV (em pacientes com DF com IC crônica estável) podem melhorar os resultados e potencialmente reduzir re-hospi-

TABELA 2 Continua

	Sacarose Férrica versus Placebo			Carboximaltose Férrica versus Placebo		
	Toblli <i>et al.</i> (48,49)	FERRIC-HF (50)	IRON-HF (51)	FAIR-HF (45)	CONFIRM-HF (52)	EFFECT-HF (53)
Características basais (braço ativo – ferro IV)						
Média de idade, anos	75 ± 6	64 ± 14	67 ± 8	68 ± 10	69 ± 10	63 ± 12
Masculino, %	47	71	67	48	55	70
Média FEVE, %	30 ± 4	30 ± 7	25 ± 9	32 ± 6	37 ± 8	33 ± 9
NYHA I/II/III/IV	Média 3,0 ± 0,7	0/13/11/0	—	0/53/251/0	0/80/70/0	0/61/25/0
Etiologia isquêmica, %	70	75	39	81	83	—
Hb média, g/dL	10,1 ± 0,8	12,6 ± 1,2	11,2 ± 0,6	11,9 ± 1,3	12,4 ± 1,4	12,9 ± 1,3
Ferritina média, µg/L	71 ± 25	62 ± 37	185 ± 146	53 ± 55	57 ± 49	48
TSAT média, %	19 ± 1,8	20 ± 8	19 ± 9,7	18 ± 12,6	20 ± 17,6	17,3
Resultados laboratoriais dos substitutos durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Hb	↑*	NS	NS	↑*	↑*	↑*
Ferritina	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
TSAT	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
Resultados sintomáticos durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Classe funcional NYHA	↓*	↓†	—	↓* (desde a semana 4)	↓* (desde a semana 24)	↓† (desde a semana 6)
6MWT	↑†	—	—	↑* (desde a semana 4)	↑* (desde a semana 24)	—
Escalas de QoL	MLHFQ†	PGA† MLHFQ†	—	PGA* (desde a semana 4) EQ-5D* (desde a semana 4) KCCQ* (desde a semana 4)	PGA* (desde a semana 12) EQ-5D* (desde a semana 36) KCCQ* (desde a semana 12)	PGA† (desde a semana 12)
pVO ₂	—	↑*‡	NS	—	—	↑†§
Principais resultados durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Resultados de hospitalizações	Hospitalização reduzida*	—	—	NS	Hospitalização reduzida por agravamento da IC†	—
Mortalidade	—	—	—	NS	NS	—

*p < 0,001. †p < 0,05. ‡apenas estatisticamente significativo em pacientes anêmicos na análise de subgrupo. §não significativo (p = 0,23) após remoção das mortes da análise. ||análise *post hoc*.
BNP = peptídeo natriurético cerebral; CKD = doença renal crônica; CONFIRM-HF = A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; DF = déficit de ferro; ECR = ensaio controlado randomizado; EFFECT-HF = Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; EQ-5D = EuroQol Five Dimensions Questionnaire; FAIR-HF = Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure; FCM = carboximaltose férrica; FERRIC-HF II = Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; FS = sulfato ferroso; Hb = hemoglobina; IC = insuficiência cardíaca; IRON-HF = Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia; IS = sacarose férrica; IV = intravenoso; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score; MLHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NS = não significativo; NT-pró-BNP = peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; NYHA = New York Heart Association; PGA = Patient Global Assessment; pVO₂ = pico de consumo de oxigênio; QoL = qualidade de vida; TSAT = saturação de transferrina; 6MWT = teste de caminhada de 6 minutos.

talizações precoces. Propomos que um hospital especializado em IC poderá fornecer os meios para articular estas intervenções (Tabela 3). A maior parte dos pacientes necessitaria de apenas uma ou duas infusões de FCM (≤6 semanas) para a reposição completa durante 6 a 12 meses (52,53).

DESTAQUES E DEFICIÊNCIAS

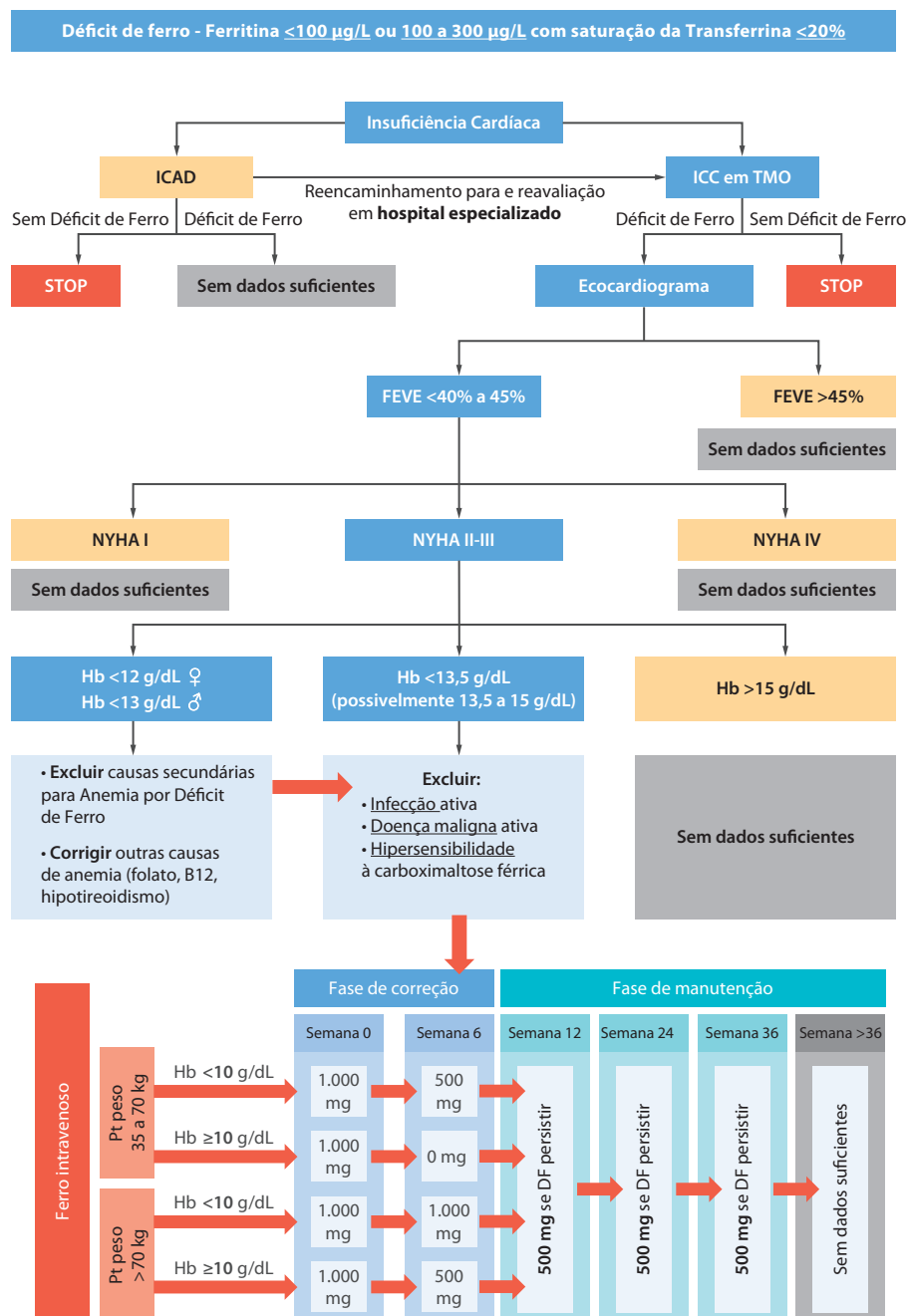
RECOMENDAÇÕES. As diretrizes da ACC/AHA/HSA de 2017 (6) referem que o ferro IV pode ser razoável em pacientes selecionados com classe funcional NYHA II a III com IC (recomendação nível II-B), e que as diretrizes da ESC de 2016 (5) recomendam (II-A) ferro IV em ICrFE sintomática para aliviar os sintomas e melho-

rar o estado funcional. Nosso algoritmo proposto enfatiza a grande importância da seleção cuidadosa da população com respeito à estabilidade, NYHA, FEVE e níveis de hemoglobina.

ANEMIA. A anemia por DF pode dever-se a perdas gastrointestinais, especialmente em populações de alto risco. Assim, para excluir causas secundárias, endoscopia alta e baixa devem ser consideradas nos pacientes idosos (5,64). No entanto, dada a fisiopatologia incerta, a adequação de investigação de rotina de DF isolado (sem anemia) é debatível. Deve-se notar que a avaliação endoscópica não é isenta de risco (65).

DF FUNCIONAL. A maior parte dos pacientes incluídos nos ensaios com FCM (45,52,53) tiveram DF absoluta

FIGURA 3 Algoritmo de Correção do DF



Construído na premissa: meu paciente com IC e DF seria incluído em um ensaio principal com FCM? Hb = hemoglobina; ICC = insuficiência cardíaca crônica; TMO = terapia médica otimizada; outras abreviações como na **Figura 1**.

(80% a 90%), enquanto a DF funcional esteve sub-representada, contrastando com a epidemiologia conhecida da população de IC do “mundo real”. Embora a evidência possa estar limitada no último subgrupo, um grande estudo de análise (n = 1.821) sugeriu que um pior prognós-

tico foi detectado apenas na presença de alteração do transporte do ferro (i.e., TSAT <20%, contrariamente aos níveis de ferritina baixos isolados [<100 µg/L] [TSAT ≥20%]) (66). Estes achados podem indicar a possibilidade de o nível de TSAT baixo ser o ponto-chave do DF na

TABELA 3 Tratamento do DF em Diferentes Cenários Clínicos

Cenário	Vantagens	Desvantagens
Ferro oral		
IC crônica ambulatorial	- Administração oral segura e simples. - Barato.	- Sem eficácia comprovada se comparado com o placebo (ensaio IRONOUT HF [41]). - Reposição lenta e ineficiente das reservas de ferro. - Fraca adesão. - Toxicidade gastrointestinal considerável. - Polimedicação e possíveis interações farmacológicas.
Ferro IV		
Admissão por IC aguda	- Oportunidade para identificar e tratar o DF antes da alta, uma vez estabilizada a IC. - Aguarda-se evidência que suporte a eficácia e segurança: PRACTICE-ASIA-HF (NCT01922479). - AFFIRM-AHF (NCT02937454). - FAIR-HF2 (NCT03036462) (ICA estabilizada e com plano de alta dentro de 24 horas).	- Ferramentas para diagnosticar o DF significativo não estão claramente definidas no contexto da IC. - O DF funcional não mostrou correlação com pior prognóstico na IC aguda (21).
Avaliação ambulatorial de rotina da IC crônica	- Evidência robusta disponível suportando melhoria sintomática. - Aguarda-se segurança e eficácia além de um ano: HEART-FID: (NCT03037931). - FAIR-HF2 (NCT03036462) (IC crônica estável ambulatorial). - DF como alvo terapêutico na IC com fração de ejeção preservada irá ser avaliado no ensaio FAIR-HFpEF (FEVE ≥45%) (NCT03074591).	- Intervenção não estruturada normalmente a cada 3 a 12 meses. - Pode faltar infraestrutura e pessoal adequados para a administração IV de ferro de rotina.
Hospital especializado em IC	- Oportunidade para identificar e tratar o DF na fase de transição vulnerável pós-alta (ao mesmo tempo que a otimização farmacológica da IC). - Possibilidade de plano estruturado a longo prazo de ferro IV de dose completa (conforme necessário).	- Requer um plano pós-alta rigoroso e uma agenda metódica. - Requer infraestrutura e pessoal para administração de rotina de ferro IV (ou coordenação com outros serviços hospitalares). - Caro (embora possa ser discutivelmente custo-efetivo).

AFFIRM-AHF = Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency; FAIR-HFpEF = Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HEART-FID = Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency; IRONOUT HF = Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure; PRACTICE-ASIA-HF = Pilot Study of Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency in Asians With Heart Failure; outras abreviaturas como na **Tabela 2**.

IC crônica. Seria interessante explorar se diferenças nestes subgrupos são observadas em resposta ao ferro IV.

CONCLUSÕES

Investigações futuras são ansiosamente aguardadas. Atualmente, os potenciais benefícios do ferro IV na ICA, na IC assintomática e crônica avançada, bem como na IC com fração de ejeção preservada, são desconhecidos. A eficácia e segurança dessa terapia em pacientes com hemoglobina >15 g/dL e/ou uma definição mais ampla de DF, bem como doses repetidas durante um intervalo de acompanhamento maior (>1 ano), não foram exploradas. Falhas na evidência também incluem uma fisiopatologia pouco compreendida do metabolismo do ferro na IC, se os pacientes deveriam ser rastreados por

rotina para causas secundárias de DF isolado (*i.e.*, na ausência de anemia) e com que frequência o estado do ferro deve ser avaliado depois do ferro IV.

AGRADECIMENTO A versão final deste trabalho não poderia ter sido concebida sem a colaboração da Dra. Marta Melo, que investiu tempo e esforço consideráveis no processo de revisão e contribuiu com apoio incansável durante a redação deste artigo. Por isso, os autores estão gratos.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Prof. Luiz F. Menezes Falcão, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisbon, and the Faculty of Medicine, University of Lisbon, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal. E-mail: luizmfalcao@sapo.pt.

REFERÊNCIAS

1. A. Mosterd, A.W. Hoes Clinical epidemiology of heart failure Heart, 93 (2007), pp. 1137-1146 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
2. M.N. Christiansen, L. Køber, P. Weeke, et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012 Circulation, 135 (2017), pp. 1214-1223 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
3. B.M. Rocha, L. Menezes Falcão Acute decompensated heart failure (ADHF): a comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death Int J Cardiol, 223 (2016), pp. 1035-1044 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
4. H. Dokainish, K. Teo, J. Zhu, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study Lancet Glob Health, 5 (2017), pp. e665-e672 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
5. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic

- Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J, 37 (2016), pp. 2129-2200 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
6. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America J Am Coll Cardiol, 70 (2017), pp. 776-803 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
7. J.B. WishAssessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation Clin J Am Soc Nephrol, 1 Suppl 1 (2006), pp. S4-S8 CrossRefGoogle Scholar
8. K. Kalantar-Zadeh, G.H. LeeThe fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol, 1 Suppl 1 (2006), pp. S9-S18 CrossRefGoogle Scholar
9. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD Kidney Int Suppl (2011), 2 (2012), pp. 292-298 Google Scholar
10. J.N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure J Am Coll Cardiol, 48 (2006), pp. 2485-2489 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
11. L.N.L. Van Aelst, M. Abraham, M. Sadoune, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up Eur J Heart Fail, 19 (2017), pp. 1075-1076 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
12. P. Leszek, B. Sochanowicz, M. Szperl, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients Int J Cardiol, 159 (2012), pp. 47-52 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
13. C. Enjuanes, J. Bruguera, M. Grau, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 69 (2016), pp. 247-255 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
14. E.A. Jankowska, M. Kasztura, M. Sokolski, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure Eur Heart J, 35 (2014), pp. 2468-2476 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure Eur Heart J, 31 (2010), pp. 1872-1880 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. I.T. Klip, J. Comin-Colet, A.A. Voors, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis Am Heart J, 165 (2013), pp. 575-582. e573 View Record in ScopusGoogle Scholar
17. M. Tkaczyszyn, J. Comin-Colet, A.A. Voors, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure Eur J Heart Fail (2017 Apr 6) [E-pub ahead of print] Google Scholar
18. H. Wienbergen, O. Pfister, M. Hochadel, et al. Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry] Am J Cardiol, 118 (2016), pp. 1875-1880 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
19. S. von Haehling, U. Gremmler, M. Krumm, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry Clin Res Cardiol, 106 (2017), pp. 436-443 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
20. C. Enjuanes, I.T. Klip, J. Bruguera, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study Int J Cardiol, 174 (2014), pp. 268-275 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
21. J. Núñez, J. Comin-Colet, G. Miñana, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 798-802 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure Eur J Heart Fail, 16 (2014), pp. 984-991 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
23. S. Levi, E. RovidaThe role of iron in mitochondrial function Biochim Biophys Acta, 1790 (2009), pp. 629-636 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
24. E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker, I.C. Macdougall, P. Ponikwskiliron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives Eur Heart J, 34 (2013), pp. 816-826 View Record in ScopusGoogle Scholar
25. V. Melenovsky, J. Petrak, T. Mracek, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis Eur J Heart Fail, 19 (2017), pp. 522-530 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
26. J.R. Wilson, L. Fink, J. Maris, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance Circulation, 71 (1985), pp. 57-62 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
27. P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, M. Dupont, W. MullensLimited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure Eur J Heart Fail (2017 Sep 18) [E-pub ahead of print] Google Scholar
28. D.F. Dai, S.C. Johnson, J.J. Villarin, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure Circ Res, 108 (2011), pp. 837-846 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
29. M.T. Maeder, O. Khammy, C. dos Remedios, D.M. KayeMyocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure J Am Coll Cardiol, 58 (2011), pp. 474-480 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
30. F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis, J. Skoularigis, G. Louridas, J. ButlerThe sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications J Am Coll Cardiol, 54 (2009), pp. 1747-1762 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
31. V.B. Patel, J.C. Zhong, M.B. Grant, G.Y. OuditRole of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure Circ Res, 118 (2016), pp. 1313-1326 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
32. A.R. Patel, C.M. KramerRole of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy J Am Coll Cardiol Img, 10 Pt A (2017), pp. 1180-1193 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. M. Nagao, Y. Matsuo, T. Kamitani, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging Am J Cardiol, 113 (2014), pp. 1024-1030 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
34. J. Núñez, J.V. Monmeneu, A. Mollar, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study ESC Heart Fail, 3 (2016), pp. 293-298 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
35. E.A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali, et al. Iron status in patients with chronic heart failure Eur Heart J, 34 (2013), pp. 827-834 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
36. D.O. Okonko, A.K. Mandal, C.G. Missouris, P.A. Poole-WilsonDisordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival J Am Coll Cardiol, 58 (2011), pp. 1241-1251 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
37. W. Xu, T. Barrientos, L. Mao, H.A. Rockman, A.A. Sauve, N.C. AndrewsLethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart Cell Rep, 13 (2015), pp. 533-545 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
38. N. Ebner, E.A. Jankowska, P. Ponikowski, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure Int J Cardiol, 205 (2016), pp. 6-12 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
39. E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure J Card Fail, 17 (2011), pp. 899-906 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
40. T.J. Cooper, S.D. Anker, J. Comin-Colet, et al. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia Am J Cardiol, 117 (2016), pp. 1482-1487 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
41. G.D. Lewis, R. Malhotra, A.F. Hernandez, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial JAMA, 317 (2017), pp. 1958-1966 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
42. D.B. Bregman, D. Morris, T.A. Koch, A. He, L.T. GoodnoughHepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia Am J Hematol, 88 (2013), pp. 97-101 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
43. T. McDonagh, I.C. MacdougallIron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Fail, 17 (2015), pp. 248-262 CrossRefGoogle Scholar
44. R.A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, J. AllanMeta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Feringet) from clinical trial reports and published trial data BMC Blood Disord, 11 (2011), p. 4 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
45. S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency N Engl J Med, 361 (2009), pp. 2436-2448 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
46. E.D. Niehaus, R. Malhotra, D. Cocca-Spofford, M. Semigran, G.D. LewisRepletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure J Card Fail, 21 (2015), pp. 694-697 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
47. A. Pisani, E. Riccio, M. Sabbatini, M. Andreucci, A. Del Rio, B. ViscianoEffect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial Nephrol Dial Transplant, 30 (2015), pp. 645-652 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
48. J.E. Toblli, A. Lombraña, P. Duarte, F. Di GennaroIntravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency J Am Coll Cardiol, 50 (2007), pp. 1657-1665 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
49. J.E. Toblli, F. Di Gennaro, C. RivasChanges in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron Heart Lung

- Circ, 24 (2015), pp. 686-695 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
50. D.O. Okonko, A. Grzeslo, T. Witkowski, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial J Am Coll Cardiol, 51 (2008), pp. 103-112 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
51. L. Beck-da-Silva, D. Piardi, S. Soder, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia Int J Cardiol, 168 (2013), pp. 3439-3442 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
52. P. Ponikowski, D.J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency Eur Heart J, 36 (2015), pp. 657-668 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
53. D.J. van Veldhuisen, P. Ponikowski, P. van der Meer, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency Circulation, 136 (2017), pp. 1374-1383 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
54. S.D. Anker, B.A. Kirwan, D.J. van Veldhuisen, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis Eur J Heart Fail (2017 Apr 24) [E-pub ahead of print] Google Scholar
55. E.A. Jankowska, M. Tkaczyszyn, T. Suchocki, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 786-795 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
56. G.M. KeatingFerric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency Drugs, 75 (2015), pp. 101-127 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
57. T. Avni, A. Bieber, A. Grossman, H. Green, L. Leibovici, A. Gafter-GviliThe safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis Mayo Clin Proc, 90 (2015), pp. 12-23 ArticleDownload PDFGoogle Scholar
58. S.D. Roger, C.A. Gaillard, A.H. Bock, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial Nephrol Dial Transplant, 32 (2017), pp. 1530-1539 View Record in ScopusGoogle Scholar
59. F.S. Gutzwiller, M. Schwenkglenks, P.R. Blank, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK Eur J Heart Fail, 14 (2012), pp. 782-790 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
60. U. Theidel, S. Väättäinen, J. Martikainen, E. Soini, T. Hardt, W. DoehnerBudget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany ESC Heart Fail, 4 (2017), pp. 274-281 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
61. E. Brock, P. Braunhofer, J. Troxler, H. SchneiderBudget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data Eur J Health Econ, 15 (2014), pp. 907-916 CrossRefGoogle Scholar
62. M. Drozd, E.A. Jankowska, W. Banasiak, P. PonikowskiIron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners Am J Cardiovasc Drugs, 17 (2017), pp. 183-201 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
63. P.A. Kalra, K. Bock, M. MeldallIron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy Port J Nephrol Hypert, 26 (2012), pp. 13-24 View Record in ScopusGoogle Scholar
64. A.F. Goddard, M.W. James, A.S. McIntyre, B.B. Scott, for the British Society of GastroenterologyGuidelines for the management of iron deficiency anaemia Gut, 60 (2011), pp. 1309-1316 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
65. I. Levy, I.M. GralnekComplications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy Best Pract Res Clin Gastroenterol, 30 (2016), pp. 705-718 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
66. P. Moliner, E.A. Jankowska, D.J. van Veldhuisen, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure Int J Cardiol, 243 (2017), pp. 360-366

PALAVRAS-CHAVE carboximaltose férrica, insuficiência cardíaca, déficit de ferro

Carga da Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca

Abordagem Terapêutica

Maria da Consolação V Moreira

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no manejo da Insuficiência Cardíaca (IC), esta síndrome complexa constitui verdadeira epidemia global, com consequências médicas, sociais e econômicas, cursando com alta morbidade e mortalidade (1). As comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares complicam frequentemente a história natural da IC com impacto negativo no quadro clínico, na progressão da doença e na qualidade de vida, e, portanto, são potenciais alvos para intervenção (2).

A deficiência de ferro (DF) é uma das deficiências nutricionais mais comuns ao redor do mundo, afetando um terço da população mundial (3). Várias afecções crônicas podem ser complicadas por DF, mas só recentemente, a DF foi identificada como uma comorbidade frequente associada à IC crônica estável, independente da FE, bem como em pacientes hospitalizados por IC descompensada (4). Os mecanismos da DF na IC ainda não foram completamente elucidados e parecem estar relacionados com absorção prejudicada do ferro, perdas gastrointestinais e reduzida utilização do ferro pelo sistema retículoendotelial (5). A DF no contexto da IC está associada com piora da qualidade de vida e aumento de mortalidade (4). Assim, correção da DF na IC é uma hipótese atraente que tem sido testada em ensaios clínicos (6).

RESUMO DO ARTIGO

No presente artigo os autores discutem as evidências e as falhas do conhecimento sobre a terapia com ferro na IC - definição, epidemiologia, fisiopatologia e prognóstico da DF; debatem os principais ensaios de ferro oral e intravenoso IV na IC e as falhas nas evidências; propõem um algoritmo prático, abrangente, clinicamente orientado para

a reposição adequada de ferro em diferentes cenários clínicos, para a seleção cuidadosa e adequada de candidatos para reposição de ferro IV. Por fim, debatem ainda a imperativa tomada de decisão antes da intervenção e as desvantagens dessa estratégia (7).

IMPLICAÇÕES

Apesar da DF (isolada ou combinada com anemia) ser uma comorbidade muito prevalente na IC, a DF é muitas vezes ignorada e tratada de forma inadequada (7). As diretrizes da ACC/AHA/HSA de 2017 referem que o ferro IV pode ser razoável em pacientes selecionados com IC e classe funcional NYHA II a III (recomendação nível II-B); as diretrizes da ESC de 2016 recomendam (II-A) ferro IV em IC sintomática para aliviar os sintomas e melhorar o estado funcional e as Diretrizes Brasileiras de 2012 recomendam (II-A) ferro venoso para pacientes com IC e DF (8-10). O algoritmo proposto no presente artigo enfatiza a importância da seleção cuidadosa da população com respeito à estabilidade da IC, classe funcional NYHA, FEVE e níveis de hemoglobina. As causas secundárias de DF precisam ser excluídas principalmente em pacientes idosos (7).

CONCLUSÕES

Os autores do presente artigo chamam a atenção para a necessidade de novos estudos sobre o tema. Levantam falhas nas evidências, tais como: potenciais benefícios do ferro IV na IC aguda, IC assintomática, IC crônica avançada e na IC com fração de ejeção preservada; eficácia e segurança dessa terapia em pacientes com hemoglobina >15 g/dL e/ou uma definição mais ampla de DF.

REFERÊNCIAS

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.
2. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014;16:103–111.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–1995.
4. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relations to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241–1251.
5. Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nature Rev Cardiol* 2011;8:485–493.
6. Anvi T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic

review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:423–429.

7. Rocha BML, Cunha GJL, Falcão LFM. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782-93.

8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2017 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Acute and chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37: 2129–200.

9. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 776–803.

10. Bocchi EA, Marcondes –Braga FG, Bacal F *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq. Bras. Cardiol* 2012; 98 (1) 1-33.

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

Ecocardiograma sob Estresse Farmacológico com Dobutamina para o Manejo da Estenose Aórtica de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente

Mohamed-Salah Annabi, MD,^a Eden Touboul, PHARM.D,^a Abdellaziz Dahou, MD, PH.D,^a Ian G. Burwash, MD,^b Jutta Bergler-Klein, MD,^c Maurice Enriquez-Sarano, MD,^d Stefan Orwat, MD,^e Helmut Baumgartner, MD,^e Julia Mascherbauer, MD,^c Gerald Mundigler, MD,^c João L. Cavalcante, MD,^f Éric Larose, MD, MSc,^a Philippe Pibarot, DVM, PH.D,^a Marie-Annick Clavel, DVM, PH.D,^{a,d}

RESUMO

FUNDAMENTO De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association, os doentes com Baixo Fluxo e Baixo Gradiente trans-aórtico apresentam uma estenose verdadeiramente grave quando o ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina (EED) revela um gradiente médio (GM) ≥ 40 mmHg, e uma área valvular aórtica (AVA) ≤ 1 cm² no pico do estresse. No entanto, esses critérios não foram previamente validados.

OBJETIVOS Este estudo avaliou o valor desses critérios no diagnóstico de EA verdadeiramente grave, bem como na predição da mortalidade destes doentes.

MÉTODOS Cento e oitenta e seis pacientes com EA de BF-BG e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixa foram recrutados prospectivamente e submetidos a EED, com medição do GM, da AVA e da AVA projetada (AVA_{proj}), a qual representa uma estimativa da AVA sob um débito cardíaco normal padronizado. Em 54 dos doentes a gravidade da EA foi corroborada por avaliação macroscópica da válvula no momento da cirurgia de substituição valvular, em 25 dos doentes através de tomografia computadorizada e em 8 dos doentes por ambos os métodos. De acordo com estas avaliações, 50 (57%) dos 87 pacientes nesta coorte apresentavam estenose aórtica verdadeiramente grave.

RESULTADOS O GM em pico de estresse ≥ 40 mmHg, a AVA em pico de estresse ≤ 1 cm² e a combinação de ambos identificou corretamente EA grave em 48%, 60% e 47% dos pacientes, respectivamente. Contudo, a AVA_{proj} ≤ 1 cm² revelou-se um melhor marcador do que todos os anteriores ($p < 0,007$), registrando 70% de classificações corretas. Dentre os 88 doentes tratados de forma conservadora (47% da coorte), 52 morreram num prazo de $2,8 \pm 2,5$ anos. Após ajuste para a idade, sexo, capacidade funcional, insuficiência renal crônica e FEVE em pico de estresse, o GM e a AVA em pico de estresse não foram preditores da mortalidade neste sub-grupo. Em oposição, a AVA_{proj} ≤ 1 cm² foi um forte preditor da mortalidade dos doentes sob tratamento médico (*hazard ratio*: 3,65; $p = 0,0003$).

CONCLUSÕES Na avaliação por EED dos doentes com EA BF-BG e FEVE baixa, os critérios GM ≥ 40 mmHg em pico de estresse ou o composto de GM ≥ 40 mmHg e AVA ≤ 1 cm² em pico de estresse, propostos nas diretrizes para identificar EA verdadeiramente grave e recomendar substituição valvular, têm efetivamente um valor limitado para prever a gravidade e o prognóstico desta patologia. Em oposição, a AVA_{proj} permite distinguir melhor a EA verdadeiramente grave da EA pseudograve, estando fortemente associada à mortalidade nos dos doentes submetidos a tratamento conservador. (Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis [TOPAS]; NCT01835028) (J Am Coll Cardiol 2018;71:475–85)
© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aInstitut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, Québec, Canada; ^bUniversity of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada; ^cDepartment of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^dDepartment of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^eDivision of Adult Congenital and Valvular Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; e da ^fDivision of Cardiology, Department of Medicine, Pittsburgh Heart, Lung, Blood, and Vascular Medicine Institute, University of Pittsburgh/UPMC, Pittsburgh, Pennsylvania. Este trabalho foi financiado por uma bolsa (# MOP-57445 para TOPAS-II e # MOP-126072 e

Embora os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda diminuída (FEVE $\leq 50\%$) com estenose aórtica (EA) de baixo fluxo e baixo gradiente (BF-BG) representem apenas 5% a 10% da população de pacientes com EA, estes constituem um subgrupo altamente desafiador no que diz respeito à avaliação da gravidade da EA e na decisão terapêutica (1). Na presença de um estado de BF, o gradiente de pressão transvalvar médio (GM) pode subestimar a gravidade da estenose, pela dependência de fluxo, ao passo que a área valvar aórtica (AVA) pode superestimar a gravidade da estenose, pela abertura incompleta do orifício valvar ou pelas forças de abertura reduzidas (EA pseudograve [EAPG]). Assim, em repouso, o paciente apresenta-se muitas vezes com gradientes discordantes da gravidade da EA, em que a AVA é $< 1,0 \text{ cm}^2$, sugerindo EA grave, mas o GM é $< 40 \text{ mmHg}$, sugerindo EA não grave. Essa entidade é classificada como “EA BF-BG clássica” nas atuais diretrizes valvares do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (1), definida por AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, GM $< 40 \text{ mmHg}$ e FEVE $< 50\%$. O ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) demonstrou ser útil na resolução da discordância entre os gradientes observados nesses pacientes, uma vez que consegue identificar a presença de EA verdadeiramente grave (EAVG) (2). Nas diretrizes valvares da ACC/AHA (1), esses pacientes são considerados como tendo EAVG e logo apresentam uma indicação para substituição valvar aórtica (SVA) (recomendação Classe IIa) se o GM for $\geq 40 \text{ mmHg}$ com uma AVA $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ na EED (1). No entanto, esses critérios por EED para diferenciar a gravidade da EA em EA BF-BG com FEVE diminuída não foram bem validados.

O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade do GM e da AVA nos critérios EED propostos nas diretrizes, para prever a gravidade da estenose e o resultado dos pacientes com EA BF-BG com FEVE diminuída.

MÉTODOS

POPULAÇÃO. Um total de 186 pacientes foram recrutados prospectivamente no estudo TOPAS (*Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis*). O desenho e os métodos desse estudo prospectivo observacional multicêntrico já foram descritos previamente (3–5). Os pacientes eram incluídos no estudo TOPAS se apresentassem um GM $< 40 \text{ mmHg}$,

AVA indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e FEVE $\leq 40\%$ no ecocardiograma em repouso. Os pacientes eram excluídos se apresentassem uma gravidade superior a insuficiência aórtica leve, insuficiência mitral moderada ou estenose mitral leve, avaliada por abordagens integrativas multiparamétricas, recomendadas nas diretrizes atuais de insuficiência de válvula nativa e estenose (6–8). Este estudo foi aprovado pelos respectivos comitês de revisão institucional dos centros participantes e pelos pacientes, que forneceram o respectivo consentimento informado. Na entrada do estudo, todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma em repouso e sob estresse com dobutamina. Um subconjunto de pacientes (aqueles recrutados após 2009) foi submetido a tomografia computadorizada multidetector (TCMD) para a quantificação da calcificação valvar aórtica. Os dados clínicos recolhidos incluíam a idade, o sexo, a área de superfície corporal, o índice de atividade de Duke, a existência de hipertensão (pacientes que estavam sendo submetidos a terapia anti-hipertensiva ou que apresentavam hipertensão conhecida mas não tratada [pressão arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$]), diabetes, insuficiência renal, hiperlipidemia, doença arterial coronariana (história de infarto do miocárdio ou estenose arterial coronária $\geq 50\%$ na angiografia coronária), insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo e doença pulmonar obstrutiva crônica. A decisão do tratamento (SVA ou terapia médica) foi deixada para o médico responsável pelo tratamento, que estaria “cego” sobre o valor da AVA projetada e do grau de calcificação valvar aórtica, mas não sobre os parâmetros-padrão em repouso e no EED da gravidade da EA (AVA e GM em repouso e sob estresse). Os pacientes foram acompanhados de acordo com o protocolo, anualmente, ao longo de cinco anos.

ECONCARDIOGRAMA COM DOPPLER. Os ecocardiogramas com Doppler em repouso e os EED foram realizados utilizando um sistema de ultrassons disponível comercialmente. O protocolo de infusão de dobutamina consistiu em etapas de 8 minutos, com aumentos de 2,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, até uma dose máxima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (3). As dimensões do VE foram medidas em repouso, de acordo com as recomendações da *American Society of*

ACRÔNIMOS E ABREVIATURAS

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association

AVA = área valvar aórtica

AVA_{proj} = AVA projetada

BF-BG = baixo fluxo, baixo gradiente

EA = estenose aórtica

EAPG = EA pseudograve

EAVG = EA verdadeiramente grave

EED = ecocardiograma sob estresse com dobutamina

FEVE = fração de ejeção do VE

GM = gradiente médio

Q = taxa de fluxo transvalvar

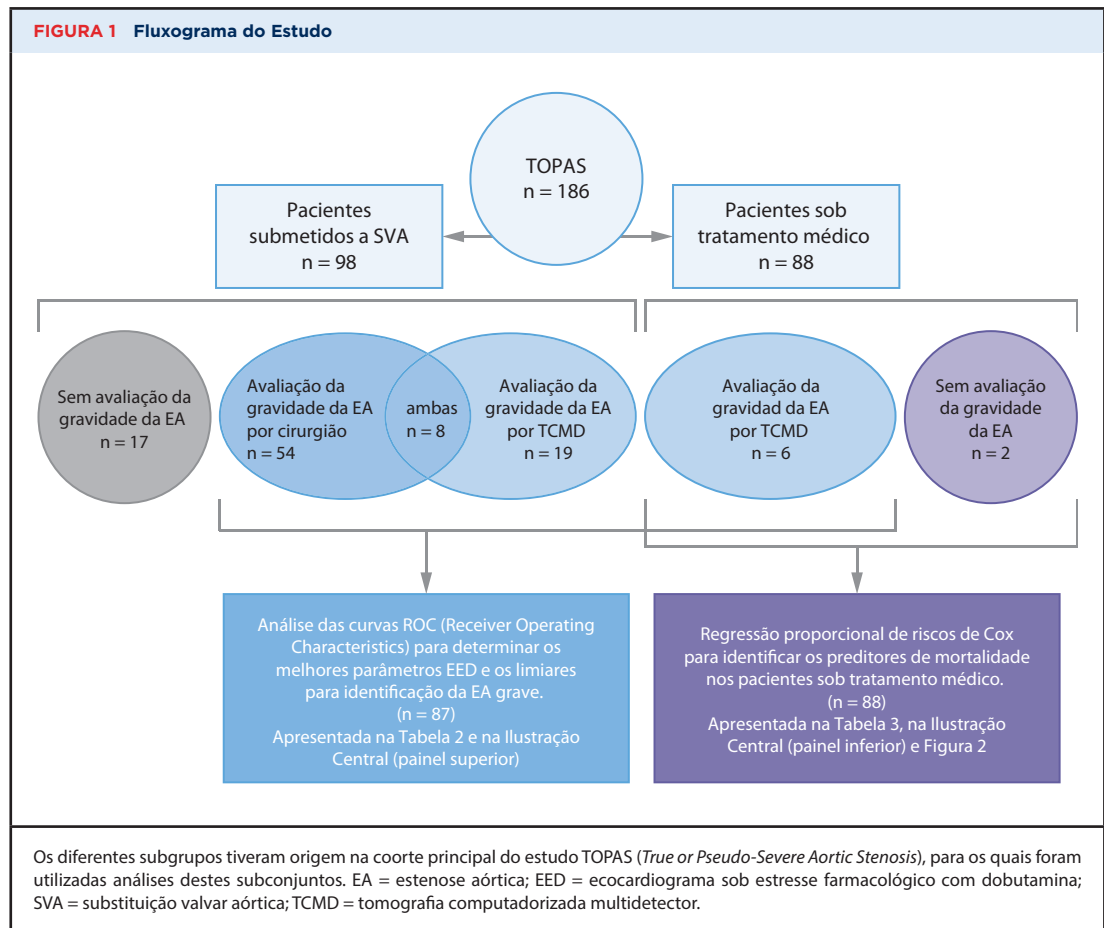
SVA = substituição valvar aórtica

TCMD = tomografia computadorizada multidetector

VE = ventrículo esquerdo/ventricular esquerdo

FDN-143225 para TOPAS-III) do Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Canadá. O Dr. Dahou foi financiado por uma bolsa da “L’Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale nationale-ADLSSS”, Quebec, Quebec, Canadá. O Dr. Pibarot detém a Cátedra de Investigação do Canadá em Doenças Valvares Cardíacas, no Canadian Institutes of Health Research, tendo recebido financiamento institucional para investigação da Edwards Lifesciences e da Medtronic. O Dr. Clavel detém uma bolsa junior de investigação do Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS). O Dr. Dahou recebeu uma bolsa de investigação da Grant Edwards LLC. O Dr. Baumgartner recebeu financiamento para viagem da Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott e da Actelion; e recebeu honorários como palestrante da Edwards Lifesciences. O Dr. Cavalcante recebeu uma bolsa de investigação da Medtronic. Todos os restantes autores relataram não ter relações relevantes a declarar com relação ao conteúdo deste artigo. Os Drs. Annabi e Touboul contribuíram de igual modo para este trabalho, sendo ambos primeiros autores deste artigo.

Manuscrito recebido em 9 de julho de 2017; manuscrito revisado recebido em 2 de novembro de 2017, aceito em 20 de novembro de 2017.



Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (8). O diâmetro do trato de saída VE foi medido em repouso e considerado constante durante o EED. As seguintes medições foram realizadas em repouso e em cada uma das etapas do EED: o volume de ejeção foi medido na via de saída VE; a taxa de fluxo transvalvar (Q) foi obtida dividindo o volume de ejeção pelo tempo de ejeção VE medido no envelope espectral da onda contínua Doppler do fluxo aórtico; a AVA foi calculada através da equação contínua; o GM foi obtido pela fórmula de Bernoulli; e a FEVE foi medida utilizando o método biplano de Simpson. Para todos estes parâmetros, foi realizada a média de três ciclos em um ritmo sinusal normal e cinco ciclos na presença de ritmo irregular. A AVA projetada (AVA_{Proj}) a uma taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/min) foi calculada utilizando a equação (9):

$$AVA_{Proj} = AVA_{Rep} + \frac{AVA_{Pico} - AVA_{Rep}}{Q_{Pico} - Q_{Rep}} \times (250 - Q_{Rep})$$

onde a AVA_{Rep} e a AVA_{Pico} são a AVA em repouso e em pico de estresse, e o Q_{Rep} e o Q_{Pico} são o Q em repouso e em pico de estresse, respectivamente. Para ser consistente com os critérios das diretrizes, os valores de pico em estresse foram obtidos no momento em que o GM

foi máximo durante o EED, que não corresponderam necessariamente à última etapa com uma dose de dobutamina máxima. De igual modo, a AVA_{Pico} e o Q_{Pico} foram os valores de AVA e Q_{Pico} concomitantes ao GM_{Pico} .

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA EA. A gravidade da EA foi avaliada em 87 pacientes por um de dois métodos: 1) avaliação macroscópica da válvula pelo cirurgião cardíaco no momento da SVA; ou 2) quantificação da calcificação valvar aórtica por TCMD. Para a avaliação macroscópica, o cirurgião inspecionou visualmente a válvula no momento da SVA, classificando a gravidade da estenose valvar em não significativa, leve, moderada ou grave, utilizando um método-padrão descrito em publicações prévias (3,9). Em resumo, cada folheto valvar foi classificado quando à rigidez (pontuação de 0 a 3, sendo 0 inteiramente flexível) e grau de calcificação (pontuação de 0 a 3, sendo 0 não calcificação). As pontuações de rigidez e de calcificação foram somadas e divididas pelo número de folhetos, dando uma pontuação média para cada folheto. Entre os 62 participantes avaliados visualmente pelo cirurgião, 36 válvulas foram descritas como EAVG (EA classificada como grave), ao passo que 26 válvulas foram consideradas EAPG (EA classificada como moderada ou menos) (**Figura 1**).

Em 33 pacientes, a gravidade da EA foi confirmada pela quantificação do grau de calcificação da válvula aórtica por TCMD (**Figura 1**). A presença de EAVG foi considerada quando a carga de cálcio na válvula aórtica era >1.200 unidades Agatston (UA) nas mulheres e >2.000 UA nos homens, tal como validado previamente (10,11). Dos 33 pacientes nos quais este método foi utilizado, 19 (58%) apresentavam EAVG de acordo com a avaliação TCMD. Nos oito pacientes com ambas as avaliações, cirúrgica e através do grau de calcificação valvar aórtica, ocorreu uma concordância em 88% (sete ou oito pacientes) na classificação da gravidade da estenose (**Figura 1**).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. A **Figura 1** descreve os subgrupos que foram utilizados para cada análise. Os resultados são expressos como médias $\pm$ DP, a menos que especificado de outra forma. Foi realizada uma regressão logística simples para determinar as correlações entre a avaliação da gravidade da EA e o AVA_{Pico} , o GM_{Pico} e a AVA_{Proj} . Utilizaram-se curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) para determinar a área sob a curva, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a percentagem de classificação correta para estas variáveis, utilizando diferentes valores de corte. Tendo em conta estudos anteriores, que reportavam que as estimativas da AVA_{Proj} poderiam não ser confiáveis quando o aumento da percentagem da taxa de fluxo fosse <15% (3,9), neste estudo excluímos esses pacientes da análise ROC.

A precisão na predição da mortalidade foi determinada para os pontos de corte propostos nas diretrizes ACC/AHA para a AVA_{Pico} , para o GM_{Pico} e para a $AVA_{Proj} \leq 1 \text{ cm}^2$ utilizando as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox. As correspondentes curvas obtidas foram ajustadas para a idade, sexo, capacidade funcional (documentada pelo índice de atividade de Duke), insuficiência renal e FEVE_{Pico} (FEVE no pico de estresse farmacológico com dobutamina) nos pacientes que receberam tratamento médico.

Foram utilizados os códigos de programa baixados online do NRI (*net reclassification index*) utilizando o NRI livre de categoria e o IDI (*integrated discrimination agreement*) para determinar o valor preditivo incremental da $AVA_{Proj} \leq 1 \text{ cm}^2$, além dos parâmetros das diretrizes (AVA_{Pico} e GM_{Pico}), de modo a predizer a mortalidade em um ano nos pacientes sob tratamento médico. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com os programas JMP versão 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, Carolina do Norte, 1989-2007) e STATA versão 11 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DE ESTUDO. A população em estudo apresentava uma média de idade de 73 ± 10 anos, com uma maior proporção de homens (78%) (**Tabela 1**). Existia elevada prevalência de comorbidades, designadamente diabetes (41%), hipertensão (68%), doença arterial coronariana (76%) e infarto agudo do miocár-

TABELA 1 Características de Base da População e dos Subgrupos de Pacientes

	Coorte Inteira (n = 186)	Pacientes Sob Tratamento Médico (n = 88) (47%)	Pacientes Submetidos a Avaliação da Gravidade da EA (n = 87)
Informação clínica			
Idade, anos	73 ± 10	73 ± 10	72 ± 11
Sexo masculino	145 (78)	69 (78)	68 (78)
Diabetes	75 (41)	30 (35)	39 (45)
Insuficiência renal	56 (30)	25 (28)	28 (32)
Hipertensão	126 (68)	59 (68)	61 (70)
Hiperlipidemia	125 (68)	56 (64)	61 (70)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	53 (29)	21 (24)	27 (31)
Doença arterial coronariana	140 (76)	65 (76)	61 (70)
IM prévio	100 (55)	55 (64)	38 (44)
Índice de atividade de Duke	21 ± 15	24 ± 16	17 ± 14
Classe funcional NYHA $\geq$ III	97 (52)	36 (40)	46 (52)
Fibrilação/flutter atrial	25 (13)	7 (8)	19 (22)
Informação ecocardiográfica em repouso			
Diâmetro VE, mm	61 ± 8	62 ± 10	59 ± 7
Gradiente médio, mmHg	23 ± 8	20 ± 8	25 ± 8
Área valvar aórtica, cm^2	$0,88 \pm 0,22$	$0,94 \pm 0,25$	$0,83 \pm 0,19$
Volume de ejeção, mL	58 ± 17	58 ± 18	57 ± 15
Taxa de fluxo transvalvar, mL/s	190 ± 49	189 ± 55	191 ± 43
Fração de ejeção VE, %	28 ± 8	28 ± 9	27 ± 8
Reserva de fluxo VE, %	83 (44)	40 (45)	38 (43)
Aumento no $Q_{\text{médio}} \geq 15\%$	164 (88)	80 (90)	75 (85)
Informação ecocardiográfica em pico			
Gradiente médio, mmHg	32 ± 12	27 ± 10	37 ± 11
Área valvar aórtica, cm^2	$1,04 \pm 0,27$	$1,11 \pm 0,28$	$0,97 \pm 0,24$
Volume de ejeção, mL	68 ± 20	68 ± 20	68 ± 22
Taxa de fluxo transvalvar, mL/s	278 ± 80	274 ± 84	279 ± 78
Fração de ejeção VE, %	36 ± 10	35 ± 11	36 ± 10
Área valvar aórtica projetada, cm^2	$1,01 \pm 0,21$	$1,09 \pm 0,23$	$0,93 \pm 0,20$
Intervenção valvar aórtica			
SVA cirúrgica	71 (38)	—	61 (70)
SVA transcater	27 (15)	—	20 (23)
Os valores são médias $\pm$ DP ou n (%).			
NYHA = New York Heart Association; SVA = substituição valvar aórtica; VE = ventricular esquerda.			

dio prévio (55%) (**Tabela 1**). A FEVE foi de $28 \pm 8\%$, o Q_{Rep} de $190 \pm 49 \text{ mL/s}$, o GM_{Rep} foi de $23 \pm 8 \text{ mmHg}$ e a AVA_{Rep} foi de $0,88 \pm 0,22 \text{ cm}^2$. Com a realização de EED, a taxa de fluxo transvalvar média e os parâmetros hemodinâmicos da gravidade da EA aumentaram significativamente (**Tabela 1**). No entanto, 26% dos pacientes apresentavam um $Q_{\text{Pico}} < 220 \text{ mL/s}$ e, como tal, não alcançaram as taxas de fluxo normais apesar do estresse farmacológico com dobutamina. Em contraste, 32% alcançaram uma taxa de fluxo supranormal ($> 300 \text{ mL/s}$) durante o EED, ao passo que apenas 42% tiveram um

TABELA 2 Análises da Curva ROC (Receiver-Operating Characteristic) e Porcentagem de Classificação Correta para os Parâmetros EED e Critérios Utilizados para Identificar EAVG no Subgrupo de 87 Pacientes com Avaliação Independente do Fluxo da Gravidade da EA

	AUC	Ponto de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	% Classificação Correta
AVA _{Pico}	0,60; <i>p</i> = 0,07	≤1 cm ²	63	56	66	58	60
		≤1,2 cm ²	84	21	58	50	56
GM _{Pico}	0,58; <i>p</i> = 0,12	≥40 mmHg	35	65	57	44	48
		≥35 mmHg	69	54	61	49	63
		≥30 mmHg	78	37	61	56	60
GM _{Pico} ≥40 mmHg e AVA _{Pico} ≤1 cm ²	N/A	N/A	22	81	61	42	47
AVA _{Proj}	0,65; <i>p</i> = 0,01	≤1 cm ²	86	47	68	72	70
		≤1,2 cm ²	100	13	60	100	61
AVA _{Proj} indexada	0,70; <i>p</i> = 0,002	≤0,60 cm ² /m ²	98	29	64	92	68
		≤0,55 cm ² /m ²	94	37	66	82	68

Texto em bold indica as variáveis encontradas que discriminam significativamente a estenose aórtica verdadeira da pseudoverdadeira.

AS = estenose aórtica; AUC = área sob a curva (*area under the curve*); AVA_{Pico} = área valvar aórtica no pico de estresse farmacológico com dobutamina; AVA_{Proj} = área valvar aórtica projetada à taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/s); EAVG = EA verdadeiramente grave; EED = ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina; GM_{Pico} = gradiente médio em pico de estresse farmacológico com dobutamina; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

pico de taxa de fluxo dentro do intervalo normal (230 a 300 mL/s). Entre os 186 pacientes incluídos neste estudo, 98 (53%) foram submetidos a SVA, dos quais 71 (38%) por cirurgia de coração aberto-padrão e 27 (15%) por acesso transcater.

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA EA. A AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada à área de superfície corporal foram significativamente menores nos pacientes com EAVG em relação aos pacientes com EAPG ($0,88 \pm 0,16 \text{ cm}^2$ versus $0,99 \pm 0,23 \text{ cm}^2$; *p* = 0,01 e $0,45 \pm 0,07 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ versus $0,54 \pm 0,14 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; *p* = 0,0005, respectivamente), ao passo que a AVA_{Pico} e o GM_{Pico} não foram estatisticamente diferentes ($0,93 \pm 0,24 \text{ cm}^2$ versus $1,02 \pm 0,23 \text{ cm}^2$; *p* = 0,07 e $38,2 \pm 10,3 \text{ mmHg}$ versus $34,5 \pm 11,8 \text{ mmHg}$; *p* = 0,12, respectivamente). O GM_{Pico} ≥40 mmHg apre-

sentou uma sensibilidade baixa de 35%, valor preditivo positivo de 57% e uma porcentagem mais baixa de classificação correta da gravidade da EA de 48% para a identificação da EAVG (Tabela 2). Diminuir o valor de corte do GM_{Pico} para 35 mmHg para identificar EAVG melhorou a sensibilidade (69%), o valor preditivo positivo (61%) e a porcentagem correta de classificação (63%). Um valor de corte de GM_{Pico} de 30 mmHg resultou em uma porcentagem correta de classificação de 60%. A AVA_{Pico} ≤1 cm² apresentou sensibilidade de 63%, valor preditivo positivo de 64% e uma porcentagem correta de classificação de 60%. A combinação de GM_{Pico} ≥40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1 cm² apresentou uma porcentagem correta de classificação inferior (47%) quando comparada apenas com a AVA_{Pico} ≤1 cm². A AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada apresentaram a melhor área abaixo da

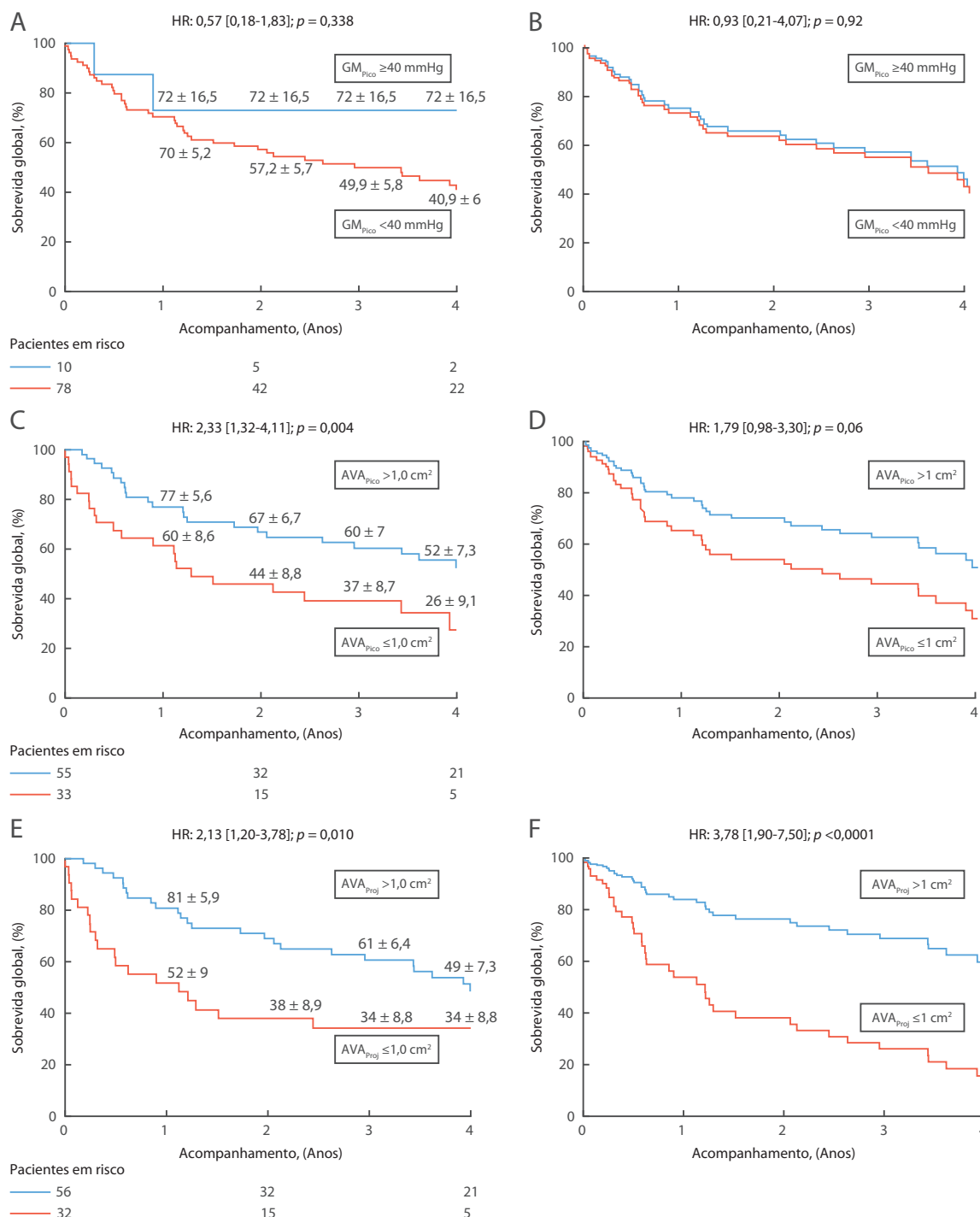
TABELA 3 HR não Ajustado e Ajustado (IC 95%) dos Parâmetros EED da Gravidade da EA para Predizer a Mortalidade em 87 Pacientes sob Tratamento Médico

		Análise univariável			Análise multivariável		
		Não ajustada			Ajustada*		
	Incremento/Limiar	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
GM _{Pico}	5 mmHg	1,00	0,88-1,13	0,94	1,20	1,02-1,41	0,02
	≥40 mmHg versus <40 mmHg	0,57	0,18-1,83	0,34	0,93	0,21-4,07	0,92
AVA _{Pico}	-0,1 cm ²	1,19	1,07-1,33	0,001	1,16	1,02-1,32	0,02
	≤1 cm ² versus >1 cm ²	2,33	1,32-4,11	0,004	1,79	0,98-3,3	0,06
	≤1,2 cm ² versus >1,2 cm ²	2,06	1,15-3,68	0,02	1,45	0,78-2,72	0,24
AVA _{Proj}	-0,1 cm ²	1,16	1,01-1,33	0,04	1,29	1,09-1,53	0,003
	≤1 cm ² versus >1 cm ²	2,13	1,20-3,78	0,01	3,78	1,90-7,50	<0,0001
	≤1,2 cm ² versus >1,2 cm ²	1,30	0,72-2,37	0,38	2,96	1,50-5,82	0,002
AVA _{Proj} indexada	-0,1 cm ²	1,15	0,92-1,43	0,21	1,43	1,10-1,86	0,008
	≤0,55 cm ² /m ² versus >0,55 cm ² /m ²	1,60	0,89-2,87	0,12	2,59	1,35-4,95	0,004

*Ajustada para a idade, sexo, capacidade funcional (índice de atividade de Duke), insuficiência renal e fração de ejeção ventricular esquerda no pico de estresse farmacológico com dobutamina.

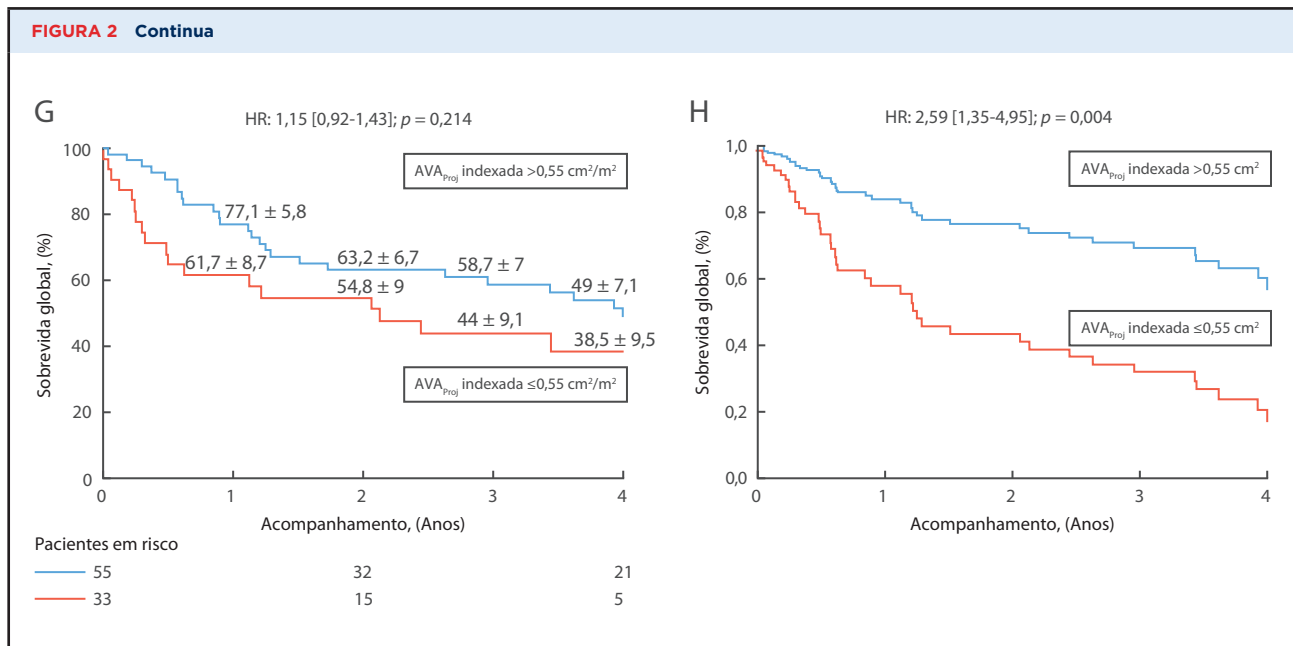
HR = hazard ratio; IC = intervalo de confiança; outras abreviações como na Tabela 2.

FIGURA 2 Curvas de Sobrevivência de Kaplan-Meier e de Cox dos Pacientes Sob Tratamento Médico de Acordo com as Variáveis EED da Gravidade da EA



A sobrevivência, de acordo com o gradiente médio EED (GM_{PICO} < 40 mmHg ou ≥ 40 mmHg) (A) não ajustado e (B) ajustado, área valvar aórtica em EED (AVA_{PICO} > 1 cm² ou ≤ 1 cm²) (C) não ajustada e (D) ajustada, área valvar aórtica projetada (AVA_{Proj} > 1 cm² ou ≤ 1 cm²) (E) não ajustada e (F) ajustada, e área valvar aórtica projetada indexada (AVA_{Proj} > 0,6 cm²/m² ou ≤ 0,6 cm²/m²) (G) não ajustada e (H) ajustada. Em B, D, F e H as curvas foram ajustadas para a idade, sexo, capacidade funcional (índice de atividade de Duke), insuficiência renal e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) durante o EED (*). Essa análise foi realizada em um subgrupo de 88 pacientes acompanhados, sob tratamento médico. HR = hazard ratio. Outras abreviações, tais como na Figura 1.

FIGURA 2 Continua



curva, a melhor sensibilidade e o melhor valor preditivo positivo comparativamente aos outros parâmetros EED (Tabela 2). A AVA_{Proj} indexada ≤0,6 cm²/m² apresentou o melhor desempenho na identificação EAVG, com uma área abaixo da curva de 0,70, sensibilidade de 94%, valor preditivo positivo de 66% e uma porcentagem de classificação correta de 68% (Tabela 2). A AVA_{Proj} ≤1 cm² forneceu resultados semelhantes, com uma porcentagem correta de classificação de 70%.

PREDIÇÃO DO PROGNÓSTICO DO PACIENTE. Na análise univariável, o GM_{Pico}, a AVA_{Pico}, a AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada, como variáveis contínuas foram preditores da mortalidade (todas com $p \leq 0,02$). Como variáveis dicotômicas, apenas a AVA_{Proj} ≤1 cm² ($p < 0,0001$) e a AVA_{Proj} indexada ≤0,55 cm²/m² ($p = 0,004$) foram preditores da mortalidade, ao passo que o GM_{Pico} ≥40 mmHg ($p = 0,69$) e AVA_{Pico} ≤1 cm² ($p = 0,06$) não o foram (Figura 2 e Tabela 3). A combinação de AVA_{Pico} ≤1 cm² e de GM_{Pico} ≥40 mmHg, tal como recomendado nas diretrizes para identificar EAVG, não apresentou uma associação com a mortalidade geral ($p = 0,21$).

Após ajuste para a idade, sexo, capacidade funcional, doença renal e FEVE_{Pico}, a AVA_{Proj} e a AVA_{Proj} indexada (como variáveis contínuas ou dicotômicas), bem como o GM_{Pico} e a AVA_{Pico} (apenas como variáveis contínuas) foram preditores independentes da mortalidade durante o tratamento médico (todas $p \leq 0,02$) (Figura 2). Ocorreu uma tendência para a significância da AVA_{Pico} ≤1 cm² na predição da mortalidade durante o tratamento médico ($p = 0,06$) (Figura 2 e Tabela 3).

Os modelos construídos com a AVA_{Proj} ou com a AVA_{Proj} indexada foram mais precisos em prever a mortalidade do que aqueles construídos com a AVA_{Pico} ou o GM_{Pico} (todos $p \leq 0,05$). A AVA_{Proj} ≤1 cm² apresentou um índice de reclassificação resultante para prever a mor-

talidade sob tratamento médico em um ano de 0,96 em comparação com a AVA_{Pico} ≤1 cm² ($p < 0,0001$), 0,60 em comparação com o GM_{Pico} ≥40 mmHg ($p = 0,01$) e 0,88 em comparação com o conjunto GM_{Pico} ≥40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1 cm² ($p = 0,0003$).

A adição da fibrilação atrial aos modelos não alterou os resultados da análise Cox. A reserva de fluxo, definida pela porcentagem de aumento no volume de ejeção ≥20% durante o EED, não foi associada a mortalidade ($p = 0,80$ e $p = 0,66$ nas análises univariável e multivariável, respectivamente).

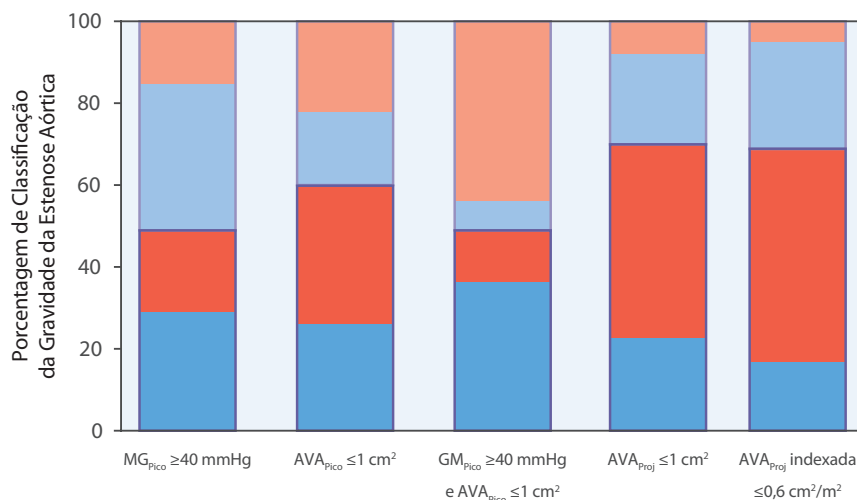
DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo nos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa são: 1) os critérios de GM_{Pico} ≥40 mmHg por EED apresentam baixa sensibilidade para identificar EAVG, não predizendo a mortalidade nos pacientes sob tratamento médico. Diminuir os valores de corte do GM_{Pico} para 35 mmHg pode aumentar a sensibilidade; 2) o critério AVA_{Pico} ≤1,0 cm² por EED é superior ao critério GM_{Pico} para identificar EAVG e prever a mortalidade; 3) uma combinação de GM_{Pico} ≥40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1,0 cm², tal como proposto nas diretrizes valvares da ACC/AHA, apresenta baixa sensibilidade para identificar EAVG, não predizendo a mortalidade nos pacientes sob tratamento médico; e 4) com uma AVA_{Proj} ≤1,0 cm² (ou AVA_{Proj} indexada ≤0,55 cm²/m²), fornecendo o valor de corte ótimo, a AVA_{Proj} proporciona a melhor precisão em prever EAVG, bem como os resultados clínicos (Ilustração Central).

FLUXO DEPENDENTE DOS PARÂMETROS DE GRAVIDADE DA EA. As medidas ecocardiográficas ou de cateterismo da gravidade da EA, tais como o GM e a

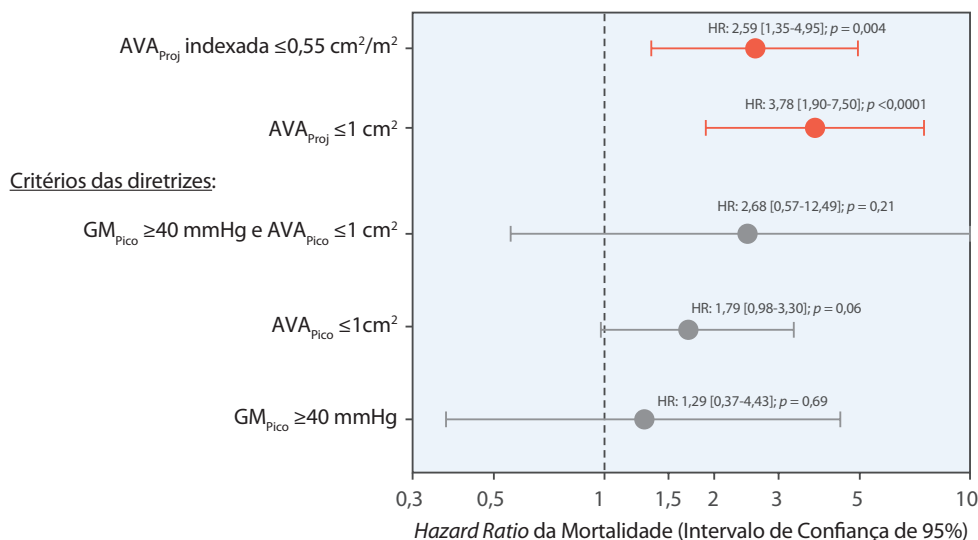
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Critérios de EED das Diretrizes para a Gravidade da EA com Fração de Ejeção Baixa

A Identificação da Gravidade da Estenose Aórtica pelos Critérios Ecocardiográficos sob Estresse Farmacológico com Dobutamina



■ EA Pseudograve Corretamente Classificada ■ EA Pseudograve Erradamente Classificada (EA Verdadeiramente Grave por EED)
■ EA Verdadeiramente Grave Corretamente Classificada ■ EA Verdadeiramente Grave Erradamente Classificada (EA Pseudograve por EED)

B Predição da Mortalidade em Pacientes Sob Tratamento Médico



Annabi, M.-S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(5):475-85.

(A) Comparação da classificação correta da gravidade da estenose aórtica (EA) e (B) hazard ratio (HR) para a predição da sobrevivência sob tratamento médico de acordo com os marcadores do ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) convencional e a área valvar aórtica projetada à taxa de fluxo normal. (A) Gráfico de barras da classificação correta (cor escura) ou incorreta (cor clara) de acordo com a gravidade atual da EA (i.e., verdadeiramente grave [laranja] ou pseudograve [azul]). Essa análise foi realizada no subgrupo de 87 pacientes com confirmação da gravidade da EA por tomografia computadorizada (TC) e/ou por cirurgia. (B) Gráfico forest plot dos HR dos diferentes critérios EED. As análises foram ajustadas à idade, ao sexo, à capacidade funcional (índice de atividade de Duke), à insuficiência renal e à fração de ejeção ventricular esquerda durante o EED. Essa análise foi realizada em um subgrupo de 88 pacientes acompanhados sob tratamento médico.

AVA, são inerentemente dependentes do fluxo (3,12,13). Visto que a resposta do fluxo transvalvar à dobutamina varia muito de um paciente para outro (12,13), os valores EED de pico da AVA e do GM não representam apenas a gravidade da estenose valvar, podendo ser influenciados pela magnitude da alteração no fluxo durante o estresse farmacológico com dobutamina. No presente estudo, cerca de metade dos pacientes não apresentavam taxa de fluxos normais durante o estresse farmacológico com dobutamina, o que poderia potencialmente conduzir à persistência de discordância no grau de gravidade da EA, tendo por base o GM e a AVA. Além disso, 25% dos pacientes alcançaram taxas de fluxo supranormais durante o estresse com dobutamina, o que poderia conduzir a uma classificação discordante “inversa” pela AVS e pelo GM (AVA >1 cm² e MG ≥40 mmHg). A AVA projetada a uma taxa de fluxo normal apresenta a vantagem de ser padronizada para a taxa de fluxo transvalvar. Esse parâmetro fornece uma estimativa da AVA a uma taxa de fluxo normal fixa que é idêntica para todos os pacientes (*i.e.*, 250 mL/s) (3,9). Essa padronização para a taxa de fluxo pode explicar a razão de a AVA_{Proj} superar os outros parâmetros obtidos por EED na predição da gravidade da estenose e o prognóstico na EA de BF-BG com FEVE baixa.

CRITÉRIOS PARA DIFERENCIAR EAVG E EAPG NA EA DE BF-BG COM FEVE BAIXA.

O critério GM_{Pico} ≥40 mmHg por EED carece de sensibilidade para diferenciar a EAVG da EAPG. Ao utilizar um ponto de corte mais baixo de GM_{Pico} ≥35 mmHg, a sensibilidade melhorou consideravelmente de 35% para 69%, melhorando simultaneamente a porcentagem de classificação correta de 48% para 63%. A utilização de um ponto de corte de 30 mmHg não melhorou mais o desempenho diagnóstico do GM_{Pico}. A baixa sensibilidade dos critérios GM_{Pico} pode estar relacionada com o fato de quase metade dos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa não alcançarem uma taxa de fluxo normal no EED, logo impedindo potencialmente o GM de atingir 40 mmHg apesar da presença de EAVG. A utilização do critério AVA_{Pico} ≤1,0 cm² por EED apresentou uma melhor sensibilidade e uma melhor porcentagem de classificação correta comparativamente ao GM_{Pico}. A utilização de um valor de corte <1,2 cm², tal como sugerido em alguns estudos (4,9,14), melhorou ainda mais a sensibilidade (63% to 84%). No entanto, a principal limitação do critério AVA_{Pico} foi sua especificidade relativamente baixa. Tendo em conta que numa grande proporção de pacientes não é possível atingir uma taxa de fluxo normal de 250 mL/s sob estresse, a AVA_{Pico} poderá, ainda assim, ser classificada como pseudograve pelo estado de BF persistente. A utilização da combinação de GM_{Pico} ≥ 40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1,0 cm², tal como proposto nas diretrizes ACC/AHA, permitiu melhorar a especificidade mas apresentou uma sensibilidade baixa de apenas 22%, bem como uma porcentagem de classificação correta de apenas 47% na nossa coorte em estudo. A AVA projetada para um fluxo normal supera a dependência de fluxo do GM_{Pico} e da AVA_{Pico}. Desse modo, melhora a precisão do EED para a identificação da EAVG e da EAPG. No entanto, é necessário um aumento mínimo de 15%

na taxa de fluxo transvalvar média para se obter uma estimativa confiável de AVA_{Proj} durante o EED (9). Em pacientes com uma EA de BF-BG com FEVE baixa e sem aumento ou apenas mínimo (<15%) na taxa de fluxo (11% dos pacientes na presente série), é provavelmente preferível utilizar o grau de calcificação da válvula aórtica por tomografia computadorizada para corroborar a gravidade da estenose (10).

ÍNDICE EED DE GRAVIDADE DA EA COMO PREDITORES DA MORTALIDADE.

Não existiram associações entre o GM_{Pico} ≥40 mmHg no EED e a mortalidade nos nossos pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa que receberam tratamento médico. Este achado intrigante poderá dever-se ao fato de o aumento no GM durante o EED não estar apenas relacionado com a gravidade da estenose, mas ser também influenciado pela reserva contrátil VE (4,9,15,16). A presença de EAVG e a falta de contratilidade de reserva são conhecidas como fatores de risco para mortalidade na EA de BF-BG com FEVE baixo (15,16), mas apresentam efeitos opostos no GM_{Pico}. Uma estenose mais grave está associada a maior aumento no GM durante o EED, ao passo que a falta de reserva contrátil, e logo a reserva de fluxo, devido ao comprometimento miocárdico avançado, está associada com um pequeno aumento no GM. Portanto, um GM_{Pico} inferior não indica necessariamente a presença de EA não grave, mas pode ser observado em um paciente com EAVG no qual o aumento no GM_{Pico} foi atenuado pela baixa reserva de fluxo. Estes pacientes apresentariam elevado risco de mortalidade sob tratamento conservador (15,16). Até dois terços dos pacientes na nossa coorte com GM_{Pico} <40 mmHg e AVA_{Pico} ≤1,0 cm² apresentavam EAVG. Além disso, existiram vários pacientes (n = 8) com GM_{Pico} <40 mmHg e AVA_{Pico} entre 1,0 e 1,2 cm² que tinham EAVG, descoberta durante a inspeção cirúrgica ou pelo grau de calcificação valvar aórtica. Assim, a presença de GM_{Pico} <40 mmHg e/ou uma AVA_{Pico} >1,0 cm² no EED não exclui a presença de EAVG, bem como um potencial benefício da SVA.

Ao contrário do GM_{Pico}, quer a presença de EAVG quer a falta de reserva de fluxo resultam em uma menor AVA_{Pico} (*i.e.*, os efeitos destes dois fatores afetam a AVA_{Pico} na mesma direção, ao contrário do GM_{Pico} que afeta em direção oposta). Assim, uma AVA_{Pico} pequena pode ser um marcador de uma EA mais grave, de um comprometimento do miocárdio mais avançado ou de ambos. Tal pode explicar a razão pela qual, nas análises univariáveis, a AVA_{Pico} apresentava forte associação com um aumento no risco de mortalidade nos pacientes tratados medicamente, ao passo que o GM_{Pico} não. Após ajuste para outros marcadores EED de comprometimento do miocárdio VE (tais como a FEVE em pico de estresse), a associação entre a AVA_{Pico} e o prognóstico deixava de ser significativa.

Ao contrário do GM_{Pico} e da AVA_{Pico}, a AVA_{Proj} é padronizada para o fluxo, sendo um marcador mais preciso da gravidade real da EA. Além disso, esse parâmetro é independente da função VE e do fluxo transvalvar. Tal pode explicar a razão pela qual uma AVA_{Proj} pequena, refletindo a presença de EAVG, está independentemente associada a maior risco de mortalidade nos pacientes

tratados de forma conservadora, mesmo após o ajuste para os parâmetros EED da função VE.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Não foi possível excluir fatores de confundimento residuais neste estudo observacional. O tratamento foi deixado à decisão do médico responsável, que conhecia a AVA em repouso/pico, o GM em repouso/pico, o volume de ejeção em repouso/pico (*i.e.*, informação incluída nas diretrizes), mas não da AVA_{Proj} ou do grau de calcificação da válvula aórtica. Apesar de ser uma limitação, essa característica do protocolo fortalece ainda mais a robustez dos resultados e das conclusões do estudo. Os pacientes com GM_{Pico} ≥ 40 mmHg estavam sub-representados no grupo sob terapia médica. Tal ocorreu porque estes eram mais propensos a serem submetidos a substituição valvar aórtica. No entanto, mesmo como variável contínua, o GM_{Pico} parece ser um preditor mais fraco da mortalidade do que a AVA_{Proj}.

Utilizamos essencialmente a avaliação da válvula pelo cirurgião cardíaco no momento da SVA como padrão de referência. Embora esse processo tenha sido padronizado entre os diferentes locais participantes no estudo TOPAS, a avaliação realizada pelo cirurgião foi apenas semiquantitativa e foi predominantemente baseada na gravidade anatômica e não na gravidade hemodinâmica. Em um subgrupo de pacientes, utilizamos o grau de calcificação da válvula aórtica medido por TCMD para validar a gravidade da EA. A calcificação da válvula aórtica é um marcador da gravidade “anatômica” e não um marcador direto de gravidade hemodinâmica. No entanto, vários estudos demonstraram que o grau de calcificação da válvula aórtica avaliado por TCMD estava fortemente associado com a gravidade hemodinâmica da EA, com a taxa de progressão e com os resultados clínicos (10,11,17). No entanto, o limiar do grau de calcificação valvar aórtica nunca foi validado nestes pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa.

CONCLUSÕES

A utilização de um GM ≥ 40 mmHg com ou sem uma AVA ≤ 1 cm² durante o EED conduz a uma classificação errada da gravidade da EA em aproximadamente metade dos pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa. A limitação mais importante destes critérios, obtidos por EED, é a baixa sensibilidade pela persistência de um estado de BF durante o estresse com dobutamina e pela dis-

cordância persistente na classificação da gravidade da EA com a utilização do GM e da AVA. A aplicação de um valor de corte inferior para um GM_{Pico} sob estresse ≥ 35 mmHg permite melhorar a sensibilidade do EED na identificação da EAVG. A utilização da AVA projetada a uma taxa de fluxo normal de 250 mL/s fornece o melhor desempenho para a classificação correta da gravidade da EA e a melhor predição dos resultados clínicos nos pacientes com EA BF-BG com FEVE baixa, submetidos a tratamento médico. Esse parâmetro deve ser considerado para orientar o tratamento dos pacientes, em especial quando continua havendo discordância na classificação da EA apesar da realização de EED. Devido às importantes implicações da avaliação precisa da gravidade da EA nestes pacientes com EA de BF-BG com FEVE baixa, devem ser considerados outros métodos como o grau de calcificação valvar aórtica por TCMD para confirmar a gravidade da EA em todos os casos. São necessários mais estudos para validar os limiares da calcificação valvar aórtica nesta população, bem como para avaliar a complementaridade do EED no grau de calcificação valvar aórtica.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Marie-Annick Clavel, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, 2725 Chemin Ste-Foy #A-2047, Quebec G1V 4G5, Canada. E-mail: Marie-Annick.Clavel@criucpq.ulaval.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES E CAPACIDADES DE EXECUÇÃO DE PROCEDIMENTOS:

Nos pacientes com EA de BF-BG e FEVE reduzida que foram submetidos a EED, o cálculo da AVA_{Proj} numa taxa de fluxo transvalvar normal (250 mL/min) identificou com maior precisão os pacientes com EA verdadeiramente grave do que a utilização da combinação GM ≥ 40 mmHg e AVA $\leq 1,0$ cm².

PERSPECTIVA TRANSLACIONAL:

São necessários mais estudos para avaliar o valor diagnóstico complementar da calcificação valvar aórtica avaliada por TCMD e do cálculo da AVA_{Proj} por EED para melhorar a seleção dos pacientes com EA de BF-BG para substituição valvar.

REFERÊNCIAS

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88.
2. deFilippi CR, Willett DL, Brickner E, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.
3. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-21.
4. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008;118:S234-42.
5. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002117.

6. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223–44.
7. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307–32.
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1–23.
9. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:380–6.
10. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329–38.
11. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202–13.
12. Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, Garcia D, Chen D, Durand LG. Comparison of valve resistance with effective orifice area regarding flow dependence. *Am J Cardiol* 2001;88:45–52.
13. Burwash IG, Hay KM, Chan KL. Hemodynamic stability of valve area, valve resistance and stroke work loss in aortic stenosis: a comparative analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:814–22.
14. Fougères É, Tribouilloy C, Monchi M, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426–33.
15. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865–73.
16. Monin JL, Monchi M, Gest V, et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2101–7.
17. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:40–7.

PALAVRAS-CHAVE estenose aórtica, disfunção VE, ecocardiograma sob estresse, sobrevivência

Estenose Aórtica Grave de Baixo Fluxo e Baixo Gradiente: nova abordagem de um diagnóstico desafiante

José Silva-Cardoso

INTRODUÇÃO

Os doentes com estenose aórtica (EA) grave e com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 50\%$ podem apresentar baixo fluxo e baixo gradiente (BF-BG) trans-aórticos. Representam uma minoria dos doentes com EA, contudo constituem um grupo no qual a confirmação da gravidade da EA e do prognóstico e a consequente decisão terapêutica apresentam dificuldade acrescida (1). De acordo com diretrizes dos ACC/AHA para as doenças valvulares (1), o diagnóstico de EA grave é, neste contexto, estabelecido se o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) revelar um gradiente médio (GM) ≥ 40 mmHg e uma área valvular aórtica (AVA) $\leq 1,0$ cm². Caso estejam sintomáticos, esses doentes têm mau prognóstico e indicação para substituição valvular aórtica (SVA) (1). Contudo, estes critérios derivados do EED não foram previamente validados.

RESUMO DO ARTIGO

Annabi MS, et al. nesta análise retrospectiva do Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis (TOPAS) Study (2) verificaram que os critérios acima referidos têm, na verdade, um valor limitado na avaliação da gravidade da EA e na predição do prognóstico destes doentes.

Adicionalmente, compararam o desempenho daqueles critérios com o de um outro, alternativo: a AVA projetada (AVAProj). Esta é uma estimativa da AVA considerando um débito cardíaco normal padronizado (3).

Verificaram que um valor de AVAProj ≤ 1 cm² tem um desempenho claramente superior ao dos critérios propostos pelas directrizes na identificação das EA verdadeiramente graves e pseudograves, e na determinação do prognóstico dos doentes submetidos a tratamento conservador. Contudo, apenas com um incremento $\geq 15\%$ na taxa média de fluxo transvalvar aórtico durante o EED é possível obter uma estimativa confiável da AVAProj (4). Quando tal não for conseguido os autores consideram preferível avaliar a gravidade da estenose aórtica por tomografia computadorizada multidetector (5).

Estes resultados, a serem confirmados por ulteriores estudos, poderão alterar a metodologia actualmente pro-

posta pelas directrizes para seleccionar estes doentes para substituição valvular.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

A etiologia mais frequente da estenose aórtica é a degenerativa, ocorrendo predominantemente no idoso (6). Com o envelhecimento da população a prevalência da EA grave está a aumentar no mundo e os países da Lusofonia não fogem a essa regra (7). Calcula-se que em Portugal a EA grave possa afetar cerca de 32 mil pessoas (1 em cada 15 portugueses com mais de 80 anos) (8). No Brasil existirão cerca de 800.000 pessoas acima de 75 anos de idade com EA grave degenerativa (9).

Um número considerável destes doentes não é diagnosticado e não é referenciado aos centros aonde a intervenção percutânea ou cirúrgica é possível, facto que tem um impacto prognóstico grave (10).

Numa EA grave com FEVE $< 50\%$, a presença de BF-BG pode resultar num cálculo de uma AVA < 1 cm² discordante de um valor de GM < 40 mmHg em repouso. Isto constitui um desafio diagnóstico importante, pois trata-se de descrever uma EA não grave de uma verdadeiramente grave, a qual, em doentes sintomáticos, constitui uma indicação para intervenção modificadora do prognóstico. O presente estudo apresentando uma metodologia mais eficaz na correcta identificação da estenose verdadeiramente grave é, neste contexto, muito relevante.

CONCLUSÕES

Na EA de BF-BG e FEVE reduzida o cálculo por EED da AVAProj para uma taxa de fluxo transvalvar normal é superior à utilização da combinação GM ≥ 40 mmHg e AVA $\leq 1,0$ cm² actualmente proposta pelas directrizes internacionais para a identificação dos doentes com EA verdadeiramente grave.

São necessários estudos adicionais para validar o valor do cálculo da AVAProj por EED e, em certos casos, da avaliação da calcificação valvular aórtica por TCMD, na seleção mais correcta dos doentes para substituição valvular.

REFERÊNCIAS

1. Bonow RO, Blase A, Carabello BA, Erwin JP, et al. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. *Circulation*. 2014;129:000-000
2. Multicenter Prospective Study of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis [TOPAS]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01835028
3. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006; 113(5):711-21.
4. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:380-6.
5. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329-38.
6. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
7. Pereira E, Silva G, Caeiro D, et al. Cirurgia cardíaca na estenose aórtica severa: o que mudou com o advento do tratamento percutâneo? *Rev Port Cardiol*. 2013;32(10):749-56
8. Teles RC, Vasco Gama, Lino P, et al.. Posição de consenso sobre válvulas aórticas percutâneas transcáteter em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(10):801-80532:5.
9. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Estenose Aórtica Grave em Pacientes Assintomáticos: o Dilema do Tratamento Clínico versus Cirúrgico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 541-546
10. Lung 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;26:2714-20.

Comparação entre Tratamento Orientado por Biomarcadores e Orientado por Diretrizes nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Resultados do Estudo BIOSTAT-CHF

Wouter Ouwerkerk, PhD,^a Aeilko H. Zwinderman, PhD,^a Leong L. Ng, MD, PhD,^b Biniyam Demissei, MD, PhD,^c Hans L. Hillege, MD, PhD,^c Faiez Zannad, MD, PhD,^d Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD,^c Nilesh J. Samani, MD, PhD,^b Piotr Ponikowski, MD, PhD,^{e,f} Marco Metra, MD,^g Jozine M. ter Maaten, MD, PhD,^c Chim C. Lang, MD,^h Pim van der Harst, MD, PhD,^c Gerasimos Filippatos, MD, PhD,ⁱ Kenneth Dickstein, MD, PhD,^{j,k} John G. Cleland, MD, PhD,^l Stefan D. Anker, MD, PhD,^m Adriaan A. Voors, MD, PhD^c

RESUMO

FUNDAMENTO As diretrizes de insuficiência cardíaca recomendam a titulação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), dos betabloqueadores e dos antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) para as doses utilizadas nos ensaios clínicos randomizados. No entanto, estas doses recomendadas com frequência não são alcançadas. Porém, esse aumento da dose pode não ser necessário em todos os pacientes.

OBJETIVOS Este estudo procurou estabelecer o papel dos biomarcadores sanguíneos em determinar em quais pacientes a titulação deve ser realizada.

MÉTODOS Os resultados clínicos de 2.516 pacientes com agravamento da insuficiência cardíaca do estudo BIOSTAT-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) foram comparados entre três cenários teóricos de tratamento: cenário A, no qual se aumentou a dose dos pacientes em >50% das doses recomendadas; cenário B, no qual a dose foi aumentada de acordo com o modelo de seleção de tratamento orientado por biomarcadores; e cenário C, no qual não se aumentou a dose de nenhum paciente em >50% das doses recomendadas. Para todos os três cenários, foi realizada uma regressão de Cox multivariável utilizando 161 biomarcadores e sua interação com o tratamento, ponderado pelo viés de indicação de tratamento para estimar o número expectável de mortes ou hospitalizações por agudização de insuficiência cardíaca em 24 meses.

RESULTADOS As taxas de morte ou hospitalização estimadas em 1.802 pacientes com (bio)marcadores disponíveis foram de 16%, 16% e 26% respectivamente, nos cenários A, B e C de titulação da dose dos inibidores ECA/BRA. Foram obtidas taxas semelhantes para a titulação dos betabloqueadores e dos ARM nos cenários A, B e C, de 23%, 19% e 24%; e 12%, 11% e 24% respectivamente. Se a titulação fosse bem-sucedida em todos os pacientes, poderiam ser prevenidos aos 24 meses 9,8, 1,3 e 12,3 eventos estimados por cada 100 pacientes tratados através da terapia com inibidores ECA/BRA, betabloqueadores e ARM, respectivamente. Foram obtidos números semelhantes de 9,9, 4,7 e 13,1 se as opções de titulação do tratamento fossem orientadas por modelos de seleção de tratamentos tendo por base biomarcadores.

CONCLUSÕES O aumento da dose nos pacientes com insuficiência cardíaca, tendo como base valores de biomarcadores, pode ter resultado em menor número de mortes ou hospitalizações em comparação com o cenário hipotético no qual todos os pacientes sofreram aumento de dose bem-sucedido.
(J Am Coll Cardiol 2018;71:386–98) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aDepartment of Clinical Epidemiology, Biostatistics & Bioinformatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ^bDepartment of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, and NIHR Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom; ^cDepartment of Cardiology, University of Groningen, Groningen, the Netherlands; ^dInserm CIC 1433, Université de Lorraine, CHU de Nancy, Nancy, France; ^eDepartment of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ^fCardiology Department, Military Hospital, Wrocław, Poland; ^gInstitute of Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy; ^hSchool of Medicine Centre for Cardiovascular and Lung Biology, Division of Medical

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ARM = antagonistas dos receptores mineralocorticoides

BNP = peptídeo natriurético tipo B

BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina

ECA = enzima conversora da angiotensina

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

IC = intervalo de confiança

NT-pró-BNP = N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral tipo-B

NUS = nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, do inglês *blood urea nitrogen*)

WAP-4C = proteína HE4 de domínio central 4-dissulfeto WAP

No último ano foram alcançados avanços significativos no tratamento farmacológico e por dispositivos médicos na insuficiência cardíaca. A evidência de grandes ensaios clínicos randomizados demonstra que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), os betabloqueadores e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) melhoram o resultado clínico nos pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (1-8). Em grandes ensaios clínicos randomizados, as doses de tratamento são tituladas até doses pré-especificadas, que se tornaram as doses recomendadas pelas diretrizes (9-12). Apesar destes avanços e recomendações, o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca permanece ruim (13-16) e na prática clínica diária a maioria dos pacientes não alcança as doses recomendadas (17-19). Embora se espere que a maioria dos pacientes

que alcançam as doses recomendadas se beneficie do tratamento, os pacientes selecionados podem não beneficiar-se das doses recomendadas, mas vão experimentar efeitos adversos do tratamento com inibidores da ECA e com betabloqueadores. Uma abordagem personalizada da medicina na qual os pacientes que não se beneficiam do tratamento recomendado da insuficiência cardíaca, com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, sejam selecionados por biomarcadores pode reduzir o número de pacientes que estão recebendo tratamento sem benefício, melhorando os resultados gerais.

Neste estudo *in silico*, foram utilizados dados do projeto BIostat-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) para identificar os marcadores de seleção para tratamento. Apresentamos como hipótese que os biomarcadores medidos no início, no soro ou no plasma dos pacientes com insuficiência cardíaca, podem identificar quais os pacientes que se beneficiam ou não de tratamento recomendado para a insuficiência cardíaca. Desenvolvemos modelos para estimar o benefício, utilizando 161 biomarcadores estabelecidos e novos, incluindo parâmetros sanguíneos

bioquímicos-padrão. Comparamos três cenários de tratamento teóricos: cenário A, no qual se aumentou a dose de todos os pacientes em >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (9-11); cenário B, no qual a dose foi aumentada de acordo com o modelo de seleção de tratamento orientado por biomarcadores; e cenário C, no qual não se aumentou a dose de nenhum dos pacientes em >50% da dose recomendada.

MÉTODOS

PACIENTES. O estudo BIostat-CHF é um estudo prospectivo multicêntrico de 2.516 pacientes de 69 centros em 11 países europeus (20). Os pacientes incluídos apresentavam idade >18 anos, com sintomas de novo início ou agravamento da insuficiência cardíaca, confirmada quer por uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≤40% ou peptídeo natriurético tipo B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) ou níveis plasmáticos de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-pró-BNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) >400 pg/mL ou >2.000 pg/mL, respectivamente. No momento da inclusão, os pacientes foram tratados com furosemida oral ou intravenosa ≥40 mg/dia ou equivalente, não apresentavam tratamento prévio com terapia baseada na evidência (inibidores ECA/BRA e betabloqueadores) ou estavam recebendo ≤50% das doses-alvo destes fármacos no momento da inclusão e apresentavam uma antecipação do tratamento de iniciação ou aumento da dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores pelo médico responsável pelo tratamento. Foi obtida aprovação pelos Comitês de Ética para a Investigação Clínica em todos os países envolvidos.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ORIENTADO PELA EVIDÊNCIA. Os pacientes foram tratados de acordo com a evidência baseada nas diretrizes em insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology, disponíveis no momento da inclusão (9-11). Estas recomendam o aumento da dose até as doses recomendadas

Sciences, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, United Kingdom; ¹Department of Cardiology, Heart Failure Unit, Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ²Department of Cardiology, University of Stavanger, Stavanger, Norway; ³Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway; ⁴National Heart and Lung Institute, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Imperial College, London, United Kingdom; e os ⁵Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center, Göttingen, Göttingen, Germany. Este trabalho foi financiado por uma bolsa da Comissão Europeia (FP7-242209-BIostat-CHF; EudraCT 2010-020808-29). O Dr. Metra recebeu honorários de consultoria da Amgen, Bayer, Novartis e Servier; e honorários como palestrante da Abbott Vascular, Bayer e ResMed. O Dr. Lang recebeu honorários de consultoria e/ou bolsas de investigação da Amgen, AstraZeneca, MSD, Novartis e da Servier. O Dr. van der Harst recebeu uma bolsa de investigação da Abbott. O Dr. Filippatos recebeu honorários e/ou bolsas de investigação da Novartis, Bayer, Cardiorientis, Vifor, Servier, Alere e Abbott. O Dr. Dickstein recebeu honorários e/ou suporte para investigação da Medtronic, Boston Scientific, St. Jude Medical, Biotronik, Sorin, Merck, Novartis, Amgen, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi, Abbott, Otsuka, Leo, Servier e Bristol-Myers Squibb. O Dr. Cleland recebeu bolsas da Amgen, Novartis e Stealth Biopharmaceuticals; e honorários da Servier. O Dr. Anker recebeu bolsas da Vifor e Abbott Vascular; e honorários de consultoria da Vifor, Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Cardiorientis, Janssen, Novartis, Relypsa, Servier, Stealth Peptides e ZS Pharma. O Dr. Voors recebeu honorários de consultoria e/ou bolsas de investigação da Alere, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardio3Biosciences, Celladon, GlaxoSmithKline, Merck/MSD, Novartis, Servier, Stealth Peptides, Singulex, Sphingotec, Trevana, Vifor e ZS Pharma. Todos os outros autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para relatar.

Manuscrito recebido em 24 de outubro de 2017; manuscrito revisado recebido em 5 de novembro de 2017, aceito em 7 de novembro de 2017.

de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, a menos que não tolerados ou contraindicados (9-11). No estudo BIOSTAT-CHF, foram incluídos os pacientes tratados de forma não otimizada, e os médicos foram encorajados a aumentar a dose dos pacientes para as doses de tratamento recomendadas em três meses após a inclu s o.

Recentemente publicamos dados do estudo BIOSTAT-CHF demonstrando que o aumento da dose até pelo menos 50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores resultou em sobrevida comparável ou redução da hospitalização por insuficiência card cia em comparação com os pacientes que alcançaram $\geq 100\%$ das doses recomendadas (21). Desse modo, consideramos os pacientes com titulação ótima da dose quando se alcançam $>50\%$ da dose recomendada após três meses do início do aumento da dose. De forma inversa, definimos como não respondedores os pacientes que não alcançaram mais de 50% da dose de tratamento recomendada. Todas as análises foram realizadas separadamente para os inibidores ECA/BRA e para os betabloqueadores. Adicionalmente ao tratamento com inibidores ECA/BRA e com betabloqueadores, também estudamos o tratamento recomendado pelas diretrizes com ARM. Aqui, definimos tratamento bem-sucedido como os pacientes que alcançaram $\geq 50\%$ do tratamento recomendado, e não respondedores quando $<50\%$ da dose de tratamento recomendado foi alcançada. Os dados de tratamento com ARM ficaram disponíveis após nove meses da inclu s o.

RESULTADOS CLÍNICOS DA DOENÇA. O acompanhamento mediano do projeto BIOSTAT-CHF foi de 21 meses, com um intervalo interquartil de 15 a 27 meses. O principal resultado no estudo BIOSTAT-CHF foi a primeira ocorrência de mortalidade por todas as causas ou hospitalização motivada por insuficiência card cia. O tempo de sobrevivência foi calculado desde a data de inclu s o no estudo BIOSTAT-CHF até a data de morte ou de hospitalização por insuficiência card cia ou data de censura. Apenas os pacientes que foram acompanhados durante pelo menos três meses foram incluídos na presente análise.

BIOMARCADORES. Um total de 161 biomarcadores foram considerados como marcadores de seleção de tratamento. Todos os marcadores foram medidos no momento da inclu s o dos pacientes. Isso incluiu parâmetros bioquímicos-padrão do sangue (hemoglobina, hem crito, sódio, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade, glicose, creatinina sérica, nitrogênio ureico sang neo [BUN, *blood urea nitrogen*], bilirrubina, ferro sérico, potássio), marcadores de insuficiência card cia (FEVE, NT-pró-BNP e BNP), 29 marcadores do *Luminex multiplexed bead-based immunoassay* (Alere, San Diego, Califórnia) painel de insuficiência card cia (22,23) e 92 marcadores peptídeos de uma técnica de alto rendimento usando o *kit* Olink Proseek Multiplex Cardiovascular (CVD) III^{96x96} (Olink Proteomics, Uppsala, Suécia), que mede simultaneamente 92 proteínas inflamatórias relacionadas selecionadas em um 1 μ L de amostra de plasma. O *kit* utiliza uma tecnologia de ensaio de extensão de proximidade,

na qual 92 antic rpos-sonda marcados com oligonucleotídeos podem ligar-se com o seu alvo respectivo presente na amostra.

Os 92 peptídeos medidos por Olink foram normalizados em unidades de expressão prote ica arbitrariamente normalizadas. Outros biomarcadores foram normalizados utilizando transformações Box-Cox sempre que necessário. Uma lista completa de todos os biomarcadores e estatística sumária estão publicados *Online* na Tabela 1.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Imputação dos dados em falta. Os pacientes nos quais estavam em falta 50% ou mais dos valores dos biomarcadores, não foram incluídos na análise. Os restantes valores em falta foram imputados utilizando modelos de regressão *forests* randomizados, implementados no algoritmo “*mice*” (24) do programa de estatística R versão 3.2.4 (R Project for Statistical Computing, Viena, Áustria). Foram criados cinco conjuntos de dados completos.

Viés de indicação. Uma vez que o estudo BIOSTAT-CHF não foi randomizado, ajustamos para o viés de indicação de tratamento. Todas as análises dos efeitos do aumento da dose de tratamento bem-sucedida na mortalidade ou risco de hospitalização foram inversamente ponderados com a probabilidade de tratamento administrado. O tratamento neste estudo é definido como o aumento bem-sucedido de dose $>50\%$ das doses recomendadas pela European Society of Cardiology para os inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores ou não, ou pelo aumento $\geq 50\%$ da dose de tratamento com ARM recomendada pelo European Society of Cardiology. A probabilidade de iniciar tratamento em um paciente específico foi modelada utilizando um modelo de regressão logística. Todos os biomarcadores foram considerados como variáveis preditoras para a titulação bem-sucedida. Além disso, consideramos 39 variáveis preditoras demográficas e clínicas na predição dos resultados bem-sucedidos do aumento da dose (idade, sexo, raça,  ndice de massa corporal, pressão arterial, frequência card cia, tabagismo, consumo de álcool, etiologia da insuficiência card cia, duração da insuficiência card cia, classe funcional da New York Heart Association e vários sintomas de insuficiência card cia e condições comórbidas). Utilizamos a penalização LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) para obter modelos logísticos esparsos, consistindo de um número limitado de variáveis preditoras. Foram obtidos os parâmetros ótimos de penalização por validação cruzada dez vezes. As análises foram realizadas para cada conjunto de dados imputados e foi realizada a média das probabilidades de tratamento calculada para cada paciente para os cinco conjuntos de dados imputados. O desempenho dos modelos logísticos foi quantificado utilizando estatísticas C corrigidas pelo otimismo, utilizando 100 amostras *bootstrap*, sendo realizada a m dia pelos conjuntos de dados imputados.

Morte ou hospitalização por insuficiência card cia e interação tratamento-biomarcador. O risco de mortalidade ou hospitalização por insuficiência card cia foi modelado utilizando um modelo de regressão de Cox

com o tratamento administrado como variável estratificante. Desse modo, não assumimos riscos proporcionais para o efeito do tratamento na mortalidade ou risco de hospitalização. A premissa dos riscos proporcionais assumidos dos biomarcadores foi verificada através do teste de Grambsch e Therneau, implementados na função `cox.zph` do programa estatístico R (25).

Realizamos uma regressão de Cox multivariável com todos os 161 biomarcadores. Utilizamos a técnica de corte de amostra para obter uma mostra de treino consistindo em 80% dos pacientes na coorte-índice original. Os 20% de pacientes remanescentes formaram a amostra-teste. O procedimento de corte da amostra foi repetido 100 vezes. Em todas as 100 amostras de treino, utilizamos a penalização LASSO para obter modelos de regressão de Cox esparsos, consistindo em um número limitado de 161 biomarcadores. Foram obtidos os parâmetros ótimos de penalização por validação cruzada dez vezes.

Realizamos análises separadas para os pacientes em que foi possível aumentar a dose de forma bem-sucedida em >50% da dose de tratamento recomendada, quer para os inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores quer para os pacientes não respondedores, tal como definido pela falha na titulação (≤50% da dose recomendada de tratamento). Tal resultou em seis modelos diferentes para prever a mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca; três modelos preditores de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos pacientes com aumento de dose bem-sucedida de inibidores ECA/BRA, betabloqueadores e ARM; e três modelos para os pacientes não respondedores que sofreram aumento até ≤50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores e <50% da dose recomendada de ARM. Estratificamos sobre a administração do tratamento e consideramos tanto os efeitos principais de todos os biomarcadores quanto todas as interações dos biomarcadores com o tratamento. Nas 100 amostras-teste, avaliamos subsequentemente a adequação do ajuste dos modelos de regressão de Cox esparsos selecionados. Calculamos as estatísticas de calibração e de discriminação (estatística C e estatística de encolhimento). Além disso, o benefício do aumento de dose bem-sucedida ou não foi calculado para os pacientes nas amostras-testes. Todas as análises foram ponderadas inversamente à probabilidade de o tratamento administrado ter em conta o viés de indicação.

Estatísticas do benefício do tratamento. Calculamos o número esperado de eventos em 24 meses de acompanhamento para os três cenários: cenário A, se todos os pacientes sofrem aumento em >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (≥50% para os ARM); cenário B, se todos os pacientes sofrem aumento da dose, seguindo uma estratégia de tratamento orientada por valores de biomarcadores; e cenário C, se nenhum paciente é tratado com aumento em >50% da dose recomendada pelas diretrizes de insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology (≥50% para os ARM). Realizamos todas as análises separadamente para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Para o cenário B, decidimos aumentar a dose quando a probabilidade de sobrevivência à mortalidade

ou à hospitalização em 24 meses, através do aumento da dose, fosse superior a não aumentar a dose e vice-versa.

As probabilidades de sobrevivência basearam-se na diferença da probabilidade média de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 24 meses de acompanhamento ($S(t = 24|...)$) sob ambos os tratamentos, de acordo com os modelos de regressão de Cox esparsos estimados para a amostra de treino associada:

$$\begin{aligned} S(t=24|titulação\ bem-sucedida, X=x) \\ - S(t=24|titulação\ sem\ sucesso, X=x) \end{aligned}$$

onde $X = x$ representa os níveis específicos dos biomarcadores selecionados nos modelos de Cox para os preditores de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca no aumento de dose bem-sucedido ou sem sucesso dos pacientes, respectivamente. A diferença foi calculada em média para todas as amostras-teste que incluíram o paciente específico e subsequentemente multiplicada pelo número total de pacientes. Esta estatística de benefício pode ser interpretada como o número de mortes ou hospitalizações por insuficiência cardíaca que são evitadas em 24 meses através de uma titulação bem-sucedida de >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology.

As estatísticas de benefício foram calculadas separadamente para cada amostra-teste. O desvio-padrão da estatística de benefício sobre as 100 amostras-teste foi depois utilizado como uma estimativa do erro-padrão da estatística de benefício médio.

RESULTADOS

Dos 2.516 pacientes incluídos na coorte-índice, 151 pacientes faleceram, 23 pacientes foram censurados antes dos três meses de acompanhamento e 242 pacientes apresentavam FEVE >40%; estes pacientes foram excluídos das análises de dados atuais. Dos restantes 2.100 pacientes, existiam 298 pacientes com valores em falta em mais de 50% dos biomarcadores. As análises subsequentes foram realizadas com os dados dos 1.802 pacientes remanescentes. Uma vez que o estudo BIOSTAT-CHF não é um ensaio randomizado, realizamos uma correção para a probabilidade de ser realizado um aumento da dose >50% da dose de tratamento recomendada. Os biomarcadores preditores de aumento de dose e subsequente correção para o viés de indicação são apresentados no Anexo Online. Dos 1.802 pacientes, 529 (29%) foram titulados >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e 318 (18%) foram titulados >50% da dose recomendada de betabloqueadores. Dispomos de dados de tratamento com ARM para 1.423 pacientes nove meses após inclusão. Destes 1.423 pacientes, 14% ($n = 195$) foram titulados de forma bem-sucedida em ≥50% da dose recomendada de tratamento [2% ($n = 28$) em >50% das doses recomendadas]. As características dos pacientes que alcançaram >50% das doses de inibidores ECA/BRA e de betabloqueadores recomendadas e ≥50% da dose recomendada de ARM, bem como daqueles que não responderam ao tratamento recomendado estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 Características de Base dos Pacientes em que foi ou não Titulada para >50% da Dose Recomendada de Inibidores ECA/BRA e de Betabloqueadores e ≥50% da dose de ARM

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Titulação Bem-sucedida (n = 529)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.273)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 318)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.484)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 195)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.228)	Valor de p
% de dose recomendada de inibidores ECA/BRA	100 ± 28	29 ± 18		61 ± 39	48 ± 38		54 ± 38	52 ± 39	
% de dose recomendada de betabloqueadores	45 ± 32	34 ± 30		93 ± 18	25 ± 17		38 ± 30	37 ± 31	
Idade, anos	66,36 ± 11,85	68,15 ± 12,12	0,004	66,14 ± 12,63	67,94 ± 11,92	0,02	63,21 ± 12,35	67,71 ± 11,89	<0,00001
Sexo masculino	395 (75)	967 (76)	0,56	235 (74)	1.127 (76)	0,44	161 (83)	914 (74)	0,01
Caucasiano	523 (99)	1.259 (99)	0,29	314 (99)	1.468 (99)	0,04	187 (96)	1.219 (99)	0,0006
IMC, kg/m ²	28,93 ± 6,02	27,49 ± 5,26	<0,00001	28,41 ± 5,57	27,81 ± 5,51	0,09	28,84 ± 5,55	27,87 ± 5,51	0,02
Pressão arterial sistólica, mmHg	130,04 ± 22,37	121,24 ± 20,50	<0,00001	125,47 ± 21,70	123,46 ± 21,37	0,13	121,62 ± 18,39	125,68 ± 21,24	0,006
Pressão arterial diastólica, mmHg	79,03 ± 13,71	73,68 ± 12,60	<0,00001	78,35 ± 14,45	74,58 ± 12,77	0,00002	75,03 ± 11,24	76,36 ± 13,35	0,14
Frequência card�cia, batimentos/min	79,88 ± 20,33	79,97 ± 19,19	0,93	85,30 ± 22,25	78,80 ± 18,70	<0,00001	80,66 ± 18,97	79,87 ± 20,29	0,59
Tabagismo (atual/passado/nunca)	197/256/76	450/630/193	0,73	101/177/40	546/709/229	0,04	63/94/38	450/602/176	0,14
Consumo de álcool	368 (70)	909 (71)	0,45	203 (64)	1.074 (72)	0,003	132 (68)	872 (71)	0,33
IC de etiologia isquêmica	261 (49)	563 (44)	0,05	163 (51)	661 (45)	0,03	100 (51)	584 (48)	0,33
Duração IC, anos	8,81 (4,43-14,09)	7,59 (3,34-13,20)	0,50	8,54 (3,77-17,02)	7,64 (3,49-12,72)	0,39	10,52 (5,86-15,42)	6,76 (2,89-12,93)	0,27
Classe funcional III/IV da NYHA	244 (46)	509 (40)	0,02	134 (42)	619 (42)	0,89	83 (43)	566 (46)	0,36
FEVE	29 (24-34)	28 (22-34)	0,0005	29 (24-34)	29 (24-34)	0,3	24 (19-29)	29 (24-34)	0,00001
NT-pró-BNP, ng/l	32.109 (29.824-34.465)	33.454 (30.868-35.940)	0,00001	32.593 (30.378-35.101)	32.919 (30.630-35.676)	0,19	32.008 (29.504-34.411)	32.704 (30.398-35.513)	0,03
Edema	228 (43)	603 (47)	0,10	156 (49)	675 (45)	0,25	86 (44)	526 (43)	0,74
Ortopneia	150 (28)	431 (34)	0,02	82 (26)	499 (34)	0,006	62 (32)	366 (30)	0,58
Estertores >1/3 dos campos pulmonares superiores	44 (19)	125 (19)	0,98	17 (12)	152 (20)	0,03	12 (13)	104 (18)	0,21
Pressão venosa jugular	111 (29)	281 (31)	0,45	63 (28)	329 (31)	0,37	43 (30)	240 (27)	0,43
Hepatomegalia	60 (11)	184 (14)	0,07	39 (12)	205 (14)	0,45	39 (20)	125 (10)	0,00007
Hipertensão	349 (66)	731 (57)	0,0007	195 (61)	885 (60)	0,58	107 (55)	750 (61)	0,10
Fibrilação atrial	209 (40)	564 (44)	0,06	163 (51)	610 (41)	0,0009	80 (41)	518 (42)	0,76
Infarto do miocárdio	188 (36)	491 (39)	0,23	113 (36)	566 (38)	0,38	61 (31)	441 (36)	0,21
ICP	106 (20)	285 (22)	0,27	72 (23)	319 (21)	0,65	39 (20)	260 (21)	0,71
RM	70 (13)	220 (17)	0,03	47 (15)	243 (16)	0,48	23 (12)	183 (15)	0,25
Nenhum	427 (24)	932 (52)	0,02	234 (13)	1.125 (62)	0,52	136 (10)	969 (68)	0,004
Apenas marca-passo	28 (2)	89 (5)		16 (1)	101 (6)		8 (1)	80 (6)	
Apenas CDI	31 (2)	121 (7)		30 (2)	122 (7)		25 (2)	84 (6)	
Apenas TRC	11 (1)	24 (1)		7 (0)	28 (2)		5 (0)	19 (1)	
CDI e TRC	31 (2)	102 (6)		30 (2)	103 (6)		20 (1)	72 (5)	
Outro	1 (0)	5 (0)		1 (0)	5 (0)		1 (0)	4 (0)	
Diabetes melito	182 (34)	389 (31)	0,11	97 (31)	474 (32)	0,62	63 (32)	351 (29)	0,29
DPOC	70 (13)	220 (17)	0,03	42 (13)	248 (17)	0,12	28 (14)	185 (15)	0,80
Acidente vascular cerebral	40 (8)	122 (10)	0,17	20 (6)	142 (10)	0,06	12 (6)	112 (9)	0,17
Doença arterial periférica	46 (9)	142 (11)	0,12	27 (8)	161 (11)	0,21	16 (8)	121 (10)	0,47
Antagonistas da aldosterona	267 (50)	719 (56)	0,02	150 (47)	836 (56)	0,003	156 (80)	621 (51)	<0,00001
Diuréticos da alça	526 (99)	1.268 (100)	0,61	317 (100)	1.477 (100)	0,7	194 (99)	1.221 (99)	0,92
Digoxina	82 (16)	242 (19)	0,08	54 (17)	270 (18)	0,61	50 (26)	206 (17)	0,003
Hemoglobina, g/dL	12,69 ± 1,73	12,00 ± 2,00	<0,00001	12,52 ± 1,81	12,00 ± 2,00	0,13	12,71 ± 1,79	13,00 ± 2,00	0,14

Continua na página seguinte

TABELA 1 Continua

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Titulação Bem-sucedida (n = 529)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.273)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 318)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.484)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 195)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.228)	Valor de p
Creatinina, µmol/L	481 (470-500)	491 (470-515)	<0,00001	484 (467-506)	487 (467-510)	0,19	482 (463-497)	484 (463-508)	0,09
NUS, mmol/L	25,5 (24,2-31,6)	29,0 (24,0-35,0)	<0,00001	26,7 (23,5-32,4)	28,0 (23,0-34,0)	0,005	28,0 (22,7-32,5)	27,0 (23,0-33,0)	0,69
Fórmula TFGe MDRD, mL/min/1,73 m ²	71 ± 22	64 ± 24	<0,00001	68 ± 24	65 ± 23	0,09	73 ± 20	67 ± 23	0,001
Sódio, mmol/L	138,85 ± 3,55	138,06 ± 3,81	0,00004	138,62 ± 3,46	138,22 ± 3,81	0,07	138,56 ± 3,84	138,53 ± 3,60	0,91
Potássio, mmol/L	3,24 ± 0,53	3,29 ± 0,56	0,07	3,24 ± 0,51	3,28 ± 0,56	0,20	3,19 ± 0,50	3,28 ± 0,56	0,01
BNP, pg/mL	3.931 (3.624-4.227)	4.010 (3.624-4.438)	0,04	3.966 (3.496-4.482)	3.984 (3.496-4.343)	0,92	3.991 (3.418-4.172)	3.937 (3.418-4.319)	0,84

Valores são n, média ± SD, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

ARM = antagonistas dos receptores mineralocorticoides; BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; CDI = cardioversor desfibrilador implantável; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima conversora da angiotensina; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal; MDRD = Modificação da Dieta na Doença Renal; NT-pró-BNP = N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B; NUS = nitrogênio ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*); NYHA = New York Heart Association; RM = revascularização do miocárdio; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

MARCADORES MULTIVARIÁVEIS DE SELEÇÃO DE TRATAMENTO.

Para distinguir os pacientes que se beneficiavam de aumento de dose dos que não obtinham benefício, criamos dois modelos. Dos 161 biomarcadores, identificamos primeiro os biomarcadores mais fortes para prever os eventos clínicos (morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca) apesar do aumento de dose bem-sucedido quer com inibidores ECA/BRA quer betabloqueadores. Os biomarcadores selecionados com maior frequência são apresentados *Online* na Tabela 2. O NUS, o fator de crescimento fibroblástico 23 e a pró-encefalina foram fortes preditores de eventos clínicos nos pacientes que sofreram aumento de dose bem-sucedido com inibidores ECA/BRA. A creatinina sérica, a glicetina-3, ST2 e a albumina foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes nos quais se aumentou a dose de forma bem-sucedida com betabloqueadores (Tabela 3 *Online*). Os biomarcadores preditores para eventos nos pacientes que sofreram aumento de dose com ARM são apresentados na Tabela 4 *Online*.

No segundo modelo, identificamos os biomarcadores mais fortes em prever os eventos clínicos nos pacientes que NÃO sofreram titulação bem-sucedida com inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores. O fator de crescimento fibroblástico 23, o NUS, a cistatina C, o ST2, a proteína HE4 de domínio central 4-dissulfeto WAP (WAP-4C) e a proteína 2 de ligação a fator de crescimento semelhante à insulina foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes que não foram tratados com sucesso com inibidores ECA/BRA. O fator de crescimento fibroblástico 23, a cistatina C, o NUS, o WAP-4C e o NT-pró-BNP foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes que foram titulados sem sucesso com betabloqueadores.

Os modelos de seleção de tratamento apresentaram desempenho razoável para os pacientes nos conjuntos-teste. As médias das estatísticas C para os modelos com inibidores ECA/BRA foram 0,74 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,68 a 0,80) nos pacientes com titulação e 0,77 (IC 95%: 0,70 a 0,83) nos pacientes sem titulação, respectivamente. As médias das estatísticas C para os

modelos de seleção de tratamento com betabloqueadores foram 0,75 (IC 95%: 0,70 a 0,82) nos pacientes com titulação e 0,78 (IC 95%: 0,73 a 0,83) nos pacientes sem titulação, respectivamente. As estatísticas C para os modelos de seleção de tratamento com ARM foram 0,65 (IC 95%: 0,56 a 0,74) e 0,77 (IC 95%: 0,71 a 0,86) nos pacientes com titulação e sem titulação.

Ao utilizar ambos os modelos, fomos capazes de calcular a probabilidade de sobrevivência aos 24 meses para ambos os cenários (titulação bem-sucedida e sem sucesso). O cenário com a probabilidade mais elevada foi considerado o mais benéfico para cada paciente. Em 2% (n = 42) dos pacientes, a probabilidade mais elevada foi encontrada nos pacientes cuja titulação não obteve sucesso para os inibidores ECA/BRA. As características destes pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os pacientes que não se beneficiaram do aumento da dose de inibidores ECA/BRA eram mais jovens, frequentemente fumantes, com menor fibrilação atrial e maiores valores de hemoglobina e NUS, mas com frequências cardíacas mais baixas e níveis inferiores de NT-pró-BNP. Em 33% (n = 592) dos pacientes, a probabilidade de sobrevivência mais elevada foi encontrada naqueles em que não foi possível realizar um aumento de dose com sucesso com betabloqueadores. As características destes pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os pacientes que não se beneficiaram do aumento de dose com betabloqueadores eram mais velhos, mais magros e muitas vezes fumantes ou ex-fumantes. Apresentavam ainda menos insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, mas mais infarto do miocárdio e outras comorbidades. Apresentavam ainda FEVE significativamente maior, maiores níveis de NT-pró-BNP, de NUS e de creatinina e menor pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, níveis de hemoglobina e valores estimados de taxa de filtração glomerular. O tratamento com aumento de dose de ARM não foi benéfico em 13% (n = 184) dos pacientes.

EVENTOS CLÍNICOS DE ACORDO COM OS TRÊS CENÁRIOS HIPOTÉTICOS. As curvas de Kaplan-Meier para os cenários com inibidores ECA/BRA são apresen-

TABELA 2 Características dos Pacientes que se Beneficiaram ou não da Titulação dos Inibidores ECA/BRA, Betabloqueadores ou dos ARM

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Benefício da Titulação (n = 1.760)	Sem Benefício da Titulação (n = 42)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.210)	Sem Benefício da Titulação (n = 592)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.573)	Sem Benefício da Titulação (n = 229)	Valor de p
% de dose recomendada de inibidores ECA/BRA	50 ± 39	57 ± 41		51 ± 38	47 ± 40		49 ± 39	59 ± 39	
% de dose recomendada de betabloqueadores	37 ± 31	41 ± 32		37 ± 31	36 ± 32		37 ± 32	37 ± 28	
Idade, anos	67,72 ± 12,00	63,37 ± 14,00	0,05	65,93 ± 12,13	71,08 ± 11,18	<0,00001	68,04 ± 12,04	64,77 ± 11,88	0,0001
Sexo masculino	1.331 (76)	31 (74)	0,79	922 (76)	440 (74)	0,38	1.219 (77)	143 (62)	<0,00001
Caucasiano	1.742 (99)	40 (95)	0,08	1.194 (99)	588 (99)	0,54	1.555 (99)	227 (99)	0,42
IMC, kg/m ²	27,89 ± 5,55	28,82 ± 4,22	0,18	28,37 ± 5,72	26,99 ± 4,98	<0,00001	27,86 ± 5,55	28,27 ± 5,39	0,30
Pressão arterial sistólica, mmHg	123,67 ± 21,46	129,81 ± 19,94	0,06	124,26 ± 21,77	122,9 ± 20,73	0,20	123,26 ± 21,44	127,61 ± 21,09	0,004
Pressão arterial diastólica, mmHg	75,18 ± 13,15	78,07 ± 13,62	0,18	76,23 ± 13,53	73,23 ± 12,13	<0,00001	74,87 ± 13,11	77,80 ± 13,26	0,002
Frequência cardíaca, batimentos/min	80,05 ± 19,63	75,24 ± 13,49	0,03	80,91 ± 19,36	77,97 ± 19,72	0,003	80,62 ± 19,68	75,29 ± 17,72	0,00004
Tabagismo (atual/passado/nunca)	626/866/268	21/20/1	0,03	417/584/209	230/302/60	0,0003	560/779/234	87/107/35	0,72
Consumo de álcool	1.246 (71)	31 (74)	0,68	857 (71)	420 (71)	0,94	1.094 (70)	183 (80)	0,0009
IC de etiologia isquêmica	801 (46)	23 (55)	0,23	582 (48)	242 (41)	0,004	715 (45)	109 (48)	0,54
Duração IC, anos	8,02 (3,55-13,4)	3,54 (1,60-6,59)	0,20	8,34 (3,78-13,54)	6,38 (2,61-12,46)	0,31	8,30 (3,27-13,74)	5,80 (5,03-8,84)	0,28
Classe funcional III/IV da NYHA	731 (42)	22 (52)	0,16	498 (41)	255 (43)	0,44	618 (39)	135 (59)	<0,00001
FEVE	29 (24-34)	29 (24-34)	0,19	27 (23-34)	29 (24-34)	0,00001	28 (23-34)	29 (24-36)	<0,00001
NT-pró-BNP, ng/l	32.900 (30.630-35.620)	27.928 (26.980-32.965)	0,01	32.635 (30.247-35.086)	33.593 (31.140-36.655)	0,00003	33.143 (30.708-35.788)	31.303 (29.506-33.500)	0,00001
Edema	818 (46)	13 (31)	0,05	558 (46)	273 (46)	1,00	753 (48)	78 (34)	0,00009
Ortopneia	567 (32)	14 (33)	0,88	404 (33)	177 (30)	0,14	538 (34)	43 (19)	<0,00001
Estertores >1/3 dos campos pulmonares superiores	166 (19)	3 (14)	0,58	108 (18)	61 (20)	0,43	159 (20)	10 (12)	0,10
Pressão venosa jugular	387 (31)	5 (16)	0,07	256 (30)	136 (31)	0,80	365 (32)	27 (16)	0,00001
Hepatomegalia	240 (14)	4 (10)	0,44	166 (14)	78 (13)	0,75	224 (14)	20 (9)	0,02
Hipertensão	1.052 (60)	28 (67)	0,37	713 (59)	367 (62)	0,21	940 (60)	140 (61)	0,69
Fibrilação atrial	763 (43)	10 (24)	0,01	517 (43)	256 (43)	0,84	716 (46)	57 (25)	<0,00001
Infarto do miocárdio	668 (38)	11 (26)	0,12	415 (34)	264 (45)	0,00002	595 (38)	84 (37)	0,74
ICP	385 (22)	6 (14)	0,24	248 (20)	143 (24)	0,08	345 (22)	46 (20)	0,53
RM	282 (16)	8 (19)	0,60	180 (15)	110 (19)	0,04	254 (16)	36 (16)	0,87
Nenhum	1.326 (74)	33 (2)	0,31	927 (51)	432 (24)	0,39	1.177 (65)	182 (10)	0,37
Apenas marca-passo	116 (6)	1 (0)		70 (4)	47 (3)		105 (6)	12 (1)	
Apenas CDI	151 (8)	1 (0)		101 (6)	51 (3)		133 (7)	19 (1)	
Apenas TRC	34 (2)	1 (0)		25 (1)	10 (1)		34 (2)	1 (0)	
CDI e TRC	127 (7)	6 (0)		83 (5)	50 (3)		118 (7)	15 (1)	
Outro	6 (0)	0 (0)		4 (0)	2 (0)		6 (0)	0 (0)	
Diabetes melito	560 (32)	11 (26)	0,44	367 (30)	204 (34)	0,08	506 (32)	65 (28)	0,25
DPOC	287 (16)	3 (7)	0,11	194 (16)	96 (16)	0,92	259 (16)	31 (14)	0,26
Acidente vascular cerebral	162 (9)	0 (0)	0,04	101 (8)	61 (10)	0,17	148 (9)	14 (6)	0,1
Doença arterial periférica	185 (11)	3 (7)	0,48	120 (10)	68 (11)	0,31	173 (11)	15 (7)	0,04
Antagonistas da aldosterona	966 (55)	20 (48)	0,35	692 (57)	294 (50)	0,003	854 (54)	132 (58)	0,34
Diuréticos da alça	1.752 (100)	42 (100)	0,66	1.203 (99)	591 (100)	0,22	1.567 (100)	227 (99)	0,3
Digoxina	321 (18)	3 (7)	0,06	231 (19)	93 (16)	0,08	296 (19)	28 (12)	0,02
Hemoglobina, g/dL	12,36 ± 1,85	13,00 ± 1,00	0,004	12,79 ± 1,73	12,00 ± 2,00	<0,00001	12,40 ± 1,87	12,23 ± 1,68	0,17

Continua na página seguinte

TABELA 2 Continua

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Benefício da Titulação (n = 1.760)	Sem Benefício da Titulação (n = 42)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.210)	Sem Benefício da Titulação (n = 592)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.573)	Sem Benefício da Titulação (n = 229)	Valor de p
Creatinina, µmol/L	486 (461-510)	488 (461-508)	0,55	482 (476-502)	500 (476-527)	<0,00001	489 (451-514)	472 (451-491)	<0,00001
NUS, mmol/L	28,0 (26,9-33,6)	33,0 (27,0-36,0)	0,002	27,4 (24,4-32,8)	29,0 (24,0-35,0)	0,0001	28,4 (21,5-34)	25,2 (21,5-30,5)	<0,00001
Fórmula TFGe MDRD, mL/min/1,73 m²	66,00 ± 23,00	70,00 ± 25,00	0,29	70,00 ± 22,00	56,00 ± 23,00	<0,00001	64,00 ± 23,00	78,16 ± 21,68	<0,00001
Sódio, mmol/L	138,28 ± 3,75	138,95 ± 3,88	0,27	138,42 ± 3,64	138,03 ± 3,97	0,04	138,11 ± 3,84	139,58 ± 2,79	<0,00001
Potássio, mmol/L	3,27 ± 0,55	3,29 ± 0,53	0,86	3,26 ± 0,53	3,31 ± 0,58	0,08	3,27 ± 0,55	3,33 ± 0,52	0,10
BNP, pg/mL	3.985 (2.090-4.357)	3.124 (2.090-3.823)	0,04	3.914 (3.744-4.282)	4.182 (3.744-4.457)	0,008	3.999 (2.631-4.394)	3.403 (2.631-3.877)	0,004

Valores são n, média ± SD, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
Abreviaturas tal como na Tabela 1.

tadas na **Figura 1**. A mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca foram superiores no cenário no qual nenhum paciente sofreu titulação ≥50% das doses recomendadas. Os pacientes que não sofreram titulação orientada pelos seus perfis de biomarcadores apre-

sentaram o risco mais baixo de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

A taxa de eventos estimados e os eventos médios esperados em 24 meses para cada um dos três cenários hipotéticos são apresentados na **Tabela 3**. Se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para >50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA (cenário A), as mortes ou admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 297 pacientes (IC 95%: 260 a 335). Se os pacientes fossem titulados com inibidores ECA/BRA após uma estratégia de tratamento orientada por valores de biomarcadores (cenário B), as mortes e admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 296 pacientes (IC 95%: 260 a 333). Se nenhum paciente fosse tratado com >50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA (cenário C), as mortes e admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 474 pacientes (IC 95%: 438 a 511). A titulação dos inibidores ECA/BRA para >50% da dose recomendada, quando comparada com ≤50% da dose recomendada resultou em menos 174 eventos (IC 95%: 128 a 227; p = 0,0003). Por cada 100 pacientes tratados, tal significa que foram observados menos 9,8 (IC 95%: 7,1 a 12,6) eventos neste cenário. A abordagem orientada por biomarcadores resultou em menos 178 eventos (IC 95%: 130 a 226; p = 0,0003) em comparação com o grupo ≤50% da dose recomendada. Por cada 100 pacientes tratados, tal resultou em menos 9,9 eventos (IC 95%: 7,2 a 12,6).

As curvas de Kaplan-Meier para os cenários com betabloqueadores são apresentadas na **Figura 2**. A mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi superior no cenário no qual nenhum paciente sofreu titulação ≥50% da dose recomendada. Os pacientes que sofreram titulação orientada pelos seus perfis de biomarcadores apresentaram o risco mais baixo de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi levemente inferior se comparado com um cenário no qual todos os pacientes sofressem titulação >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA.

A taxa de eventos estimados e os eventos médios esperados em 24 meses para cada um dos três cenários hipotéticos são apresentados na **Tabela 3**. Se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para as doses de betabloqueadores recomendadas (cenário A), a

FIGURA 1 Curvas de Sobrevivência Estimada de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de Inibidores ECA/BRA

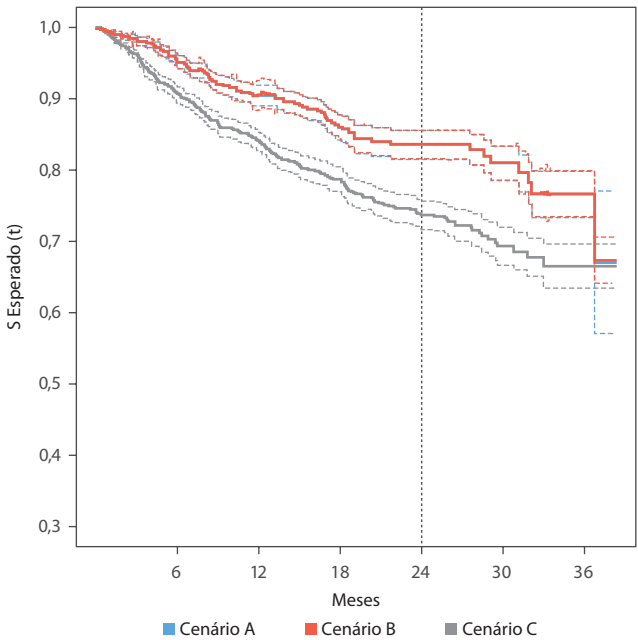


TABELA 3 Estimativa da Mortalidade ou Hospitalização por Insuficiência Cardíaca em 24 Meses

	Cenário A	Cenário B	Cenário C
Inibidores ECA/BRA			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	16	16	26
Número estimado de eventos	297 (260 a 335)	296 (260 a 333)	474 (438 a 511)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	177 (128 a 227)	178 (130 a 226)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	9,8 (7,1 a 12,6)	9,9 (7,2 a 12,6)	—
Betabloqueadores			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	23	19	24
Número estimado de eventos	404 (332 a 477)	345 (300 a 389)	428 (391 a 466)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	24 (–54 a 103)	84 (40 a 128)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	1,3 (–3,0 a 5,7)	4,7 (2,2 a 7,1)	—
ARM			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	12	11	24
Número estimado de eventos	215 (150 a 280)	201 (147 a 255)	437 (405 a 469)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	222 (147 a 298)	236 (170 a 303)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	12,3 (8,1 a 16,5)	13,1 (9,4 a 16,8)	—

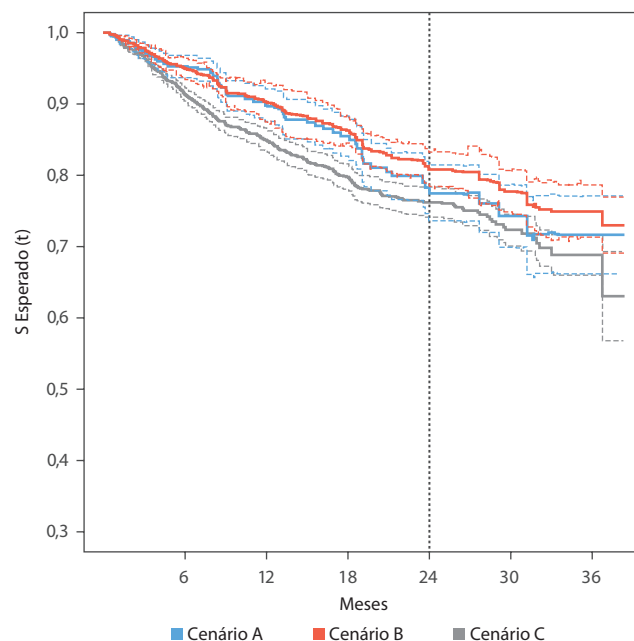
Valores em % ou n (intervalo de confiança de 95%). Cenário A se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para >50% das doses recomendadas, cenário B se a titulação fosse orientada por modelos de seleção com base em biomarcadores e cenário C se nenhum paciente fosse titulado com sucesso para os inibidores ECA/BRA.
Abreviaturas tal como na **Tabela 1**.

morte ou a admissão hospitalar estimada ocorreriam em 404 pacientes (IC 95%: 332 a 477). Se os pacientes sofressem titulação de betabloqueadores após uma estratégia de tratamento orientada pelos valores do biomarcadores (cenário B), a morte ou admissão hospitalar estimadas ocorreriam em 345 pacientes (IC 95%: 300 a 389). Se nenhum paciente fosse tratado com doses recomendadas de betabloqueadores (cenário C), a morte ou admissão hospitalar estimada ocorreriam em 428 pacientes (IC 95%: 391 a 466). A titulação de betabloqueadores para >50% da dose recomendada, em comparação com ≤50% resultou em menos 24 eventos (IC 95%: –54 a 103; $p = 0,50$). A abordagem orientada por biomarcadores resultou em menos 84 eventos (IC 95%: 40 a 128; $p = 0,01$) quando comparada com o grupo ≤50% de dose recomendada. Isso significa que poderiam ser prevenidos 1,3 (IC 95%: –3,0 a 5,7) e 4,7 (IC 95%: 2,2 a 7,1) eventos por 100 pacientes tratados em ambos os cenários.

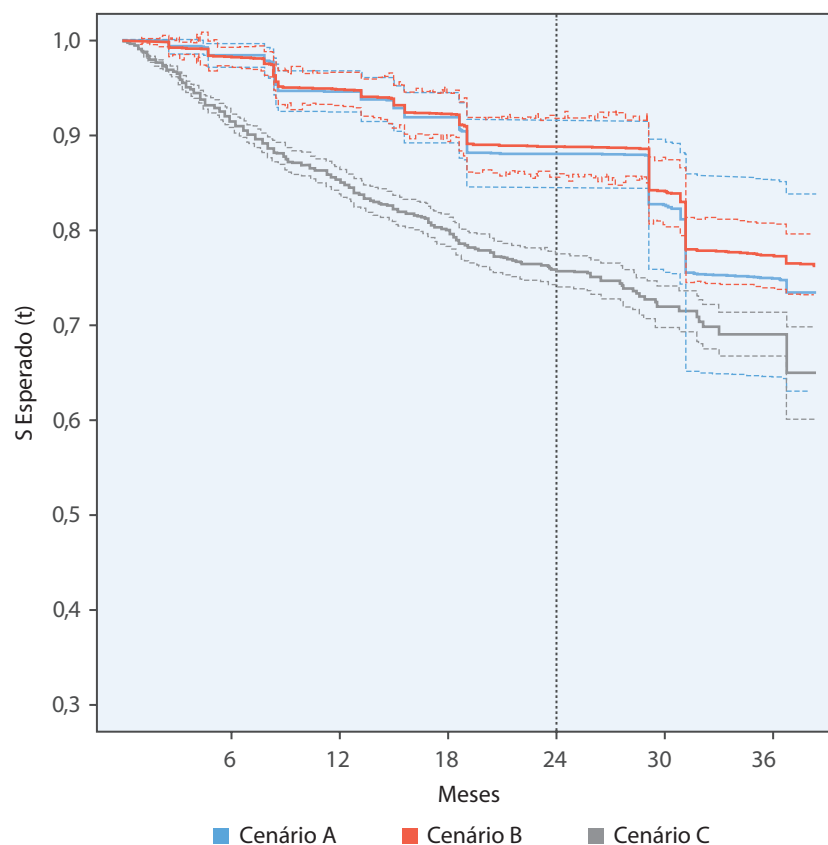
Ao considerar a titulação em 50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, estimamos que 222 eventos (IC 95%: 147 a 298) poderiam ser prevenidos quando todos os pacientes fossem titulados pelo menos para 50% da dose de tratamento recomendada para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Outros 14 eventos (IC 95%: –52 a 80) poderiam ser prevenidos se a decisão de titulação fosse baseada no modelo orientado por biomarcador (*Anexo Online*).

Para o tratamento com ARM, estimamos que não titular os pacientes para ≥50% da dose de ARM recomendada poderia resultar em 437 eventos (IC 95%: 405 a 469). Ao titular todos os pacientes, tal reduziria para 222 (IC 95%: 147 a 298; $p = 0,0001$) e 215 eventos (IC 95%: 150 a 280). Nosso modelo orientado por biomarcadores resultou em menos 236 eventos (IC 95%:

FIGURA 2 Curvas de Sobrevivência Estimada de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de Betabloqueadores



Curvas de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier com as taxas de sobrevivência esperáveis livres de eventos e o tempo em meses, tendo por base três cenários (**linhas azul, laranja e cinza**): cenário A, se todos os pacientes fossem titulados para >50% da dose de betabloqueadores recomendada (**azul**); cenário B, se todos os pacientes fossem titulados de acordo com um modelo de seleção orientado por biomarcadores (**laranja**); e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para >50% da dose recomendada de betabloqueadores (**cinza**), com um intervalo de confiança de 95% (**linhas tracejadas**).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Tratamento Orientado por Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca: Curvas de Sobrevivência Estimadas de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de ARM

Ouwerkerk, W. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(4):386–98.

Curvas de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier com as taxas de sobrevivência expectáveis livres de eventos e o tempo em meses, tendo por base três cenários (linhas azul, laranja e cinza): cenário A, se todos os pacientes fossem titulados para $\geq 50\%$ da dose de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) recomendada (azul); cenário B, se todos os pacientes fossem titulados de acordo com um modelo de seleção orientado por biomarcadores (laranja); e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para $\geq 50\%$ da dose recomendada de ARM (cinza), com um intervalo de confiança de 95% (linhas tracejadas).

170 a 303; $p = 0,0004$) do que quando nenhum paciente foi titulado para $\geq 50\%$ da dose recomendada de ARM.

DISCUSSÃO

Considerou-se a hipótese de que nem todos os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida se beneficiariam de titulação máxima com inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores. Desse modo, testamos três cenários hipotéticos: cenário A, no qual todos os pacientes foram titulados em $>50\%$ da dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores recomendados; cenário B, no qual todos os pacientes foram titulados ou não, tendo por base um modelo de biomarcadores; e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para $>50\%$ da

dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores recomendada (**Ilustração Central**). Nossos modelos estimaram que teria ocorrido um maior número de eventos no cenário C e o menor número de eventos no cenário B. Os resultados aqui apresentados resultantes desta nova abordagem sugerem que alguns pacientes não obtêm benefício das doses máximas recomendadas.

Existem muitos biomarcadores conhecidos que influenciam a resposta à terapia e a sobrevivência (26,27), existindo muitas tentativas de utilizar níveis de biomarcadores para avaliar a resposta e os resultados ao tratamento (28). No entanto, não foram desenvolvidos modelos que utilizam uma multidão de biomarcadores para estimar e comparar o risco de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos pacientes submetidos ou não a aumento de dose.

Recentemente publicamos uma meta-análise sobre todos os modelos prognósticos de insuficiência cardíaca e uma estatística C média de 0,68 para prever a mortalidade ou hospitalização relacionada com a insuficiência cardíaca (29). Assim, nesse trabalho os modelos de seleção de tratamento, tendo por base biomarcadores, apresentam um desempenho semelhante comparativamente a outros modelos existentes. A maioria destes modelos prognósticos foi baseada em características clínicas e biográficas dos pacientes com poucos biomarcadores. A associação de alguns biomarcadores que identificamos (p. ex., NT-pró-BNP, NUS, ST2, hemoglobina) com o risco de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca nestes pacientes é bem conhecida (9,10,30-37). No entanto, ainda não se conhece um valor preditor diferencial que permita distinguir os pacientes em que se consegue uma titulação bem-sucedida daqueles em que tal não é possível. Esta observação pode ser útil para identificar insuficiência cardíaca residual e alvos adicionais de tratamento nos pacientes com insuficiência cardíaca. Embora nossos modelos de seleção de tratamento orientados por biomarcadores apresentem desempenho comparável com outros modelos preditores, o desempenho destes modelos é ainda modesto, e estes apresentam largos intervalos de confiança. Neste estudo, apenas analisamos os benefícios e não levamos em conta os potenciais danos. Não titular poderá ser mais benéfico para um paciente; no entanto, o aumento da dose pode não se traduzir em dano.

Decidimos dicotomizar a titulação em bem-sucedida e sem sucesso. Na prática clínica, as doses atuais de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores variam consideravelmente. Como publicamos recentemente dados do estudo BIOSTAT-CHF, que demonstram que a titulação da dose para 50% a 99% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores resulta em sobrevivência ou redução de hospitalização por insuficiência cardíaca comparáveis (21), consideramos os pacientes com titulação bem-sucedida quando >50% da dose recomendada foi alcançada após três meses de titulação.

A população no estudo BIOSTAT-CHF consiste principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, que provavelmente apresentam um benefício limitado da titulação da terapia com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Estes pacientes podem sofrer agravamento, mesmo com pequenas doses de betabloqueadores ou podem experienciar hipotensão excessiva e agravamento da função renal com a utilização de inibidores ECA/BRA. O estudo BIOSTAT-CHF foi especialmente desenhado para registrar os motivos de não se aumentar a dose para as doses de tratamento recomendadas. Apenas em 26% e 22% dos pacientes para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, tal foi causado por intolerância ao fármaco, motivada por disfunção de órgão. Na maioria dos pacientes, não foi dada uma razão específica (21). Essa análise suporta o conceito de que mesmo os pacientes menos clinicamente doentes podem não se beneficiar da titulação de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores.

Ocorreram diferenças hemodinâmicas significativamente díspares (frequência cardíaca e pressão arterial)

entre os pacientes que sofreram aumento de dose em >50% da dose de tratamento recomendada e aqueles em que isso não foi possível. Esse resultado pode sugerir que estas e outras variáveis foram pelo menos parcialmente responsáveis pelas diferentes doses de titulação alcançadas. Corrigimos estas diferenças por *propensity score matching* e pela ponderação da probabilidade inversa de tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Uma importante limitação desse estudo é que o tratamento da insuficiência cardíaca não foi atribuído de forma randomizada. A titulação dos inibidores ECA/BRA e betabloqueadores demonstrou ser benéfica em média em vários ensaios clínicos randomizados e tem sido adotada pelas diretrizes de insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology. É no entanto intrigante que na prática clínica muitos pacientes não sejam titulados para >50% da dose recomendada. Tentamos ajustar para esse viés de indicação de tratamento, introduzido neste estudo BIOSTAT-CHF tipo coorte, por dois métodos estatísticos avançados geralmente aceitos: *propensity scoring* e ponderação pela probabilidade inversa de tratamento. Infelizmente não é possível testar se tal corrigiu suficientemente o viés de indicação de tratamento.

Uma segunda limitação é o grande número de biomarcadores que analisamos, que aumentou a hipótese de encontrar falso-positivos. Utilizamos a correção de Bonferroni dos valores de *p* e utilizamos modelos de regressão esparsos para minimizar o risco de sobreajustamento (*overfitting*). A penalização LASSO é conhecida por resultar em modelos de regressão excessivamente amplos (com muitas variáveis preditoras) (38). Como tal, nossos modelos podem ainda assim ser de algum modo mais abrangentes do que o necessário (em média >23 biomarcadores). Utilizamos uma técnica de divisão repetida da amostra para validar de forma cruzada o benefício e a estatísticas de ajuste para reduzir o efeito do sobreajustamento.

Uma terceira limitação da nossa análise foi que ignoramos os pacientes que faleceram nos primeiros três meses do período de titulação. Excluímos 151 mortes, e a sobrevivência em três meses foi de apenas 93%. Construímos um modelo preditivo para o risco de morte em três meses e descobrimos que o fator de crescimento fibroblástico 23, o NT-pró-BNP, o BNP, uma hemoglobina baixa, a troponina I, a ET1, o ST2, a WAP-4C e a proteína C-reativa foram os preditores de morte mais importantes nos três meses. Esta seleção de biomarcadores coincidiu, em grande parte, com o conjunto de biomarcadores que identificamos como prognósticos nos pacientes que não foram titulados com sucesso, tanto para os inibidores ECA/BRA quanto para os betabloqueadores. Assim, assumimos que os resultados apresentados não foram muito influenciados pela remoção das 151 mortes. Tivemos dados sobre a dose de ARM apenas após nove meses de acompanhamento. Isso introduz um viés adicional, porque conduziu à exclusão de ainda mais pacientes do que para as análises com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Tentamos corrigir esse aspecto por ponderação por probabilidade inversa. Embora não nos seja possível testar se

tal foi suficiente, pensamos que os dados sobre os ARM adicionam informação importante aos nossos modelos.

Uma vez que nem todos os biomarcadores utilizados nos nossos modelos de seleção de tratamento foram medidos na coorte de validação do estudo BIOS-TAT-CHF com 1.728 pacientes, infelizmente não foi possível validar nossos resultados nessa coorte. No futuro, e quando estiverem disponíveis mais fundos, também pretendemos medir os biomarcadores em falta, de modo a validar nossos modelos de seleção de tratamento nessa coorte.

Encontramos diferenças substanciais entre os pacientes em que o modelo assumiu que não recebiam benefício da titulação dos inibidores ECA/BRA e os pacientes em que o modelo assumiu que não eram beneficiados com a titulação dos betabloqueadores. Os pacientes que não se beneficiavam de titulação dos inibidores ECA/BRA eram mais jovens, com valores mais baixos de BNP e NT-pró-BNP e maiores concentrações de hemoglobina. Por sua vez, os pacientes que não se beneficiavam da titulação dos betabloqueadores eram mais velhos, com valores mais elevados de BNP e NT-pró-BNP e menores concentrações de hemoglobina comparativamente aos pacientes que obtinham benefício da titulação. O NUS era mais elevado e a frequência cardíaca foi menor em ambos os pacientes que não se beneficiaram da titulação dos inibidores ECA/BRA e nos pacientes que não se beneficiaram da titulação dos betabloqueadores.

Outras possíveis limitações que não foram abordadas na nossa coorte são o fato de os nossos dados serem infelizmente limitados apenas a pacientes caucásios e de existir uma utilização muito limitada da terapia com dispositivos médicos. Isso possivelmente limitaria a utilização de nosso modelo de seleção com base em biomarcadores em uma população mais heterogênea. Não obstante, a porcentagem de terapia com dispositivos médicos é comparável ao estudo EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), que recrutou pacientes ao mesmo tempo que o estudo BIOSTAT-CHF (39).

Os biomarcadores preditivos de mortalidade ou hospitalização também foram acentuadamente diferentes entre os pacientes que foram ou não titulados com sucesso. Esse resultado poderia ser esperado uma vez que é provável que os biomarcadores relacionados com as vias dos inibidores da ECA, dos BRA e dos betabloqueadores se alterem substancialmente em função da titulação (40).

CONCLUSÕES

A opção pela titulação do tratamento orientada por biomarcadores nos pacientes com insuficiência cardíaca foi mais favorável com relação aos cenários hipotéticos nos quais todos os pacientes seriam titulados com sucesso com >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores e ≥50% da dose de ARM. Estimamos que 1 em cada 50, 1 em cada 3 e 1 em cada 8 pacientes não se beneficiam da titulação com inibidores ECA/BRA, betabloqueadores ou ARM, mas os seus riscos de mortalidade e hospitalização não aumentam muito com a titulação. Devido à natureza deste estudo e às pequenas diferenças entre a escolha do tratamento com base em biomarcadores e o cenário no qual todos os pacientes teriam sido titulados com sucesso, sugerimos que a titulação seja sempre tentada nos pacientes com insuficiência cardíaca, o que deve conduzir à melhoria das terapias que salvam vidas em toda a Europa.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Wouter Ouwerkerk, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Postbus 22660, room J1B-207, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands. E-mail: w.ouwerkerk@amc.uva.nl.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES E CAPACIDADES DE EXECUÇÃO DE PROCEDIMENTOS:

Nem todos os pacientes com insuficiência cardíaca se beneficiam da titulação das doses de tratamento dos medicamentos inibidores neuro-hormonais recomendados. Prever o benefício tendo por base perfis de biomarcadores individuais resulta em uma maior redução da mortalidade e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca, embora a diferença seja pequena.

PERSPECTIVA TRANSLACIONAL: Estudos randomizados que comparam vários modelos para a seleção de tratamentos com base em biomarcadores podem ajudar na compreensão sobre a patogênese da insuficiência cardíaca e expandir as opções de tratamento

REFERÊNCIAS

1. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325 (1991), pp. 293-302. Google Scholar
2. R. Garg, S. Yusuf. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 273 (1995), pp. 1450-1456. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
3. M. Packer, M.R. Bristow, J.N. Cohn, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 334 (1996), pp. 1349-1355. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353 (1999), pp. 9-13. Google Scholar
5. A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 283 (2000), pp. 1295-1302. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
6. M. Packer, A.J.S. Coats, M.B. Fowler, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure

- N Engl J Med, 344 (2001), pp. 1651-1658
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
7. P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J.G.F. Cleland, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial Lancet, 362 (2003), pp. 7-13 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
8. M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J.S. Coats, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) Eur Heart J, 26 (2005), pp. 215-225 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
9. K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Eur Heart J, 29 (2008), pp. 2388-2442 View Record in ScopusGoogle Scholar
10. J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Eur J Heart Fail, 14 (2012), pp. 803-869 View Record in ScopusGoogle Scholar
11. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 891-975 CrossRefGoogle Scholar
12. B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure N Engl J Med, 341 (1999), pp. 709-717 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
13. S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole, S. Capewell, J.J. McMurrayMore "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure Eur J Heart Fail, 3 (2001), pp. 315-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
14. P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people Circulation, 119 (2009), pp. 515-523 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. S. Stewart, I. Ekman, T. Ekman, A. Od n, A. RosengrenPopulation impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 3 (2010), pp. 573-580 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure Eur J Heart Fail, 2 (2017), pp. 429-436 Google Scholar
17. J.G.F. ClelandContemporary management of heart failure in clinical practice Heart, 88 (Suppl 2) (2002), pp. ii5-ii8 View Record in ScopusGoogle Scholar
18. M. Komajda, F. Follath, K. Swedberg, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment Eur Heart J, 24 (2003), pp. 464-474 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
19. P.R. Kalra, C. Morley, S. Barnes, et al. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study Int J Cardiol, 167 (2013), pp. 2695-2699 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
20. A.A. Voors, S.D. Anker, J.G. Cleland, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 716-726 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
21. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study Eur Heart J, 38 (2017), pp. 1883-1890 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. F.S. Apple, R.H. Christenson, R. Valdes, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction Clin Chem, 45 (1999), pp. 199-205 View Record in ScopusGoogle Scholar
23. A.L. Straface, J.H. Myers, H.J. Kirchick, K.E. BlickA rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency department Am J Clin Pathol, 129 (2008), pp. 788-795 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
24. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn Kmic: multivariate imputation by chained equations in R J Stat Softw, 45 (2011), pp. 1-67 Google Scholar
25. P.M. Grambsch, T.M. TherneauProportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals Biometrika, 81 (1994), p. 515 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
26. L.C.Y. Liu, A.A. Voors, M.A.E. Valente, P. van der MeerA novel approach to drug development in heart failure: toward personalized medicine Can J Cardiol, 30 (2014), pp. 288-295 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
27. P. Schuetz, D. Aujesky, K. M ller, B. M llerBiomarker-guided personalised emergency medicine for all - hope for another hype? Swiss Med Wkly, 145 (2015), p. w14079 Google Scholar
28. B.G. Demissei, D. Postmus, L.C.Y. Liu, et al. Risk-based evaluation of efficacy of rolofylline in patients hospitalized with acute heart failure - Post-hoc analysis of the PROTECT trial Int J Cardiol, 223 (2016), pp. 967-975 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
29. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, A.H. ZwidermanFactors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure J Am Coll Cardiol HF, 2 (2014), pp. 429-436 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
30. N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management Cardiovasc Diagn Ther, 2 (2012), pp. 147-164 View Record in ScopusGoogle Scholar
31. C. a Cauthen, M.J. Lipinski, A. Abbate, et al. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure Am J Cardiol, 101 (2008), pp. 1643-1647 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
32. K.S. Shah, A.S. MaiselNovel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction Heart Fail Clin, 10 (2014), pp. 471-479 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. R.W. SchrierBlood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure Circ Heart Fail, 1 (2008), pp. 2-5 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
34. P.P. TothHigh-density lipoprotein and cardiovascular risk Circulation, 109 (2004), pp. 1809-1812 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
35. T.B. Horwich, G.C. Fonarow, M.A. Hamilton, W.R. MacLellan, J. BorensteinAnemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure J Am Coll Cardiol, 39 (2002), pp. 1780-1786 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
36. V.M. van Deursen, K. Damman, A.A. Voors, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure Circ Heart Fail, 7 (2014), pp. 35-42 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
37. R.A. de Boer, Q. Cao, D. Postmus, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure J Am Coll Cardiol HF, 1 (2013), pp. 164-169 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
38. J.Z. Musoro, A.H. Zwiderman, M.A. Puhon, G. ter Riet, R.B. GeskusValidation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data BMC Med Res Methodol, 14 (2014), p. 116 Google Scholar
39. F. Zannad, J.J.V. McMurray, H. Krum, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms N Engl J Med, 364 (2011), pp. 11-21 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
40. D.J. van Veldhuisen, S. Genth-Zotz, J. Brouwer, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril J Am Coll Cardiol, 32 (1998), pp. 1811-1818

PALAVRAS-CHAVE inibidores ECA/BRA, betabloqueadores, biomarcadores, ARM, decisão de tratamento

APÊNDICE Para acessar uma se o expandida de resultados, bem como as tabelas e as figuras suplementares, por favor consulte a versão *online* deste artigo.

Comparação entre Tratamento Orientado por Biomarcadores e Orientado por Diretrizes nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Resultados do Estudo BIOSTAT-CHF

Maria da Consolação V Moreira

INTRODUÇÃO

As diretrizes de insuficiência cardíaca (IC) recomendam a titulação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), dos betabloqueadores (BB) e dos antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) para as doses utilizadas nos ensaios clínicos (1,2). A orientação do aumento de doses é guiada por critérios subjetivos. Entretanto, estas doses nem sempre são alcançadas, e, ainda não está claro se esse aumento de doses é necessário para todos os pacientes (3).

O tratamento personalizado vem sendo cada vez mais almejado na Medicina moderna, e está baseado em escolhas de tratamentos e suas doses alvos baseadas no fenótipo e risco do paciente específico (4). Esta estratégia pretende identificar pacientes que mais se beneficiariam de um determinado tratamento e suas doses alvos e aqueles que não se beneficiariam, evitando assim os efeitos colaterais de doses elevadas desnecessárias (4). Os peptídeos natriuréticos circulantes refletem a fisiopatologia da IC e funcionam como biomarcadores. Alguns biomarcadores, tais como BNP e NT-proBNP já foram validados como marcadores de IC os quais poderiam fornecer uma avaliação mais precisa do paciente e sua potencial resposta à terapia (5,6).

RESUMO DO ARTIGO

No presente artigo os autores analisaram se biomarcadores podem identificar quais os pacientes se beneficiam ou não do tratamento recomendado para IC com fração de ejeção reduzida (7). Foram analisados pacientes com IC de início recente ou agudamente descompensada, confirmada pela elevação dos níveis basais de BNP ou NT-proB-

NP, os quais foram recrutados para o Estudo BIOSTAT-CHF (Biology Study of Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), que é um estudo observacional europeu. Na época do recrutamento os pacientes eram virgens de tratamento para IC ou estavam recebendo < 50% das doses recomendadas de IECA ou BRA e BB. As doses alvos ótimas do tratamento deveriam ser atingidas dentro de três meses de seguimento. Foram analisados 161 biomarcadores. Entre 2.516 pacientes incluídos no estudo BIOSTAT-CHF, 1.802 sobreviveram após três meses e foram incluídos no presente estudo. Foram comparados três cenários teóricos de tratamento: cenário A, no qual se aumentou a dose de todos os pacientes em > 50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (1); cenário B, no qual a dose foi aumentada de acordo com o modelo de seleção de tratamento orientado por biomarcadores; e cenário C, no qual não se aumentou a dose de nenhum dos pacientes em > 50% da dose recomendada.

IMPLICAÇÕES

A melhor forma de guiar a farmacoterapia da IC ainda não foi estabelecida. Uma abordagem personalizada da medicina na qual os pacientes que não se beneficiam do tratamento recomendado da IC, com inibidores ECA/BRA e BB sejam selecionados por biomarcadores pode reduzir o número de pacientes que estão recebendo tratamento sem benefício. A hipótese de que os níveis circulantes de BNP/NT-proBNP fornecem um índice objetivo do estado circulatório dos pacientes com IC, deveria permitir uma farmacoterapia mais individualizada do que o tratamento empírico. Entretanto, com base nas evidências disponíveis, ainda não é possível fazer esta recomendação de rotina.

CONCLUSÕES

No presente estudo, a opção pela titulação do tratamento orientada por biomarcadores nos pacientes com IC foi mais favorável com relação aos cenários hipotéticos nos quais todos os pacientes seriam titulados com sucesso com >50% da dose recomendada de

inibidores de ECA/BRA, BB e ARM. Devido à natureza do estudo, às pequenas diferenças entre a escolha do tratamento com base em biomarcadores e o cenário no qual todos os pacientes teriam sido titulados com sucesso, os autores sugerem que a titulação seja sempre tentada nos pacientes com IC.

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2017 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
2. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
3. Lenzen MJ, Boersma E, Scholte op Reimer WJM et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;26:2706–2713.
4. Blaus A, Madabushi R, Pacanowski M, et al. Personalized cardiovascular medicine today: a Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research Perspective. *Circulation* 2015;132:1425–32.
5. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–91.
6. Richards AM. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart Fail Clin* 2018;14:27–39.
7. Ouwerkerk W, Zwinderman AH, Ng LL, et al. Biomarker-guided versus guideline-based treatment of patients with heart failure: results from BIOSTAT-CHF. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:386–98.

REVISÃO DOS TÓPICOS DA SEMANA

Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

Produção e Tradução de Evidência na Prática

W. Schuyler Jones, MD, Manesh R. Patel, MD

JACC JOURNAL CME/MOC

Este artigo foi selecionado como a atividade JACC Journal CME/MOC do mês, disponível *online* em <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>, selecionando o separador JACC Journals CME/MOC tab.

Declaração de Acreditação e de Designação

A American College of Cardiology Foundation (ACCF) está acreditada pela Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) para prestar educação médica contínua aos médicos.

A ACCF atribui a essa atividade CME/MOC baseada em revista para um máximo de 1 Crédito Categoria AMA PRA. Os médicos devem reivindicar apenas os créditos proporcionais à extensão da sua participação na atividade.

Métodos de Participação e Recebimento do Certificado CME/MOC

Para obter os créditos da JACC CME/MOC, deve:

1. Ser membro ACC ou subscritor do JACC.
2. Ler atentamente o artigo CME/MOC designado, disponível *online* e nesta edição da revista.
3. Responder às perguntas pós-teste. Pelo menos duas das três perguntas fornecidas devem ser respondidas corretamente para se obter créditos CME/MOC.
4. Completar uma avaliação breve.
5. Reivindicar seus créditos CME/MOC e receber seu certificado eletronicamente, seguindo as seguintes instruções fornecidas na conclusão da atividade.

Objetivos CME/MOC para este Artigo: Após completar essa atividade, o formando deve ser capaz de 1) relatar as taxas de mortalidade em um ano dos pacientes após amputação; 2) compreender e ser capaz de identificar os alvos fisiológicos dos tratamentos destinados aos pacientes com DAP; e 3) reconhecer as terapias que demonstraram reduzir os eventos cardiovasculares e dos membros nos pacientes com DAP.

Declaração de Interesses do Editor CME/MOC: O Editor JACC CME/MOC Ragavendra R. Baliga, MD, FACC, asseverou que não apresenta relações financeiras ou interesses a declarar.

Declaração de Interesses: O Dr. Jones recebeu bolsas de investigação da Agency for Healthcare Research and Quality, AstraZeneca, American Heart Association, Bristol-Myers Squibb, a Doris Duke Charitable Foundation, Merck e do Patient-Centered Outcomes Research Institute; e recebeu honorários/outros do American College of Physicians, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo e da Janssen Pharmaceuticals. O Dr. Patel recebeu bolsas de investigação da AstraZeneca, Bayer, National Heart, Lung and Blood Institute e do Heartflow; e recebeu honorários/outro da Medscape, Bayer, Janssen Pharmaceuticals e da AstraZeneca.

Meio de Participação: Impressão (apenas do artigo); *online* (artigo e questionário).

Termo de Aprovação CME/MOC

Data da Emissão: 23 de janeiro de 2018

Data de Término: 22 de janeiro de 2019



Ouçã o áudio do sumário
deste manuscrito pelo
editor-chefe do JACC,
Dr. Valentin Fuster.



Do Department Heart Center and Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina. O Dr. Jones recebeu bolsas de investigação da Agency for Healthcare Research and Quality, AstraZeneca, American Heart Association, Bristol-Myers Squibb, the Doris Duke Charitable Foundation, Merck e do Patient-Centered Outcomes Research Institute; e recebeu honorários/outros do American College of Physicians, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo e da Janssen Pharmaceuticals. O Dr. Patel recebeu bolsas de investigação da AstraZeneca, Bayer, National Heart, Lung and Blood Institute e do Heartflow; e recebeu honorários/outro da Medscape, Bayer, Janssen Pharmaceuticals e da AstraZeneca.

Manuscrito recebido em 9 de setembro de 2017; manuscrito revisado recebido em 6 de novembro de 2017, aceito em 15 de novembro de 2017.

Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

Produção e Tradução de Evidência na Prática

W. Schuyler Jones, MD, Manesh R. Patel, MD

RESUMO

A doença cardiovascular (CV) aterosclerótica continua sendo um importante problema de saúde, que afeta mais de 200 milhões de adultos por todo o mundo, estando a doença arterial periférica (DAP) dos membros inferiores associada a morbidade e mortalidade significativas. As estratégias de tratamento para reduzir a carga dos principais eventos adversos CV e dos membros envolvem, na sua essência, a utilização de medicamentos antiplaquetários e de estatinas. Ao contrário de outros tipos de doenças ateroscleróticas CV, não existe uma evidência bem estabelecida para os tratamentos nos pacientes com DAP. Recentemente foram publicados estudos realizados em subgrupos de pacientes com DAP e foi realizado um grande ensaio clínico em pacientes com DAP, sinalizando um interesse crescente em estudar essa população de elevado risco. Esta revisão realça os riscos CV inerentes aos pacientes com DAP, estratégias de redução de risco, informação de novos ensaios clínicos e oportunidades da comunidade CV para criar evidência no contexto do mundo real e traduzir evidência para a prática à medida que novas terapias são disponibilizadas ficam disponíveis. (J Am Coll Cardiol 2018;71:352-62) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A doença cardiovascular (CV) aterosclerótica é um importante problema de saúde que afeta mais de 200 milhões de adultos no mundo (1). A doença arterial periférica (DAP) relacionada à circulação dos membros inferiores é considerada uma manifestação de aterosclerose sistêmica que afeta as artérias e os membros inferiores. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento na última década, 5% a 10% dos pacientes com DAP apresentam eventos recorrentes e milhões morrem todos os anos por doença CV (2). Os medicamentos antitrombóticos demonstraram reduzir a morbidade e a mortalidade CV em vários cenários, incluindo a síndrome coronariana aguda, a fibrilação atrial e a intervenção coronária percutânea (3-7). Além disso, a utilização de estatinas é considerada o pilar da terapia para reduzir a ocorrência de eventos adversos CV maiores nos pacientes com doença aterosclerótica estável (8,9). Embora as bases de evidência para a DAP seja considerada menos desenvolvida do que para outras condições, tem havido um interesse crescente em compreender essa população de elevado risco. Esta revisão realça os riscos CV inerentes aos pacientes com DAP, as estratégias de redução de risco, os dados de ensaios clínicos antitrombóticos e as oportunidades para a comunidade CV criar evidência no contexto do mundo real e traduzir evidência para a prática à medida que novas terapias vão sendo disponibilizadas.

POPULAÇÃO COM DAP E OPÇÕES DE TRATAMENTO

A maioria dos pacientes com DAP é assintomática, sendo que os que apresentam sintomas podem manifestá-

-los de maneiras diversas incluindo dor atípica da perna, claudicação intermitente (dor do membro inferior que ocorre com o esforço e melhora com o repouso), dor isquêmica em repouso, ulceração e gangrena (10). A apresentação dos sintomas com frequência determina qual a especialidade médica (atenção primária, cardiologia, cirurgia vascular, radiologia ou medicina vascular) a avaliar e tratar estes pacientes. Adicionalmente à apresentação dos sintomas, o índice tornozelo-braquial (ITB) é o teste diagnóstico mais frequentemente utilizado para determinar a presença de DAP, sendo o grau de comprometimento hemodinâmico utilizado muitas vezes para determinar as estratégias terapêuticas.

Nos Estados Unidos, o tratamento médico dos pacientes com DAP envolve, tradicionalmente, a monoterapia com agentes antiplaquetários (p. ex., ácido acetilsalicílico ou clopidogrel) e estatinas de intensidade moderada a elevada, de modo a reduzir o risco CV ao longo do tempo (10). Apesar de a DAP ser, em geral, considerada um equivalente de risco de doença arterial coronariana (DAC), as taxas de prescrição de agentes antiplaquetários e de estatinas nos pacientes com DAP são significativamente inferiores em comparação com os pacientes com DAC. Assim sendo, existe uma significativa janela de oportunidade para melhorar as taxas de prescrição e adesão destes importantes medicamentos redutores do risco nos pacientes com DAP (11,12). Nos pacientes com sintomas, apesar da terapia médica de retaguarda, o cilostazol e o exercício físico supervisionado são terapias comprovadas na claudicação intermitente, que estão associadas à melhora da distância máxima de caminhada e da qualidade de vida (13,14). Até pouco tempo, o exercício físico supervisionado não

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CV	= cardiovascular
DAC	= doença arterial coronariana
DAP	= doença arterial periférica
FDA	= Food and Drug Administration
HR	= hazard ratio
IBP	= inibidores da bomba de prótons
IC	= intervalo de confiança
ICM	= isquemia crítica dos membros
IM	= infarto do miocárdio
ITB	= índice tornozelo-braço
IVP	= intervenção vascular periférica

estava disponível para a maioria dos pacientes, devido à não cobertura pelos seguros de saúde e à limitação na disponibilidade deste acompanhamento em todo o país. No entanto, em maio de 2017 os Centers for Medicare and Medicaid Services anunciaram uma *National Coverage Determination*, informando que iriam reembolsar os prestadores de exercício físico orientado no caso de pacientes com claudicação intermitente (15).

Existem poucas terapias médicas comprovadas para os pacientes com isquemia crítica dos membros (ICM), a forma mais grave da doença. Nestes pacientes com isquemia ameaçadora dos membros, imagem não invasiva e invasiva são recomendadas para definir a extensão e a gravidade da doença obstrutiva. A revascularização é com frequência recomendada para preservar a função e mobilidade do membro (16). Em todo o país, é relatada a existência de heterogeneidade na aplicação destas estratégias de diagnóstico e intervenção, bem como diferenças no tratamento (17,18). Não obstante, a taxa de mortalidade dos pacientes com ICM em um ano encontra-se perto dos 50%, sinalizando a necessidade de atenção imediata para essa coorte de pacientes de risco extremo (19).

EVENTOS CV E DOS MEMBROS NA DAP

Ao longo da última década, o risco de eventos adversos CV graves e dos membros tem sido frequentemente descrito (**Figura 1**) (20). Quando comparados com os pacientes que apresentam outras formas de doença aterosclerótica, incluindo DAC, os pacientes com DAP apresentam um risco significativamente elevado de morte CV, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral. No registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), os pacientes com DAP apresentavam um risco anual de 21,1% de morte CV, IM, acidente vascular cerebral ou hospitalização por causa aterosclerótica (21). Em adição a isso, o risco de eventos adversos graves dos membros (normalmente definido como amputação maior ou intervenção cirúrgica) varia anualmente de 2% a 10%, dependendo da idade, da classificação dos sintomas, da terapia médica concomitante e dos procedimentos de revascularização prévios (22).

Nas últimas duas décadas, a ocorrência de amputação maior dos membros inferiores por DAP diminuiu significativamente nos Estados Unidos; no entanto, continua sendo uma importante preocupação de saúde pública devido às taxas de mortalidade em um ano perto dos 50% e de 70% em três anos após a amputação maior (23,24). De maneira oposta, as taxas de intervenção vascular periférica (IVP) dos membros inferiores aumentaram significativamente nas últimas duas décadas, o que é justificado pelas alterações nos reembolsos. A IVP foi alterada de procedimentos de revascularização realizados em internamento para procedimento realizado em ambulatório ou em consultório (**Figura 2**) (25). A coluna à direita da **Ilustração Central** realça

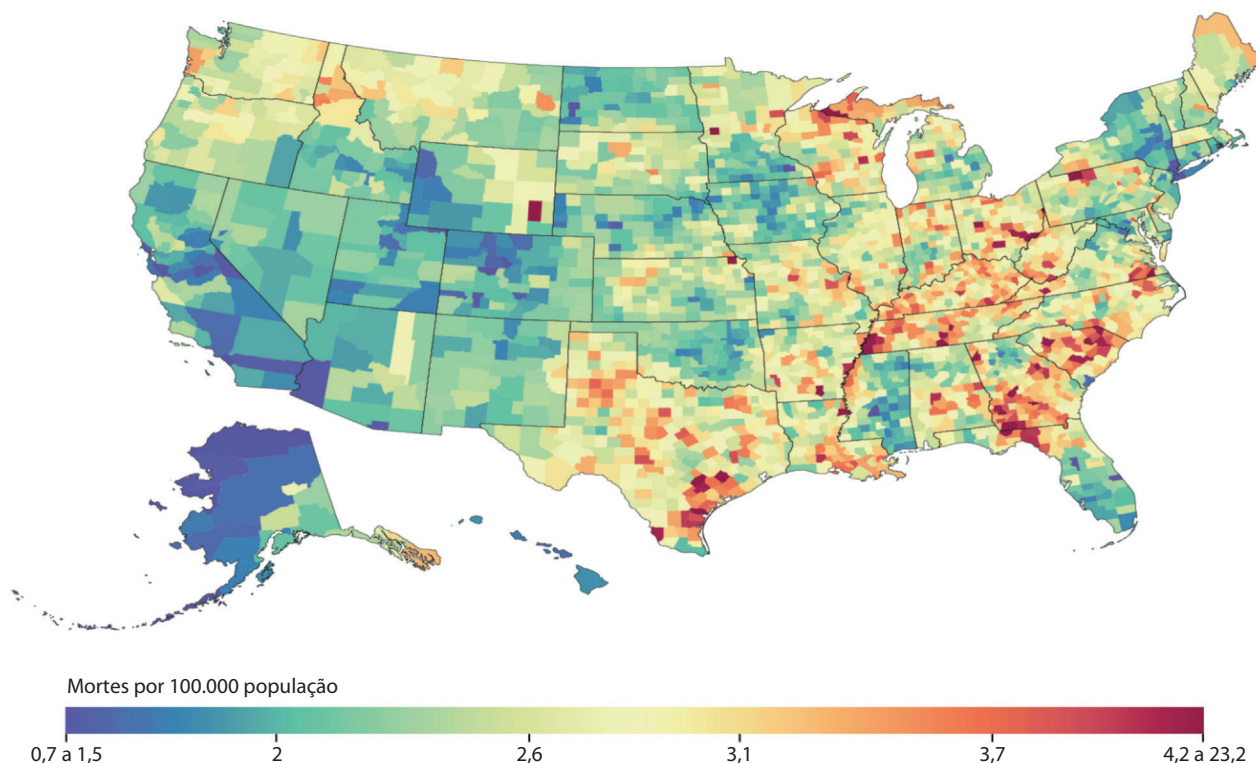
os desfechos CV e de membro muitas vezes utilizados nos estudos com agentes antitrombóticos.

AGENTES ANTITROMBÓTICOS PARA A REDUÇÃO DO RISCO DE DAP

Há muito que os tratamentos antiplaquetários são o pilar do tratamento dos pacientes com doença vascular aterosclerótica, com estimativas de redução de risco de 25% nos principais eventos vasculares em uma grande parte da população (26). As diretrizes do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) atribuem uma classe Ia de recomendação à monoterapia com agentes antiplaquetários com ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg, por dia) ou clopidogrel (75 mg, por dia) na redução da incidência de IM, acidente vascular cerebral e morte por causa vascular nos pacientes com DAP sintomática (10). Como a informação da terapia antiplaquetária nos pacientes assintomáticos com DAP é derivada de estudos pequenos e heterogêneos, nestes pacientes as diretrizes da ACC/AHA atribuem uma classe IIa de recomendação. Continua havendo incerteza sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento antiplaquetário duplo nos pacientes com DAP, tendo por base uma única análise de subgrupo do estudo CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*). Assim, a terapia antiplaquetária dupla prolongada para todos os pacientes com DAP permanece como recomendação classe IIb. A principal evidência na base destas recomendações da diretriz é limitada quanto às terapias antitrombóticas na DAP.

Conforme mostrado na **Ilustração Central**, existem vários agentes antitrombóticos e mecanismos que podem reduzir o risco de aterotrombose nos pacientes estáveis com DAP. No passado, os tratamentos tinham principalmente como alvo a atividade e os receptores plaquetários, incluindo o ácido acetilsalicílico (tromboxano), o clopidogrel, o ticagrelor (P2Y₁₂) e o receptor ativado por protease-1 (vorapaxar). Embora o ácido acetilsalicílico seja prescrito por médicos vasculares, pelo seu baixo custo e disponibilidade, uma meta-análise com pacientes com DAP (n = 5.269) demonstrou uma tendência não significativa para a redução dos eventos CV em comparação com o placebo (risco relativo total [RR]: 0,88; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,76 a 1,04) (27). Com a introdução da ticlopidina e do clopidogrel, vários estudos foram realizados em pacientes de alto risco, incluindo aqueles com DAP (**Tabela 1**) (28,29). A utilização de ticlopidina foi comprometida devido ao risco excessivo de púrpura trombocitopênica trombótica. No estudo CAPRIE (*clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events*), a monoterapia com clopidogrel foi comparada com a monoterapia com ácido acetilsalicílico em uma população abrangente de pacientes com doença aterosclerótica (N = 19.185), tendo encontrado uma pequena redução de risco relativo (8,7%) (29). Uma análise *post hoc* do subgrupo com DAP demonstrou que o clopidogrel reduzia em 23,8% o risco de morte por evento vascular, IM ou acidente vascular cerebral, embora a redução ab-

FIGURA 1 Taxa de Mortalidade Padronizada pela Idade para os Pacientes com Doença Arterial Periférica, 2014



Este mapa dos Estados Unidos mostra a taxa de mortalidade padronizada pela idade para os pacientes com doença arterial periférica, desde 2014. Reproduzido com a permissão de Roth *et al.* (20).

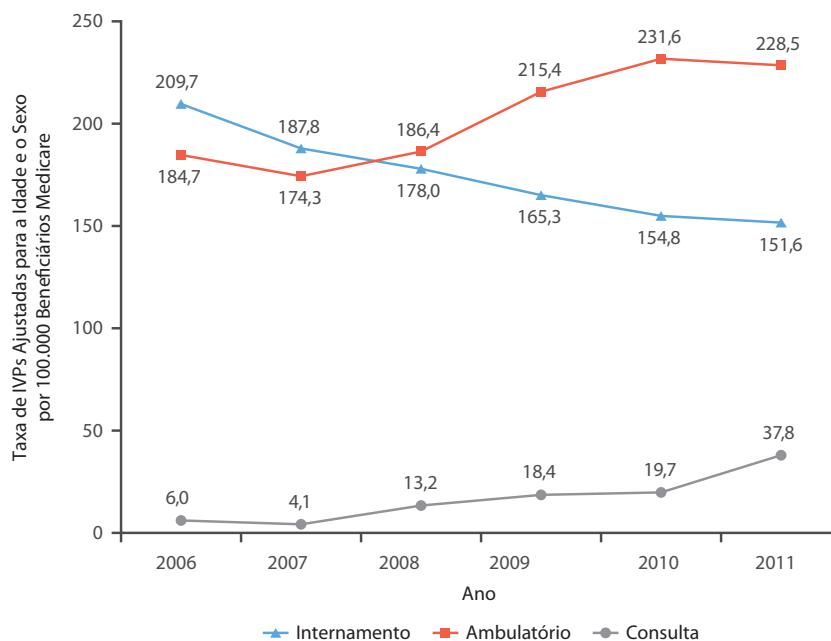
solta tenha sido considerada pequena e o custo mais elevado, levando a uma substituição limitada do ácido acetilsalicílico por clopidogrel na prática clínica. Por fim, o estudo CHARISMA, que comparou a terapia dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico com a monoterapia com ácido acetilsalicílico na prevenção dos eventos aterotrombóticos, constatou que nos pacientes com doença CV ou com elevado risco de doença, a terapia dupla não reduziu os eventos CV quando comparada com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (30). A análise *post hoc* do subgrupo com DAP mostrou, mais uma vez, uma redução não significativa de 15% nos eventos, às custas de maior sangramento, levando a incerteza sobre o benefício clínico (31). Recentemente, tem sido estudada a utilização de novos agentes antiplaquetários e anticoagulantes orais nos pacientes com doença aterosclerótica CV, incluindo DAP.

DADOS DE ENSAIOS CLÍNICOS RECENTES ANTITROMBÓTICOS NA DAP

O Vorapaxar é um inibidor do receptor ativado por protease-1 que se liga às plaquetas e que tem sido estudado no contexto da síndrome coronariana aguda e doen-

ça aterosclerótica estável (antes de IM ou DAP), em adição à terapia antiplaquetária de base. No estudo pivot TRA²P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 50*), 26.449 pacientes (3.787 com DAP) foram randomizados para vorapaxar ou placebo (32). Na entrada do estudo, foi administrada uma terapia de base com ácido acetilsalicílico em 88% destes pacientes, tienopiridinas em 37% e terapia antiplaquetária dupla em 28%. Na coorte global, o vorapaxar reduziu a incidência do desfecho composto (morte CV, IM ou acidente vascular cerebral) em 1,2%. Na coorte de DAP, a redução do risco para o desfecho primário composto não foi estatisticamente significativa (11,3% versus 11,9%; *hazard ratio* [HR]: 0,94; IC 95%: 0,78 a 1,14; *p* = 0,53). O vorapaxar reduziu o risco de hospitalização por isquemia aguda do membro e a revascularização periférica, mas o risco de sangramento moderado e grave, bem como a hemorragia intracraniana utilizando o *score* de risco do estudo GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) foram estatística e significativamente superiores com o vorapaxar. Em maio de 2014, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização do vo-

FIGURA 2 Tendências nas Intervenções Vasculares Periféricas nos Beneficiários Medicare nos EUA



Este gráfico reproduz as taxas de intervenção vascular periférica, ajustadas ao sexo e à idade, de acordo com o contexto clínico (internamento, ambulatório e em consultórios) e a alteração do contexto com base nas alterações dos reembolsos que ocorreram em 2008. A taxa de internamento por IVP diminuiu cerca de 25%, ao passo que as taxas de IVP em ambulatório aumentaram cerca de 25%. A taxa de IVPs realizadas em consultórios aumentou de 6 procedimentos por 100.000 beneficiários Medicare em 2006 para 37,8 procedimentos por 100.000 beneficiários Medicare em 2011. Reproduzido com a permissão de Jones *et al.* (25). IVP = intervenção vascular periférica.

rapaxar em pacientes com IM ou DAP prévia, embora com o alerta em bula do risco de hemorragia.

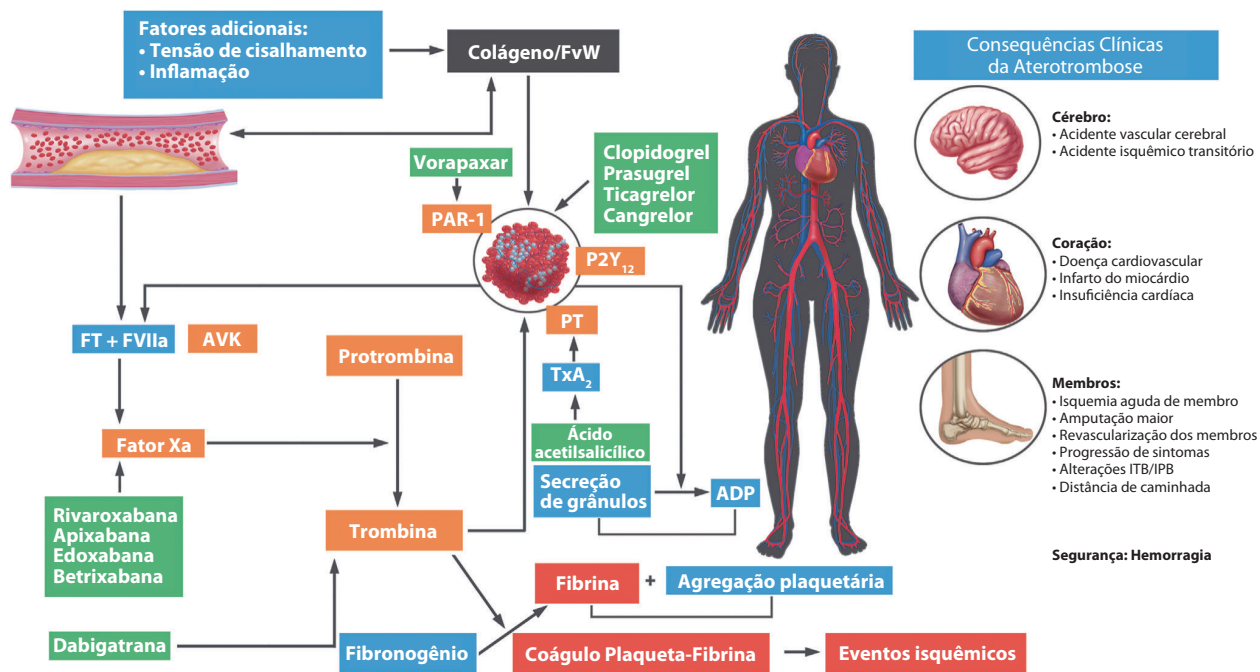
Outro agente antiplaquetário, o ticagrelor, tem sido testado extensivamente nos pacientes com DAP. O estudo PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*) envolveu 21.162 pacientes com história de IM, dos quais apenas 5% (1.143) tinham DAP (33). Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para ticagrelor 90 mg duas vezes por dia *versus* ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia *versus* placebo tendo por base ácido acetilsalicílico. Na análise *post hoc* do subgrupo da DAP, ocorreu uma maior redução absoluta do risco com o ticagrelor em adição ao ácido acetilsalicílico, sugerindo a possibilidade de se considerar o ticagrelor no tratamento na DAP.

O estudo EUCLID (*Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease*) randomizou 13.885 pacientes sintomáticos com DAP de forma 1:1 para monoterapia com ticagrelor ou com clopidogrel (34). Os pacientes foram acompanhados durante cerca de 30 meses, não existindo diferença entre os dois grupos quanto a desfecho primário composto de morte CV, IM ou acidente vascular cerebral (10,8% *versus* 10,6%; HR: 1,02; IC 95%: 0,92 a 1,13; $p = 0,65$). Tanto a hemorragia maior (1,6% *versus* 1,6%; HR: 1,10; IC 95%: 0,84 a 1,43; $p = 0,49$) quanto a hospitalização por isquemia aguda

do membro também foram semelhantes entre os grupos (1,7% *versus* 1,7%; HR: 1,03; IC 95%: 0,79 a 1,33; $p = 0,85$). Os resultados do estudo EUCLID são relevantes para a comunidade clínica. O estudo demonstrou que a terapia antiplaquetária mais potente não reduziu a taxa de eventos CV quando comparada ao clopidogrel nos pacientes com DAP e doença coronária. Esses resultados tem implicações nas terapias futuras e nos alvos para redução do risco nos pacientes com DAP.

Essas evidências serviram de base de informações para as recentes avaliações da terapia anticoagulante em baixa dosagem em monoterapia conjuntamente à terapia antiplaquetária. No estudo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) recentemente apresentado e publicado, um total de 27.395 pacientes com doença vascular aterosclerótica estável (DAC, DAP ou ambas) foram randomizados para três braços (ácido acetilsalicílico 100 mg por dia *versus* rivaroxabana 5 mg duas vezes por dia *versus* ácido acetilsalicílico 100 mg por dia + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia) em 602 centros no mundo (35). O estudo foi ainda fatorial ao testar a terapia com e sem inibidores da bomba de prótons (IBP) nestes pacientes. O estudo foi interrompido prematuramente pela constatação da superioridade de eficácia no braço do ácido acetilsalicílico e rivaroxabana em baixa dose. Durante os cerca de dois anos de acompanhamen-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Mecanismos dos Medicamentos Antitrombóticos e Importantes Desfechos Clínicos para os Pacientes com Doença Arterial Periférica



Jones, W.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(3):352-62.

Na **esquerda do painel da figura**, a imagem reproduz a cascata de coagulação, o processo de ativação plaquetária e os medicamentos antitrombóticos testados em pacientes com doença arterial periférica. No **painel direito da figura**, são reproduzidos os desfechos clínicos que são importantes para os pacientes com doença arterial periférica. ADP = adenosina difosfato; AVK = antagonista da vitamina K; FT = fator tecidual; FVIIa = fator VIIa; FvW = fator de von Willebrand; IPB = índice pé-braccio; ITB = índice tornozelo-braccio; PAR = receptor ativado por protease (*protease activated receptor*); TP = receptor do tromboxano (prostanóide); TxA₂ = tromboxano A₂.

to, os pacientes randomizados para ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia apresentaram taxas significativamente mais baixas do desfecho primário composto (IM, acidente vascular cerebral isquêmico, morte CV) em comparação com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (4,1% versus 5,4%; HR: 0,76; IC 95%: 0,66 a 0,86; $p < 0,001$). Ocorreu uma taxa de risco significativamente maior de hemorragia clinicamente relevante avaliado pelo *score* da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) no grupo do ácido acetilsalicílico + rivaroxabana quando comparado com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (3,1% versus 1,9%; HR: 1,70; IC 95%: 1,40 a 2,15; $p < 0,001$). Ainda não é conhecido o efeito dos IBP neste estudo. No entanto, ocorreu uma redução do risco de 18% na mortalidade global em favor do ácido acetilsalicílico + rivaroxabana em baixa dose (3,4% versus 4,1%; HR: 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,96; $p < 0,001$).

Ressalte-se que a coorte de DAP do COMPASS apresentou benefício equivalente (36). Em 7.470 pacientes que apresentavam os critérios de inclusão de história de DAP, 55,2% apresentavam sintomatologia nos membros inferiores, 25,7% tinham doença carotídea e 19,1% apresentavam ITB baixo. A taxa de desfecho pri-

mário composto foi reduzida de forma significativa com o ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia quando comparada à monoterapia com ácido acetilsalicílico (5,1% versus 6,9%; HR: 0,72; IC 95%: 0,57 a 0,90; $p < 0,001$). O risco de hemorragia maior também foi semelhante aos resultados estudo principal, com a combinação de ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada a taxas significativamente maiores de hemorragia maior quando comparada à monoterapia com ácido acetilsalicílico (3,1% versus 1,9%; HR: 1,61; IC 95%: 1,12 a 2,31; $p < 0,001$).

Os resultados destes estudos contribuíram na compreensão de como as diferentes estratégias destas terapias reduziram os eventos CV e possivelmente os eventos dos membros nos pacientes com DAP. Ressalte-se que os presentes dados permitem afirmar que: 1) a monoterapia antiplaquetária mais potente (*i.e.*, EUCLID) conduza à superioridade na redução de desfechos CV; 2) subgrupos de estudos com terapia antiplaquetária dupla contra monoterapia antiplaquetária, mostram um benefício incerto (*i.e.*, CHARISMA e PEGASUS), sem redução da mortalidade e risco de hemorragia; e 3) fornecem evidência de que a dupla inibição das vias com

TABELA 1 Ensaios Clínicos dos Agentes Antitrombóticos em Pacientes com DAP Estável e Pacientes Sob Revascularização Periférica em Curso

DAP Estável					
Descrição	1 versus Zero Terapia Antiplaquetária			1 versus Uma Terapia Antiplaquetária	
	POPADAD AAS 100 mg por dia versus controle n = 1.276	Ácido acetilsalicílico para os Pacientes Participantes nos Estudos com Aterosclerose Assintomática AAS 100 mg por dia versus controle n = 3.350	STIMS Ticlopidina versus placebo n = 687	CAPRIE AAS 100 mg por dia versus clopidogrel n = 6.452	EUCLID Ticagrelor versus clopidogrel n = 13.885
ECAM	Morte vascular, IM, acidente vascular cerebral: 18,2% versus 18,3% HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,26	IM/acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou revascularização: HR: 1,03; IC 95%: 0,84-1,27	Mortalidade global: 18,5% versus 26,1%	Morte vascular, IM ou acidente vascular cerebral isquêmico: HR: 0,76; IC 95%: 0,64-0,91	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 10,8% versus 10,6% HR: 1,02; IC 95%: 0,92-1,13
EAMM	Amputação maior: 2% versus 2%	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
ICM	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	1,7% versus 1,7% HR: 1,03; IC 95%: 0,79-1,33
Hemorragia maior	Não reportado	HR: 1,71; IC 95%: 0,99-2,97	O grupo da ticlopidina teve uma taxa de eventos hemorrágicos de 5%	Não reportado para o grupo da DAP	TIMI Hemorragia maior: 1,6% versus 1,6%
Descrição	2 versus 1 (Antiplaquetária)			2 versus 1 (Incluindo Anticoagulante Oral)	
	CHARISMA AAS versus AAS/clopidogrel n = 3.096	TRA2°P Vorapaxar versus placebo com base em agentes antiplaquetários (88% ácido acetilsalicílico, 28% ácido acetilsalicílico e tienopiridinas) n = 3.787	PEGASUS Ticagrelor 90 mg duas vezes por dia versus ticagrelor 60 duas vezes por dia versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 1.143	WAVE Antiplaquetária (ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou ticlopidina) + varfarina versus antiplaquetária n = 2.161	COMPASS Rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia + AAS 100 mg por dia versus Rivaroxabana 5 mg duas vezes por dia versus AAS 100 mg por dia n = 7.470
ECAM	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 7,6% versus 8,9% HR: 0,85; IC 95%: 0,66-1,08	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 11,3% versus 11,9% HR: 0,94; IC 95%: 0,78-1,14	Morte CV, IM, acidente vascular cerebral: Ticagrelor 60 mg HR: 0,69; IC 95%: 0,47-0,99 Ticagrelor 90 mg HR: 0,81; IC 95%: 0,57-1,15	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 12,2% versus 13,3% HR: 0,92; IC 95%: 0,73-1,16	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 5,1% versus 6,9% HR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,90
EAMM	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	1,2% versus 2,2% HR: 0,54; IC 95%: 0,35-0,84
ICM	Não reportado	2,3% versus 3,9% HR: 0,58; IC 95%: 0,39-0,86	Ticagrelor 60 mg HR: 0,67; IC 95%: 0,24-1,87 Ticagrelor 90 mg HR: 0,45; IC 95%: 0,14-1,45	Não reportado	Não reportado
Hemorragia maior	GUSTO hemorragia maior: 1,7% versus 1,5% HR: 0,97; IC 95%: 0,56-1,66	GUSTO hemorragia moderada/grave: 7,4% versus 4,5% HR: 1,62; IC 95%: 1,21-2,18	TIMI Hemorragia maior: Ticagrelor 60 mg HR: 1,18; IC 95%: 0,29-4,70 Ticagrelor 90 mg HR: 1,46; IC 95%: 0,39-5,43	Hemorragia que coloca a vida em risco 4,0% versus 1,2% RR: 3,41; IC 95%: 1,84-6,35	ISTH hemorragia maior: 3,1% versus 1,9%, HR: 1,61; IC 95%: 1,12-2,31

Continua na página seguinte

antiplaquetários e anticoagulantes em baixa dose, comparada com monoterapia antiplaquetária (COMPASS) pode fornecer a proteção CV e dos membros mais significativa para os pacientes com DAP. É importante contextualizar que o estudo WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*), não demonstrou benefício da anticoagulação em dose completa com varfarina em adição ao ácido acetilsalicílico (37).

ENSAIOS CLÍNICOS EM CURSO (VOYAGER, BEST-CLI E OUTROS)

Vários estudos clínicos robustos encontram-se em curso nos Estados Unidos, devendo fornecer informações significativas sobre como tratar os pacientes com DAP. O estudo VOYAGER PAD (*Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic*

TABELA 1 Continua

Pós-revascularização			
	2 versus 1 (antiplaquetária e anticoagulante)		2 versus 2 (antiplaquetária e anticoagulante)
Descrição	CASPAR Clopidogrel versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 851	VOYAGER Rivaroxabana versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 6.500	ePAD AAS/edoxabana versus AAS/clopidogrel n = 203
ECAM	Morte 24 pacientes versus 17 pacientes HR: 1,44; IC 95%: 0,77-2,68	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
EAMM	Desfecho primário (oclusão do enxerto, amputação maior ou morte) HR: 0,98; IC 95%: 0,78-1,23	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
ICM	Não reportado	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
Hemorragia maior	GUSTO hemorragia maior: 2,1% versus 1,2%	Não disponível – estudo em curso	TIMI hemorragia maior: 0 pacientes (E) versus 2 pacientes (C)

AAS = ácido acetilsalicílico; C = clopidogrel; CAPRIE = Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events; CASPAR = Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease; CHARISMA = Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance; COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies trial; CV = cardiovascular; DAP = doença arterial periférica; E = edoxabana; EAMM = eventos adversos maiores dos membros (*major adverse limb events*); ECAM = evento cardiovascular adverso maior (*major adverse cardiovascular event*); ePAD = Edoxaban in patients with Peripheral Artery Disease; EUCLID = Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease; GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; ICM = isquemia crítica dos membros; IM = infarto do miocárdio; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; PEGASUS = Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin; POPADAD = The prevention of progression of arterial disease and diabetes trial; RR = risco relativo; STIMS = Swedish Ticlopidine Multicenter Study; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; TRA2°P = Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events; VOYAGER = Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects with Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremity; WAVE = Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation.

Vascular Events in Subjects with Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremity) é um ensaio clínico com randomização 1:1, controlado por placebo, de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia ou placebo com terapia de base com ácido acetilsalicílico 100 mg ao dia, após cirurgia vascular periférica e/ou revascularização endovascular. O estudo VOYAGER pretende envolver 6.500 pacientes, com o recrutamento terminando em 2018 e os resultados finais esperados no início de 2019.

O estudo BEST-CLI (*Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy in Patients With Critical Limb Ischemia*) é um ensaio aberto, com comparação randomizada da melhor revascularização cirúrgica comparada com a melhor revascularização endovascular nos pacientes com ICM. O estudo planeja envolver 2.100 pacientes em 120 centros nos Estados Unidos e no Canadá. Adicionalmente ao ensaio, está planejado um registro simultâneo que irá captar a terapia antitrombótica do mundo real nos pacientes com ICM.

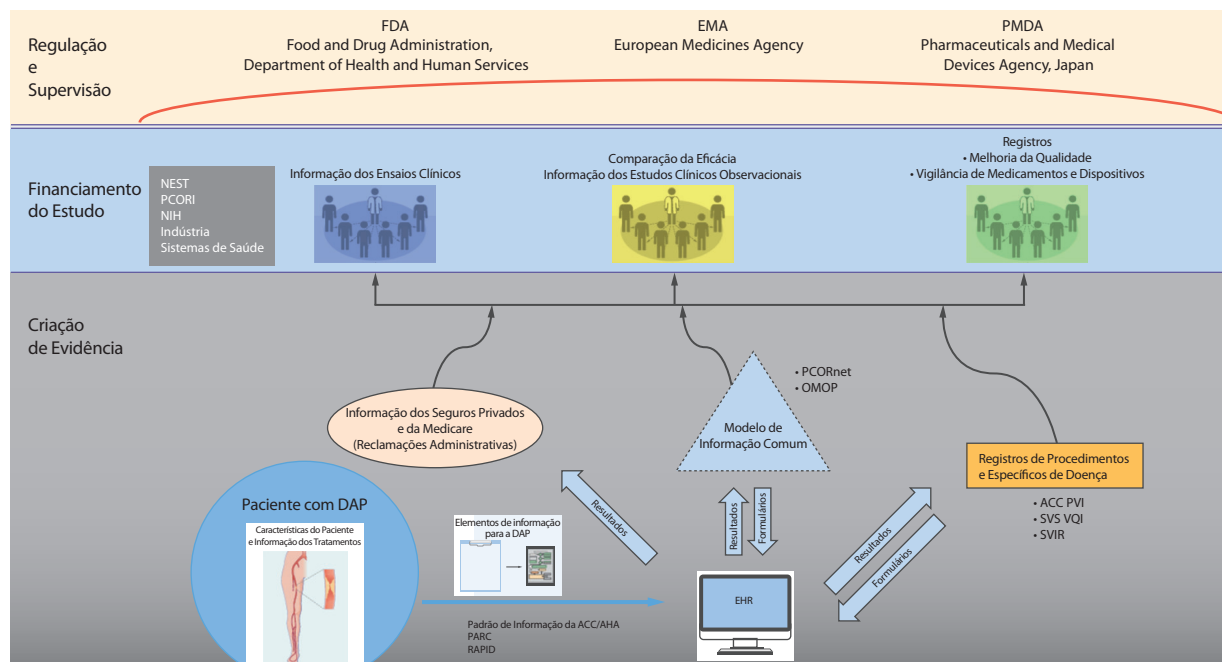
CRIAÇÃO DE EVIDÊNCIA EM CONTEXTO DO MUNDO REAL

Apesar do aumento do interesse da investigação clínica em pacientes com DAP, questões essenciais continuam sem resposta nessa população de elevado risco. É imperativo que se incorporem os resultados desses estudos na prática clínica e que estas questões sejam respondi-

das, utilizando também os dados gerados durante o tratamento do paciente (33). A comunidade científica deve continuar desenvolvendo o conceito de um sistema de saúde em constante aprendizado, o qual tem sido amplamente discutido e definido pelo “Institute of Medicine” como: “ciência, informática, incentivos e cultura alinhados para melhoria e inovação contínuas, com as melhores práticas incorporadas nos processos de execução e novos conhecimentos captados como um subproduto integral da experiência de prestação de serviço” (38). Entretanto, os sistemas de saúde em aprendizagem não são suficientes. Serão necessárias redes de sistemas de saúde de aprendizagem para realizar investigação importante e pragmática, para avaliar as estratégias de tratamento e para estudar a eficácia e a segurança de novos tratamentos e dispositivos. A comunidade DAP deve adotar e utilizar a infraestrutura nacional de criação de evidência que está em processo de construção para estudar as doenças e os tratamentos (Figura 3). Importantes parcerias entre especialistas vasculares acadêmicos, representantes da indústria, companhias de tecnologia informática em saúde/registro eletrônico de saúde e agências reguladoras são estratégicos para, através da colaboração, permitir o progresso significativo em relação aos termos comumente utilizados para o relato de casos e para a averiguação dos desfechos (39,40).

A disponibilização de terapias antitrombóticas eficazes para a DAP deve servir de estímulo para organizar e melhorar o tratamento, trabalhando simultaneamente para responder às questões mais importantes.

FIGURA 3 Criação de Evidência no Mundo Digital



De cima para baixo: Pacientes com doença arterial periférica são envolvidos em sistemas de saúde em aprendizagem. A inclusão da informação ocorre no ponto de prestação de cuidados, e são utilizados elementos informativos-chave padronizados (p. ex., padrões de dados da ACC/AHA, Peripheral Academic Research Consortium [PARC], Registry Assessment for Peripheral Interventional Devices [RAPID]) em todos os centros. Estes dados são depois transmitidos ao registro de saúde eletrônico, registros específicos de doença e/ou de procedimentos (ACC PVI, SVS VQI), modelos de dados comuns (p. ex., PCORnet) e conjuntos de informações administrativas (companhias privadas ou públicas de seguros de saúde). Ao utilizar a transferência de dados que incluam ferramentas de inquérito, os dados são então utilizados no preenchimento de: 1) bases de dados de estudos clínicos; 2) bases de dados de estudos observacionais que comparam a eficácia; e/ou 3) grandes registros nacionais utilizados para melhorar a qualidade e/ou vigilância e segurança dos medicamentos/dispositivos. O financiamento dos estudos para estas entidades pode ter origem pública (p. ex., NIH, PCORI, FDA, NEST) ou privada (p. ex., indústria, sistemas de saúde). Todo o processo, quando utilizado para aprovação de medicamentos/dispositivos ou para a segurança/vigilância, é governado pelas agências reguladoras (i.e., FDA). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DAP = doença arterial periférica; EHR = electronic health record; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IVP = intervenção vascular periférica; NESTcc = National Evaluation System for Health Technology; NIH = National Institutes of Health; OMOP = Observational Medical Outcomes Partnership; PCORI = Patient Centered Outcomes Research Institute; PCORnet = Patient Centered Outcomes Research Network; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SVIR = Society of Vascular Interventional Radiology; SVS = Society of Vascular Surgery; VQI = Vascular Quality Initiative.

Dados recentes demonstraram que os pacientes com DAP permanecem significativamente não tratados com as terapias comprovadas (41). Os clínicos e os centros de atenção à saúde devem utilizar muitos destes conceitos que incluem:

- Ferramentas de consulta para assegurar que os pacientes possam ser envolvidos em um sistema de saúde.
- Concordância sobre os termos clínicos e os elementos de informação comuns que são gerais (p. ex., idade e sexo) e específicos da doença (p. ex., ICM) – um processo iniciado por uma iniciativa com múltiplos parceiros (a Peripheral Academic Research Consortium [PARC]) que foi completado com foco em dispositivos periféricos dentro do projeto RAPID (Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices) como parte do projeto da FDA MDEpiNet (Medical Device Epidemiology Network) (40,42).

- Uma estrutura de informação semelhante que inclua métodos para identificar uma coorte no sistema de registro de saúde eletrônico e que permita acompanhar os pacientes longitudinalmente, de maneira a implementar as terapias antitrombóticas efetivas e medir os resultados CV objetivos e aqueles relatados pelos pacientes. Tal poderia ser considerado o “fenótipo computável” para os pacientes com DAP.
- Sistemas de *feedback* em tempo real para aprender com os cuidados e melhorá-los.

Para os pacientes com DAP, existe heterogeneidade significativa nas definições dos ensaios dos pacientes e nos desfechos utilizados nos ensaios clínicos prévios (**Tabela 1**), incluindo não notificação dos desfechos CV e dos membros que são significativos para os pacientes. Poucos estudos reportaram a eficácia e segurança das terapias com relação à progressão da doença (quer com medidas hemodinâmicas quer com sintomas), qualidade de vida

ou medidas funcionais (p. ex., distância máxima de caminhada e cicatrização de feridas). Para que o tratamento e os resultados clínicos dos pacientes com DAP possam melhorar e evoluir, a comunidade DAP deve incorporar avaliações de desfechos abrangentes para todas as terapias que são utilizadas no tratamento destes pacientes.

TRADUZINDO A EVIDÊNCIA PARA A PRÁTICA

Embora seja cientificamente viável estudar os pacientes em sistemas de saúde de ampla aprendizagem, a questão real é como traduzir a evidência para a prática de modo que as terapias disponíveis, eficazes e seguras, como os agentes antitrombóticos discutidos, sejam utilizadas pelos médicos para os pacientes corretos no momento certo. Essa ação começa com a decisão de estudar os pacientes com DAP dentro de coortes abrangentes e com características bem definidas de doença no início e ao longo da continuação do tratamento, em especial a classificação dos sintomas, o comprometimento hemodinâmico (p. ex., medição do ITB), a qualidade de vida e as terapias médicas concomitantes. Os estudos incluem uma variedade de definições de pacientes com DAP e uma consideração para os médicos que pretendam implementar os tratamentos localmente. Além disso, nos estudos com dispositivos, os critérios de inclusão restritos, falta de comparações randomizadas, amostras de pequena dimensão e falta de terapia antitrombótica padronizada limitam a generalização dos resultados a grupos mais abrangentes de pacientes com DAP.

No futuro, deverão acontecer grandes estudos pragmáticos em pacientes com DAP. As agências regulatórias, como o FDA (Estados Unidos), a Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency e a European Medicines Agency, têm apoiado estes conceitos, mas a prova será quando as agências aceitarem um estudo que permita à comunidade DAP realizar um estudo pragmático que tenha como alvo uma nova indicação ou alteração de bula do produto para um fármaco ou dispositivo, ou para ambos. Tão logo isso aconteça, a

interação contínua do processo, a incorporação da evidência nas diretrizes de prática clínica e a tradução da evidência na prática podem ser mais rápidas, contribuindo na melhora da evolução clínica de pacientes com DAP.

CONCLUSÕES

A DAP continua sendo uma doença de alta prevalência associada a um risco significativo de morbidade e mortalidade CV, apesar das estratégias tradicionais de redução do risco. A apresentação dos resultados do estudo COMPASS sinalizam para a introdução de agentes eficazes, capazes de reduzir a mortalidade na população de pacientes de alto risco com DAP, que durante muitos anos permaneceu sem terapias alternativas. Um desafio considerável para a comunidade (cardio)vascular será descobrir como e quando utilizar estes novos medicamentos e dispositivos em pacientes específicos com DAP (p. ex., claudicação e ICM) e sobre os procedimentos de revascularização coronária e periférica. Devemos nos envolver no desenho e na realização de estudos pragmáticos e/ou estudos tendo por base registros que utilizam elementos clínicos definidos previamente, recolhidos na prática clínica de rotina, de modo a responder a estas importantes questões. Finalmente, um sistema de criação de evidência nacional apenas poderá ser construído através de parcerias e da estreita colaboração entre pacientes e médicos (cirurgiões vasculares, especialistas em medicina vascular, cardiologistas e radiologistas), com a indústria e agências reguladoras, de modo a mostrar uma tradução significativa em direção à melhoria dos resultados dos pacientes com DAP.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Manesh R. Patel, Duke University Medical Center, Box 3330, Durham, North Carolina 27710. E-mail: manesh.patel@duke.edu.

REFERÊNCIAS

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–40.
2. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350–7.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
7. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–66.
8. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
10. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1465–508.
11. Subherwal S, Patel MR, Chiswell K, et al. Clinical trials in peripheral vascular disease: pipeline and trial designs: an evaluation of the ClinicalTrials.gov database. *Circulation* 2014;130:1812–9.
12. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697.
13. Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S, et al. Treatment Strategies for Patients With Peripheral Artery Disease. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2013.
14. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and metaanalysis. *Am Heart J* 2015;169:924–37.e3.
15. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision Memo for Supervised Exercise Therapy

- (SET) for Symptomatic Peripheral Artery Disease (PAD) (CAG-00449N). 2017.
16. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, et al. Critical limb ischemia: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2002-15.
 17. Vemulapalli S, Greiner MA, Jones WS, Patel MR, Hernandez AF, Curtis LH. Peripheral arterial testing before lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2000 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:142-50.
 18. Soden PA, Zettervall SL, Curran T, et al. Regional variation in patient selection and treatment for lower extremity vascular disease in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017;65:108-18.
 19. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Prognostic impact of revascularization in poor-risk patients with critical limb ischemia: the PRIORITY registry (Poor-Risk Patients With and Without Revascularization Therapy for Critical Limb Ischemia). *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1147-57.
 20. Roth GA, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, et al. Trends and patterns of geographic variation in cardiovascular mortality among US Counties, 1980-2014. *JAMA* 2017;317:1976-92.
 21. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
 22. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 3-year outcomes of the OLIVE Registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia: a prospective, multi-center, three-year follow-up study on endovascular treatment for infra-inguinal vessel in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1493-502.
 23. Jones WS, Patel MR, Dai D, et al. Temporal trends and geographic variation of lower extremity amputation in patients with peripheral artery disease: results from U.S. Medicare 2000-2008. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2230-6.
 24. Jones WS, Patel MR, Dai D, et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J* 2013;165:809-15;815 e1.
 25. Jones WS, Mi X, Qualls LG, et al. Trends in settings for peripheral vascular intervention and the effect of changes in the outpatient prospective payment system. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:920-7.
 26. Antithrombotic Trialists C. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 27. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.
 28. Janzon L. The STIMS trial: the ticlopidine experience and its clinical applications. Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *Vasc Med* 1996;1:141-3.
 29. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 31. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192-201.
 32. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2 P-TIMI 50. *Circulation* 2013;127:1522-9;1529e1-6.
 33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
 34. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
 35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
 36. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Nov 10 [E-pub ahead of print].
 37. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
 38. Institute of Medicine. 2013. Large Simple Trials and Knowledge Generation in a Learning Health System: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press. Available at: <https://doi.org/10.17226/18400>. Accessed September 1, 2017.
 39. Jones WS, Roe MT, Antman EM, et al. The changing landscape of randomized clinical trials in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1898-907.
 40. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:931-41.
 41. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2293-300.
 42. Jones WS, Krucoff MW, Morales P, et al. Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices (RAPID): registry assessment of peripheral interventional devices core data elements. *J Vasc Surg* 2017. In press.

PALAVRAS-CHAVE terapia antitrombótica, ensaios clínicos, doença arterial periférica, evidência do mundo real



Vá a <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o questionário CME/MOC para este artigo.

Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

Jose Francisco Kerr Saraiva, MD, PhD, FACC, FESC

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade no mundo. No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam para a DCV como principal causa de morte sendo responsáveis por 32,52% de todas causas de morte¹.

A doença arterial periférica (DAP) na maior parte das vezes relacionada à aterosclerose de extremidades estima-se que acometa mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo². Ressalte-se que a DAP, além da gravidade por si podendo levar a amputação dos membros inferiores, é importante marcador de eventos cardiovasculares futuros e pacientes portadores dessa entidade apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares maiores como a morte de causa cardiovascular, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral não fatais (MACE). Indivíduos portadores de DAP com a presença de sintomas tem um risco de MACE anuais na ordem 4% a 5%³.

Dados do Registro REACH suportam esse conceito, onde os indivíduos portadores de DAP tiveram as taxas mais altas de eventos cardiovasculares relacionados a eventos aterotrombóticos⁴. Diante da evidencia do aumento da atividade plaquetária como elemento fundamental no desenvolvimento de trombos nos vários territórios vasculares acometidos pela aterosclerose, a utilização de anti-agregantes plaquetários vem sendo a utilizada como principal estratégia na prevenção secundária de eventos cardiovasculares⁵. Dessa forma pacientes com diagnóstico de DAP em suas várias formas de apresentação com ou sem história de doença coronariana (DAC) ou cerebrovascular são candidatos a receber terapia antitrombótica, como aspirina, inibidores dos receptores P2Y12, ou ambos, de acordo com as diretrizes atuais. Entretanto são vários e complexos os cenários onde a DAP se manifesta. A presença ou não de eventos agudos preexistentes, a coexistência com DAC ou doença cerebrovascular manifesta levou à busca de terapêuticas baseadas em antiagregação plaquetária isoladas ou associadas que foram testadas nesses vários cenários clínicos na busca do melhor tratamento para a redução de eventos cardiovasculares futuros.

No presente artigo Jones e Patel realizaram uma abrangente revisão do tema para o tratamento da DAP isolada ou associada à DAC ou doença cerebrovascular. Estudos pivotais que contribuíram de maneira relevante

buscando responder o papel dos principais antiagregantes disponíveis para uso clínico são discutidos na presente revisão.

Em que pesem as diretrizes recomendarem o uso de ácido acetil salicílico (AAS) nos indivíduos portadores de DAP com objetivo de reduzir eventos cardiovasculares, ainda perduram dúvidas quanto ao benefício do seu uso neste cenário, particularmente naqueles indivíduos portadores de DAP sem evidencia de DAC ou doença cerebrovascular^{6,7}. Outros antiagregantes plaquetários como os inibidores P2Y12, incluindo clopidogrel em monoterapia, reduziram MACE nessa população⁸.

O ticagrelor avaliado em monoterapia no estudo EUCLID em indivíduos portadores de DAP teve benefícios semelhantes aos da monoterapia com clopidogrel na prevenção de MACE.⁹

Já nos pacientes com DAP sintomáticos com coronariopatia estável ou doença cerebrovascular, o benefício da terapia com fármaco único com aspirina ou clopidogrel para reduzir o risco de MACE está bem estabelecido^{2,10}. Em um ensaio clínico de 21162 pacientes com infarto do miocárdio prévio, naqueles indivíduos com DAP associada, o ticagrelor associado à aspirina reduziu eventos cardiovasculares no sexo masculino (0,7% versus 0,5% em 3 anos; $p = 0,03$)¹¹. Mais recentemente avaliou-se a utilização da rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa, (estudo COMPASS) os quais dos 27.395 indivíduos participantes, 7470 eram portadores de DAP sintomática. Os pacientes foram randomizados para receber rivaroxabana em baixas doses (2,5 mg duas vezes ao dia) associada ao AAS, rivaroxabana (5 mg duas vezes ao dia) ou AAS isolado. Entre os participantes com PAD, rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao AAS reduziu MACE (5,1% vs 6,9%; $P = 0,005$) quando comparado ao AAS isolado. Entretanto a combinação de rivaroxabana com AAS resultou em aumento significativo das taxas de sangramento¹².

Em conclusão pacientes portadores de DAP tem um elevado risco para eventos cardiovasculares. Muitas vezes esses indivíduos não são diagnosticados de forma precoce retardando o início de estratégias que possam reduzir eventos futuros. A utilização de fármacos antitrombóticos nessa população bem como o controle dos fatores de risco constituem árdua tarefa de resgatar essa população com vistas à prevenção secundária.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.466, d2014. Rede na Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS). Brasília (DF) MS; 2014.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(12):e 686-e725.
3. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116: 1509–1526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
4. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, Röther J, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med*. 2010;15:259–265.
5. Hiatt WR. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA*. June 12, 2018. Volume 319, Number 22.
6. Brass EP, Hiatt WR. Aspirin monotherapy should not be recommended for cardioprotection in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;136(9):785–786.
7. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *JAMA*. 2009;301(18):1909–1919.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16):1706–1717.
9. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.
11. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease. *Lancet*. 2017;391(10117):S0140-6736(17)32409-1.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO AVANÇADA

Obesidade

Fisiopatologia e Manejo

Kishore M. Gadde, MD, Corby K. Martin, PhD, Hans-Rudolf Berthoud, PhD, Steven B. Heymsfield, MD

RESUMO

A obesidade continua entre as preocupações de saúde de topo em todo o mundo. Apesar da nossa falha em conter a elevada prevalência de obesidade, temos agora uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e de como a adiposidade excessiva leva ao diabetes tipo 2, à hipertensão e doença cardiovascular. A modificação do estilo de vida é recomendada como sendo o ponto-chave do manejo da obesidade, mas muitos pacientes não atingem benefícios de longa duração devido à dificuldade de adesão bem como à adaptação fisiológica e neuro-hormonal do corpo em resposta à perda ponderal. Felizmente, cinco terapias farmacológicas – orlistat, lorcaserina, liraglutida, fentermina/topiramato e naltrexona/bupropiona – estão disponíveis para o manejo do peso a longo prazo. Adicionalmente, vários dispositivos médicos estão disponíveis para uso a curto e a longo prazo. A cirurgia bariátrica provoca perda ponderal substancial e sustentada com resolução do diabetes tipo 2, embora devido ao elevado custo e a um pequeno risco de complicações sérias, em geral esteja recomendada para pacientes com obesidade grave. O balanço entre risco-benefício deve guiar as decisões de tratamento. (J Am Coll Cardiol 2018;71:69–84) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A obesidade, que em termos latos é definida como excesso de peso para uma determinada altura, continua sendo uma preocupação de saúde global, uma vez que se associa ao aumento do risco de várias doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2 (DT2), hipertensão e doença cardiovascular (DCV). O índice de massa corporal (IMC) (peso em kg/altura em m²), a fórmula mais amplamente utilizada para definir excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²) e obesidade (IMC ≥30 kg/m²), embora não seja uma verdadeira medida da adiposidade, é simples de usar em rastreios de saúde e pesquisas epidemiológicas. Uma análise recente de 195 países revelou que a prevalência da obesidade duplicou em mais de 70 países desde 1980, e mais de 600 milhões de adultos eram obesos em 2015, com o IMC elevado sendo respon-

sável por 4 milhões de mortes globalmente (1). A patogênese da obesidade é complexa, com fatores ambientais, socioculturais, fisiológicos, médicos, comportamentais, genéticos, epigenéticos e numerosos outros contribuindo para sua causa e persistência (2).

FISIOPATOLOGIA

O controle do aporte de energia e gasto de energia são os principais mecanismos pelos quais o equilíbrio da energia é conseguido. Para essa equação energética básica, é verdade que uma caloria é mesmo uma caloria, e todas as calorias são iguais. No entanto, percebemos que nem todas as calorias são iguais quando vemos para além dessa



Ouçá o áudio do sumário
deste manuscrito pelo
editor-chefe do JACC,
Dr. Valentin Fuster.



Do Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana. O Dr. Gadde é um conselheiro da AstraZeneca com pagamentos realizados ao seu empregador, Pennington Biomedical Research Center; recebeu suporte de investigação do National Institutes of Health (NIH) e AstraZeneca; e recebeu honorários de palestrante da American Diabetes Association. O Dr. Martin foi conselheiro da ACAP Health, Zafgen, Gila Therapeutics, Weight Watchers, Florida Hospital e Kit-chry; recebeu fundos para investigação do NIH, Centers for Disease Control, U.S. Department of Agriculture, Ohio State University, Elizabeth Blackwell Institute for Health Research, Patient-Centered Outcomes Research Institute, Egg Board, University of Pennsylvania, Louisiana LIFT Fund, Weight Watchers, e Regents of Georgia State University, e Access Business Group International; e recebeu pagamentos da sua instituição pela tecnologia baseada em smartphones que inventou. O Dr. Berthoud recebeu fundos de investigação do NIH. O Dr. Heymsfield recebeu honorários por prestar serviço nos grupos de conselho da Janssen Pharmaceuticals, Tanita, Merck, e Medifast.

Manuscrito recebido em 22 de julho de 2017; manuscrito revisado recebido em 3 de outubro de 2017, aceito em 6 de novembro de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BGA	= banda gástrica ajustável laparoscópica
DCV	= doença cardiovascular
DT2	= diabetes tipo 2
ECAM	= evento cardiovascular adverso maior
ECR	= ensaio controlado randomizado
EDC	= ensaio de desfechos cardiovasculares
FDA	= Food and Drug Administration
HgA_{1c}	= hemoglobina glicosilada
IC	= insuficiência cardíaca
IC	= intervalo de confiança
IIEV	= intervenção intensiva no estilo de vida
IMC	= índice de massa corporal
NB	= naltrexona/bupropiona
PHEN/TPM	= fentermina/topiramato
RM	= ressonância magnética
RYGB	= <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux
SG	= <i>sleeve</i> gástrico ou gastrectomia vertical
VE	= ventricular esquerdo

consideração puramente energética e consideramos a patogênese das comorbidades relacionadas com a obesidade. Assim, uma explicação adequada da fisiopatologia da obesidade inclui duas discussões paralelas: uma do ponto de vista energético e outra do ponto de vista nutricional. Aqui nos concentraremos principalmente no primeiro, em grande parte devido ao considerável consenso em relação aos mecanismos da regulação do balanço energético, ao passo que existe confusão e controvérsia quanto à composição nutricional ótima (3,4). A distinção entre as causas e consequências da obesidade deve ser levada em consideração, bem como a importância de compreender a fisiopatologia obesidade-independente e obesidade-dependente das comorbidades, incluindo a DCV.

Com base nas observações de que o peso corporal do indivíduo adulto é notavelmente estável e refratário a perturbações experimentais de aumento ou diminuição a curto prazo sob condições ambientais constantes, a maior parte dos cientistas concorda que o peso corporal ou adiposidade são ativamente regulados ou defendidos (5). Novas informações sugerem que a adiposidade/peso corporal

elevados em muitos indivíduos obesos é defendida tal como em indivíduos de peso normal (6), suportando a noção de que a obesidade é uma doença, transferindo a culpa da pessoa para a fisiologia.

Dados baseados em estudos de associação genômicos sugerem uma predisposição genética para a obesidade, com a identificação de mais de 140 regiões genéticas cromossômicas relacionadas com a obesidade (7). A expressão gênica relacionada ao IMC e à adiposidade geral é altamente enriquecida no sistema nervoso central (8). No entanto, apenas alguns genes com um grande efeito no IMC foram identificados até agora. Estes são os genes que codificam componentes da sinalização da leptina e melanocortina, bem como genes de expressão parental ao longo de uma região específica do cromossomo 15, responsável pela síndrome de Prader-Willi (9). Ao contrário destes casos monogênicos, acredita-se que a obesidade comum está associada a um grande número de genes com pequenos efeitos.

Uma visão amplamente aceita é que a obesidade resulta de uma interação entre ambiente/estilo de vida e suscetibilidade genética. Várias hipóteses foram formuladas para explicar a existência de genes de suscetibilidade à obesidade. A hipótese do gene “parcimônioso” refere que, durante a evolução humana, os genes que promovem o aporte energético e elevada eficiência de combustível foram selecionados em detrimento de genes que promovem o consumo de energia (10). A hipótese gênica “deriva” discute que a pressão evolutiva seletiva para genes que mantêm o peso corporal/adiposidade no seu ponto mínimo relaxou

quando os humanos inventaram as armas e o fogo há cerca de 2 milhões de anos, deixando assim de serem ameaçados por predadores, com a consequência de uma deriva aleatória de genes, que permitiu o aumento da adiposidade (11).

As origens iniciais da hipótese da doença adulta sugerem que a obesidade pode se desenvolver nos descendentes de mães expostas a dificuldades metabólicas como subnutrição, obesidade e diabetes (12). Um dos mecanismos moleculares responsáveis pela programação metabólica do início da vida é a modificação epigenética dos genes através de metilação, modificações das histonas, remodelação da cromatina e alterações não codificadoras do RNA (13). De forma importante, o risco aumentado epidemiologicamente determinado para a obesidade do adulto pode ser transmitido a gerações futuras, acelerando ainda mais a epidemia da obesidade. Assim, encontrar as ferramentas e as terapias para quebrar o ciclo vicioso de programação epigenética é um alvo importante de pesquisa da obesidade.

Dada a expressão desproporcionalmente elevada de genes associados à obesidade e a modificações epigenéticas no sistema nervoso central, é altamente provável que os genes da obesidade atuem não apenas no regulador homeostático hipotalâmico do equilíbrio energético, mas também nos circuitos neurais que estão envolvidos em interações com o ambiente obesogênico, incluindo circuitos subjacentes de tomada de decisão com base em recompensas, aprendizagem e memória, desconto atrasado e orientação espacial.

CONTROLAR A INGESTÃO DE ALIMENTOS EM UM AMBIENTE DE ABUNDÂNCIA

Embora o cérebro regule primariamente a ingestão de alimentos como um comportamento, ele baseia-se em informação do resto do corpo e do ambiente para tomar a decisão de comer ou não. Há bem mais de 50 anos, estudos seminais estabeleceram o hipotálamo como uma chave para a detecção da fome e organização do comportamento da alimentação (14). Desde essa época, a importância do hipotálamo foi confirmada, com muita atenção para a sua anatomia funcional e química (15). Além disso, a importância da intercomunicação (**Figura 1**) entre o hipotálamo e outras regiões cerebrais, bem como com a periferia, foi indubitavelmente reconhecida (16).

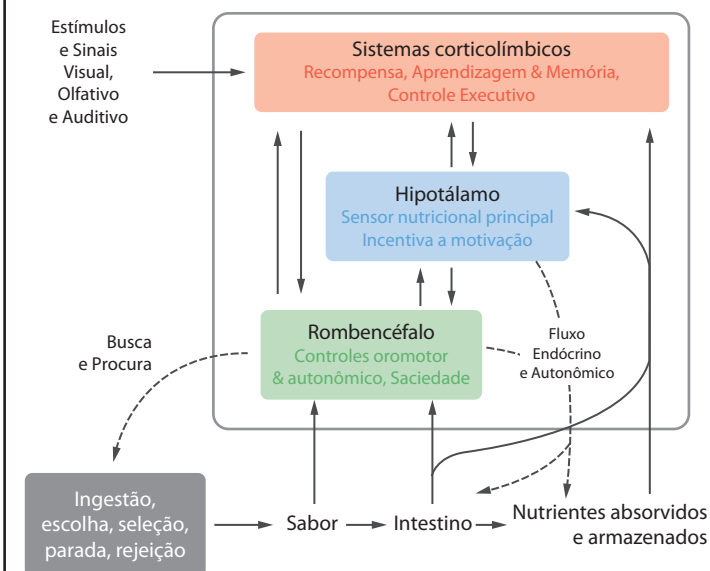
Uma função-chave do hipotálamo basomedial é a detecção de falhas na suplementação nutricional, tanto a curto como a longo prazo, e a tradução das mesmas em comportamento. Com esse fim, grupos separados de neurônios quimicamente distintos (peptídeo/neuropeptídeo Y agouti-relacionado [AGRP/NPY] e transcrito regulado por pro-opiomelanocortina/cocaína e anfetamina [POMC/CART]) são sensíveis aos metabólitos e hormônios circulantes que sinalizam a disponibilidade de energia, tais como a leptina, grelina, insulina e glicose, além dos sinais neurológicos que refletem o estado nutricional intestinal através do nervo vago e do tronco cerebral (5). Embora todos os tecidos e células

tenham o seu próprio sensor energético evolutivamente conservado e muitas das necessidades energéticas possam ser cobertas por reflexos periféricos, celulares e teciduais autônomos sem envolver o cérebro, o hipotálamo deve assim ser considerado como um sensor energético máximo que integra as necessidades passadas, atuais e futuras de todo o corpo às condições ambientais presentes ou esperadas (17). Desse modo, qualquer interferência nas funções normais desse circuito hipotalâmico acarreta alteração da regulação energética, e grande parte do esforço de investigação é detectado neste circuito.

É cada vez mais evidente que a capacidade integrativa do hipotálamo também é enriquecida pela comunicação com outras zonas do cérebro, como o córtex e o sistema límbico, que se preocupam com o processamento da informação sensorial externa, controle cognitivo e emocional, e tomada de decisão com base em recompensas. Mesmo antes de ser provada e absorvida, a comida pode ter efeitos poderosos no cérebro, através de estímulos visuais e olfativos. Isso é particularmente importante para humanos que vivem em um ambiente com elevada disponibilidade de alimentos e lembretes constantes de comida apetitosa através de estímulos condicionados pela mídia. Estudos de neuroimagem identificaram vários gânglios cerebrais e redes-chave que são afetadas de forma diferencial por estímulos visuais de alimentos sob condições de jejum, perda ponderal (induzida por restrição calórica e cirurgia bariátrica), realimentação, superalimentação, exercício, infusão hormonal, magreza e obesidade, bem como controle cognitivo voluntário (18). Além das áreas obviamente envolvidas no processamento de estímulos visuais, percebeu-se que uma rede de saliência, associada à motivação, desejo e anseio por comida, particularmente comida de elevado teor energético e com bom sabor (também referido como “desejo”), consistindo de áreas no córtex frontal, ventral e dorsal estriado, e amígdala, é mais ativada em indivíduos obesos *versus* magros (19). Uma rede inibitória centrada em torno do córtex dorsolateral pré-frontal é ativada em indivíduos instruídos no sentido de resistir aos anseios (20), e essa capacidade de autocontrole cognitivo é maior em pacientes com a maior perda ponderal após cirurgia de *bypass* gástrico (21). Além disso, a conectividade entre a saliência e a rede inibitória e outras áreas corticais (referidas como controles hedônicos), bem como o hipotálamo (controles homeostáticos) é diferente em indivíduos magros *versus* obesos (22). Assim, a dicotomia clássica entre controles homeostáticos e hedônicos deu origem a um sistema de controle mais integrativo e unificado ou alostático e a uma estratégia efetiva para prevenir ou tratar a obesidade com base em múltiplas vias de sinalização (17).

A regulação da ingestão de nutrientes específicos é ainda pouco compreendida, embora tenha implicações diretas e poderosas nas doenças cardiovasculares e metabólicas. Continua por ser demonstrado se o mesmo sistema neural responsável por controlar as calorias totais também é responsável por controlar a ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas, e o que confere especificidade. O controle neural da ingestão de sal

FIGURA 1 Vias e Sistemas Neurais que Controlam o Comportamento Alimentar e o Balanço Energético



O diagrama esquemático mostra as três principais áreas cerebrais altamente interconectadas que constituem o processador central do controle do comportamento alimentar e sua relação com o trato gastrointestinal e outros órgãos periféricos envolvidos no armazenamento e utilização de energia. O rombencéfalo preocupa-se principalmente com o controle da dimensão da refeição, porque possui todos os elementos necessários para detectar informação sensorial mediada por aferentes vagais e fatores circulantes, e gera débito motor associado com a ingestão, digestão e absorção de comida. O sistema corticolímbico, consistindo em grandes áreas corticais, gânglios basais, hipocampo e amígdala, está intimamente conectado ao hipotálamo e tronco cerebral, e fornece o suporte emocional, cognitivo e executivo para o comportamento alimentar. O hipotálamo, através das suas conexões com as outras áreas, é central para a motivação para comer e pode potencialmente modular os órgãos periféricos através de fluxo autonômico e endócrino. Reproduzido com a permissão de Berthoud et al. (17).

pode servir como planta para decifrar tal especificidade do circuito (23).

MAXIMIZAR O GASTO ENERGÉTICO NO MUNDO MODERNO

Além do aporte energético, o gasto energético é o outro importante determinante do balanço energético e do peso corporal. Grande parte do controle do gasto energético está intimamente ligado ao controle da ingestão de alimentos e incorporado no poderoso sensor energético hipotalâmico integrativo e regulador da adiposidade e do peso corporal. Se aceitarmos a noção de que o peso corporal do adulto é ativamente defendido, qualquer aumento no gasto energético irá ser compensado através do aumento do aporte energético. Esse resultado é suportado por muitos, mas não todos, os estudos com humanos usando exercício para aumentar o gasto energético e reduzir o peso corporal (24). Como tal, o aumento seletivo do gasto energético como estratégia para reduzir o peso corporal/adiposi-

dade apenas iria funcionar se pudesse ser pelo menos desligado do aumento compensatório da ingestão de alimentos, e o deciframento dos mecanismos moleculares envolvidos na agregação entre o gasto energético e o aporte energético iria resultar na descoberta de novas terapias da obesidade. De modo interessante, o desacoplamento completo parece ocorrer no modelo do roedor baseado na atividade da anorexia nervosa, no qual os roedores reduzem o aporte de alimentos de maneira paradoxal na situação de aumento de gasto energético em uma roda de corrida (25). A identificação desse poderoso processo de desacoplamento poderia resultar em poderosos alvos moleculares para uma nova classe de fármacos antiobesidade, que poderiam prevenir o aumento compensatório de ingestão de alimentos normalmente observado após um surto de atividade física (24). Em alternativa, estratégias para influenciar cognitivamente este processo de desacoplamento também seriam valiosas. Não substituindo mas aumentando os efeitos da atividade física, seria uma abordagem que tiraria vantagem de muitos outros efeitos benéficos do exercício físico na saúde cardiovascular (26) e mental (27).

IMC, FORMA E COMPOSIÇÃO CORPORAL, E RISCO DE DOENÇA

O tamanho e a forma do paciente podem ser usados para estimar o seu risco de desenvolver doenças crônicas cardiovasculares e outras não transmissíveis. As duas medidas mais disponíveis do tamanho corporal são a altura e o peso. Como reportado inicialmente em 1842 por Adolphe Quételet, o peso varia entre adultos à medida do quadrado da altura (28). Várias amostras de análises cuidadosamente avaliadas de homens e mulheres de etnia variável confirmaram amplamente a observação seminal de Quételet (29). Através da divisão do peso pelo quadrado da altura (kg/m^2), um índice de forma é criado, o qual é independente da altura.

A área emergente de epidemiologia nutricional há cinco décadas estimulou Ancel Keys e seus colegas a procurar um índice de formato simples que se correlacionasse com o peso, mas fosse independente da altura (30). Investigadores examinaram vários índices de forma relativos à adiposidade conforme avaliado por peso subaquático e métodos de antropometria de prega cutânea. A correlação mais elevada entre as medidas avaliadas de adiposidade e um índice de forma foi para peso/altura², renomeado como índice de Quételet para IMC. Numerosos estudos que desde então examinaram as relações entre o IMC e os resultados clínicos sugeriram que o risco de doença e as taxas de mortalidade são superiores em pessoas com IMC nos extremos inferior e superior das distribuições populacionais do IMC. Algum debate persiste sobre o IMC “ótimo” para manter a saúde e longevidade (31), mas existe uma aceitação quase universal sobre os limites consistentes com boa saúde (32).

O intervalos do IMC para americanos e europeus para baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade são <18,5, 18,5 a 24,9, 25 a 29,9 e $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, res-

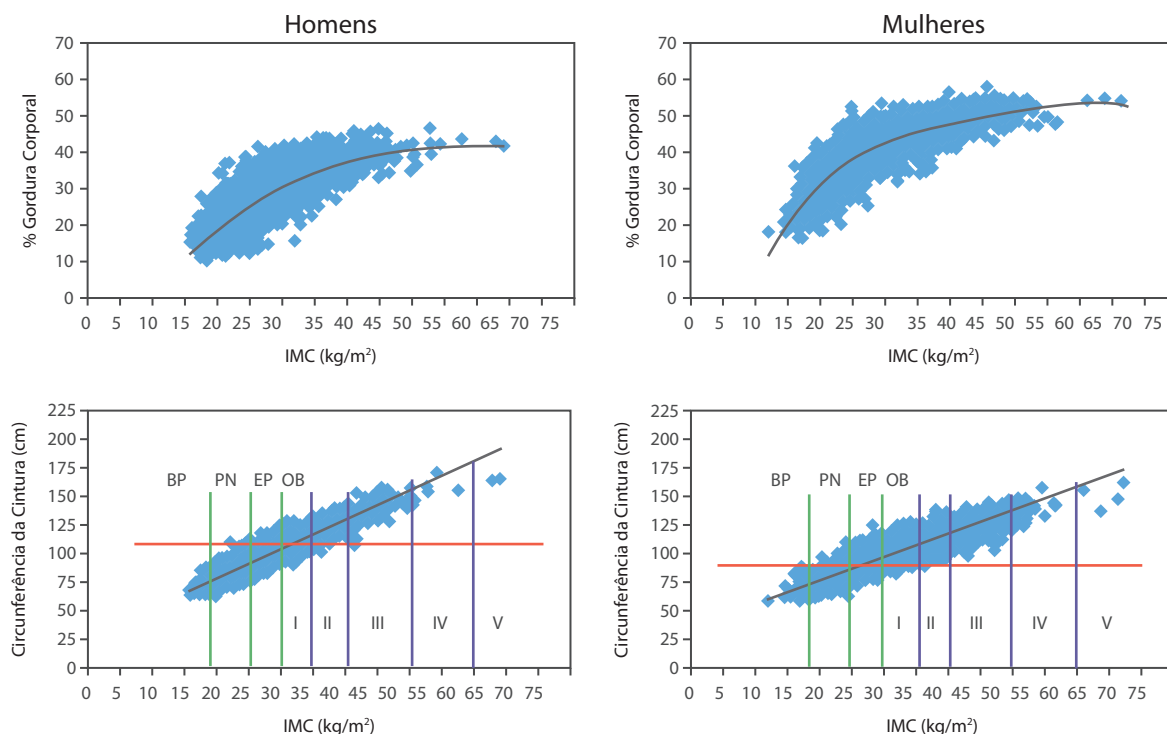
pectivamente (32). Vários painéis de saúde (32,33) estratificaram ainda mais a obesidade pelos limiares do IMC: 30 a 34,9 kg/m^2 (classe I), 35 a 39,9 kg/m^2 (classe II), $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (classe III), $\geq 50 \text{ kg}/\text{m}^2$ (classe IV) e $\geq 60 \text{ kg}/\text{m}^2$ (classe V). Os limiares recomendados para excesso de peso e obesidade são inferiores em algumas nações asiáticas (34).

A adiposidade, definida como a porcentagem de gordura, aumenta como uma função curvilínea do IMC. A massa gorda livre, incluindo a massa dos músculos esqueléticos e órgãos viscerais, também aumenta em relação ao IMC (29). A massa ventricular esquerda (VE), incluindo a espessura da parede do VE e dimensões internas, é maior com o aumento da adiposidade, particularmente para um IMC $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (35). Os riscos de hipertrofia VE, hipertensão, DCV, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca (IC), todos aumentam de acordo com o IMC (2,36-39). O risco relativo de IC para um aumento de 5 unidades do IMC foi recentemente relatado como 1,41 com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,34 a 1,47 para incidência de IC e 1,26 com um IC 95% de 0,85 a 1,87 para mortalidade por IC (39). Os escores de risco aos 10 e aos 30 anos em modelos de Framingham simplificados incluem o IMC como uma variável preditora de DCV (40).

O IMC como medida de adiposidade e consequências para a saúde ao nível individual é frequentemente desafiado porque a porcentagem de gordura e risco para qualquer IMC pode ser altamente variável em relação à idade, sexo, raça/etnia, níveis de condição cardiovascular e muitos outros fatores do paciente (41,42). O IMC deve ser avaliado como parte da avaliação inicial do paciente, mas interpretado com o conhecimento de que a história adicional, exame físico e estudos laboratoriais são importantes para chegar a uma avaliação do risco e plano de tratamento precisos (32). Embora observações longitudinais e transversais liguem o IMC a um conjunto de efeitos cardiovasculares e resultados, alguma controvérsia rodeia o “paradoxo da obesidade” (43). Uma série de estudos declaram associações com obesidade conforme definido por IMC e efeitos “protetores” em pacientes nos quais diagnosticou-se IC (43). Embora os mecanismos subjacentes ao paradoxo da obesidade sejam desconhecidos, atenção tem sido voltada para as medições da composição corporal além do IMC como um fenótipo de adiposidade (43,44).

Nem todos os depósitos de tecido adiposo estão associados com a mesma magnitude de risco de doença crônica, uma observação que lançou uma busca pela dimensão corporal e medições da forma com valor preditivo além do IMC. A circunferência da cintura é uma medida de tamanho corporal que engloba tecido adiposo subcutâneo e visceral, alguns órgãos viscerais, músculo esquelético e osso. Embora altamente correlacionadas com o IMC (Figura 2), as medições da circunferência da cintura em alguns estudos adicionais ou excedem o valor preditivo de risco de doença do IMC isoladamente (45). Como exemplo, Yusuf *et al.* (46) perceberam que o *odds ratio* para infarto agudo do miocárdio em um estudo de casos-controle foi significativo para a circunferência da cintura (1,77, 95%

FIGURA 2 Inter-relações Entre Biomarcadores de Adiposidade



(Painéis superiores) Porcentagem (%) de gordura corporal medida por absorciometria de raios X de dupla energia *versus* IMC em participantes do National Health and Nutrition Survey (1999 a 2006). Os dados foram adequados a linhas de regressão polinomial (R^2 homens, 0,61; mulheres, 0,68; ambos $p < 0,001$). É importante notar a relação curvilínea entre o índice de massa corporal (IMC) e a porcentagem de gordura, e a grande amplitude de porcentagem de gordura corporal em qualquer nível de IMC. **(Painéis inferiores)** Circunferência da cintura *versus* IMC no mesmo grupo de indivíduos que nos **painéis superiores** (R^2 homens 0,84; mulheres 0,80; ambos $p < 0,001$). **Linhas horizontais** são mostradas nos limites da circunferência da cintura (>102 cm homens, >88 cm mulheres), acima dos quais os riscos de saúde aumentam no intervalo do IMC de 24,9 a 34,9. Não existe valor preditivo adicional da circunferência da cintura para níveis de IMC ≥ 35 . As **linhas verticais** identificam os intervalos de IMC para baixo peso (BP), peso normal (PN), excesso de peso (EP) e obesidade (OB) classes I a V. As definições de obesidade grave são variáveis na literatura médica.

IC: 1,59 a 1,97) mesmo depois do ajuste para o IMC ($p < 0,0001$, quintiles alto *versus* baixo). Por outro lado, Aune et al. (39) constataram em uma meta-análise de 23 estudos prospectivos que um aumento de 10 cm na circunferência da cintura (risco relativo 1,41 [95% IC: 1,34 a 1,47]) e um aumento de 5 unidades no IMC [1,29 [95% IC: 1,21 a 1,37]] estão ambos associados com aumento do risco de IC.

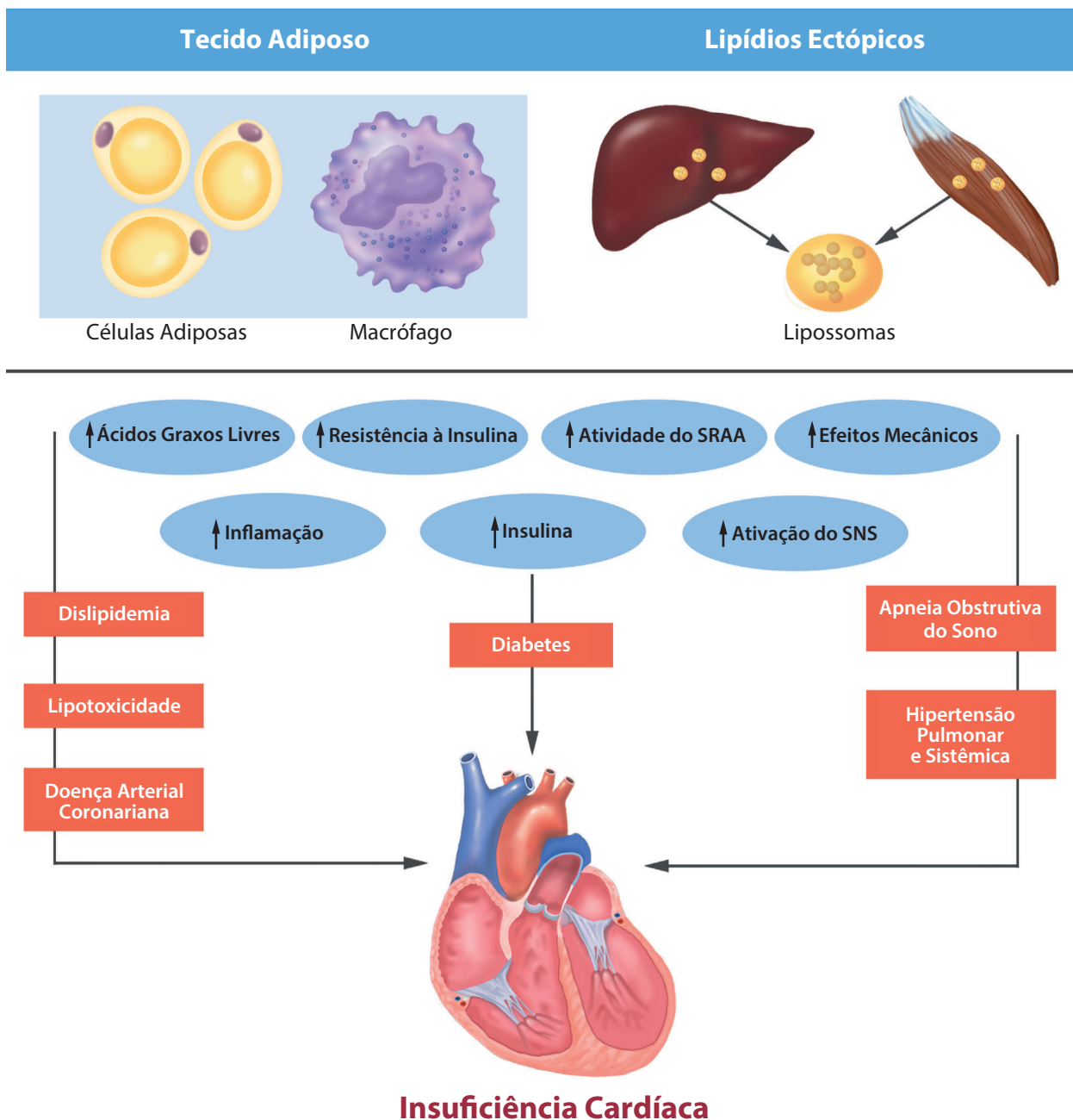
A base mecanística (**Ilustração Central**) atribuída às associações entre circunferência da cintura e risco é a captura de variância do paciente na adiposidade omental e mesentérica, esteatose hepática e outras alterações anatômicas conhecidas ligadas aos desarranjos fisiopatológicos relacionados com a obesidade (2). No presente, os resultados mistos de estudos que colocam o IMC contra a circunferência da cintura levam-nos a continuar a suportar as diretrizes da obesidade atuais que sugerem que a circunferência da cintura seja medida em pessoas com um IMC entre 25 e 34,9 kg/m² para refinar a predição do risco, com níveis de >88 cm e >102 cm sendo considerados elevados em

mulheres e homens, respectivamente (32). As medições da circunferência da cintura para um IMC ≥ 35 kg/m² adicionam pouco valor preditivo além do IMC isoladamente, porque a maior parte dos pacientes já tem níveis de circunferência da cintura acima dos pontos-limite (32).

Estão disponíveis vários índices de forma adicionais que incluem medições da circunferência da cintura, os quais mostram associações melhoradas a partir da porcentagem de gordura corporal, adiposidade visceral, riscos de saúde e taxas de mortalidade em relação ao IMC ou à circunferência da cintura isoladamente. Estes incluem um “índice de forma corporal” (47) e o “índice de curvatura corporal” (48). Outras medidas como a relação cintura-quadril, cintura-altura e índice de adiposidade corporal também foram reportados como estando associados a fatores de risco cardiovascular em alguns estudos, mas não em outros (46,49,50).

Embora o peso corporal, altura e circunferência sejam as principais medidas somáticas que podem ser aplicadas no contexto clínico, tecnologias mais avan-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Principais Fatores de Risco Associados a Adiposidade para Desenvolvimento de IC e outras Comorbidades Relacionadas com o Peso



gadde, K.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69–84.

O aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e citocinas, lipídios intracelulares de tecido não adiposo (p. ex., lipossomas) e depósitos de tecido adiposo ectópico (p. ex., no compartimento visceral) podem contribuir para inflamação sistêmica, resistência à insulina e hiperatividade do sistema nervoso simpático. Os efeitos metabólicos e anatômicos do excesso de adiposidade podem levar ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemias relacionadas com obesidade, pressão arterial elevada e osteoartrite. A cascata destes mecanismos fisiopatológicos e doenças associadas são os principais contribuintes para a insuficiência cardíaca relacionada com a obesidade. IC = insuficiência cardíaca; SNS = sistema nervoso simpático; SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona.

çadas podem sondar outros depósitos de lipídios associados com risco para DCV. Além do compartimento visceral, o tecido adiposo encontra-se incorporado em localizações discretas em torno do miocárdio, rim, no interior dos músculos esqueléticos e em vários outros locais anatômicos (2,5 L). Associações entre as dimensões destes depósitos de tecido adiposo e resultados clínicos foram relatadas com quantificação por ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada e ecocardiograma (52). Pequenas gotas de lipídios, com dimensões que podem ser quantificadas utilizando RM, também residem no interior do citoplasma de cardiomiócitos, células musculares esqueléticas, hepatócitos e células β pancreáticas (52). Estes depósitos lipídicos ectópicos também foram ligados a estados patológicos que incluem cardiomiopatias, doenças hepáticas e diabetes com início na idade adulta (53).

Depósitos relativamente pequenos de tecido adiposo marrom termogênico e adipócitos bege estão presentes em uma extensão variável em adultos e podem ser quantificados através de métodos de imagem como tomografia por emissão de pósitrons e RM (51). Os adipócitos marrons termogênicos encontram-se em depósitos supraclaviculares, mediastínicos e outros, e caracterizam-se por mitocôndrias que têm a proteína-1 desacopladora que pode ser estimulada através de exposição ao frio e mecanismos do sistema nervoso simpático (2). Adipócitos beges, encontrados no interior do tecido adiposo branco, também são termogênicos e podem ser ativados pelo exercício, por exposição ao frio e ações hormonais (2).

AValiação Médica de Pacientes com Obesidade

Diretrizes recentes da prática clínica para o manejo da obesidade (32) recomendam a avaliação do IMC pelo menos anualmente para todos os pacientes adultos aí observados. A medição da circunferência da cintura fornece informação adicional para determinar o risco de comorbidades, em especial o risco de DCV. Para pacientes com obesidade e excesso de peso, a avaliação-padrão inclui história médica abrangendo condições médicas e medicamentos que poderiam contribuir para o aumento de peso, apneia do sono, história de ganho de peso, história familiar de obesidade, hábitos de dieta e atividade física, fatores culturais e ambientais que influenciam o peso, padrão de alterações de peso ao longo dos anos e história de tentativas de perda de peso; e exame físico, avaliação da pressão arterial e medição da glicose e lipídios em jejum. Para pacientes que recebem medicação que se sabe que causam aumento de peso, escolhas de tratamento alternativas devem ser consideradas quando possível.

Manejo de Pacientes com Obesidade

A perda ponderal deve ser recomendada para todos os pacientes com obesidade e também para pacientes

com excesso de peso na presença de condições de comorbidades como pré-diabetes, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Para a maior parte dos pacientes que necessitam de perder peso por razões médicas, o alvo inicial deve ser 5% a 10% de perda ponderal ao longo dos primeiros seis meses (32). Um tema comum de várias diretrizes profissionais desenvolvidas nos Estados Unidos, Europa e em outros locais para o manejo de pacientes com obesidade é a ênfase na intervenção multimodal do estilo de vida que inclui alterações da dieta, aumento da atividade física e modificação de comportamento. Farmacoterapia, dispositivos médicos e cirurgia bariátrica são outras opções de tratamento para pacientes que necessitam de intervenções adicionais. É importante reconhecer que, atualmente, o diagnóstico de obesidade é realizado através de uma fórmula que usa altura e peso, não com base em um biomarcador específico. Assim, as causas que contribuem para a obesidade e sua fisiopatologia podem não ser as mesmas em todos os pacientes. Portanto, existe uma heterogeneidade considerável na resposta (54) aos tratamentos aprovados e estabelecidos, sejam estas modificações do estilo de vida, farmacoterapia ou intervenção cirúrgica. Em numerosas análises de moderadores e mediadores de resposta a intervenções terapêuticas para a obesidade, o fator mais consistente que parece predizer o sucesso com relação à perda de peso a longo prazo é a taxa de perda de peso inicial (55). Assim, quando se utilizam intervenções não cirúrgicas para a obesidade, será prudente escolher uma abordagem alternativa ou de reforço quando a presente modalidade produziu resultados subótimos após três a quatro meses.

Intervenções no Estilo de Vida

Para atingir perda ponderal clinicamente significativa, de 5% a 10%, é necessária abrangente e intensa intervenção no estilo de vida, incluindo pelo menos 14 sessões presenciais em seis meses (32). Intervenções de perda de peso efetivas, que incluem modificação dietética através da prescrição de dieta com redução calórica, aumento do exercício ou atividade física e estratégias comportamentais para fomentar a adesão às recomendações da dieta e da atividade física, podem ser aplicadas através de sessões individuais ou em grupo, com ambas as abordagens sendo efetivas na promoção da perda ponderal. Estratégias comportamentais comuns incluem automonitoramento da dieta e atividade física, avaliação diária ou regular do peso, contratos comportamentais, definição de objetivos e controle de estímulos (p. ex., limitando os locais onde se come). Intervenções abrangentes no estilo de vida que incorporam alimentos com controle de porções e avaliação diária do peso são efetivas na promoção de perda ponderal a curto e longo prazo (56,57). O aconselhamento face a face é considerado o mais efetivo, com tratamentos eletrônicos tendo força de evidência moderada e tratamentos com base telefônica tendo baixa evidência (32).

Após atingir a perda ponderal inicial, a manutenção da perda ponderal a longo prazo continua sendo desa-

fiante, sendo necessária uma participação extensiva contínua no tratamento de perda ponderal por um ou mais anos (32). O foco do tratamento durante o acompanhamento é a manutenção da adesão às recomendações de dieta e atividade física. A manutenção da perda ponderal é facilitada através do contato pessoal regular e continuado com profissionais, em vez de abordagens mais passivas, como boletins informativos (56). O uso contínuo de alimentos com porção controlada como parte de um plano saudável de alimentação também facilita a manutenção da perda ponderal a longo prazo (57). Um nível mais elevado de atividade física é geralmente necessário para a manutenção do peso (58) e é importante reconhecer que o exercício, independentemente da perda de peso, confere efeitos significativos à saúde (59).

Tratamentos de perda ponderal baseados na Internet estão disponíveis, embora muitos sejam passivos e com baixa intensidade de tratamento, o que provavelmente limita sua eficácia. Por exemplo, a participação aleatória em um programa de perda de peso aplicado através de um *website* comercial resultou em perda de peso de apenas 1% após 4 a 12 meses (60). A manutenção da utilização de intervenções baseadas na Internet provou ser desafiante (61). No entanto, as intervenções com base na Internet que promovem tratamento mais intensivo são mais eficazes (62,63).

Os aplicativos ou *apps* de perda de peso para *smartphones* e outros dispositivos portáteis são uma extensão lógica das intervenções baseadas na Internet. Os *apps* de perda de peso são muito populares, no entanto apenas uma pequena porcentagem (~15%) incluiu cinco ou mais práticas baseadas na evidência para o manejo do peso (64). Apesar da sua popularidade, os *apps* de perda de peso têm evidência limitada de eficácia (65), embora abordagens com base em *smartphones* e *apps* que se baseiam em princípios de perda de peso fundamentados na evidência promovam perda de peso clinicamente significativa que é compatível com a quantidade de perda de peso observada em intervenções frequentadas pessoalmente (66).

EFEITOS DA PERDA DE PESO CONSEGUIDA COM INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA NAS DCV

Perda de peso de 5% a 10% resulta em melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos (32). O estudo DPP (*Diabetes Prevention Program*) é o ensaio controlado randomizado (ECR) mais longo até esta data que examinou o efeito da perda de peso atingida com a dieta e exercício no início do diabetes entre participantes que estavam em risco (67). O estudo randomizou 3.234 pacientes com pré-diabetes para uma intervenção intensiva no estilo de vida (IIEV) para promover perda de peso, metformina ou placebo. Ao longo de uma média de acompanhamento de 2,8 anos, os grupos de IIEV, metformina e placebo perderam 5,6, 2,1 e 0,1 kg, respectivamente. A IIEV e metformina reduziram a incidência de diabetes em 58% e 31% respectivamente, em relação ao placebo. Ao fim de dez anos de acompa-

nhamento da randomização, o grupo de metformina manteve a sua perda de peso modesta, enquanto a IIEV readquiriu grande parte do seu peso inicial (68). De modo importante, a IIEV e metformina reduziram a incidência de diabetes em 34% e 18% respectivamente, em comparação com o placebo, cumulativamente ao longo do período de dez anos, embora as taxas de incidência fossem semelhantes entre os três grupos durante o acompanhamento de 5,7 anos, quando o grupo da IIEV teve o aumento de peso. Estes resultados enfatizaram a importância da perda de peso, bem como da manutenção da perda de peso, no risco de diabetes.

O ensaio *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)* examinou o efeito da perda de peso com intervenção no estilo de vida entre pacientes com DT2 estabelecido. Um total de 5.145 adultos obesos/com excesso de peso, 45 a 74 anos de idade, com DT2 foram randomizados para um grupo de IIEV ou controle consistindo de suporte e educação do diabetes. Ao fim de um ano, os pacientes do IIEV tiveram maior perda de peso (8,6% versus 0,7%), maior redução da hemoglobina glicosilada (HgA_{1c}) (7,3% para 6,6% versus 7,3% para 7,2%), melhora do estado físico e melhora ainda maior quanto a fatores de risco para doenças como pressão arterial e perfil lipídico (69). Após uma mediana de acompanhamento de dez anos, quando o estudo foi suspenso com base na análise de futilidade (70), o grupo de IIEV teve uma perda de peso superior (6,0% versus 3,5%) e maiores reduções na HgA_{1c} , mas não houve diferença entre grupos (1,83 versus 1,92 eventos por 100 pessoas-ano; *hazard ratio* 0,95; IC: 0,83 a 1,09; $p = 0,51$) no que se refere a eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal ou hospitalização por angina). Estes resultados sugeriram que uma perda de peso modesta (2,5% superior ao controle) via dieta e exercício isoladamente pode não ser suficiente para reduzir os eventos cardiovasculares ao nível do grupo, embora o uso de estatinas e melhora do manejo médico dos fatores de risco para DCV possam ter diminuído as diferenças entre os grupos. Uma análise recente mostrou que a HgA_{1c} e saúde geral distinguiu participantes que se beneficiaram e que não se beneficiaram da intervenção (71). Esta análise revelou que 85% dos participantes no grupo de intervenção evitaram eventos cardíacos, mas 15% tiveram aumento da taxa de eventos, o que pode ter afetado negativamente os principais resultados do estudo.

EFEITO DA DIETA NOS FATORES DE RISCO PARA DCV

Alguns estudos mostram que o tipo de dieta afeta os fatores de risco para doença mesmo em contextos de perda de peso semelhantes. Por exemplo, uma dieta pobre em carboidratos resultou em maiores melhorias nas lipoproteínas de alta densidade e triglicerídeos após um ano em comparação com uma dieta convencional pobre em gorduras, mesmo apesar de ambas as dietas provo-

carem perda de peso semelhante (72). Um grande estudo subsequente mostrou resultados semelhantes ao longo de dois anos (73). Em específico, tanto a dieta pobre em carboidratos quanto pobre em gorduras promoveu perda de peso de ~7% em dois anos, mas a dieta pobre em carboidratos foi associada com aumentos maiores nos níveis de lipoproteínas de alta densidade e teve mais efeitos adversos. No entanto, uma meta-análise de dietas com alto teor proteico e baixo teor em carboidratos mostrou que os benefícios a longo prazo dessas dietas são marginais (74), e alguns autores defendem que se deve terminar o debate sobre a “melhor dieta” e focar-se na adesão às recomendações da dieta e exercício, que é o preditor mais consistente de perda de peso (75). É pouco provável que qualquer dieta isolada funcione melhor para todas as pessoas, e é concebível que o tipo de dieta interaja com fatores pessoais que afetam respostas às dietas, como indicado pelo interesse em medicina personalizada ou de precisão. Pelo menos um estudo demonstrou diferenças significativas na perda de peso em resposta a dietas baseadas em níveis basais de glicose plasmática em jejum; especificamente, pessoas com níveis de glicose plasmática em jejum perdem mais peso e mantêm melhor a perda de peso com dietas pobres em glicose que incluem mais cereais completos e fibras (76).

O estudo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) comparou os efeitos de três dias durante oito semanas na pressão arterial (77). As três dietas foram uma dieta-controle, uma dieta rica em frutas e vegetais, e uma “dieta de combinação” rica em frutas, vegetais e produtos lácteos desnatados, com gordura total e saturada reduzida. Relativamente à dieta-controle, a dieta de combinação reduziu a pressão arterial (-5,5 e -3,0 mmHg para sistólica e diastólica, respectivamente) e a dieta com frutas e vegetais (-2,7 e -1,9 mmHg). Resultados semelhantes foram obtidos após ajuste para a perda de peso. Para a dieta de combinação, o efeito foi maior entre indivíduos com hipertensão basal (-11,4 e -5,5 mmHg *versus* dieta-controle para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente).

Foi mostrado que as dietas mediterrâneas protegem contra a doença cardiovascular em estudos epidemiológicos. Um grande ECR testou o efeito de duas dietas mediterrâneas (uma que foi suplementada com azeite virgem extra e outra que foi suplementada com mistura de frutos secos) em comparação com uma dieta-controle na prevenção primária de eventos cardiovasculares (78) entre 7.447 indivíduos com 55 a 80 anos de idade com um IMC médio de 30 e elevado risco para DCV. Após uma mediana de acompanhamento de 4,8 anos, relativamente à dieta-controle, ambas as dietas mediterrâneas reduziram a incidência de ECAM (*hazard ratios* 0,70 e 0,72).

Em suma, a perda de peso conseguida com dieta e exercício melhora os fatores de risco cardiometabólicos, reduz a incidência de diabetes e melhora o controle glicêmico (67-69) em pacientes com pré-diabetes e diabetes, embora falhe em reduzir os ECAM ao nível de grupo entre pacientes com diabetes tipo 2 após dez anos no ensaio Look AHEAD (70); no entanto, uma análise *post hoc* recente mostrou que 15% dos

participantes do grupo de intervenção, que se caracterizavam por diabetes leve ou bem tratado e uma percepção negativa da sua saúde, tiveram aumento da taxa de eventos, o que pode ter contribuído para uma falha em encontrar um efeito médio no grupo (71). A pressão arterial pode ser melhorada, mesmo sem grande perda de peso, através da ingestão de uma dieta rica em frutas, vegetais e laticínios desnatados e pobres em gordura total e saturada (77); no entanto, os efeitos a longo prazo dessa dieta na morbidade e mortalidade não foram examinados. Para a prevenção de ECAM em pacientes de alto risco, a evidência até esse momento suporta dietas mediterrâneas suplementadas com azeite ou frutos secos (78). Finalmente, as Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults de 2013 especificam que os clínicos devem considerar os efeitos das dietas de perda de peso em todos os fatores de risco e devem trabalhar com profissionais de nutrição para prescrever uma dieta de perda de peso que aborde as necessidades do paciente individual (32).

FARMACOTERAPIA

A farmacoterapia deve ser considerada para pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² e IMC ≥ 27 kg/m² com comorbidades relacionadas com o peso, como o DT2 (32), e é a abordagem terapêutica lógica seguinte para pacientes que historicamente não obtiveram sucesso com as abordagens de modificação do estilo de vida e para aqueles com dificuldade em manter a perda de peso a longo prazo. Os pacientes devem ser aconselhados sobre o que esperar dos medicamentos, incluindo efeitos benéficos e adversos. Com exceção do orlistat, todos os medicamentos antiobesidade aprovados ajudam os pacientes a limitar o seu aporte calórico e a atingir um melhor cumprimento do seu plano de dieta. A redução do aporte de energia é conseguida primariamente através do aumento da saciedade e redução da fome e do desejo por comida (79). Como os medicamentos não modificam as escolhas que os pacientes fazem em relação ao tipo de comida, é importante ainda assim aconselhá-los sobre as alterações do estilo de vida, tais como evitar alimentos de elevado teor energético. Assim como no caso de todas as intervenções não cirúrgicas para perda de peso, verifica-se algum aumento de peso quando a ingestão de medicamentos antiobesidade atualmente aprovados ultrapassa um ano, recuperando-se mais peso quando o medicamento é suspenso (80). Uma vez que a obesidade é uma doença crônica, quando o paciente continua se beneficiando de um medicamento antiobesidade e o tolera bem, e se não houver questões de segurança que limitem o uso crônico, deve-se considerar a continuação do medicamento enquanto o benefício for superior ao risco. Dados de ensaios clínicos fornecem pouca orientação ao clínico quanto à decisão sobre a seleção correta para um paciente específico. A perda de peso nos primeiros três a quatro meses é o único fator consistente preditor de sucesso posterior com todas os medicamentos antiobesidade disponí-

veis. Na maior parte dos casos, se não for atingida uma perda de peso de 5% nos primeiros três a quatro meses, descontinua-se a farmacoterapia, exceto em poucos casos em que existe melhoria significativa nas comorbidades apesar da perda de peso marginal (80).

Quatro medicamentos – fentermina, dietilpropiona, fendimetrazina e benzofetamina – todas estruturalmente relacionadas com a anfetamina e aprovadas apenas para uso a curto prazo, estão disponíveis desde há 50 anos nos Estados Unidos. A fentermina é de longe o medicamento antiobesidade mais prescrito nos Estados Unidos, talvez devido ao seu baixo custo e facilidade de utilização. Em dois ECR recentes de 12 semanas, ambos conduzidos na Coreia, a fentermina 30 mg/dia foi associada com >6% de perda de peso em relação ao placebo (81,82). Em um ECR de 28 semanas conduzido nos Estados Unidos, a fentermina 15 mg/dia levou a uma perda de peso subtraída do placebo de 4,4% (83). Efeitos adversos comuns da fentermina e de outros fármacos nesta classe são boca seca, obstipação e insônia. Existe algum potencial de abuso destes fármacos, principalmente com a fendimetrazina e a benzofetamina.

Dos cinco medicamentos (**Tabela 1**) atualmente aprovados nos Estados Unidos para o manejo a longo prazo do peso, o orlistat é o único com um mecanismo de ação puramente periférico. Disponível desde 1999 em muitos países, é um inibidor gástrico e pancreático da lipase que reduz a absorção de gordura no intestino, diminuindo assim o aporte calórico. Em ECRs de um a dois anos de duração, o tratamento com orlistat levou a ~3% de perda de peso com relação ao placebo (84,85). Em um ECR de quatro anos, o tratamento com orlistat originou ~2,4% de perda de peso subtraída do placebo e diminuiu a incidência (6,2% *versus* 9,0%) de diabetes entre pacientes com obesidade e pré-diabetes (86). Atualmente, o orlistat é o único fármaco de perda de peso aprovado para uso em adolescentes. Apesar do seu bom perfil de segurança, o uso de orlistat está limitado pelos seus efeitos adversos gastrointestinais, incluindo fezes com gordura/*spotting*, flatulência e urgência fecal. Os pacientes devem ser avisados para tomar um suplemento vitamínico diário a fim de compensar a redução da absorção de vitaminas lipossolúveis.

A lorcaserina é um fármaco serotoninérgico com agonismo seletivo para os receptores 5-HT_{2C}. Em três ECR, o tratamento com lorcaserina atingiu perda ponderal subtraída do placebo de 3,0% a 3,6% em um ano (87-89). Quando a lorcaserina foi continuada durante um segundo ano, quase metade do peso perdido foi recuperado (87). A informação da prescrição para a lorcaserina recomenda descontinuação do fármaco se a perda de peso for <5% após 12 semanas. No entanto, em um ensaio recentemente publicado, apenas 28% dos pacientes sob lorcaserina atingiram uma perda de peso de 5% em 12 semanas (90). Globalmente, a lorcaserina é bem tolerada, mas a sua eficácia é marginal. À luz das observações da doença valvar cardíaca em pacientes tratados com os fármacos serotoninérgicos removidos – fenfluramina e dexfenfluramina –, avaliações ecocardiográficas foram realizadas em ECRs da lorcaserina,

revelando um risco relativo de 1,16 (95% IC: 0,81 a 1,67) para o fármaco. A Food and Drug Administration (FDA) requisitou um ensaio de desfechos cardiovasculares (EDC), que está em curso.

A liraglutida é um agonista do receptor peptídeo-1-tipo glucagon (GLP-1), aprovado em 1,8 mg para DT2 e uma dose mais elevada de 3,0 mg para obesidade. É administrada em forma de injeção subcutânea diária. A liraglutida resulta em 4,0% a 5,4% de perda de peso subtraída do placebo em um ano (91,92). Em um dos ensaios nos quais tratamento duplo-cego foi prolongado por mais dois anos, 2,0% dos pacientes pré-diabéticos sob liraglutida desenvolveram diabetes em comparação com 6,2% no placebo (93). Em um ensaio de manutenção de peso, pacientes obesos que perderam em média 6,0% com dieta pobre em calorias conseguiram uma perda de peso adicional de 6,2% com liraglutida (*versus* 0,2% para placebo) em um ano (94). Um EDC com uma mediana de acompanhamento de 3,8 anos demonstrou menor incidência de ECAM com liraglutida 1,8 mg entre pacientes com DT2 (95). Náuseas e diarreia são muito comuns com a liraglutida, em especial no primeiro mês.

A fentermina/topiramato (PHEN/TPM) foi a primeira terapia de combinação aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade em 2012. De todos os fármacos antiobesidade atualmente aprovados, a PHEN/TPM tem a eficácia mais robusta, com uma perda ponderal subtraída do placebo em um ano de 8,6% a 9,3% na dose de 15/92 mg em dois grandes ECR (96,97). O topiramato, um fármaco antiepiléptico, acarreta risco teratogênico de fendas palatinas; assim, um teste de gravidez negativo é necessário para mulheres em idade fértil antes de iniciarem terapia com PHEN/TPM e daí em diante mensalmente. A parestesia é o efeito adverso mais comum do PHEN/TPM, particularmente no início da terapia. Efeitos adversos relacionados com o humor e a memória necessitam de grande atenção do clínico. A titulação complexa da dose de PHEN/TPM e seu potencial para induzir efeitos adversos cognitivos e relacionados com o humor requerem um clínico experiente.

A naltrexona/bupropiona (NB) é a segunda terapia de combinação para obesidade, aprovada nos finais de 2014. Em ECRs de um ano, na dose recomendada de 32/360 mg/dia, a NB está associada com 3,3% a 4,8% de perda de peso subtraída do placebo (98-100). A perda de peso com NB não está relacionada com melhora da pressão arterial ou dos lipídios. A náusea é um efeito adverso muito frequente e incômodo da terapia com NB, levando a elevadas taxas de suspensão nos ECR. A NG também está ligada a aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, o que preocupou a FDA, levando-a a requisitar um EDC, que infelizmente foi suspenso devido a partilha inadequada de dados pelos patrocinadores durante o ensaio (101). A NB requer uma complexa titulação da dose.

Em suma, cinco medicamentos estão atualmente aprovados nos Estados Unidos para tratamento a longo prazo da obesidade, com uma perda de peso subtraída do placebo de ~9% para PHEN/TPM a ~3% para lorcaserina e orlistat (102).

TABELA 1 Fármacos para o Manejo do Peso a Longo Prazo

Fármaco	Perda de Peso em um ano, Subtraída do Placebo	Eventos Adversos	Precauções	Contraindicações e Limitações
Orlistat	~3%	Urgência fecal, incontinência fecal, flatulência com diarreia, <i>spotting</i> com gordura	Multivitamínico diário para compensar a má absorção de vitaminas lipossolúveis	Síndrome de má absorção crônica; colestase
Lorcaserina	3,0% a 3,6%	Cefaleia, tonturas, fadiga, náusea, boca seca, obstipação, tosse, hipoglicemia em pacientes com diabetes	Monitorar sintomas de toxicidade de serotonina. Monitorar sinais e sintomas de doença valvar cardíaca.	Segurança em pacientes que tomam antidepressivos é desconhecida
Liraglutida	4,0% a 5,4%	Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dispepsia, dor abdominal, cefaleia, fadiga, hipoglicemia, aumento da lipase	Causa tumores de células C da tireoide em ratos e camundongos. Descontinuar se suspeita de pancreatite.	História pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Não usar com insulina ou outros agonistas GLP-1
Fentermina/topiramato	8,6% a 9,3%	Parestesias, tonturas, insônia, disfagia, obstipação, boca seca	Pequeno aumento na frequência cardíaca. Monitorar eletrólitos para detectar acidose metabólica e aumento da creatinina. Monitorar atentamente depressão, ansiedade e problemas de memória.	Glaucoma; hipertireoidismo, em duas semanas após dose de MAOI. EAMR requer teste de gravidez negativo antes do tratamento e mensalmente a partir daí, para reduzir o risco de teratogenicidade
Naltrexona/bupropiona	3,3% a 4,8%	Náusea, vômitos, cefaleia, tonturas, insônia, boca seca, diarreia	Monitorar ideação e comportamento suicida. Monitorar aumentos da frequência cardíaca e pressão arterial. Casos raros de hepatotoxicidade	Hipertensão não controlada; convulsões; uso crônico de opioides; anorexia nervosa ou bulimia; durante abstinência do álcool, barbitúricos, benzodiazepinas e antiepilépticos; em duas semanas da dose de MAOI; coadministração com outros produtos contendo bupropiona

A gravidez é uma contraindicação para todos. A lorcaserina e a fentermina/topiramato são substâncias controladas de nível IV. Para o orlistat, a perda ponderal baseia-se em várias meta-análises. Para todos os outros, a perda ponderal é de ensaios de fase 3. Quando são testadas múltiplas doses, a perda de peso mostrada é para a dose mais efetiva.

EAMR = estratégias de avaliação e mitigação do risco; MAOI = inibidores da monoamina oxidase.

DISPOSITIVOS MÉDICOS

Estão disponíveis seis dispositivos médicos aprovados pela FDA (**Tabela 2**), incluindo banda gástrica ajustável laparoscópica (BGA). Discutimos o procedimento da BGA na seção da cirurgia bariátrica.

Três balões intragástricos estão aprovados para uso durante até seis meses para auxiliar na perda de peso entre pacientes com IMC de 30 a 40 kg/m². O Orbera (Apollo Endosurgery, Austin, Texas) é um balão único que é introduzido no estômago via procedimento endoscópico. Uma vez no local, é preenchido com 400 a 700 mL de soro para expandir. O ReShape (ReShape Medical, San Clemente, California) é semelhante, exceto que usa dois balões. O Obalon (Obalon Therapeutics, Carlsbad, California) é uma cápsula deglutível que se abre uma vez no estômago, e o balão enche-se com ar através de um cateter de insuflação. Todos estes três balões gástricos são para uso durante apenas seis meses. Algum peso é retomado nos meses após a remoção destes dispositivos.

O Maestro Rechargeable System (EnteroMedics, St. Paul, Minnesota) é uma forma de bloqueio do nervo vago, o qual se pensa que funcione através da supressão da comunicação neural entre o estômago e o cérebro, levando a aumento da saciedade e diminuição do aporte calórico (103). Eletrodos colocados nos troncos do nervo vago na junção esôfago-gástrica são conecta-

dos a um gerador de pulso recarregável chamado neurorregulador, que é fixado subcutaneamente. É claramente mais invasivo do que os balões gástricos e necessita de cirurgias com capacidade em procedimentos laparoscópicos.

O AspireAssist (Aspire Bariatrics, King of Prussia, Pennsylvania) é um dispositivo que consiste em um tubo de gastrostomia que se conecta a um reservatório cutâneo fora do abdome. O paciente liga o conector externo e a tubagem ao reservatório cutâneo, abre a válvula e deixa sair alimentos 20 a 30 minutos após cada refeição. Para prevenir a obstrução no tubo, a comida tem de ser minuciosamente mastigada. Eletrólitos séricos devem ser monitorados. Alguns pacientes necessitam de suplementação com potássio. Para uma discussão detalhada sobre dispositivos médicos para o manejo do peso, aconselha-se a revisão abrangente por Lee e Dixon (104).

CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica ganhou considerável popularidade na década passada, com cerca de meio milhão de procedimentos realizados anualmente em todo o mundo (105). A cirurgia está indicada para pacientes com IMC ≥40 kg/m² e ≥35 kg/m² na presença de comorbidades relacionadas com o peso como o DT2, com limiares de

TABELA 2 Dispositivos Médicos para o Manejo do Peso

Dispositivo	Indicações	Perda de Peso <i>versus</i> Controle	Eventos Adversos	Contraindicações
Balões intragástricos				
Orbera	IMC 30 a 40 kg/m ²	10,2% <i>versus</i> 3,3%	Dor abdominal, distensão, náusea	Cirurgia GI prévia, doença inflamatória intestinal, úlceras gastroduodenais, grande hérnia do hiato, anomalias estruturais ou funcionais do esôfago, massa gástrica, coagulopatia grave, insuficiência hepática ou cirrose, patologia mental grave, alcoolismo ou toxicodependência, incapacidade de uso de inibidores da bomba de prótons, uso de aspirina, AINEs ou anticoagulantes
ReShape Duo	Até seis meses	6,8% <i>versus</i> 3,3%	Casos raros de obstrução ou perfuração gastrointestinal	
Obalon		6,6% <i>versus</i> 3,4% (em 6 meses)		
Sistemas de estimulação elétrica				
Maestro	IMC 35 a 45 kg/m ² Uso a longo prazo	9,2% <i>versus</i> 6,0%* (em um ano)	Dor no local do disco neurorregulador, azia, dor abdominal, náusea, distensão	Cirrose, hipertensão portal, varizes esofágicas, grande hérnia do hiato
Sistemas de esvaziamento gástrico				
AspireAssist	Idade >22 anos IMC 35 a 55 kg/m ² Uso a longo prazo	12,1% <i>versus</i> 3,5% (em um ano)	Dor, desconforto abdominal, náusea, alterações dos hábitos intestinais, anomalias eletrolíticas, irritação ou infecção local	Cirurgia GI prévia, estenose esofágica, gastroparesia grave, doença GI inflamatória, úlceras ou hemorragia grave, massa gástrica, dor abdominal crônica, doenças da coagulação, anemia moderada a grave, insuficiência hepática ou cirrose, doença pulmonar ou cardiovascular grave, doenças da alimentação, alteração física ou mental que poderia afetar o cumprimento, má saúde geral
*Controle foi estimulação simulada.				
AINE = anti-inflamatório não esteroide; GI = gastrointestinal; IMC = índice de massa corporal.				

IMC inferiores para a BGA. Procedimentos cirúrgicos comuns são o *sleeve* gástrico (SG) (58%), *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) (38%), BGA (3%) e derivação biliopancreática com *switch* duodenal (1%) para o qual existem dados mínimos sobre resultados (106). O RYGB está associado com a maior perda ponderal em estudos de acompanhamento a longo prazo (Tabela 3). Em um estudo de 2.410 pacientes, as perdas de peso em quatro anos de acompanhamento para RYGB, SG e BGA foram de 27%, 18% e 11%, respectivamente (107).

A BGA é o procedimento menos invasivo dos quatro e envolve colocação laparoscópica de uma banda de silicone ajustável em torno do fundo gástrico. Vantagens deste procedimento são que pode ser realizado em contexto ambulatorial, tem a menor taxa de complicações e é reversível. Dois dispositivos, Lap-Band (Apollo Endosurgery) e Realize (Ethicon, Somerville, New Jersey), foram aprovados pela FDA. A banda Realize foi descontinuada no início de 2017. A BGA resulta em perda de peso de 14% a 30% após um ano (108). Embora o reganho de peso seja mais comum com a BGA em relação a outros procedimentos, verifica-se benefício a longo prazo para alguns pacientes (104,108).

No procedimento SG, uma linha de grampos é colocada ao longo da grande curvatura do estômago, segui-

da de remoção de aproximadamente 80% da vertente lateral do estômago de forma vertical. A SG ganhou popularidade na passada década devido à facilidade do procedimento e a menor frequência de complicações graves (106).

No RYGB uma pequena bolsa gástrica é criada no estômago superior. O jejuno é então seccionado e sua porção média, a alça de Roux, é conectada à bolsa gástrica, permitindo assim que a comida contorne grande parte do estômago. O procedimento é mais exigente do que a SG e tem uma taxa de complicações levemente superior, mas associa-se com a maior perda ponderal sustentada com uma taxa de remissão de DT2 muito elevada (109,110).

A cirurgia bariátrica é agora cancelada pela maioria das organizações de diabetes como uma intervenção efetiva para DT2, estando incluída no algoritmo de tratamento (111) com uma recomendação para pacientes com obesidade classe III e para aqueles com obesidade classe II cuja hiperglicemia é inadequadamente controlada pelas terapias de estilo de vida e médica. A cirurgia bariátrica também leva a uma redução significativa na prevalência de hipertensão e dislipidemia ao longo de um acompanhamento de dois anos, embora dados de ECRs de acompanhamento mais longo sejam

TABELA 3 Cirurgia Bariátrica

Procedimento	Perda ponderal*		Prós e Contras†	
	1 Ano	≥6 Anos	Prós	Contras
BGA	14% a 30%	13% a 14%	• Procedimento pequeno de ambulatório • Ajustável e reversível • Baixa taxa de complicações • Baixo risco de má absorção de vitaminas e minerais	• Menos perda de peso a longo prazo do que outros procedimentos bariátricos • Taxas elevadas de reoperação por deslizamento da banda, obstrução ou erosão • Possível dilatação progressiva do esôfago devido a obstrução da banda
RYGB	23% a 43%	25% a 28%	• Perda ponderal acentuada e sustentada a longo prazo • Elevadas taxas de remissão de DT2	• Procedimento complexo que requer capacidade • Necessita de internamento hospitalar de um a dois dias • Taxa mais elevada de complicações perioperatórias se comparado com a BGA e SG • Complicações tardias que incluem úlcera marginal, hérnia interna e obstrução do intestino delgado • Requer suplementação vitamínica e mineral de longa duração
Sleeve gástrico	20% a 28%	22%	• Perda de peso significativa • Procedimento menos complexo do que o RYGB • Pode ser convertido em RYGB posteriormente • Menor risco de déficit vitamínico e mineral	• Risco levemente superior de reganho de peso em comparação com RYGB • Taxa de complicações superior à BGA • DRGE no pós-operatório • Complicações tardias que incluem sintomas obstrutivos crônicos

Derivação biliopancreática com *switch* duodenal não está listada na tabela porque constitui ~1% das cirurgias bariátricas. *Fonte dos dados: Piché et al. (108).
† Adaptado de Schauer et al. (113)

BGA = banda gástrica ajustável laparoscópica; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; DT2 = diabetes tipo 2; RYGB = *bypass* gástrico em Y de Roux; SG = *sleeve* gástrico.

inadequados (112). Taxas de complicações graves da cirurgia bariátrica diminuíram ao longo dos anos, com estudos recentes mostrando taxas de morbidade e mortalidade perioperatória de 5% e 0,3% respectivamente (113,114).

CONCLUSÕES

A obesidade, além de alterar a qualidade de vida, está associada a numerosas doenças crônicas. Felizmente, a perda de peso melhora o manejo de muitas destas doenças, em especial o DT2. Embora a prevalência global de obesidade não tenha diminuído, mais opções te-

rapêuticas estão disponíveis hoje em dia, melhorando dessa forma o manejo de pacientes com obesidade e comorbidades associadas.

AGRADECIMENTOS Os autores agradecem a Katelyn Daigle pela assistência editorial na preparação do manuscrito.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Kishore M. Gadde, Pennington Biomedical Research Center, 6400 Perkins Road, Baton Rouge, Louisiana 70810. -mail: kishore.gadde@pbrc.edu.

REFERÊNCIAS

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators, A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years N Engl J Med, 377 (2017), pp. 13-27 View Record in ScopusGoogle Scholar
2. S.B. Heymsfield, T.A. Wadden Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity N Engl J Med, 376 (2017), p. 1492 View Record in ScopusGoogle Scholar
3. D. Mozaffarian, D.S. Ludwig The 2015 US Dietary Guidelines: lifting the ban on total dietary fat JAMA, 313 (2015), pp. 2421-2422 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

4. R.J. de Souza, G.A. Bray, V.J. Carey, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial *Am J Clin Nutr*, 95 (2012), pp. 614-625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
5. M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.M. Zeltser, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement *Endocr Rev*, 38 (2017), pp. 267-296 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
6. K.D. Hall, J. Guo Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1718-1727.e3 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
7. T. Fall, M. Mendelson, E.K. Speliotes Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1695-1706 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
8. A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology *Nature*, 518 (2015), pp. 197-206 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
9. M.A. Angulo, M.G. Butler, M.E. Catala Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings *J Endocrinol Invest*, 38 (2015), pp. 1249-1263 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
10. J.R. Speakman Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome: time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res*, 3 (2006), pp. 7-11 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
11. J.R. Speakman Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis *Int J Obes (Lond)*, 32 (2008), pp. 1611-1617 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
12. D.J. Barker Developmental origins of adult health and disease *J Epidemiol Community Health*, 58 (2004), pp. 114-115 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
13. P. Cordero, J. Li, J.A. Oben Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18 (2015), pp. 361-366 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
14. J.R. Brobeck Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions *Physiol Rev*, 26 (1946), pp. 541-559 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. S.M. Sternson, A.K. Eisel Three pillars for the neural control of appetite *Annu Rev Physiol*, 79 (2017), pp. 401-423 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. H.R. Berthoud, H. Munzberg The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: from electrical self-stimulation to opto-genetics *Physiol Behav*, 104 (2011), pp. 29-39 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
17. H.R. Berthoud, H. Munzberg, C.D. Morrison Blaming the brain for obesity: Integration of hedonic and homeostatic mechanisms *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1728-1738 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
18. S. Carnell, C. Gibson, L. Benson, et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions *Obes Rev*, 13 (2012), pp. 43-56 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
19. S. Scholtz, A.D. Miras, N. Chhina, et al. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding *Gut*, 63 (2014), pp. 891-902 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
20. M. Hollmann, L. Hellrung, B. Pleger, et al. Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food *Int J Obes (Lond)*, 36 (2012), pp. 648-655 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
21. R.L. Goldman, M. Canterberry, J.J. Borckardt, et al. Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery *Obesity (Silver Spring)*, 21 (2013), pp. 2189-2196 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. M.A. Wijngaarden, I.M. Veer, S.A. Rombouts, et al. Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience *Behav Brain Res*, 287 (2015), pp. 127-134 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
23. H.R. Berthoud, H. Munzberg, B.K. Richards, et al. Neural and metabolic regulation of macronutrient intake and selection *Proc Nutr Soc*, 71 (2012), pp. 390-400 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
24. M.J. Franz, J.J. Van Wormer, A.L. Crain, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up *J Am Diet Assoc*, 107 (2007), pp. 1755-1767 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
25. M. Madra, L.M. Zeltser BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice *Transl Psychiatry*, 6 (2016), Article e776 CrossRefGoogle Scholar
26. N.A. King, K. Horner, A.P. Hills, et al. Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss *Br J Sports Med*, 46 (2012), pp. 315-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
27. C.H. Hillman, K.I. Erickson, A.F. Kramer Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition *Nat Rev Neurosci*, 9 (2008), pp. 58-65 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
28. L.A.J. Quetelet, T. Smibert (Eds.), *A Treatise on Man and the Development of His Faculties* [Knox R, translator], William and Robert Chambers, Edinburgh, UK (1842)
29. S.B. Heymsfield, C.M. Peterson, D.M. Thomas, et al. Scaling of adult body weight to height across sex and race/ethnic groups: relevance to BMI *Am J Clin Nutr*, 100 (2014), pp. 1455-1461 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
30. A. Keys, F. Fidanza, M.J. Karvonen, et al. Indices of relative weight and obesity *J Chronic Dis*, 25 (1972), pp. 329-343 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
31. S.B. Heymsfield, W.T. Cefalu Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA*, 309 (2013), pp. 87-88 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
32. M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 2985-3023 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. P. Poirier, M.A. Cornier, T. Mazzone, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation*, 123 (2011), pp. 1683-1701 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
34. WHO Expert Consultation Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies *Lancet*, 363 (2004), pp. 157-163 Google Scholar
35. M.S. Lauer, K.M. Anderson, W.B. Kannel, et al. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study *JAMA*, 266 (1991), pp. 231-236 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
36. K.P. Davy, J.E. Hall Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286 (2004), pp. R803-R813 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
37. L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes *Circ Res*, 120 (2017), pp. 1501-1517 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
38. S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy, et al. Obesity and the risk of heart failure *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 305-313 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
39. D. Aune, A. Sen, T. Norat, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *Circulation*, 133 (2016), pp. 639-649 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
40. M.J. Pencina, R.B. D'Agostino Sr., M.G. Larson, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study *Circulation*, 119 (2009), pp. 3078-3084 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
41. Q. Sun, R.M. van Dam, D. Spiegelman, et al. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometric and anthropometric measures of adiposity in relation to adiposity-related biologic factors *Am J Epidemiol*, 172 (2010), pp. 1442-1454 CrossRefGoogle Scholar
42. T.S. Church, M.J. LaMonte, C.E. Barlow, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes *Arch Intern Med*, 165 (2005), pp. 2114-2120 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
43. S. Carbone, C.J. Lavie, R. Arena Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox *Mayo Clin Proc*, 92 (2017), pp. 266-279 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
44. C.M. Prado, M.C. Gonzalez, S.B. Heymsfield Body composition phenotypes and obesity paradox *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18 (2015), pp. 535-551 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
45. W. Shen, M. Punyanitya, J. Chen, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat *Obesity (Silver Spring)*, 14 (2006), pp. 727-736 CrossRefGoogle Scholar
46. S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study *Lancet*, 366 (2005), pp. 1640-1649 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
47. N.Y. Krakauer, J.C. Krakauer A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index *PLoS One*, 7 (2012), Article e39504 CrossRefGoogle Scholar
48. D.M. Thomas, C. Bredlau, A. Bosy-Westphal, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model *Obesity*, 21 (2013), pp. 2264-2271 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
49. K. Dhana, M. Kavousi, M.A. Ikram, et al. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality *J Epidemiol Community Health*, 70 (2016), pp. 90-96 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
50. R.N. Bergman, D. Stefanovsky, T.A. Buchanan, et al. A better index of body adiposity *Obesity (Silver Spring)*, 19 (2011), pp. 1083-1089 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
51. W. Shen, Z. Wang, M. Punyanitya, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification *Obes Res*, 11 (2003), pp. 5-16 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
52. S.B. Heymsfield, H.H. Hu, W. Shen, et al. Emerging technologies and their applications in

lipid compartment measurement Trends Endocrinol Metab, 26 (2015), pp. 688-698 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

53. P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krššák, et al.Heart, lipids, and hormones Endocr Connect, 6 (2017), pp. R59-R69 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

54. K.M. Gadde, D.B. AllisonCombination therapy for obesity and metabolic disease Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 16 (2009), pp. 353-358 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

55. K. Elfhag, S. RossnerWho succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain Obes Rev, 6 (2005), pp. 67-85 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

56. R.R. Wing, D.F. Tate, A.A. Gorin, et al.A self-regulation program for maintenance of weight loss N Engl J Med, 355 (2006), pp. 1563-1571 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

57. C.L. Rock, S.W. Flatt, N.E. Sherwood, et al.Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women: a randomized controlled trial JAMA, 304 (2010), pp. 1803-1810 CrossRefGoogle Scholar

58. J.O. Hill, H.R. WyattRole of physical activity in preventing and treating obesity J App Physiol, 99 (2005), pp. 765-770 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

59. P.D. Thompson, D. Buchner, I.L. Piña, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease Circulation, 107 (2003), pp. 3109-3116 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

60. L.G. Womble, T.A. Wadden, B.G. McGuckin, et al.A randomized controlled trial of a commercial internet weight loss program Obes Res, 12 (2004), pp. 1011-1018 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

61. T. Stewart, H. Han, R.H. Allen, et al.H.E.A.L.T.H.: efficacy of an internet/population-based behavioral weight management program for the U. S. Army J Diabetes Sci Technol, 5 (2011), pp. 178-187 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

62. D.F. Tate, E.H. Jackvony, R.R. WingEffects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial JAMA, 289 (2003), pp. 1833-1836 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

63. D.F. Tate, E.H. Jackvony, R.R. WingA randomized trial comparing human e-mail counseling, computer-automated tailored counseling, and no counseling in an Internet weight loss program Arch Intern Med, 166 (2006), pp. 1620-1625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

64. E.R. Breton, B.F. Fuemmel, L.C. AbromsWeight loss—there is an app for that! But does it adhere to evidence-informed practices? Transl Behav Med, 1 (2011), pp. 523-529 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

65. J.G. Thomas, D.S. BondReview of innovations in digital health technology to promote weight control Curr Diab Rep, 14 (2014), p. 485 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

66. C.K. Martin, A.C. Miller, D.M. Thomas, et al. Efficacy of SmartLoss, a smartphone-based weight loss intervention: results from a randomized controlled trial Obesity (Silver Spring), 23 (2015), pp. 935-942 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

67. Diabetes Prevention Program Research Group, W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin N Engl J Med, 346 (2002), pp. 393-403 View Record in ScopusGoogle Scholar

68. Diabetes Prevention Program Research Group, W.C. Knowler, S.E. Fowler, R.F. Hamman, et al.10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in

the Diabetes Prevention Program Outcomes Study Lancet, 374 (2009), pp. 1677-1686 View Record in ScopusGoogle Scholar

69. Look AHEAD Research Group, X. Pi-Sunyer, G. Blackburn, F.L. Brancati, et al.Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial Diabetes Care, 30 (2007), pp. 1374-1383 View Record in ScopusGoogle Scholar

70. Look AHEAD Research Group, R.R. Wing, P. Bolin, F.L. Brancati, et al.Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes N Engl J Med, 369 (2013), pp. 145-154 View Record in ScopusGoogle Scholar

71. A. Baum, J. Scarpa, E. Bruzelius, et al.Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial Lancet Diabetes Endocrinol, 5 (2017), pp. 808-815 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

72. G.D. Foster, H.R. Wyatt, J.O. Hill, et al.A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity N Engl J Med, 348 (2003), pp. 2082-2090 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

73. G.D. Foster, H.R. Wyatt, J.O. Hill, et al.Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial Ann Intern Med, 153 (2010), pp. 147-157 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

74. P.M. Clifton, D. Condo, J.B. KeoghLong term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets: a systematic review and meta analysis Nutr Metabo Cardiovasc Dis, 24 (2014), pp. 224-235 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

75. S.L. Pagoto, B.M. AppelhansA call for an end to the diet debates JAMA, 310 (2013), pp. 687-688 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

76. M.F. Hjorth, C. Ritz, E.E. Blaak, et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials Am J Clin Nutr, 106 (2017), pp. 499-505 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

77. L.J. Appel, T.J. Moore, E. Obarzanek, et al., DASH Collaborative Research GroupA clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure N Engl J Med, 336 (1997), pp. 1117-1124 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

78. R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó, et al.Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet N Engl J Med, 368 (2013), pp. 1279-1290 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

79. K.M. GaddeCurrent pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials data to practice Expert Opin Pharmacother, 15 (2014), pp. 809-822 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

80. K.M. Gadde, Y.P. RajPharmacotherapy of obesity: clinical trials to clinical practice Curr Diab Rep, 17 (2017), p. 34 Google Scholar

81. K.K. Kim, H.J. Cho, H.C. Kang, B.B. Youn, et al. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people Yonsei Med J, 47 (2006), pp. 614-625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

82. J.G. Kang, C.Y. Park, J.H. Kang, et al.Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity Diabetes Obes Metab, 12 (2010), pp. 876-882 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

83. L.J. Aronne, T.A. Wadden, C. Peterson, et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults Obesity, 21 (2013), pp. 2163-2171 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

84. E.S. Leblanc, E. O'Connor, E.P. Whitlock, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force Ann Intern Med, 155 (2011), pp. 434-447 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

85. S.Z. Yanovski, J.A. YanovskiLong-term drug treatment of obesity. A systematic and clinical review JAMA, 311 (2014), pp. 74-86 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

86. J.S. Torgerson, J. Hauptman, M. Boldrin, et al.XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients Diabetes Care, 27 (2004), pp. 155-161 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

87. S.R. Smith, N.J. Weissman, C.M. Anderson, et al.Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management N Engl J Med, 363 (2010), pp. 245-256 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

88. M.C. Fidler, M. Sanchez, B. Raether, et al.A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial J Clin Endocrinol Metab, 96 (2011), pp. 3067-3077 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

89. P.M. O'Neil, S.R. Smith, N.J. Weissman, et al.Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study Obesity, 20 (2012), pp. 1426-1436 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

90. S.R. Smith, W.T. Garvey, F.L. Greenway, et al.Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study Obesity, 25 (2017), pp. 857-865 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

91. X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka, et al.A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management N Engl J Med, 373 (2015), pp. 11-22 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

92. M.J. Davies, R. Bergenstal, B. Bode, et al.Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial JAMA, 314 (2015), pp. 687-699 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

93. C.W. le Roux, A. Astrup, K. Fujioka, et al.3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial Lancet, 389 (2017), pp. 1399-1409 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

94. T.A. Wadden, P. Hollander, S. Klein, et al.Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study Int J Obes, 37 (2013), pp. 1443-1451 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

95. S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen, et al.Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes N Engl J Med, 375 (2016), pp. 311-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

96. D.B. Allison, K.M. Gadde, W.T. Garvey, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) Obesity, 20 (2012), pp. 330-342 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

97. K.M. Gadde, D.B. Allison, D.H. Ryan, et al.Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet, 377 (2011), pp. 1341-1352 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

98. F.L. Greenway, K. Fujioka, R.A. Plodkowski, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

controlled, phase 3 trial Lancet, 376 (2010), pp. 595-605 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

99. T.A. Wadden, J.P. Foreyt, G.D. Foster, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial Obesity, 19 (2011), pp. 110-120 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

100. P. Hollander, A.K. Gupta, R. Plodkowski, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes Diabetes Care, 36 (2013), pp. 4022-4029 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

101. S.E. Nissen, K.E. Wolski, L. Prcela, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial JAMA, 315 (2016), pp. 990-1004 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

102. R. Khera, M.H. Murad, A. Chandar, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse effects: a systematic review and meta-analysis JAMA, 315 (2016), pp. 2424-2434 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

103. S. Ikramuddin, R.P. Blackstone, A. Brancatisano, et al. Effect of reversible intermittent

intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial JAMA, 312 (2014), pp. 915-922 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

104. P.C. Lee, J. Dixon. Medical devices for the treatment of obesity Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 14 (2017), pp. 553-564 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

105. L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino, et al. Bariatric surgery worldwide 2013 Obes Surg, 25 (2015), pp. 1822-1832 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

106. Z. Khorgami, S. Shoar, A. Andalib, et al. Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates Surg Obes Relat Dis, 13 (2017), pp. 774-778 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

107. M.L. Maciejewski, D.E. Arterburn, Van Scoyoc, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss JAMA Surg, 151 (2016), pp. 1046-1055 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

108. M.E. Piché, A. Auclair, J. Harvey, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015 Can J Cardiol, 31 (2015), pp. 153-166 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

109. P.R. Schauer, D.L. Bhatt, J.P. Kirwan, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes N Engl J Med, 370 (2014), pp. 2002-2013 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

110. S. Ikramuddin, J. Korner, W.J. Lee, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial JAMA, 309 (2013), pp. 2240-2249 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

111. F. Rubino, D.M. Nathan, R.H. Eckel, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations Diabetes Care, 39 (2016), pp. 861-877 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

112. A.J. Beamish, T. Olbers, A.S. Kelly, et al. Cardiovascular effects of bariatric surgery Nat Rev Cardiol, 13 (2016), pp. 730-743 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

113. P.R. Schauer, G. Mingrone, S. Ikramuddin, et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes Diabetes Care, 39 (2016), pp. 902-911 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

114. N.T. Nguyen, J.E. Varela. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 14 (2017), pp. 160-169

PALAVRAS-CHAVE tecido adiposo, fármacos antiobesidade, cirurgia bariátrica, obesidade, excesso de peso, perda ponderal

O preço da abundância

Andrei C Sposito

Numa perspectiva evolucionária, a alta demanda de energia do cérebro humano, cerca de 16 vezes a do músculo esquelético, e a nossa habilidade na provisão dessa energia moldaram ao longo dos milênios o caminho para a obesidade. Nossos ancestrais foram selecionados por suas habilidades em detectar alimentos ricos em lipídios pelo cheiro, textura, sabor, pela percepção visual do conteúdo calórico destes alimentos e pela habilidade de os metabolizar (1,2). Assim, a evolução de genes associados à maior adaptação à dieta carnívora e gordurosa foram fundamentais na evolução dos homínídeos (3). Em outras palavras, o sucesso da evolução genética humana e a engenhosidade em gerar e conservar alimentos nos fez prósperos e obesos.

Hoje, conjuntos com dezenas de alterações gênicas e epigenéticas que favorecem a retenção de energia se tornaram fatores de risco para excesso de peso. O sistema nervoso central e mais especificamente o hipotálamo possuem uma grande parte dos alvos destas alterações gênicas. Além disso, acrescentamos à esse pré-condicionamento estímulos recentes ligados ao estilo de vida e à longevidade. Esses fatores são estímulos pró-inflamatórios ou promotores reatividade inflamatória sistêmica e influenciam diretamente a propensão ao ganho de peso por mecanismos centrais e periféricos. A inflamação hipotalâmica, por exemplo, decorre de doenças inflamatórias sistêmicas e da obesidade per si e promove disfunções comportamentais e autonômicas que favorecem o acúmulo energética pelo corpo inteiro (4).

É interessante que o paradigma da sobrevivência humana tenha sido invertido e que hoje nossa espécie se desafia a encontrar mecanismos não evolucionários, i.e. de curto prazo, para sua contenção. De forma global, a obesidade reduz a expectativa de vida de forma proporcional à sua intensidade(5) e à sua duração (6). A doença cardiovascular possui um papel central entre as causas de morte, sendo parte delas decorrente de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada(7) e parte decorrente da aterosclerose(8).

As ligações entre obesidade e doenças cardiovasculares decorrem de mecanismos diretos e indiretos. A resistência à insulina, por exemplo, se segue ao excesso de peso e tem impacto adverso no sistema cardiovascular por um número extenso de mecanismos, na presença e mesmo na ausência de hiperglicemia(9). Além disso, indiretamente, obesidade e a aterosclerose são processos inflamatórios crônicos, caracterizados pela ativação da imunidade inata e adaptativa (8). A retroalimentação entre os

dois sítios pró-inflamatórios perpetuam e aceleram ambas fisiopatogêneses.

A prevenção da obesidade tem como obstáculo nossa seleção de genes retentores de energia e além destes os hábitos que favorecem a centralização do consumo de calorias como principal fonte de prazer. O aumento do gasto energético e a perda de peso infelizmente estão acoplados ao aumento compensatório da ingestão de alimentos numa estratégia neuro-humoral de preservação e sobrevivência. Assim, a perda do excesso de peso e mesmo sua prevenção contam com obstáculos ainda a serem superados e entre eles o desacoplamento entre ingestão e perda de peso ou gasto energético.

Em curto prazo, a solução a este impasse metabólico-evolucionário decorrerá necessariamente de intervenções médicas e comportamentais. Nesse sentido, dados de estudos prospectivos randomizados e controlados demonstraram que em longo prazo a perda de peso e o uso de metformina reduzem moderadamente a incidência de Diabetes Mellitus (DM); no estudo *Diabetes Prevention Program* em 15 anos houve uma redução do risco absoluto de DM de 7% com perda de peso e de 6% com a metformina ou 27% e 18% respectivamente para redução do risco relativo (10). Nesse estudo a prevenção microvascular e macrovascular não foram eficazes. No estudo *Look AHEAD*, 10 anos de seguimento em pacientes com DM mostraram que a adesão é muito baixa à mudança no estilo de vida e que reduções modestas do peso corpóreo ($\leq 2,5\%$) não previnem eventos macrovasculares nestes pacientes. No entanto, reduções mais expressivas do peso corpóreo por meio de cirurgia bariátrica ($\geq 18\%$) se associaram a uma pequena redução do risco absoluto de morte cardiovascular, i.e. 1% em 20 anos que representou 44% de redução do risco relativo (11). Numa população de mais alto risco absoluto essa redução do risco relativo de DM ou eventos macrovasculares pode se tornar mais relevante. Por isso a avaliação clínica e a seleção criteriosa dos pacientes com mais provável benefício é um dos desafios do impasse que nós clínicos deveremos nos debruçar.

Nessa edição, uma revisão pormenorizada desse tema foi elaborada por Gadde e Martin (12). Nela uma visão panorâmica deste que é um dos maiores desafios do novo milênio é feita elegantemente e nos provoca a tomar parte da ação de contenção. Como estratificar o excesso de peso, como dimensionar o risco cardiovascular, como e quando tratar a obesidade, são partes das questões levantadas.

REFERENCIAS

- 1.** Gaillard D, Passilly-Degrace P, Besnard P. Molecular mechanisms of fat preference and overeating. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:163-75.
- 2.** Toepel U, Knebel JF, Hudry J, le Coutre J, Murray MM. The brain tracks the energetic value in food images. *Neuroimage* 2009;44:967-74.
- 3.** Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 2004;79:3-50.
- 4.** Cavadas C, Aveleira CA, Souza GF, Velloso LA. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus - from obesity to ageing. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:723-733.
- 5.** Khan SS, Ning H, Wilkins JT et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280-287.
- 6.** Abdullah A, Amin FA, Stoelwinder J et al. Estimating the risk of cardiovascular disease using an obese-years metric. *BMJ Open* 2014;4:e005629.
- 7.** Khan MF, Movahed MR. Obesity cardiomyopathy and systolic function: obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2013;18:207-17.
- 8.** Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399-409.
- 9.** Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011;14:575-85.
- 10.** Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.
- 11.** Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
- 12.** Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:69-84.