



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

SETEMBRO 2018
NÚMERO 3

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 Carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia: o ensaio clínico CECCY
Mônica Samuel Avila, Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia: o ensaio clínico CECCY
Maria da Consolação V. Moreira

- 13 Algoritmo de relógio inteligente para detecção automatizada de fibrilação atrial
Joseph M. Bumgarner, Cameron T. Lambert, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Triagem eficaz da fibrilação auricular: uma meta a atingir
José Silva-Cardoso

- 23 Eventos cardiovasculares associados a inibidores do cotransportador de glicose/sódio 2 vs. outras medicações redutoras da glicose: o estudo CVD-REAL
Mikhail Kosiborod, Carolyn S.P. Lam, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** O diabetes e a morte precoce
Andrei C. Sposito

- 37 Influência do estilo de vida na doença cardiovascular prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes melito
Gang Liu, Yanping Li, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Influência do estilo de vida na doença cardiovascular prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes melito
José Francisco Kerr Saraiva

REVISÕES DO ESTADO DA ARTE

- 50 Reestenose, trombose de stent e complicações hemorrágicas: navegando entre Cila e Caríbdis
Juan Torrado, Leo Buckley, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** A troca de uma doença por outra
Whady Hueb

- 71 Doença valvar cardíaca em pacientes com idade ≥ 80 anos
Susheel K. Kodali, Poonam Velagapudi, et al.

■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Doença valvar cardíaca em idosos
Whady Hueb



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

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

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

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



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

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

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

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

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

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

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

Edimar A. Bocchi, MD

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

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

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

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORIA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

ARTIGO ORIGINAL

Carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia: o ensaio clínico CECCY



Mônica Samuel Avila, MD,^{a,*} Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, MD, PhD,^{a,*} Mauro Rogerio de Barros Wanderley Jr, MD,^a Fatima das Dores Cruz, RN,^a Sara Michelly Gonçalves Brandão, RN,^a Vagner Oliveira Carvalho Rigaud, PhD,^a Marília Harumi Higuchidos-Santos, MD, PhD,^c Ludhmila Abrahão Hajjar, MD, PhD,^{b,c} Roberto Kalil Filho, MD, PhD,^{b,c} Paulo Marcelo Hoff, MD, PhD,^c Marina Sahade, MD,^c Marcela S. M. Ferrari, MD,^c Romulo Leopoldo de Paula Costa, MD,^c Max Senna Mano, MD, PhD,^c Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz, MD,^{b,c} Maria Cristina Abduch, VMD,^b Marco Stephan Lofrano Alves, MD, PhD,^b Guilherme Veiga Guimaraes, PhD,^a Victor Sarli Issa, MD, PHD,^a Marcio Sommer Bittencourt, MD, MPH, PHD,^{b,c,d} Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD^a

RESUMO

CONTEXTO A quimioterapia com antraciclina (ANT) está associada a cardiotoxicidade. A prevenção com betabloqueadores ainda é controversa.

OBJETIVOS Este estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo buscou avaliar o papel do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade por ANT.

MÉTODOS Foram randomizadas 200 pacientes com câncer de mama de *status* HER2 negativo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal submetidas a tratamento com ANT (240 mg/m²) para receber carvedilol ou placebo até a conclusão da quimioterapia. O desfecho primário foi a capacidade de prevenir uma redução de ≥10% na FEVE ao final de 6 meses. Os desfechos secundários foram os efeitos do carvedilol na troponina I, no peptídeo natriurético tipo B e na disfunção diastólica.

RESULTADOS O desfecho primário ocorreu em 14 pacientes (14,5%) do grupo carvedilol e 13 (13,5%) pacientes do grupo placebo ($p = 1,0$). Não foram observadas diferenças nas alterações dos níveis de FEVE ou peptídeo natriurético tipo B entre os grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos nos níveis de troponina I ao longo do tempo, com níveis mais baixos no grupo carvedilol ($p = 0,003$). Além disso, observou-se uma menor incidência de disfunção diastólica no grupo carvedilol ($p = 0,039$). Durante o seguimento, foi verificada uma tendência não significativa de aumento menos acentuado do diâmetro diastólico final do VE no grupo carvedilol ($44,1 \pm 3,64$ mm para $45,2 \pm 3,2$ mm vs. $44,9 \pm 3,6$ mm para $46,4 \pm 4,0$ mm; $p = 0,057$).

CONCLUSÕES No maior ensaio clínico sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT, observou-se uma incidência de 13,5% a 14,5% de cardiotoxicidade. Nesse contexto, o carvedilol não teve impacto na incidência de redução precoce da FEVE. No entanto, o uso do carvedilol resultou em uma redução significativa dos níveis de troponina e da disfunção diastólica. (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity [CECCY]; NCT01724450). © 2018 por American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



^a Unidade de Insuficiência Cardíaca, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^b Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo-Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; e ^d Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2010/18078-8) como parte da tese de doutorado de Mônica Samuel Avila sob a orientação de Sílvia Moreira Ayub-Ferreira. O carvedilol e o placebo utilizados neste estudo foram doados pelos Laboratórios Baldacci, que não participaram de nenhuma fase deste estudo. Dr. Issa recebeu honorários como palestrante da Novartis. Dr. M. Bittencourt recebeu apoio financeiro irrestrito da Sanofi e honorários como palestrante da Boston Scientific. Dr. Bocchi recebeu pagamentos por consultoria da Servier e da AstraZeneca; teve despesas subsidiadas de viagem/hotel/inscrição e outros honorários pela Servier; atua em comitês executivos da Servier e da Novartis; e é pesquisador contratado da Jansen e da Bayer/Merck. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Dras. Avila e Ayub-Ferreira contribuíram igualmente para este artigo e são primeiras autoras conjuntamente.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ANT**, antraciclina**BNP**, peptídeo natriurético tipo
B (*B-type natriuretic peptide*)**FEVE**, fração de ejeção do
ventrículo esquerdo**IC**, insuficiência cardíaca**ln**, logaritmo natural**Tnl**, troponina I**VE**, ventricular/ventrículo
esquerdo

Apesar de avanços em termos de sobrevida, pacientes com câncer permanecem com o prognóstico limitado por complicações frequentemente relacionadas ao tratamento (1). Os efeitos cardiovasculares causados por agentes quimioterápicos são responsáveis por uma significativa proporção das complicações graves, principalmente entre as pacientes com câncer de mama (2). As antraciclina (ANTs), um dos agentes mais utilizados (3, 4), provocam cardiotoxicidade relacionada à dose de forma precoce e tardia, em especial insuficiência cardíaca (IC) evidente (5, 6, 7).

Diversas estratégias de prevenção primária e secundária foram propostas para reduzir a cardiotoxicidade induzida por ANT (8). Nessas estratégias, terapias orientadas por diretrizes de IC são extrapoladas para pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia. Isso inclui o uso de betabloqueadores como um dos pilares do tratamento de IC com base nos seus efeitos benéficos em termos de ativação neuro-humoral, sintomas e prognóstico (9, 10). Em estudos não randomizados sobre prevenção secundária de cardiotoxicidade com enalapril e carvedilol, foi relatada recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com tratamento precoce após apresentação clínica inicial (11, 12). Portanto, uma abordagem mais precoce poderia determinar um maior sucesso no manejo da cardiotoxicidade.

Entretanto, o uso de betabloqueadores para a prevenção primária da cardiotoxicidade permanece controverso. Ensaios clínicos mais antigos que apoiaram o uso de betabloqueadores apresentam muitas limitações de delineamento, como ser observacional, aberto e simples-cego, utilizar combinação de medicamentos cardiovasculares ou incluir número limitado de pacientes (13, 14, 15, 16). Mais recentemente, por outro lado, o ensaio clínico PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) não mostrou associação entre succinato de metoprolol e redução da incidência de cardiotoxicidade (17). No entanto, o carvedilol e o succinato de metoprolol têm propriedades farmacológicas distintas (18, 19).

Diante dessas evidências conflitantes quanto ao uso de betabloqueadores para a prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por ANT (7, 8, 20), foi realizado o ensaio clínico CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity), cujo objetivo foi examinar os efeitos do carvedilol para a prevenção primária da cardiotoxicidade.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. O CECCY foi um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado com

placebo realizado na Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) e no Instituto do Câncer, em São Paulo (SP). As pacientes foram encaminhadas pelo Instituto do Câncer, e a Equipe de Insuficiência Cardíaca do InCor foi responsável pela alocação, randomização e otimização da dose de carvedilol e placebo. Os dados foram coletados, gerenciados e analisados pela Equipe de Insuficiência Cardíaca após o término do estudo.

Os conselhos de revisão institucional das duas instituições aprovaram o protocolo do estudo (Figura 1). Depois de terem sido informadas sobre os objetivos, o protocolo e as alternativas de tratamento envolvidas no estudo, todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito para participação no estudo. O ensaio clínico foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT01724450) antes de ser iniciado.

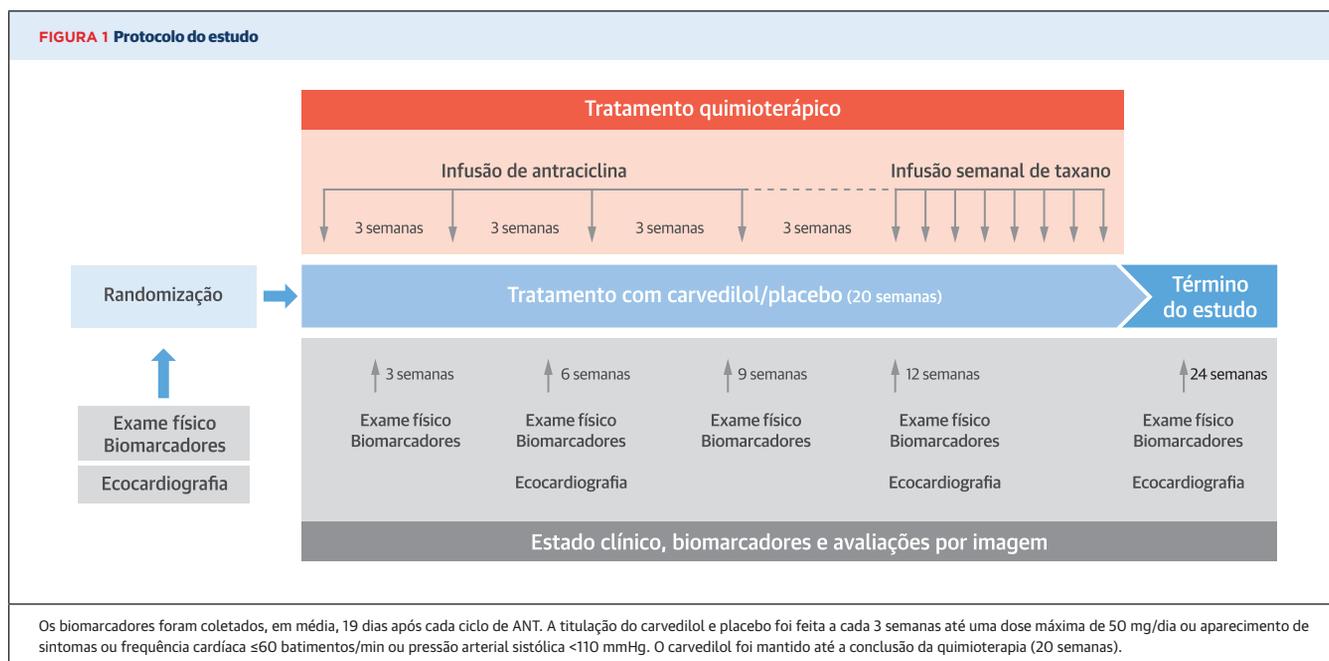
PACIENTES DO ESTUDO. Foram incluídas todas as pacientes consecutivas com câncer de mama de *status* HER2 negativo e terapia que incluísse ANT, ciclofosfamida e taxano entre 23 de abril de 2013 e 3 de janeiro de 2017. O protocolo padrão de quimioterapia consistiu em 4 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m² a cada 21 dias (com uma dose cumulativa total de 240 mg/m²), seguidos por paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 semanas.

Os critérios de elegibilidade foram idade mínima de 18 anos e diagnóstico de adenocarcinoma de mama invasivo com indicação de terapia neoadjuvante ou adjuvante.

Os critérios de exclusão foram: impossibilidade de avaliação da função ventricular esquerda (VE); histórico de quimioterapia ou radiação; sintomas de IC; diagnóstico prévio de cardiomiopatia, doença arterial coronariana, doença da aorta e da valva mitral moderada a grave; uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina ou betabloqueadores; contraindicação ao uso de betabloqueadores; e pacientes com expressão de HER2.

RANDOMIZAÇÃO, ALOCAÇÃO E INTERVENÇÃO. As pacientes foram randomizadas na proporção 1:1 para receber carvedilol ou placebo. A randomização incluiu uma estratificação pré-definida de acordo com o *status* da menopausa considerando a diferença potencial no risco de cardiotoxicidade entre pré e pós-menopausa (21). A lista de randomização foi gerada por computador em blocos de 4, incluindo 2 pacientes para carvedilol e 2 para placebo. Os dados de randomização e alocação foram mantidos sob custódia de uma farmácia de pesquisa independente no Instituto do Câncer.

A administração de carvedilol e placebo foi realizada de forma progressiva, com aumento da dose a intervalos de 3 semanas. A dose inicial foi de 3,125 mg duas vezes



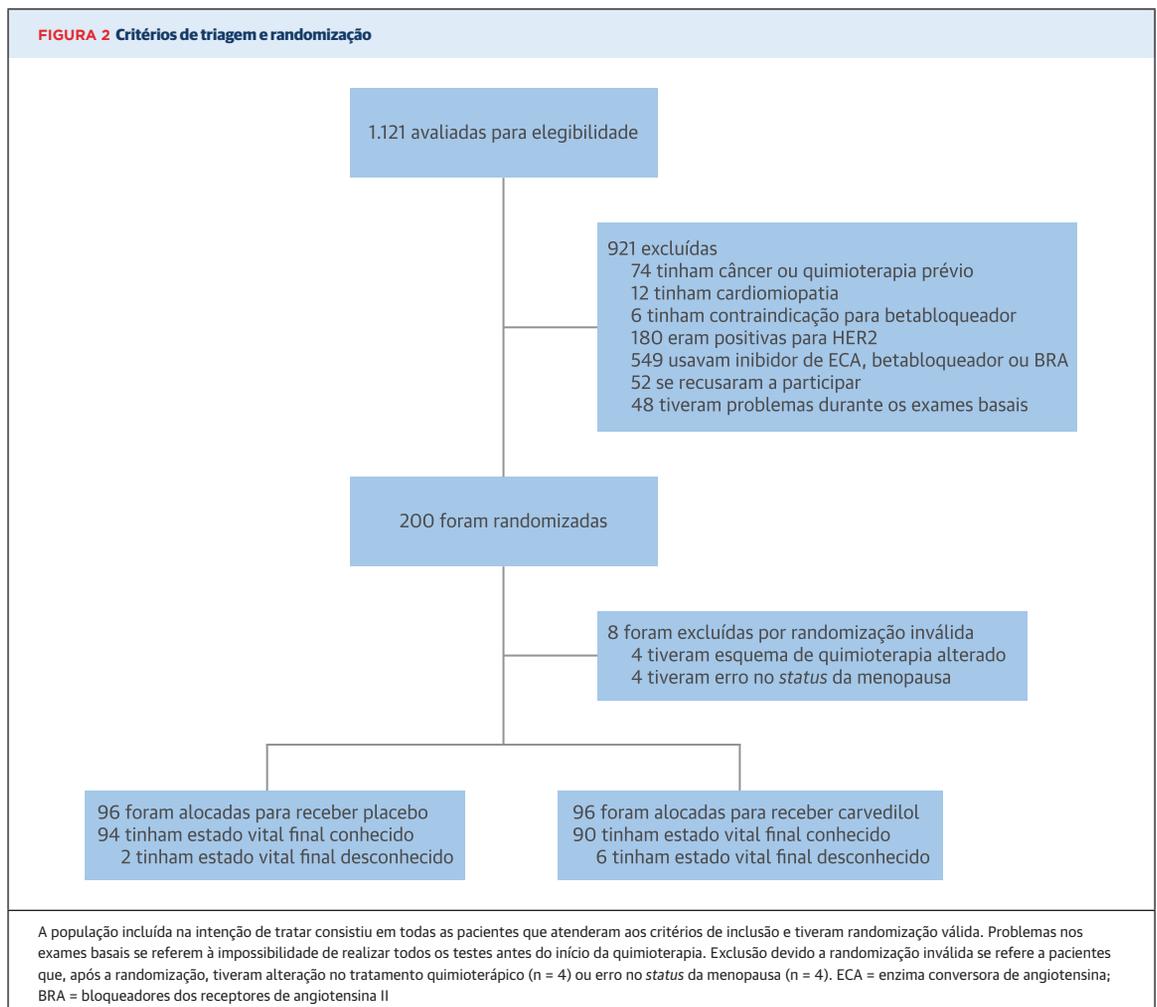
ao dia, que foi aumentada para 6,25 mg, depois para 12,5 mg, até chegar à dose máxima de 25 mg a cada 12 h ou até o aparecimento de sintomas intoleráveis ou frequência cardíaca ≤ 60 batimentos/min ou pressão arterial sistólica < 110 mmHg. Carvedilol e placebo foram mantidos até a conclusão da quimioterapia.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO. Todas as pacientes elegíveis foram submetidas a ecocardiograma transtorácico e exames laboratoriais de rotina, incluindo biomarcadores, antes da randomização. Se a paciente atendesse aos critérios de elegibilidade, a randomização era realizada. Após a randomização, a medicação era iniciada no primeiro dia de quimioterapia. Os biomarcadores a seguir foram mensurados de forma sequencial em uma mediana de 19 dias após cada ciclo de ANT. As avaliações de seguimento, que incluíram ecocardiografia, troponina I (TnI) e peptídeo natriurético tipo B (BNP), estão resumidas na Figura 1.

A determinação quantitativa da TnI foi obtida por imunoensaio sanduíche de 3 passos com uso de tecnologia de quimiluminescência direta e quantidades constantes de 2 anticorpos monoclonais. Um reagente auxiliar foi incluído para reduzir a ligação inespecífica utilizando o kit comercial ADVIA Centaur TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, Nova York). O nível de detecção foi de 0,006 ng/mL. Valores $< 0,006$ são apresentados como 0,005 ng/mL. O nível normal de TnI foi $< 0,04$ ng/mL. A concentração plasmática de BNP foi obtida por imunoensaio sanduíche de 2 passos com tecnologia de quimiluminescência

direta e quantidades constantes de 2 anticorpos monoclonais utilizando o kit comercial ADVIA Centaur (Siemens Healthcare, Malvern, Pensilvânia). Os resultados são apresentados em pg/mL. O nível de detecção foi de 2 pg/mL. Valores < 2 são apresentados como 1 pg/mL.

Para a ecocardiografia transtorácica, foi utilizado um sistema disponível comercialmente (Envisor Philips, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts). Todas as mensurações foram feitas e relatadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (22). A FEVE foi mensurada por regra de Simpson, ao longo dos cortes apicais 2 e 4 câmaras. Foram avaliados também os parâmetros ecocardiográficos diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final do VE, diâmetro sistólico final do VE e fluxo mitral, com o uso de ecocardiografia com Doppler (23). A função diastólica foi avaliada pelo padrão E/A do fluxo mitral, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E, curvas do anel mitral obtidas por Doppler tecidual (e'/a') e relação E/ e' (22). Todos os dados ecocardiográficos foram armazenados, incluindo as imagens originais em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Essas imagens foram armazenadas em um *drive* institucional seguro. Os exames foram lidos por ecocardiografistas experientes e certificados que estavam cegados para todas as características clínicas.



DESFECHOS DO ESTUDO. O desfecho primário foi uma redução precoce de ao menos 10% na FEVE entre o início do estudo e o término da quimioterapia após 6 meses (24). Os desfechos secundários foram alterações nos níveis de TnI (TnI >0,04 ng/mL), BNP e na disfunção diastólica recomendados por diretrizes no momento do delineamento do estudo (23).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O tamanho amostral foi calculado a partir de uma incidência esperada de cardiotoxicidade de 23% com o uso de ANT e uma redução esperada para 8% com a adição de betabloqueadores (15). Foram estimados perda de seguimento de 5%, nível de significância estatística de 95% e poder de 80%.

As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm DP se a distribuição fosse normal ou como mediana (intervalo interquartil) se a hipótese de normalidade fosse rejeitada. Para os níveis de troponinas e BNP, foi realizada uma transformação em logaritmo natural (ln) para normalizar os dados. As variáveis ca-

tegóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher, incluindo a comparação da prevalência de disfunção de VE ao término da quimioterapia e ocorrência de efeitos colaterais. Para os desfechos clínicos, foi realizado o teste *log-rank* para comparar a incidência de eventos entre os grupos.

Para a análise longitudinal dos parâmetros ecocardiográficos e dos valores transformados em ln de troponinas e BNP, representamos as médias e os intervalos de confiança de 95% estratificados por grupo de tratamento em gráficos lineares. Em seguida, construímos modelos lineares de efeitos mistos para dados longitudinais a fim de comparar os 2 grupos de tratamento. Os modelos incluíram a interação de tempo e grupo de tratamento com uma interceptação fixa, pressupondo que as medidas basais de cada preditor fossem semelhantes entre os grupos devido ao delineamento randomizado do estudo. A diferença entre os grupos foi considerada significativa se o termo de inte-

ração entre grupo e tempo fosse significativo. Devido à previamente conhecida não linearidade da evolução da troponina ao longo do tempo após o uso de ANT, que também foi observada nos nossos dados, realizamos a pré-especificação de um modelo adicional para avaliação dos níveis de troponina transformada em ln ao longo do tempo. Nesse modelo, inserimos o tempo como função quadrática pela inclusão de variáveis de tempo de primeira e segunda ordem para acomodar o comportamento bifásico dos níveis de troponina em cada grupo. Analisamos, então, a interação do tempo e tempo ao quadrado com o grupo de tratamento para avaliar as diferenças longitudinais na distribuição da troponina em ln ao longo do tempo. Além disso, para fornecer um único nível de significância global para a diferença nos níveis de TnI entre os 2 grupos, construímos um modelo sem termos de interação e o comparamos a um modelo que incluía ambos os termos de interação utilizando um teste de razão de verossimilhança, pois 1 modelo era aninhado ao outro. Para a análise longitudinal da disfunção diastólica, utilizamos equações de estimativa generalizada com função logit, uma vez que o desfecho era binário. Para a análise da diferença na prevalência de disfunção diastólica, criamos um termo de interação do grupo de tratamento e medicamento, e realizamos a análise com a mesma estratégia descrita para os modelos lineares de efeitos mistos utilizados para as variáveis contínuas. A análise estatística foi realizada no Stata, versão 14.0 (StataCorp, College Station, Texas), e o nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre abril de 2013 e janeiro de 2017, foram triadas 1.122 pacientes consecutivas com câncer de mama encaminhadas para quimioterapia com ANT (Figura 2). Foram randomizadas 200 pacientes; em 8 delas, a randomização não foi válida. Os motivos para randomização inválida foram alteração no esquema de quimioterapia ($n = 4$) e erro na informação sobre *status* da menopausa ($n = 4$). Assim, 192 pacientes foram alocadas aleatoriamente para receber carvedilol ou placebo considerando a análise por intenção de tratar. As características basais das pacientes foram equilibradas estatisticamente entre os grupos (Tabela 1). A Tabela Online 1 apresenta o percentual de pacientes nos diferentes intervalos de dose de carvedilol ou placebo. Além disso, os níveis médios de creatinina sérica também foram equilibrados entre os grupos, $0,70 \pm 0,12$ mg/dL no grupo carvedilol e $0,723 \pm 0,13$ mg/dL no grupo placebo.

DESFECHO PRIMÁRIO. Durante o seguimento, 27 pacientes (14,0%) tiveram uma redução de ao menos

TABELA 1 Características basais das pacientes			
	Carvedilol (n = 96)	Placebo (n = 96)	Valor de p
Idade, anos	50,80 ± 10,10	52,90 ± 9,05	0,14
Menopausa			0,88
Pré-menopausa	49 (51,0)	48 (50,0)	
Pós-menopausa	47 (49,0)	48 (50,0)	
Terapia			0,054
Neoadjuvante	56 (58,3)	42 (43,7)	
Adjuvante	40 (41,6)	52 (54,1)	
Paliativa	0 (0,0)	2 (2,0)	
Dose máxima tolerada de carvedilol/placebo, mg/dia	18,50 ± 17,60	22,20 ± 15,57	0,078
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,28 ± 5,04	27,48 ± 5,79	0,76
Fatores de risco cardiovasculares			
Hipertensão	3 (3,1)	9 (9,3)	0,13
Diabetes melito	4 (4,1)	5 (5,2)	1,0
Hipercolesterolemia sob tratamento com estatina	6 (6,2)	2 (2,0)	0,54
Fumante/ex-fumante	24 (25,0)	26 (27,0)	0,87
Pressão arterial sistólica, mmHg	120,3 ± 16,6	124,8 ± 17,2	0,07
Pressão arterial diastólica, mmHg	77,9 ± 11,9	78,4 ± 10,2	0,73
Frequência cardíaca, batimentos/min	80,0 ± 14,1	82,4 ± 12,6	0,21
Troponina I sérica basal, ng/mL	0,005 (0,005-0,005)	0,005 (0,005-0,005)	0,99
BNP sérico, pg/mL	16,00 (8,25-25,00)	12,00 (6,00-21,00)	0,55

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
BNP = peptídeo natriurético tipo B.

10% na FEVE após 6 meses do início da quimioterapia. Dessas, 14 pacientes (14,5%) eram do grupo carvedilol e 13 (13,5%) eram do grupo placebo ($p = 1,0$). De forma exploratória, considerando uma definição alternativa de cardiotoxicidade como uma diminuição de 10 pontos percentuais para um valor abaixo do valor normal inferior de 55% no nosso centro (25), apenas 1 paciente (1%) no grupo placebo e nenhuma no grupo carvedilol preencheram os critérios de cardiotoxicidade e apresentaram uma redução da FEVE para 35% (Tabela 2).

A média da FEVE basal foi de $65,2 \pm 3,6\%$ no grupo placebo e $64,8 \pm 4,7\%$ no grupo carvedilol. Após 6 meses de quimioterapia, a FEVE foi de $63,9 \pm 5,2\%$ no grupo placebo e $63,9 \pm 3,8\%$ no grupo carvedilol (Tabela 2), uma redução absoluta não significativa da FEVE de 1,3% no grupo placebo e 0,9% no grupo carvedilol. Do início do estudo até os 6 meses, não foram observadas alterações na FEVE entre os grupos ($p = 0,84$) (Figura 3A).

Levando em consideração o *status* da menopausa, não houve diferença entre carvedilol e placebo nos subgrupos pré e pós-menopausa.

MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS. Durante o seguimento, observou-se uma tendência de aumento menos acentuado no diâmetro diastólico final do VE no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo (de $44,1 \pm 3,3$ mm para $45,2 \pm 3,2$ mm vs. de $44,9 \pm 3,6$ mm para $46,4 \pm 4,0$ mm, respectivamente; $p = 0,057$) (Figura 3B). Não foram verificadas diferenças entre os grupos nos

TABELA 2 Desfechos primários e secundários

	Placebo (n = 96)	Carvedilol (n = 96)	Valor de p
Desfechos primários			
Pacientes com redução da FEVE >10%	13 (13,5)	14 (14,5)	1,00
FEVE sequencial, %			0,84
Nível basal	65,2 ± 3,6	64,8 ± 4,7	
6 semanas	64,5 ± 3,6	64,2 ± 8,0	
12 semanas	64,6 ± 4,0	64,0 ± 3,9	
24 semanas	63,9 ± 5,2	63,9 ± 3,8	
Desfechos secundários			
Biomarcadores			
Troponina I			
Troponina I - pacientes com valores ≥0,04 ng/mL	40 (41,6)	25 (26,0)	0,003
Troponina sequencial, ng/mL			0,003*
Nível basal	0,005 (0,005-0,005)	0,005 (0,005-0,005)	
3 semanas	0,001 (0,000-0,010)	0,006 (0,000-0,011)	
6 semanas	0,006 (0,000-0,013)	0,006 (0,000-0,010)	
9 semanas	0,015 (0,008-0,030)	0,014 (0,006-0,019)	
12 semanas	0,037 (0,022-0,058)	0,026 (0,017-0,044)	
24 semanas	0,010 (0,000-0,024)	0,016 (0,007-0,028)	
BNP sequencial, pg/mL			0,85†
Nível basal	12,00 (6,00-21,00)	16,00 (8,25-25,00)	
3 semanas	13,00 (7,50-22,00)	17,00 (10,00-28,00)	
6 semanas	12,00 (6,00-22,00)	17,00 (9,00-27,00)	
9 semanas	14,00 (5,00-26,00)	18,00 (8,75-33,25)	
12 semanas	11,00 (6,00-23,00)	17,00 (9,50-31,00)	
24 semanas	10,00 (6,00-23,00)	13,00 (7,00-20,00)	
Função diastólica com eco alterada - pacientes‡			
Nível basal	14 (15,2)	21 (21,8)	0,039
24 semanas	32 (37,2)	24 (28,5)	

Os valores são expressos como n (%), média ± DP ou mediana (intervalo interquartil). * Modelo linear de efeitos mistos com tempo modelado como função quadrática (p = 0,003 para a razão de verossimilhança entre modelos aninhados). † Modelo linear de efeitos mistos. ‡ Número total de pacientes no grupo placebo: 86; número total de pacientes no grupo carvedilol: 84 (ausência de dados devido a limitações técnicas para ecocardiografias após cirurgia de câncer de mama, ausência de pacientes ou morte). BNP = peptídeo natriurético tipo B; eco = ecocardiografia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

diâmetros de átrio esquerdo e septo, espessura da parede posterior ou diâmetro sistólico final do VE ao longo do tempo (Tabelas Online 2 a 7).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS. Os níveis de TnI aumentaram no período entre o início e o fim do estudo em ambos os grupos (Tabela 2). No entanto, esse aumento nos níveis de TnI ao longo do tempo foi atenuado no grupo carvedilol (p = 0,003) (Ilustração Central). Sesenta e cinco pacientes (33,8%) apresentaram níveis plasmáticos de TnI >0,04 ng/mL. Dessas, 25 (26,0%) eram do grupo carvedilol e 40 (41,6%) eram do grupo placebo (p = 0,03) (Tabela 2, Figura Online 1). Após o término dos ciclos de ANT, houve uma redução dos níveis de TnI em ambos os grupos (Ilustração Central). Para o BNP, entretanto, não houve diferença entre os grupos no decorrer do seguimento (p = 0,85) (Tabela 2).

Verificamos uma menor incidência de disfunção diastólica no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo (p = 0,039) (Tabela 2). A incidência de

disfunção diastólica no grupo placebo aumentou de forma progressiva durante o tratamento com ANT, o que não ocorreu no grupo carvedilol (Figura Online 2). A maioria (91%) dos casos diagnosticados com disfunção diastólica foram classificados como disfunção diastólica grau 1 (relaxamento anormal).

EVENTOS CLÍNICOS. Não foram encontradas diferenças na incidência de eventos clínicos entre os grupos. Ocorreram 2 mortes (2,1%) no grupo placebo e 2 (2,1%) no grupo carvedilol (p = 1,00), todas devido à progressão do câncer. No grupo placebo, observou-se 1 caso de IC *de novo* e 1 caso de *flutter* atrial assintomático com FEVE normal. A Tabela Online 7 apresenta uma descrição detalhada de todos os eventos clínicos.

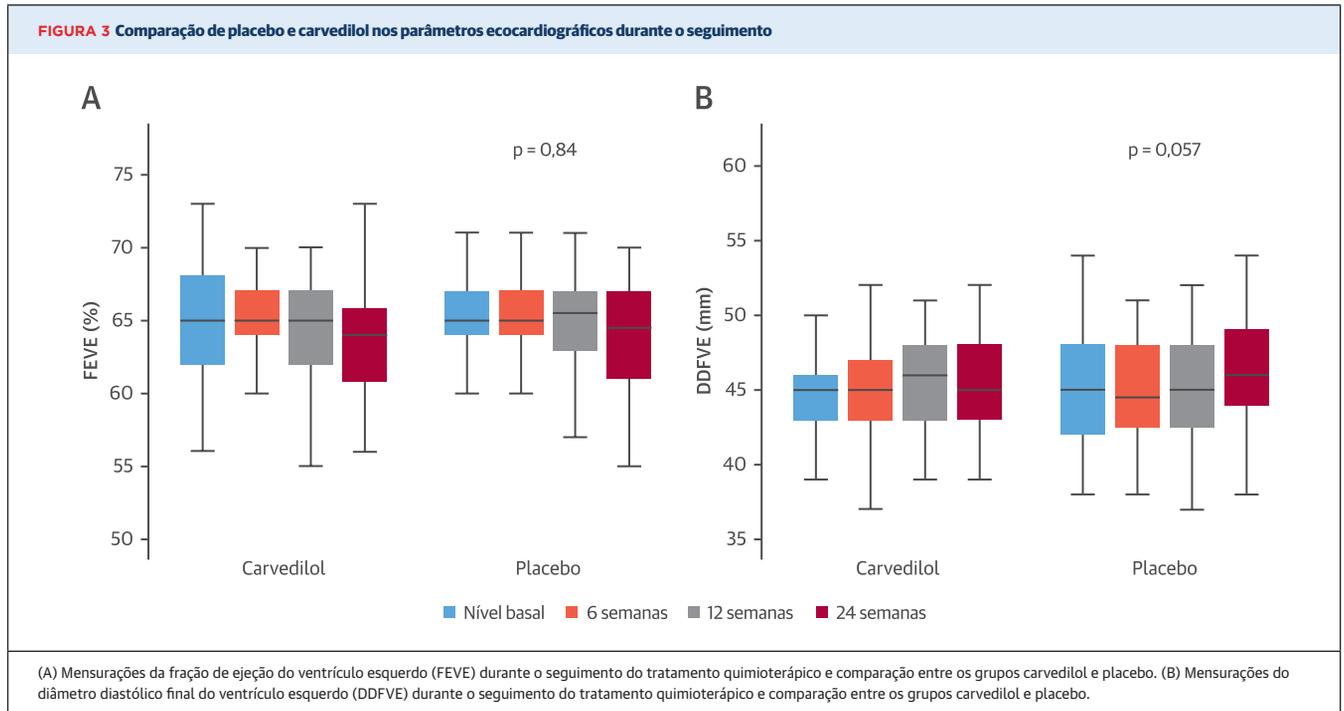
Houve uma diferença significativa na pressão arterial tanto diastólica quanto sistólica no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo em 12 e 24 semanas (Figuras Online 3 e 4). Da mesma forma, a frequência cardíaca foi mais baixa no grupo carvedilol do que no grupo placebo no período de 6 até 24 semanas (Figura Online 5).

Não houve diferenças na incidência de efeitos colaterais ou interrupção de carvedilol/placebo entre os grupos. O evento adverso mais frequente foi tontura no grupo placebo e hipotensão sintomática no grupo carvedilol (Tabela Online 8). Não foi registrado nenhum evento adverso sério, e o carvedilol foi bem tolerado. Nove pacientes interromperam o medicamento devido a efeitos colaterais, 6 (6,2%) no grupo placebo e 3 (3,1%) no grupo carvedilol (p = 0,30).

DISCUSSÃO

O estudo CECCY, até onde sabemos, é o maior ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego que avaliou o uso de medicamentos cardiovasculares para a prevenção primária da cardiotoxicidade por ANT. Em pacientes recebendo doses contemporâneas de ANT, com baixa prevalência de comorbidades e fatores de risco cardiovasculares para cardiotoxicidade, um pequeno percentual apresentou redução precoce da FEVE, que não foi influenciada pelo uso do carvedilol. Contudo, o carvedilol esteve associado a níveis máximos atenuados de TnI e a um percentual mais baixo de pacientes com aumento nos níveis séricos de TnI. Além disso, seu uso esteve associado a uma tendência de aumento menos acentuado no diâmetro diastólico do VE e a uma redução no percentual de pacientes com disfunção diastólica.

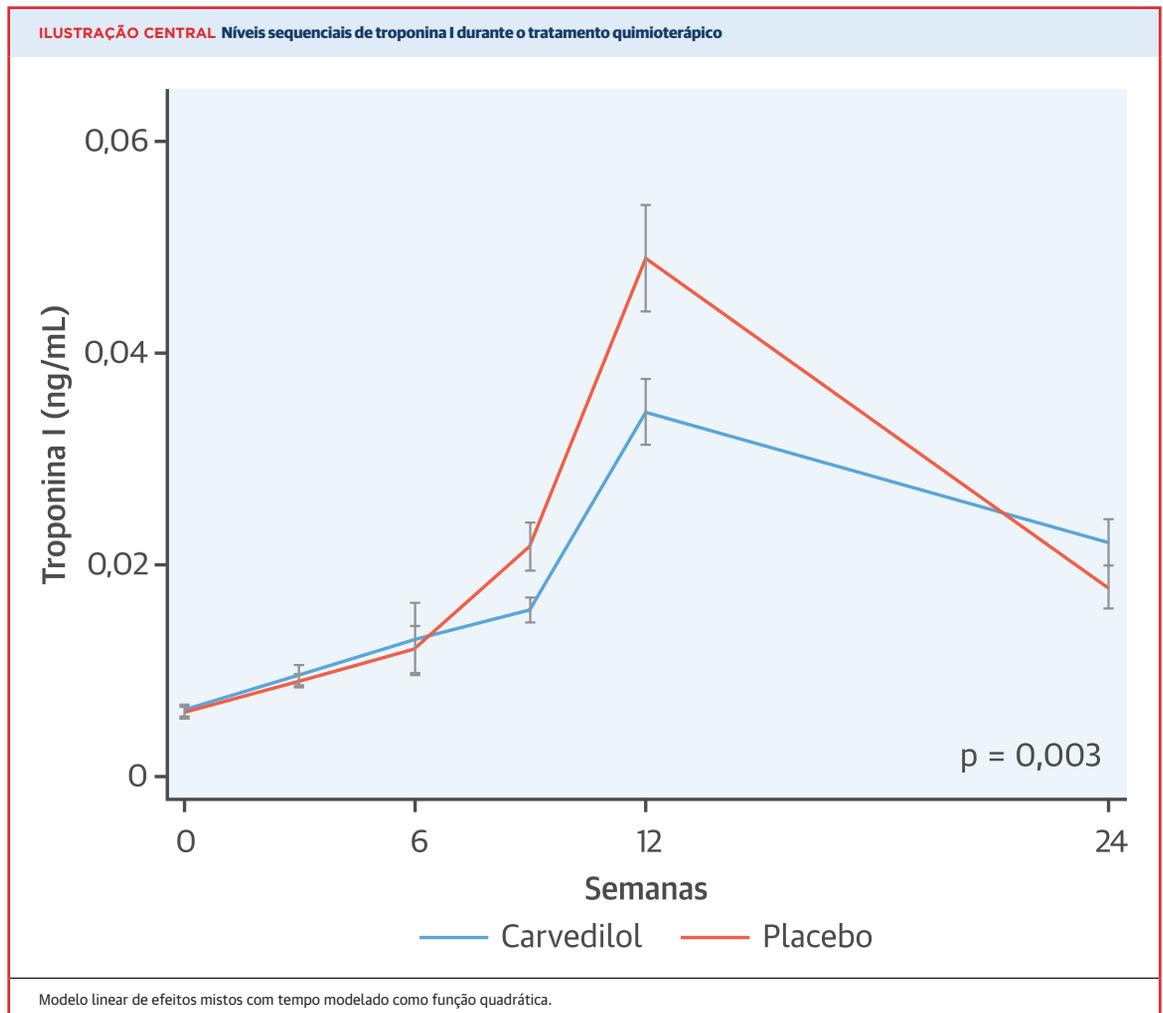
Nossos resultados relativos à TnI estão de acordo com os achados de um pequeno ensaio clínico simples-cego que mostrou redução da TnI com o uso do carvedilol (26). O efeito do carvedilol na atenuação



dos níveis de troponina não está bem esclarecido. As propriedades farmacológicas antioxidantes do carvedilol e sua proteção contra radicais livres poderiam contribuir para seus efeitos benéficos (1). A atenuação do aumento da TnI poderia melhorar o prognóstico de pacientes tratados com doses altas de ANT. Um nível alto de TnI é preditor de subsequente redução da FEVE e eventos cardíacos (1, 27, 28, 29). No entanto, não há dados atuais mostrando que o manejo baseado em troponinas melhore os desfechos cardiovasculares nessa população. Na verdade, a correlação entre níveis de TnI e redução da FEVE foi relatada na doença arterial coronariana, mas não foi encontrada na lesão miocárdica difusa ou em outras causas de liberação de troponinas cardíacas não associada a isquemia miocárdica (30). A liberação de troponinas cardíacas pode ser causada por lesão cardíaca crônica sem necrose miocárdica aguda (30). Há evidências de que qualquer aumento nos níveis séricos de troponina pode estar associado a um comprometimento do desfecho em diferentes contextos clínicos (30). Assim, a discordância que observamos entre as elevações de troponina sem alteração na FEVE não está bem estabelecida. A elevação da troponina no nosso estudo foi leve, mal ultrapassando o limite máximo de mortalidade, o que demonstra que a quimioterapia com ANT nessas doses pode resultar em lesão miocárdica, mas essa lesão pode não ser significativa o bastante para afetar a função miocárdica.

Nossos resultados relativos a alterações na FEVE são semelhantes aos do recente ensaio clínico PRADA, que utilizou dosagem contemporânea de ANT (17). O PRADA também não demonstrou efeito protetor do succinato de metoprolol na prevenção primária da cardiotoxicidade. Esse estudo mostrou uma redução absoluta numericamente modesta da FEVE em ambos os grupos (redução de 1,8% no grupo placebo e de 1,6% no grupo metoprolol). No nosso estudo, a diminuição foi ainda menor (1,3% no grupo placebo e 0,9% no grupo carvedilol). Porém, a técnica de mensuração da FEVE foi diferente nos 2 estudos, pois o PRADA utilizou ressonância magnética cardíaca.

Diferentemente dos nossos achados, diversos ensaios clínicos randomizados relataram uma maior incidência da cardiotoxicidade e um efeito benéfico do carvedilol ou do nebivolol na prevenção da cardiotoxicidade (15, 16, 26, 31, 32). Possíveis explicações para essas aparentes discrepâncias incluem pequenos tamanhos amostrais, doses maiores de ANT relatadas previamente, heterogeneidade das populações incluídas com diferenças nos fatores de risco cardiovasculares, comorbidades, tipos de câncer e protocolos de quimioterapia, e diferenças na duração do seguimento e metodologia de estudo. Pacientes submetidos a doses cumulativas elevadas de ANT e com maior prevalência de fatores de risco apresentam um risco alto de cardiotoxicidade (25).



Apesar da ausência de diferenças na incidência de cardiotoxicidade definida clinicamente entre os grupos do nosso estudo, o uso do carvedilol foi associado a uma tendência de redução do diâmetro diastólico final do VE e atenuação da piora da função diastólica do VE. Isso sugere que o carvedilol possa influenciar o remodelamento do VE nesse contexto.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, o ensaio clínico foi conduzido em um único centro. Apesar disso, a amostra foi representativa da população de pacientes com câncer de mama e é, até onde sabemos, o maior estudo já realizado que utilizou medicamentos cardiovasculares para a prevenção da cardiotoxicidade. Segundo, a incidência da cardiotoxicidade precoce foi entre 13,5% e 14,5%, menor do que esperávamos, o que talvez reduza o poder estatístico necessário para estudar os efeitos do carvedilol. Terceiro, a dose do carvedilol foi otimizada durante o tratamento quimioterápico, podendo indicar que a dose alvo foi alcançada em um estágio mais tardio

da quimioterapia. Entretanto, o efeito do carvedilol foi observado já em 6 semanas com base na frequência cardíaca. Além disso, a dose máxima do carvedilol foi obtida antes do período de pico dos níveis de TnI e da dose cumulativa máxima de ANT. Quarto, a dose máxima tolerada de carvedilol e placebo foi menor do que a esperada. Esse achado podia ser previsto no grupo carvedilol, mas não no grupo placebo, o que sugere um mecanismo desconhecido do tratamento quimioterápico e câncer que compromete a titulação do medicamento mesmo no grupo placebo. Quinto, outros parâmetros para avaliar a disfunção diastólica foram publicados mais recentemente (33), mas isso não invalida a avaliação do presente estudo, pois todos os parâmetros utilizados são extremamente reprodutíveis e tiveram um papel importante na avaliação da disfunção diastólica e no prognóstico na predição de IC (34). Sexto, a variabilidade entre observadores pode ter influenciado as repetidas mensurações da FEVE; porém, isso provavelmente não

afetou as estimativas pontuais dos nossos achados, pois os dois grupos seriam influenciados da mesma forma ao longo do tempo. Sétimo, como o desfecho primário não foi atingido, quaisquer afirmações relacionadas aos desfechos secundários precisam ser feitas com cautela, embora as informações adicionais fornecidas pelas alterações nos níveis de troponina e função diastólica ao longo do tempo sejam importantes e possam ajudar na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da disfunção do VE nesse contexto. Por fim, o curto período de seguimento (6 meses) pode ser considerado uma limitação. Contudo, uma redução precoce de 10% na FEVE foi previamente relatada ao término da quimioterapia em pacientes que desenvolviam cardiotoxicidade, e de fato a detecção da doença inicial possibilita tratamento imediato e consequente recuperação da FEVE (12).

CONCLUSÕES

A incidência da cardiotoxicidade precoce com doses contemporâneas de ANT foi menor do que a esperada com doses moderadas a altas de ANT. Nesse contexto, o uso do carvedilol não resultou em alterações significativas na função do VE em até 6 meses de seguimento. Entretanto, a elevação da TnI foi significativa e atenuada pelo uso do carvedilol, o que sugere um efeito protetor do carvedilol na lesão miocárdica.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.

Em pacientes submetidos a quimioterapia com ANT, o carvedilol pode prevenir ou retardar o início da lesão cardíaca e do remodelamento miocárdico adverso.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Ensaios clínicos com seguimento de maior duração são necessários para avaliar a segurança e a eficácia do carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade em pacientes submetidos a quimioterapia com ANT, determinar o momento e os regimes de dosagem ideais, e definir o impacto do tratamento na função cardíaca e nos desfechos clínicos.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem de forma especial a Maria de Lourdes Ribeiro pelo apoio na logística administrativa do ensaio clínico.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Edimar Alcides Bocchi, Unidade de Insuficiência Cardíaca, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, R. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, São Paulo 05403900, Brasil. E-mail: dcledimar@incor.usp.br

REFERÊNCIAS

1. M.W. Bloom, C.E. Hamo, D. Cardinale, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*, 9 (2016), p. e002661.
2. J.L. Patnaik, T. Byers, C. DiGuseppi, D. Dabelea, T.D. Denberg Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 13 (2011), p. R64.
3. M.S. Ewer, S.M. Ewer Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*, 12 (2015), p. 620.
4. K.D. Miller, R.L. Siegel, C.C. Lin, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66 (2016), pp. 271-289.
5. T.M. Suter, M.S. Ewer Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 1102-1111.
6. A. Valachis, C. Nilsson Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 7 (2015), pp. 21-35.
7. P.A. Henriksen Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* (2017 Dec 7).
8. P. Vejpongsa, E.T. Yeh Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 938-945.
9. E.A. Bocchi, F.G. Marcondes-Braga, F. Bacal, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure—2012]. *Arq Bras Cardiol*, 98 (2012), pp. 1-33.
10. C.E. Hamo, M.W. Bloom Cancer and heart failure: understanding the intersection. *Card Fail Rev*, 3 (2017), pp. 66-70.
11. D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 213-220.
12. D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131 (2015), pp. 1981-1988.
13. S. Seicean, A. Seicean, N. Alan, J.C. Plana, G.T. Budd, T.H. Marwick Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*, 6 (2013), pp. 420-426.
14. X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 2355-2362.
15. N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 2258-2262.
16. M.G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunbakmaz, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*, 167 (2013), pp. 2306-2310.
17. G. Gulati, S.L. Heck, A.H. Ree, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): a 2 \times 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 1671-1680.
18. E.J. Eichhorn, M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, et al., for the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 1659-1667.
19. T.L. Yue, H.Y. Cheng, P.G. Lysko, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther*, 263 (1992), pp. 92-98.

20. J.V. McGowan, R. Chung, A. Maulik, I. Piotrowska, J.M. Walker, D.M. Yellon Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*, 31 (2017), pp. 63-75.
21. F. Khosrow-Khavar, K.B. Filion, S. Al-Qurashi, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 28 (2017), pp. 487-496.
22. R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 233-270.
23. S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 22 (2009), pp. 107-133.
24. National Institutes of Health Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE): Version 4.02. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD (2009).
25. J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 2768-2801.
26. M. Nabati, G. Janbabai, S. Baghyari, K. Esmaili, J. Yazdani Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 69 (2017), pp. 279-285.
27. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5 (2012), pp. 596-603.
28. D. Cardinale, A. Colombo, R. Torrisi, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 3910-3916.
29. D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109 (2004), pp. 2749-2754.
30. K. Thygesen, J. Mair, H. Katus, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 2197-2204.
31. A. Tashakori Beheshti, H. Mostafavi Toroghi, G. Hosseini, A. Zarifan, F. Homaei Shandiz, A. Fazlinezhad Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. *Cardiology*, 134 (2016), pp. 47-53.
32. A. Elitok, F. Oz, A.Y. Cizgici, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*, 21 (2014), pp. 509-515.
33. S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17 (2016), pp. 1321-1360.
34. R.W. Troughton, D.L. Prior, C.M. Frampton, et al. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol*, 96 (2005), pp. 257-262.

PALAVRAS-CHAVE betabloqueadores, cardiomiopatia, quimioterapia, prevenção, troponina

APÊNDICE Para figuras e tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia: o ensaio clínico CECCY

Maria da Consolação V. Moreira

INTRODUÇÃO

As últimas décadas ocorreram grandes avanços no diagnóstico e tratamento do câncer, que resultaram em melhora da qualidade e quantidade de vida desses pacientes (1). Entretanto, isso trouxe à tona os efeitos cardiotoxicos dos quimioterápicos. O rastreamento da cardiotoxicidade se tornou extremamente importante, antes, durante e após a quimioterapia, não só para detectar a cardiotoxicidade precoce mas também para planejar estratégias terapêuticas (2,3). A medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) tem sido muito utilizada apesar de suas limitações, já que pode não ser eficaz em detectar as alterações precoces da cardiotoxicidade (4). A cardiotoxicidade pode levar ao desenvolvimento de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca (IC) (5-7). Neste cenário, o diagnóstico precoce da cardiotoxicidade, bem como estratégias de prevenção e de possível reversão dos efeitos deletérios dos quimioterápicos no coração, seriam extremamente importantes no sentido de reduzir morbidade e mortalidade desses pacientes (5-8). Os compostos antracíclicos constituem-se os principais agentes para tratamento de linfomas, sarcomas, câncer de mama e leucemias, mas paradoxalmente são os principais agentes cardiotoxicos (5,6). Apesar dos esforços para identificar os fatores de risco para cardiotoxicidade, ainda não existe um consenso sobre a melhor abordagem para prevenir a toxicidade induzida pelos antracíclicos (6). Medicamentos clássicos utilizados para tratar IC, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) foram avaliados em estudos randomizados e controlados com placebo, na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antracíclicos

(9-13). Nestes estudos, a FEVE caiu significativamente após a quimioterapia no grupo controle quando comparado com o grupo de intervenção (9-13). Entretanto, apesar da queda da FEVE, seus valores permaneceram > 50% (9-12). A principal limitação desses estudos foi o curto período de seguimento (5 a 6 meses). O estudo que avaliou a troponina durante tratamento com antracíclico não encontrou diferença entre o grupo controle e o de intervenção (9). Sendo assim, permanece incerto se IECA, BB e BRA são úteis na prevenção primária da cardiotoxicidade por ocasionada antracíclicos (9-13).

RESUMO DO ARTIGO

No presente artigo Avila et. al. avaliaram a eficácia do carvedilol na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina (ANT) (14). Os autores randomizaram prospectivamente 192 pacientes com câncer de mama de *status* HER2 negativo e FEVE normal, submetidas a tratamento com ANT (240 mg/m²) para receber carvedilol ou placebo até a conclusão da quimioterapia. O protocolo padrão de quimioterapia consistiu em 4 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² e doxorrubicina 60 mg/m² a cada 21 dias (com uma dose cumulativa total de 240 mg/m²), seguidos por paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 semanas. Os biomarcadores – troponina e peptídeo natriurético do tipo B e ecocardiograma foram obtidos antes do início da quimioterapia e a cada 3 e 6 semanas, até o término da quimioterapia em 6 meses. Carvedilol ou placebo foi administrado no primeiro dia de quimioterapia e titulado a cada 3 semanas até uma dose média tolerada de 18,5 mg/dia.

O desfecho primário foi a capacidade de prevenir uma redução ≥10% na FEVE ao final de 6 meses. Os desfechos secundários foram os efeitos do carvedilol

nos níveis de troponina I e peptídeo natriurético tipo B e na disfunção diastólica.

Não foram observadas diferenças nas alterações dos níveis de FEVE ou peptídeo natriurético tipo B entre os grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos nos níveis de troponina I ao longo do tempo, com níveis mais baixos no grupo carvedilol ($p = 0,003$). Além disso, observou-se uma menor incidência de disfunção diastólica no grupo carvedilol ($p = 0,039$). Durante o seguimento, foi verificada uma tendência não significativa de aumento menos acentuado do diâmetro diastólico final do VE no grupo carvedilol ($44,1 \pm 3,64$ mm para $45,2 \pm 3,2$ mm vs. $44,9 \pm 3,6$ mm para $46,4 \pm 4,0$ mm; $p = 0,057$). Estes dados sugerem um potencial benéfico.

IMPLICAÇÕES

Considerando que o desfecho primário foi negativo, a nossa prática clínica deveria ser alterada? Os estudos prévios sobre este tema foram limitados, principalmente pelo tamanho da amostra. Este novo estudo representa

o maior ensaio randomizado e controlado com placebo sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT. Ainda não existem estudos de longo prazo. No estudo de Avila et. al houve uma baixa incidência de disfunção ventricular sistólica e melhora nos níveis de troponina e na disfunção diastólica, sugerindo que a terapêutica com carvedilol pode ser promissora. Seriam importante novos estudos randomizados e controlados com placebo, com grandes coortes e incluindo populações de alto risco, para estabelecer o real papel dos BB na prevenção primária da cardiotoxicidade dos quimioterápicos.

CONCLUSÕES

Este é o maior estudo clínico sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT. O carvedilol não teve impacto na incidência de redução precoce da FEVE. No entanto, o uso do carvedilol resultou em redução significativa dos níveis de troponina e da disfunção diastólica.

REFERÊNCIAS

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:271-89.
2. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R64.
3. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.
4. Plana JC, Galderizi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2014;27(9):911-39.
5. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34:1102-11.
6. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-45.
7. Hamo CE, Bloom MW. Cancer and heart failure: understanding the intersection. *Card Fail Rev* 2017;3:66-70.
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
9. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355-62.
10. KayaMG, OzkanM, GunebakmazO, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306-10.
11. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
12. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-6.
13. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80.
14. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-90.

ARTIGO ORIGINAL

Algoritmo de relógio inteligente para detecção automatizada de fibrilação atrial



Joseph M. Bumgarner, MD^a Cameron T. Lambert, MD^a Ayman A. Hussein, MD^a Daniel J. Cantillon, MD^a Bryan Baranowski, MD^a Kathy Wolski, MPH^b Bruce D. Lindsay, MD^a Oussama M. Wazni, MD, MBA^a Khaldoun G. Tarakji, MD, MPH^a

RESUMO

CONTEXTO A Kardia Band (KB) é uma nova tecnologia que permite que os pacientes registrem as faixas de ritmo usando um Apple Watch (Apple, Cupertino, Califórnia, EUA). A pulseira é emparelhada com um aplicativo, fornecendo a detecção automatizada da fibrilação atrial (FA).

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi examinar se a KB seria capaz de fazer a diferenciação, com precisão, entre o ritmo sinusal (RS) e a FA em comparação a eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações e registros da KB interpretados por médicos.

MÉTODOS Foram recrutados pacientes consecutivos com FA que compareceram para cardioversão (CV). Os pacientes foram submetidos a ECG pré-CV juntamente com um registro da KB. Para os casos em que a CV foi realizada, foi obtido um ECG pós-CV juntamente com o registro da KB. As interpretações da KB foram comparadas aos ECGs analisados por médicos. Os registros da KB foram submetidos a revisão cega por eletrofisiologistas e comparados às interpretações dos ECGs. Foram medidas a sensibilidade, a especificidade e o coeficiente k.

RESULTADOS Foram recrutados 100 pacientes (idade 68 ± 11 anos). Oito pacientes não foram submetidos a CV por estarem em RS. Foram obtidos 169 ECGs e registros da KB simultâneos. Cinquenta e sete foram considerados não interpretáveis pela KB. Em comparação ao ECG, a KB interpretou a FA com sensibilidade de 93%, especificidade de 84% e um coeficiente k de 0,77. A interpretação de médicos dos registros da KB demonstrou sensibilidade de 99%, especificidade de 83% e um coeficiente k de 0,83. Dos 57 registros não interpretáveis pela KB, os eletrofisiologistas que os interpretaram diagnosticaram FA com sensibilidade de 100%, especificidade de 80% e um coeficiente k de 0,74. Em 113 casos em que as leituras do mesmo registro feitas pela KB e por médicos foram consideradas interpretáveis, a concordância foi excelente (coeficiente k = 0,88).

CONCLUSÕES O algoritmo da KB para a detecção de FA com o auxílio da análise de médicos é capaz de fazer a diferenciação entre FA e RS com precisão. Essa tecnologia pode ajudar na triagem de pacientes antes da CV eletiva, evitando procedimentos desnecessários. © 2018 da American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais encontrada na prática clínica, e estudos populacionais preveem que mais de 6 milhões de pessoas terão FA diagnosticada até 2050 (1, 2). Trata-se de uma condição crônica cuja prevalência aumenta com a idade, além de representar um crescente impacto econômico aos sistemas de saúde (3, 4). Embora a trajetória da FA comece com um diagnóstico inicial, seu manejo é de longo prazo, apresentando nuances e geralmente

envolvendo intervenções hospitalares nesse período, incluindo a cardioversão (CV) elétrica.

Recentemente, foram desenvolvidos monitores de ritmo cardíaco portáteis, disponíveis comercialmente, capazes de registrar uma faixa de ritmo utilizando a tecnologia dos *smartphones* (5). Em novembro de 2017, a Kardia Band (KB) (AliveCor, Mountain View, Califórnia, EUA) foi apresentada como o primeiro acessório do Apple Watch (Apple, Cupertino, Califórnia, EUA) libe-



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



^a Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA; e ^b Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (CSResearch), Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA. A AliveCor forneceu os monitores da Kardia Band que foram conectados a um relógio da Apple e emparelhados via Bluetooth a um dispositivo *smartphone* para utilização no estudo. A AliveCor não se envolveu no desenho, na implementação, na análise de dados ou na preparação do texto do estudo. Dr. Hussein atuou como consultor para a Abbott e para a Biosense Webster. Dr. Cantillon atuou como consultor para a Abbott, Boston Scientific, Stryker Sustainability e LifeWatch. Dr. Wazni recebeu um honorário de orador da Spectranetics. Dr. Tarakji atuou no conselho consultivo médico da Medtronic e AliveCor. Todos os outros autores relataram não ter relacionamento relevante a ser informado para os fins de conteúdo deste artigo.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CV, cardioversão
ECG, eletrocardiograma
FA, fibrilação atrial
ILR, gravador de eventos implantável (*implantable loop recorder*)
KB, Kardia Band
RS, ritmo sinusal

rado pela Food and Drug Administration (FDA, órgão dos Estados Unidos responsável pela aprovação de alimentos e medicamentos) que permite que um paciente registre uma faixa de ritmo equivalente à derivação I por 30 s. A KB conta com um aplicativo que fornece um algoritmo de avaliação de ritmo instantâneo e automático para o diagnóstico da FA. O aplicativo consegue informar ao paciente quando a FA é detectada, além de transmitir esses resultados ao médico do paciente instantaneamente.

O objetivo principal deste estudo foi examinar se a KB e o algoritmo de detecção de FA seriam capazes de fazer a diferenciação, de modo preciso e confiável, entre o ritmo sinusal (RS) e a FA em comparação a eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações e registros da KB, ambos interpretados por médicos, de pacientes com FA comprovada que compareceram a uma clínica de eletrofisiologia hospitalar de alto volume para CV elétrica agendada.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. Trata-se de um estudo prospectivo, não randomizado e com avaliação cega realizado em um laboratório de CV elétrica de um hospital terciário com o objetivo de avaliar a precisão do algoritmo automatizado da KB para a detecção de FA. A AliveCor forneceu a KB conectada a um Apple Watch, o qual foi emparelhado via Bluetooth com um dispositivo *smartphone* (Apple) para utilização no estudo (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do hospital Cleveland Clinic.

PARTICIPANTES DO ESTUDO. Pacientes consecutivos com diagnóstico de FA que compareceram para CV eletiva agendada com ou sem ecocardiograma transesofágico foram triados para participação. Os critérios de inclusão abrangeram todos os pacientes adultos entre 18 e 90 anos que estavam aptos a fornecer consentimento informado e dispostos a usar a KB antes e depois da CV. Foram excluídos todos os pacientes com marca-passo ou desfibrilador implantado.

Uma vez incluídos, os pacientes foram submetidos a ECG pré-CV, seguido imediatamente por um registro da KB. Esses registros emparelhados foram considerados simultâneos. Nos casos em que a CV foi realizada, foi obtido um ECG pós-CV juntamente com outro registro da KB. O traçado da KB foi analisado automaticamente usando o algoritmo da KB. Esse algoritmo mede, em tempo real, a irregularidade do ritmo e a ausência de onda P para classificar a faixa de ritmo como “possível FA”. Caso os critérios para FA não sejam atendidos, o algoritmo da KB classifica os ritmos regulares com ondas P como “normais” se a

frequência ficar entre 50 e 100 batimentos/min, ou como “não classificáveis” para os ritmos com frequências <50 ou >100 batimentos/min ou caso o registro tenha ruídos ou seja menor que 30 s. As faixas de ritmo da KB foram transferidas automaticamente para o servidor seguro da AliveCor, baixadas e impressas para análise.

Todos os ECGs e as faixas de ritmo automatizadas da KB foram distribuídos sem a identificação dos pacientes a dois eletrofisiologistas (BB e DC) cegados, que de forma independente interpretaram cada traçado e estabeleceram um diagnóstico de RS, FA ou *flutter* atrial ou não classificável. Para os casos em que os dois eletrofisiologistas discordaram quanto ao diagnóstico, um terceiro eletrofisiologista (AH) analisou o traçado e estabeleceu um diagnóstico final. Para avaliar a precisão do algoritmo da KB quanto à identificação adequada da FA, as interpretações da KB automatizada foram comparadas às faixas de ritmo da KB e aos ECGs simultâneos, ambos tendo passado pela interpretação de médicos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. A sensibilidade e a especificidade foram calculadas para a interpretação automatizada da KB em comparação ao ECG de 12 derivações interpretado por médicos, para a faixa de ritmo da KB em comparação ao ECG de 12 derivações, ambos interpretados por médicos, e para a interpretação automatizada da KB em comparação aos registros da KB interpretados por médicos. Foram avaliados os coeficientes Kappa (k) para a concordância entre observadores. Coeficientes $k > 0,80$ representam excelente concordância. FA e *flutter* atrial foram consideradas um estado de doença único para todas as interpretações.

RESULTADOS

Um total de 100 pacientes foram incluídos no estudo de março a junho de 2017. As características demográficas e clínicas estão resumidas na Tabela 1. A CV foi realizada em 85% dos participantes do estudo. Dos 15 pacientes não submetidos a CV, 8 tiveram o procedimento cancelado devido à apresentação em RS. Foram obtidos 169 ECGs de 12 derivações e registros da KB simultâneos, e 57 registros da KB foram considerados não classificáveis pelo algoritmo da KB. Destes 57 registros da KB, 16 (28%) foram considerados não classificáveis devido a artefatos basais e baixa amplitude do registro, 12 (21%) devido a um registro de <30 s de duração, 6 (10%) devido a uma frequência cardíaca <50 batimentos/min, 5 (9%) devido a uma frequência cardíaca >100 batimentos/min e os 18 (32%) restantes por motivos não especificados. Todos os ECGs de 12 derivações interpretados por eletrofisiologistas eram interpretáveis.

Para testar a capacidade do algoritmo da KB de detectar FA, interpretações do ritmo automatizado da KB

FIGURA 1 A Kardia Band da AliveCor emparelhada com um relógio inteligente da Apple



Os monitores da Kardia Band da AliveCor (Mountain View, Califórnia, EUA) foram conectados a um relógio inteligente da Apple e emparelhados via Bluetooth a um dispositivo *smartphone* para utilização no estudo.

TABELA 1 Características demográficas, clínicas e procedimentais dos pacientes incluídos (N = 100)

Idade, anos	68,2 ± 10,86
Feminino	17 (17,0)
Anticoagulante	
Varfarina	32 (32,0)
Dabigatрана	2 (2,0)
Rivaroxabana	19 (19,0)
Apixabana	47 (47,0)
ETE realizado	
Sim, agendado	21 (21,0)
Sim, incluído	2 (2,0)
Resultado do ETE	
Sem trombose	20 (20,2)
Substância densa	1 (1,0)
Trombose	2 (2,0)
CV realizada	
Sim	85 (85,0)
Não	15 (15,0)
Motivo para não realização da CV	
RNI subterapêutica	4 (26,7)
Descobriu-se estar em RSN	8 (53,3)
Trombose em ETE	2 (13,3)
Hipotensão durante ETE	1 (6,7)
Resultado da CV	
Bem-sucedida	78 (91,7)
Transitória	3 (3,5)
Falha	4 (4,7)

Os valores são média ± DP ou n (%).
CV = cardioversão; RNI = razão normalizada internacional; RSN = ritmo sinusal normal; ETE = ecocardiograma transesofágico.

foram comparadas aos ECGs de 12 derivações interpretados por eletrofisiologistas. Entre os registros em que a KB forneceu um diagnóstico, a FA foi diagnosticada corretamente com sensibilidade de 93%, especificidade de 84% e um coeficiente k de 0,77 (intervalo de confiança de 95%: 0,65 a 0,89) em comparação aos ECGs de 12 derivações interpretados por eletrofisiologistas (Tabela 2). Como nossa análise utilizou diversas observações do mesmo indivíduo, avaliamos a ocorrência de possíveis correlações intraindividuais por meio da comparação apenas dos registros pré-CV da KB com os ECGs de 12 derivações interpretados por eletrofisiologistas. Como resultado, não foram encontradas diferenças no desempenho do algoritmo da KB (Tabela Online 1).

Para determinar se os registros automatizados da KB marcados como “não classificáveis” pelo algoritmo ainda eram úteis clinicamente, os traçados foram interpretados de modo cego por eletrofisiologistas e comparados aos ECGs de 12 derivações interpretados por eletrofisiologistas. Dos 57 registros não classificáveis da KB, os eletrofisiologistas que os interpretaram conseguiram diagnosticar FA corretamente com sensibilidade de 100%, especificidade de 80% e um coeficiente k de 0,74 (Tabela 3).

Para avaliar a fidelidade e qualidade geral dos traçados da KB produzidos pelo relógio inteligente, os registros

interpretados por eletrofisiologistas foram comparados a traçados correspondentes de ECG de 12 derivações. Ao todo, 22 registros foram considerados não interpretáveis pela leitura do eletrofisiologista, predominantemente devido a artefatos basais. Dos 147 registros simultâneos restantes, incluindo os ECGs de 12 derivações e os registros da KB, ambos interpretados por eletrofisiologistas, a interpretação de médicos dos traçados da KB demonstraram sensibilidade de 99%, especificidade de 83% e um coeficiente k de 0,83 (Tabela 4).

Além disso, para medir a qualidade dos registros da KB, a interpretação do algoritmo automatizado da KB

TABELA 2 Leitura do algoritmo da KB em comparação a ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista

Interpretação do algoritmo da KB	ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista			Total
	FA/flutter	RS	Não interpretável	
FA/flutter	63	7	0	42
RS	5	37	0	70
Ausente/não classificável	23	34	0	57
Total	91	78	0	169

A sensibilidade, a especificidade e o coeficiente k são calculados apenas para a transmissão simultânea com interpretação (em **negrito**). Sensibilidade de 93% (63 de 68; intervalo de confiança de 95%: 86% a 99%), especificidade de 84% (37 de 44; intervalo de confiança de 95%: 73% a 95%) e coeficiente k de 0,77 (intervalo de confiança de 95%: 0,65 a 0,89) para os números em **negrito**. FA = fibrilação atrial; ECG = eletrocardiograma; KB = Kardia Band; RS = ritmo sinusal.

TABELA 3 Leituras não classificáveis da KB quando lidas por eletrofisiologista em comparação a ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista

Leitura da KB interpretada por eletrofisiologista	ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista			Total
	FA/flutter	RS	Não interpretável	
FA/flutter	14	5	0	19
RS	0	20	0	20
Ausente/não interpretável	9	9	0	18
Total	23	34	0	57

A sensibilidade, a especificidade e o coeficiente k são calculados apenas para a transmissão simultânea com interpretação (em **negrito**). Sensibilidade de 100% (14 de 14; intervalo de confiança de 95%: 77% a 100%), especificidade de 80% (20 de 25; intervalo de confiança de 95%: 64% a 96%) e coeficiente k de 0,74 (intervalo de confiança de 95%: 0,54 a 0,95) para os números em **negrito**.
Abreviaturas conforme a Tabela 2.

foi comparada a uma interpretação dos mesmos registros realizada por médicos. Nos casos em que ambos os métodos eram interpretáveis, o algoritmo automatizado da KB apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 97% na detecção de FA, com um coeficiente k de 0,88 (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A era das tecnologias móveis de atenção à saúde se proliferou na última década. Os consumidores do público em geral contam agora com acesso direto a dispositivos e aplicativos que oferecem medições em tempo real da fisiologia cardiovascular, com algumas tecnologias extrapolando esses dados com o intuito de fornecer informações de diagnóstico (6). Estima-se que, até 2019, as vendas anuais desse tipo de dispositivo chegarão a 50 bilhões de dólares no mundo todo (7). Contudo, a capacidade de alguns dispositivos de medir desfechos biométricos de modo preciso tem sido questionada, e algumas tecnologias móveis de saúde são disponibilizadas sem uma verificação através de estudos clínicos rigorosos (8).

O crescimento das tecnologias móveis de atenção à saúde tem sido acompanhado pelo desejo de muitos mé-

TABELA 4 Leitura da KB interpretada por eletrofisiologista em comparação a ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista

Leitura da KB interpretada por eletrofisiologista	ECG de 12 derivações interpretado por eletrofisiologista			Total
	FA/flutter	RS	Não interpretável	
FA/flutter	80	11	0	91
RS	1	55	0	56
Ausente/não interpretável	10	12	0	22
Total	91	78	0	169

A sensibilidade, a especificidade e o coeficiente k são calculados apenas para a transmissão simultânea com interpretação (em **negrito**). Sensibilidade de 99% (80 de 81; intervalo de confiança de 95%: 96% a 100%), especificidade de 83% (55 de 66; intervalo de confiança de 95%: 74% a 92%) e coeficiente k de 0,83 (intervalo de confiança de 95%: 0,74 a 0,92) para os números em **negrito**.
Abreviaturas conforme a Tabela 2.

TABELA 5 Leitura automatizada da KB comparada a registros da KB interpretados por eletrofisiologista

Leitura automática da KB	Registros da KB interpretados por eletrofisiologista			Total
	FA/flutter	RS	Ausente/não interpretável	
FA/flutter	71	1	2	74
RS	5	36	2	43
Ausente/não classificável	20	21	18	59
Total	96	58	22	176

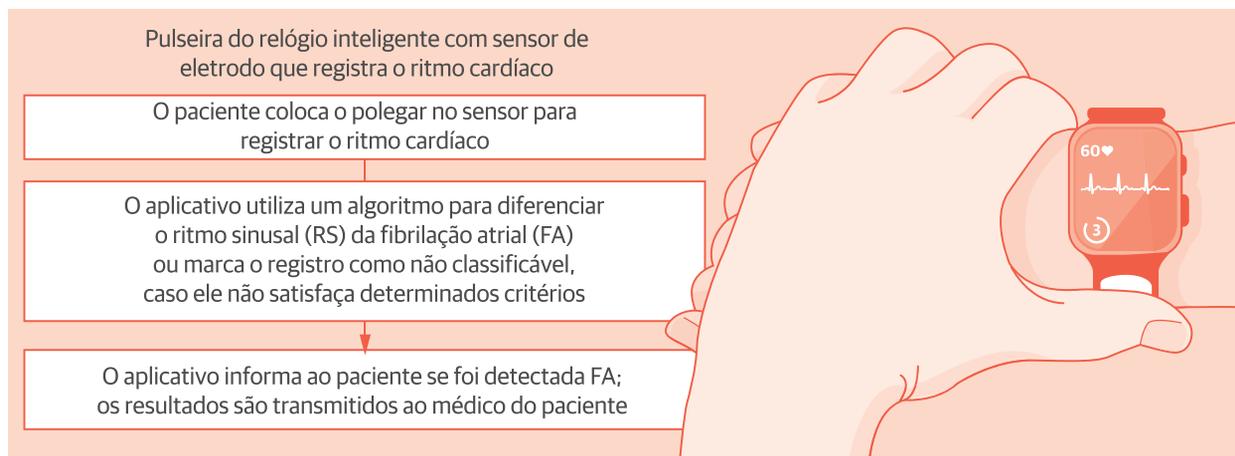
A sensibilidade, a especificidade e o coeficiente k são calculados apenas para a transmissão simultânea com interpretação (em **negrito**). Sensibilidade de 93% (71 de 76; intervalo de confiança de 95%: 88% a 99%), especificidade de 97% (36 de 37; intervalo de confiança de 95%: 92% a 100%) e coeficiente k de 0,88 (intervalo de confiança de 95%: 0,79 a 0,97) para os números em **negrito**.
Abreviaturas conforme a Tabela 2.

dicos e pacientes de monitorar métricas relacionadas a condições crônicas no ambiente ambulatorial. A FA é um bom exemplo de uma condição recorrente que requer monitoramento frequente dos desfechos clínicos para avaliar a eficácia do tratamento de escolha e planejar intervenções futuras. A KB é o primeiro acessório para relógios inteligentes liberado pela FDA e disponibilizado ao público geral sem prescrição médica que alega detectar FA instantaneamente e transmitir as informações relacionadas ao médico do paciente.

Neste estudo, o objetivo foi avaliar se o algoritmo da KB para detecção de FA seria capaz de diferenciar RS de FA de modo preciso e confiável em pacientes com FA comprovada que compareceram para CV elétrica agendada (Ilustração Central). As interpretações da KB foram comparadas a ECGs registrados simultaneamente e analisados de modo cego por eletrofisiologistas, apresentando uma concordância muito boa entre eles. Quando foi possível fornecer uma interpretação, as leituras automatizadas da KB identificaram corretamente a presença de FA com sensibilidade de 93% e especificidade de 84% (Figura 2). De um total de 169 registros da KB, 57 (33,7%) foram interpretados como não classificáveis pelo algoritmo da KB. Os motivos pelos quais essas leituras foram consideradas não interpretáveis incluem registros curtos <30 s, ondas P de baixa amplitude e artefato basal. Para os registros em que o traçado automático da KB foi considerado não interpretável, a interpretação direta de médicos poderia ser utilizada para identificar corretamente a presença de FA com sensibilidade de 100% e especificidade de 80% (Figura 3). Em geral, os registros da KB interpretados por médicos apresentaram concordância excelente com a interpretação simultânea de ECG de 12 derivações, com sensibilidade de 99% e especificidade de 83%.

Antes do desenvolvimento do algoritmo da KB para relógios inteligentes, vários algoritmos utilizados por gravadores de eventos implantáveis (ILRs) foram validados para a detecção de FA. Os ILRs disponíveis atualmente

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Algoritmo de detecção de fibrilação atrial automatizado utilizando uma nova tecnologia para relógios inteligentes



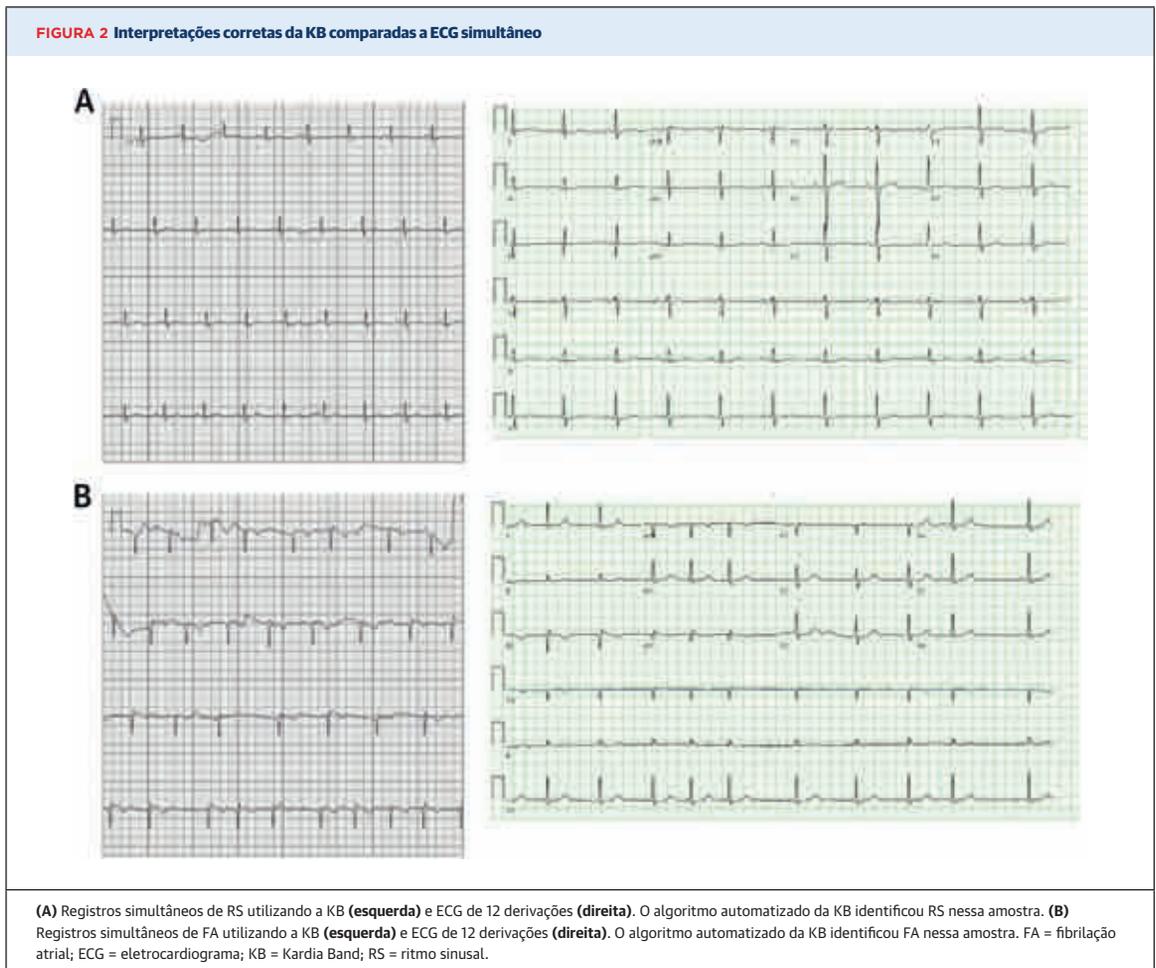
Método para interpretação do registro:	% de pacientes com resultados interpretáveis	Precisão do diagnóstico de FA em comparação a eletrocardiograma de 12 derivações
Apenas algoritmo do aplicativo	66%	sensibilidade de 93%; especificidade de 84%
Apenas médico	87%	sensibilidade de 99%; especificidade de 83%
Registros marcados como "não classificáveis" pelo algoritmo do aplicativo após análise de um médico	100%	sensibilidade de 100%; especificidade de 80%

Avaliação da precisão do algoritmo da KB (Kardia Band) para relógios inteligentes quanto à detecção de FA em comparação a ECG (eletrocardiograma) de 12 derivações em pacientes submetidos a cardioversão. Os registros automatizados da KB foram comparados a ECGs de 12 derivações interpretados por médicos e detectaram FA com sensibilidade de 93% e especificidade de 84%. Os registros da KB foram comparados a ECGs de 12 derivações, ambos passando por interpretação de médicos, e detectaram FA com sensibilidade de 99% e especificidade de 83%. Os registros automatizados da KB não classificáveis que passaram por análise de médicos foram comparados a ECGs de 12 derivações interpretados por médicos e detectaram FA com sensibilidade de 100% e especificidade de 80%. No total, 22 registros da KB que passaram por interpretação de médicos foram considerados não interpretáveis.

detectam a FA por meio de ondas R e pela aplicação de diversos algoritmos de regularidade para detectar a FA. O Confirm DM2101 (Abbott, Chicago, Illinois) detecta a regularidade do intervalo RR e mede a repentividade de início e atenuação do ritmo irregular para diagnosticar a FA utilizando dois modelos de classificação probabilísticos. O BioMonitor (Biotronik, Berlim, Alemanha) também mede a variabilidade da onda R e permite que o médico ajuste a quantidade de comprimentos de ciclo utilizados e o tempo de confirmação necessário para detectar a FA. Dos ILRs, o mais estudado é o sistema Reveal LINQ (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), cujo algoritmo para detecção de FA utiliza a irregularidade de onda R e uma ferramenta programável para a discriminação de evidência de onda P que pode ser modificada com base nas necessidades individuais de determinado paciente (9, 10, 11). O sistema Reveal LINQ foi avaliado no ensaio clínico XPECT (Reveal XT Performance Trial).

Nesse estudo, a sensibilidade e a especificidade para a identificação de pacientes com qualquer FA foram de 96,1% e 85,4%, respectivamente (12). Em nosso estudo, a precisão do algoritmo da KB para detecção de FA foi comparável a esses resultados.

Dispositivos vestíveis, como a KB, requerem uma plataforma segura e durável, na qual os registros possam ser analisados e armazenados. Uma plataforma segura baseada em nuvem foi desenvolvida para exibir e baixar os registros da KB. A aplicabilidade dessa plataforma no manejo ambulatorial de pacientes com FA precisa ser avaliada em estudos futuros. Nosso estudo também demonstrou que um subgrupo de pacientes (8%) que compareceram para CV estavam em RS. Para cada um desses pacientes, o algoritmo automatizado da KB não identificou erroneamente a FA, e a interpretação de médicos do registro da KB confirmou corretamente o RS em cada caso. Embora este estudo não tenha poder

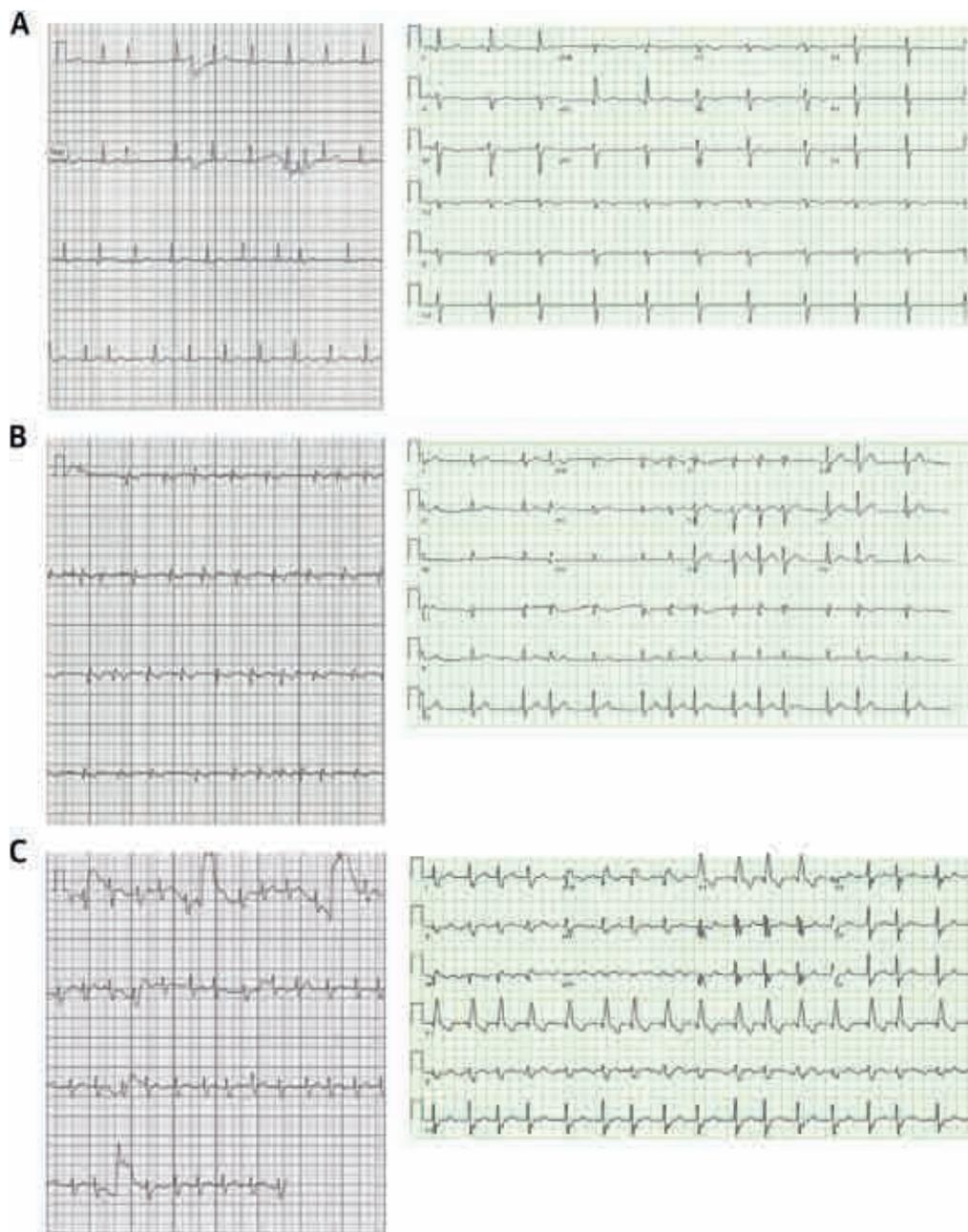


para avaliar as consequências financeiras de CVs canceladas, parece razoável concluir que foi despendida uma quantidade considerável de recursos tanto pelo paciente quanto pelo sistema de saúde em preparação a um procedimento que acabou sendo considerado desnecessário com a confirmação de RS. Como os dados da KB podem ser analisados remotamente, os recursos gastos na preparação das CVs desses pacientes, que acabaram canceladas, poderiam ter sido poupados. O sistema da KB já demonstrou ter uma boa relação custo/benefício para o rastreamento de FA. Nosso estudo sugere o uso potencial desses produtos para uma prestação mais eficaz de serviços de saúde (13).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Trata-se de um estudo unicêntrico, realizado em um hospital terciário de referência com um pequeno tamanho amostral. A população representada neste estudo apresentava um histórico conhecido de FA e uma carga suficiente de FA para se submeter a CV elétrica. O desempenho do algoritmo da KB para relógios inteligentes pode ser mais variável em

uma população com uma carga menor de FA. O nível socioeconômico não foi avaliado em nosso estudo, e apenas 17% dos pacientes incluídos eram do sexo feminino. Além disso, nenhum dos pacientes que participaram do estudo havia utilizado a KB anteriormente. Esses fatos podem limitar a generalização dos resultados para o público em geral, e estudos futuros devem considerar a mensuração dessas variáveis. Pacientes com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis foram excluídos do estudo, sendo necessária uma avaliação mais aprofundada do algoritmo da KB nessa população de pacientes. Os participantes receberam orientações sobre como usar a pulseira com a KB enquanto aguardavam sentados em uma cama do hospital e imediatamente antes da obtenção de cada registro. A capacidade dos pacientes de registrar cada traçado foi observada diretamente. Como resultado, o desempenho do algoritmo da KB e a clareza dos traçados registrados podem ser menos precisos em um ambiente ambulatorial. Pelo mesmo motivo, alguns dos registros não classificáveis poderiam ter sido evitados com uma prática maior do

FIGURA 3 Interpretações incorretas da KB comparadas a ECG simultâneo



(A) Registro de ritmo cardíaco definido pela KB (**esquerda**) como não classificável com ECG de 12 derivações simultâneo (**direita**) interpretado como RS. (B) Registro de ritmo cardíaco definido pela KB (**esquerda**) como não classificável com ECG de 12 derivações simultâneo (**direita**) interpretado como FA. (C) Registro de ritmo cardíaco definido pela KB (**esquerda**) como muito curto para ser analisado com ECG de 12 derivações simultâneo (**direita**) interpretado como FA. Abreviaturas conforme a Figura 2.

paciente quanto o uso adequado do dispositivo KB. Além disso, o protótipo da KB utilizado em nosso estudo não exibiu um traçado de ECG em tempo real na tela do relógio no momento do registro. Desde a liberação da

FDA, o aplicativo da KB tem permissão para exibir essa informação. Acreditamos que a exibição em tempo real do registro do ECG melhorará a qualidade dos registros obtidos pelos usuários do dispositivo.

CONCLUSÕES

O algoritmo automatizado da KB para relógios inteligentes para a detecção de FA, embasado na análise desses registros realizada por médicos, é capaz de diferenciar de modo confiável FA de RS. Um exemplo de aplicação clínica do sistema da KB é a possibilidade de evitar o agendamento de CVs elétricas desnecessárias. Muitas outras aplicações potenciais justificam investigações mais profundas e podem transformar o atendimento longitudinal de pacientes com FA.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Khaldoun G. Tarakji, Section of Cardiac Pacing and Electrophysiology, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, J2-2, Cleveland, Ohio 44195, USA. E-mail: tarakjk@ccf.org.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. Entre os pacientes com FA submetidos a cardioversão eletiva, um algoritmo automatizado para relógios inteligentes com supervisão médica realiza a diferenciação precisa entre FA e RS.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Conforme a prevalência de FA aumenta e o acesso a tecnologias móveis de saúde se expande, ensaios randomizados são necessários para a validação da sensibilidade, especificidade e generalização e para a definição da utilidade clínica de tecnologias vestíveis personalizadas na detecção de arritmias.

REFERÊNCIAS

1. K.S. Coyne, C. Paramore, S. Grandy, et al. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*, 9 (2006), pp. 348-356.
2. C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. e1-e76.
3. C. Becker. Cost-of-illness studies of atrial fibrillation: methodological considerations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 14 (2014), pp. 661-684.
4. W.P. Wodchis, R.S. Bhatia, K. Leblanc, et al. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health*, 15 (2012), pp. 240-248.
5. K.G. Tarakji, O.M. Wazni, T. Callahan, et al. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study. *Heart Rhythm*, 12 (2015), pp. 554-559.
6. B. Freedman. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), p. e004000.
7. L. Piwek, D.A. Ellis, S. Andrews, et al. The rise of consumer health wearables: promises and barriers. *PLoS Med*, 13 (2016), p. e1001953.
8. S. Gillinov, M. Etiwy, R. Wang, et al. Variable accuracy of wearable heart rate monitors during aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 49 (2017), pp. 1697-1703.
9. R. Lee, S. Mittal. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm*, 15 (2018), pp. 287-295.
10. R.S. Passman, J.D. Rogers, S. Sarkar, et al. Development and validation of a dual sensing scheme to improve accuracy of bradycardia and pause detection in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm*, 14 (2017), pp. 1016-1023.
11. S. Mittal, J. Rogers, S. Sarkar, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm*, 13 (2016), pp. 1624-1630.
12. G. Hindricks, E. Pokushalov, L. Urban, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3 (2010), pp. 141-147.
13. N. Lowres, L. Neubeck, G. Salkeld, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*, 111 (2014), pp. 1167-1176.

PALAVRAS-CHAVE fibrilação atrial, cardioversão, saúde digital, monitoramento de ECG, relógio inteligente

APÊNDICE Para tabela suplementar, consulte a versão online deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Triagem eficaz da fibrilação auricular: uma meta a atingir

José Silva-Cardoso

INTRODUÇÃO

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, ocorrendo em 1 a 2% da população (1). Mais de 6 milhões de europeus têm FA e a sua prevalência duplicará nos próximos 50 anos (1). Esta aumenta com a idade, sobretudo acima dos 60 anos (2).

Cerca 20 a 30% de todos os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) são devidos à FA (3). Os AVCs associados à FA são mais frequentemente fatais, mais incapacitantes, mais recidivantes e mais onerosos para o sistema de saúde (1).

A abordagem da FA começa com o diagnóstico inicial da mesma. Contudo, muitos destes doentes permanecem assintomáticos e, por isso, diagnóstico é muitas vezes tardio, ocorrendo só após uma complicação grave (3). Assim, a triagem eficaz da Fibrilação Auricular torna-se crucial para diminuir o impacto desta arritmia no doente e na sociedade.

RESUMO DO ARTIGO

A Kardia Band (KB) é um dispositivo recente que permite ao doente gravar uma tira de ritmo usando um Smartwatch. Estes dados são enviados por *Bluetooth* para um Smartphone, o qual dispõe de um algoritmo de identificação automática da FA.

A KB é o primeiro smartwatch aprovado pela FDA que, embora sem fundamentação científica que o comprove, anuncia ser capaz de detectar a presença de FA e de transmitir esta informação ao médico responsável pelo utente. Está disponível para o público em geral sem receita médica.

O estudo de Bumgarner JM, et al. visou justamente colmatar a lacuna científica referida e comparou o desempenho do algoritmo da KB com o de cardiologistas

na discriminação entre ritmo sinusal (RS) e FA. Os cardiologistas analisaram gravações da KB e eletrocardiogramas de 12 derivações (ECGs), registados concomitantemente.

Foram incluídos doentes com FA candidatos a cardioversão (CV). Estes efetuaram, em simultâneo, uma gravação da KB e um ECG, quer antes, quer após a CV (nos casos em que a CV foi efetivamente realizada).

Obtiveram-se 169 gravações simultâneas do ECG e da KB. Dentre elas, 57 foram consideradas inclassificáveis pelo algoritmo da KB; estes registos da KB foram então analisados pelos cardiologistas os quais diagnosticaram FA com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 80%, tendo como referência o ECG interpretado por outro cardiologista. Nos restantes casos em que as gravações da KB foram classificáveis pelo algoritmo, este, tendo como referência o ECG analisado pelos cardiologistas, foi capaz de discriminar a presença de FA com uma sensibilidade de 93%, uma especificidade de 84% e um coeficiente $K = 0,77$. Nos 113 casos em que as gravações da KB foram classificáveis pelo algoritmo e lidas também pelos cardiologistas, o acordo foi excelente (coeficiente $K = 0,88$).

Os autores concluem que o algoritmo KB para a detecção automática de FA, adjuvado pela supervisão de um médico, pode diferenciar com precisão a FA do RS. Esta tecnologia pode, pois, ser útil para a triagem de FA em casos selecionados.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

Em Portugal aproximadamente 121 800 pessoas (2,5% dos maiores de 40 anos) têm FA, sendo fatores de risco para a sua ocorrência o sexo masculino, o avançar da idade, a falta de exercício físico, o aumento do Índice de Massa Corporal e a presença de hipertensão arterial (4).

No Brasil estima-se que existam em torno de 1,5 milhões de doentes com FA, com uma predominância das faixas etárias mais avançadas (5).

Entre os doentes vítimas de AVC tem-se observado, de forma progressivamente mais frequente, a existência prévia de uma FA assintomática (3). Adicionalmente, é importante ter em mente que a FA paroxística comporta um risco de ocorrência de AVC semelhante ao associado à FA persistente, ou permanente (1). Estes fatores constituem barreiras à prescrição adequada dos anticoagulantes, os quais são a única intervenção que mostrou de forma inequívoca reduzir os AVCs e as mortes associadas à FA (1).

No estudo FAMA, que rastreou a presença de FA em Portugal e foi publicado em 2010, verificou-se que 36% dos doentes aos quais foi diagnosticada a arritmia não tinham conhecimento prévio de serem portadores da mesma (4). Por outro lado, apenas 38% dos doentes com o diagnóstico de FA já anteriormente estabelecido estavam efetivamente medicados com anticoagulantes orais (4).

Em Portugal, no ano 2010, ocorreram 4070 mortes atribuíveis à FA, correspondendo a 3,8% do total das mortes ocorridas nesse ano (6). O total estimado dos custos diretos atribuíveis à FA foi de 115 milhões de

euros, adicionado de 25 milhões de euros de custos indiretos (6).

Estes dados tornaram evidente uma urgente necessidade de alterar o panorama da abordagem desta arritmia, esforço que foi envidado nos anos subsequentes, com uma campanha de educação da população, dos doentes e dos médicos, no sentido de promover o diagnóstico e o tratamento apropriados desta arritmia.

CONCLUSÕES

Tendo em conta a elevada prevalência da FA, a gravidade das suas complicações e a frequente ausência de diagnóstico da mesma, parece útil estabelecer programas de rastreio, pelo menos nas pessoas com mais de 75 anos e naquelas com mais fatores de risco para desenvolver esta arritmia. Uma tal estratégia poderá maximizar o número de casos identificados por forma a providenciar a terapêutica adequada (3,4).

Neste sentido, a comprovar-se em futuros estudos mais alargados a utilidade clínica das tecnologias não-invasivas de tele-monitorização personalizadas para a deteção da Fibrilação Auricular, estas poderão vir a constituir um avanço importante na abordagem destes doentes.

REFERÊNCIAS

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation. Analysis and Implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-473. doi:10.1001/archinte.1995.00430050045005.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:2893- 2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, Sousa J, Primo J, Leiria E, Rocha I. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331-50.
5. Zimerman LI, Felon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl.1):1-39.
6. Gouveia M, Costa J, Alarcão J, et al. Carga e custo da fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:1-11.

ARTIGO ORIGINAL

Eventos cardiovasculares associados a inibidores do cotransportador de glicose-sódio 2 vs. outras medicações redutoras da glicose: o estudo CVD-REAL



Mikhail Kosiborod, MD^a Carolyn S.P. Lam, MBBS, PHD,^{b,c} Shun Kohsaka, MD,^d Dae Jung Kim, MD,^e Avraham Karasik, MD,^f Jonathan Shaw, MD,^g Navdeep Tangri, MD, PHD,^h Su-Yen Goh, MD,ⁱ Marcus Thuresson, PHD,^j Hungta Chen, PHD,^k Filip Surmont, MD,^l Niklas Hammar, PHD,^{m,n} Peter Fenici, MD,^o em nome do Grupo de estudos e pesquisadores do CVD-REAL.

RESUMO

CONTEXTO Alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2i) reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2) e alto risco cardiovascular (CV). Segundo dados prévios do mundo real, SGLT-2i podem produzir efeitos semelhantes em pacientes com DT2 com um perfil de risco mais amplo, mas tais estudos concentraram-se na insuficiência cardíaca e no desfecho óbito e restringiram-se aos Estados Unidos e Europa.

OBJETIVOS Analisar uma série de desfechos CV em pacientes que iniciaram tratamentos com SGLT-2i ou outras medicações redutoras da glicose (oMRG) em seis países da região Ásia-Pacífico, do Oriente Médio e da América do Norte.

MÉTODOS Utilizaram-se solicitações de reembolso, prontuários médicos e registros nacionais para identificar novos usuários de SGLT-2i e oMRG na Coreia do Sul, Japão, Cingapura, Israel, Austrália e Canadá. Os escores de propensão para o início do tratamento com SGLT-2i foram calculados separadamente para cada país, com pareamento 1:1. As razões de risco para óbito, internação por insuficiência cardíaca (IIC), óbito ou IIC, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) foram avaliadas por país e agrupadas por meio de metanálise ponderada.

RESULTADOS Após o pareamento por propensão, observaram-se 235.064 episódios de início do tratamento em cada grupo; ~27% da população já tinha DCV estabelecida. As características dos pacientes mostraram-se bem equilibradas entre os grupos. A dapagliflozina, empagliflozina, iverapragliflozina, canagliflozina, tofogliflozina e luseogliflozina representaram 75%, 9%, 8%, 4%, 3% e 1% do tempo de exposição no grupo SGLT-2i, respectivamente. O uso de SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de óbito (RR: 0,51; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,37 a 0,70; $p < 0,001$), IIC (RR: 0,64; IC 95%: 0,50 a 0,82; $p = 0,001$), óbito ou IIC (RR: 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,76; $p < 0,001$), IM (RR: 0,81; IC 95%: 0,74 a 0,88; $p < 0,001$) e AVC (RR: 0,68; IC 95%: 0,55 a 0,84; $p < 0,001$). Os resultados foram direcionalmente consistentes em ambos os países e subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com e sem doença CV.

CONCLUSÕES Neste grande estudo internacional de pacientes com DM2 das regiões Ásia-Pacífico, Oriente Médio e América do Norte, o início do tratamento com SGLT-2i esteve associado a um menor risco de eventos CV em uma ampla gama de desfechos e características dos pacientes. (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors [CVD-REAL]; NCT02993614). © 2018 Os Autores. Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



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



^a Department of Cardiovascular Disease, Saint Luke's Mid America Heart Institute e University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, EUA; ^b National Heart Centre, Cingapura e SingHealth Duke-NUS, Cingapura; ^c University Medical Centre Groningen, Groningen, Holanda; ^d Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tóquio, Japão; ^e Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, República da Coreia; ^f Institute of Endocrinology, Tel Aviv University e Maccabi Healthcare Israel, Tel Aviv, Israel; ^g Clinical and Population Health, Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Austrália; ^h Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá; ⁱ Department of Endocrinology, Singapore General Hospital, Cingapura; ^j Statisticon AB, Uppsala, Suécia; ^k AstraZeneca, Gaitersburg, Maryland, EUA; ^l AstraZeneca, Luton, Reino Unido; ^m Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia; ⁿ AstraZeneca, Gotemburgo, Suécia; e ^o AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido. Artigo recebido em 5 de março de 2018; aceito em 5 de março de 2018. Este estudo foi financiado pela AstraZeneca. Dr. Kosiborod recebeu bolsas de pesquisa da AstraZeneca e da Boehringer Ingelheim; atuou em comitês de assessoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Glytec, Novo Nordisk, ZS Pharma, Janssen, Merck (Diabetes) e Novartis; e atuou como consultor para a AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, GlaxoSmithKline, Janssen, Intarcia, Merck (Diabetes), Novo Nordisk, Glytec e ZS Pharma. Dra. Lam recebeu apoio de pesquisa da Boston Scientific, Bayer, Thermo Fisher, Medtronic e Vifor Pharma; e atuou como consultora para a Bayer, Novartis, Takeda, Merck, AstraZeneca, Janssen Research & Development, Menarini, Boehringer Ingelheim, Abbott Diagnostics, Corvia, Stealth BioTherapeutics, Roche e Amgen. Dr. Kohsaka recebeu bolsas da Bayer Yakuhin e da Daiichi-Sankyo; recebeu honorários de palestras da Bayer Yakuhin e da Bristol-Myers Squibb;

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****BRA**, bloqueador dos receptores de angiotensina**DCV**, doença cardiovascular**DT2**, diabetes tipo 2**ECA**, enzima conversora de angiotensina**IC**, intervalo de confiança**IIC**, internação por insuficiência cardíaca**IM**, infarto do miocárdio**MTC**, morte por todas as causas**oMRG**, outras medicações redutoras da glicose**RR**, razão de risco**SGLT-2i**, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2**TI**, taxa de incidência

As doenças cardiovasculares (DCVs) ainda são a maior causa de mortalidade e morbidade em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2). A maioria dos pacientes com DT2 reside fora dos Estados Unidos e da Europa, com a maior parcela ocupando a região da Ásia-Pacífico e com uma população expressiva no Oriente Médio (1, 2, 3). Essas regiões também têm apresentado um aumento acentuado na prevalência de DT2 (1, 2). Sugere-se que haja diferenças importantes nas características dos pacientes, padrões de tratamento e tipos de eventos CV adversos vivenciados por pacientes em diferentes regiões do mundo [por exemplo, derrames cerebrais são muito mais comuns na Ásia (4)]. No entanto, os desfechos na população com DT2 em geral, especialmente aqueles associados a tratamentos medicamentosos novos em regiões fora da América

do Norte e da Europa, ainda não foram descritos na literatura. Considerando esta lacuna de conhecimento na Ásia, o Estudo Colaborativo de Coorte Ásia-Pacífico (Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration) reuniu estudos retrospectivos da região e confirmou que o DT2 estava associado a um aumento de duas vezes no risco de DCVs e a um aumento de ~67% no risco de mortes por todas as causas (MTC) na população asiática, com uma razão de risco (RR) ainda maior na população jovem (5).

Ensaio clínico recentes sobre doenças cardiovasculares demonstraram uma redução significativa em eventos cardiovasculares adversos graves, óbitos e internações por insuficiência cardíaca (IIC) com o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2i) em pacientes com DT2, a maioria com DCVs já estabelecidas (6, 7, 8); no entanto, apenas uma minoria dos participantes desses ensaios foi recrutada fora dos Estados Unidos e da Europa. Em 2017, um grande estudo farmacoeconômico (Eficácia Comparada dos Desfechos Cardiovasculares em Novos Usuários de Inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose 2, ou CVD-REAL na sigla em inglês) demonstrou que os SGLT-2i estão associados a efeitos cardiovasculares semelhantes entre agentes (o que sugere um efeito de classe), bem como em uma população mais ampla com DT2, incluindo indivíduos com um perfil de risco mais baixo (9). No entanto, essas análises iniciais concentraram-se em um número limitado de desfechos (MTC e IIC) e incluíram apenas pacientes dos Estados Unidos e da Europa.

Na Ásia-Pacífico e no Oriente Médio, ainda não foram conduzidos estudos comparativos de eficácia suficientemente amplos e bem desenhados que comparem os desfechos cardiovasculares de diferentes terapias para DT2. Considerando os potenciais benefícios cardiovasculares dos SGLT-2i, é especialmente importante compreender os efeitos associados ao uso desses agentes na prática clínica do mundo real em várias regiões do mundo e em um contexto maior de desfechos cardiovasculares. Assim, com base em fontes de dados bem estabelecidas, avaliamos a relação entre o início dos tratamentos com SGLT-2i e oMRG e uma série de desfechos cardiovasculares em mais de 400.000 pacientes de três grandes regiões do mundo: Ásia-Pacífico (Coreia do Sul, Japão, Cingapura e Austrália), Oriente Médio (Israel) e América do Norte (Canadá).

MÉTODOS

FONTES DOS DADOS. Foram analisados prontuários médicos anônimos em seis países (Coreia do Sul, Japão, Cingapura, Israel, Austrália e Canadá). Na Coreia do Sul, utilizamos informações do serviço de Seguro de Saúde Nacional. O Seguro de Saúde Nacional fornece uma base de dados centralizada com dados longitudinais de cerca de 97% da população coreana e está vinculado ao Cadastro Nacional de Falecidos do país (10, 11).

No Japão, utilizamos a Medical Data Vision Co., Ltd., uma base de dados hospitalar contendo registros administrativos e de laboratório vinculada à Combinação de Procedimentos e Diagnósticos, o sistema japonês de pagamento hospitalar com taxas fixas. Essa base de dados cobre mais de 10 milhões de pacientes no país, o que corresponde a cerca de 20% do total da população. As características demográficas, incluindo a distribuição por idade e sexo desses pacientes, são bastante semelhantes às estatísticas nacionais no Japão (12, 13, 14).

Em Cingapura, analisamos o Registro de Diabetes SingHealth, um registro clínico abrangente que cobre o maior grupo de saúde pública do país e inclui dados ambulatoriais e de internação de cerca de 193.000 indivíduos (15). O Registro de Diabetes SingHealth está vinculado a outras fontes de dados (por exemplo, financeiros) por meio do Sistema Eletrônico de Inteligência em Saúde SingHealth. As informações dos pacientes também são mapeadas para os dados de desfecho disponíveis no Banco de Dados Cardíacos de Cingapura (16), um registro

e recebeu honorários de consultoria da Pfizer. Dr. Kim recebeu apoio financeiro da LG Life Sciences, Chong Kun Dang e AstraZeneca; atuou como consultor da AstraZeneca, Novo Nordisk e Sanofi; e recebeu honorários como palestrante da Novo Nordisk, Takeda, Handok, CJ Healthcare, Chong Kun Dang, Merck Sharp and Dohme, Hanmi e AstraZeneca. Dr. Karasik recebeu bolsas e honorários de consultoria da AstraZeneca, Novo Nordisk, Merck e Boehringer Ingelheim. Dr. Shaw recebeu honorários como consultor e palestrante da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp and Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk e Sanofi. Dr. Tangri recebeu honorários de consultoria da Otsuka, Tricida e AstraZeneca; recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca, inclusive para este trabalho; e seu programa de pesquisa é financiado pelo Instituto Canadense de Pesquisa e Pesquisa em Saúde de Manitoba. Dra. Goh recebeu bolsas institucionais da AstraZeneca, Medtronic e Sanofi; e recebeu honorários pela participação em comitês de assessoria da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Medtronic e Sanofi. Dr. Thureson trabalha para a Statisticon, da qual a AstraZeneca é cliente; e atuou como consultor estatístico para a AstraZeneca. Drs. Chen, Surmont, Hammar e Fenici atuam na AstraZeneca. Dr. Fenici possui ações na AstraZeneca.

nacional que coleta informações epidemiológicas e clínicas sobre procedimentos e doenças cardiovasculares (17). Em um país onde 80% dos cuidados de saúde ocorrem em instituições públicas, esta é uma fonte rica de dados nacionais, habitualmente usados para fins diversos de relatórios de qualidade e pesquisa.

Em Israel, a Organização de Gerenciamento de Saúde Maccabi é a segunda maior instituição do tipo no país, contando com dados médicos completos de mais de 100.000 pacientes com DT2 (18). Esse registro compreensivo inclui dados sobre cuidados primários e secundários, procedimentos ambulatoriais e de internação, testes de laboratório e administração de medicamentos. Ele foi desenvolvido e validado para o monitoramento de doenças crônicas, incluindo diabetes e desfechos cardiovasculares (18, 19, 20).

Na Austrália, o Esquema Nacional de Serviços de Diabetes inclui entre 80% e 90% de toda a população com a doença (21). O Esquema Nacional de Serviços de Diabetes está vinculado à base de dados do Esquema de Benefícios Farmacêuticos e ao Índice Nacional de Óbitos, o que permite reunir dados tanto sobre o uso de medicamentos quanto sobre status vitais, respectivamente. Os vínculos foram estabelecidos pelo Instituto Australiano de Saúde e Bem-estar usando técnicas de correspondência probabilística, conforme descrito em outros estudos (22).

No Canadá, o Repositório de Dados de Pesquisa de Saúde Populacional do Centro de Políticas de Saúde de Manitoba é uma coleção abrangente de informações administrativas, de registro, de pesquisa e outros dados relacionados primariamente aos habitantes da província de Manitoba. Nessa região, os dados sobre medicamentos controlados comercializados em pontos de venda estão reunidos na Rede de Informações do Programa de Medicamentos, um banco de dados online que conecta a agência governamental Manitoba Health às farmácias da província (23). Informações sobre dispensações farmacêuticas, prescrições indicativas de potenciais problemas de uso de medicamentos, prescrições não judiciosas, programas auxiliares e produtos não medicamentosos são coletadas de todos residentes de Manitoba em tempo real, independentemente da cobertura de seguro ou do pagador final. A Rede de Informações do Programa de Medicamentos pode ser vinculada a outras bases de dados administrativas, como a da Comissão de Serviços em Saúde de Manitoba, a da Agência de Estatísticas Vitais e ao banco de dados de altas hospitalares do Instituto Canadense de Informações em Saúde. O vínculo se dá por meio de um número único de identificação pessoal e de saúde atribuído a todos os residentes de Manitoba. Juntas, essas bases de dados de saúde capturam todos os medicamentos controlados, internações hospitalares e solicitações de reembolso médico para mais de 98% dos residentes (24).

COORTE DE PACIENTES. Todos os episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em pacientes com DT2 [conforme definidos pelos códigos diagnósticos padrão (Tabela Online 1), exceto na Austrália, onde foram definidos com base no diagnóstico clínico de DT2 efetuado por médicos ou enfermeiros especialistas em diabetes] foram identificados em cada país, começando pela data da primeira prescrição ou dispensação farmacêutica dos SGLT-2i em cada região (a data de início abrangeu o período de dezembro de 2013, na Austrália, até abril de 2015, em Israel). Episódios de início do tratamento foram definidos como o fornecimento/preenchimento de uma prescrição (seja como terapia inicial ou complementar) para qualquer SGLT-2i (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina em todos os países; ipragliflozina na Coreia do Sul e no Japão; e tofogliflozina e luseogliflozina no Japão) ou oMRG (incluindo classes de medicamentos orais ou injetáveis), bem como combinações em doses fixas, sem prescrições emitidas para essas classes de medicamentos no ano anterior. Os critérios de inclusão adicionais foram: ter 18 anos de idade ou mais no momento do episódio inicial e contar com um histórico de informações de mais de um ano na base de dados. Pacientes com diabetes gestacional ou tipo 1 foram excluídos. Os pacientes foram acompanhados desde a data de referência (início do tratamento com SGLT-2i ou oMRG) até o final do tratamento (apenas análise por protocolo), migração/saída da clínica/base de dados, última data de coleta dos dados, data do desfecho ou data de censura (de junho de 2016, na Austrália, até novembro de 2017, em Cingapura).

DESFECHOS. Os desfechos incluíram MTC (cujos dados estavam disponíveis em todos os países), internações por insuficiência cardíaca, desfechos compostos de MTC ou internações por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) (cujos dados estavam disponíveis em todos os países exceto Austrália). Os desfechos foram definidos como códigos de diagnóstico principal de alta hospitalar (Tabela Online 2). Cabe notar que, no Japão e em Cingapura, para o desfecho MTC, apenas informações sobre mortes hospitalares estavam disponíveis. No entanto, mortes hospitalares representam a maioria dos eventos fatais nesses países (25, 26).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Analisamos as características no início do estudo por meio de estatísticas descritivas. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem, e as variáveis contínuas, como média \pm DP. Para variáveis contínuas, tais como a idade, calculou-se a média geral por meio de uma estimativa aproximada das médias específicas dos países, ponderada de acordo com o número de pacientes em cada local. A porcentagem de agentes individuais e

suas respectivas contribuições para o tempo total de exposição ao SGLT-2i para o grupo SGLT-2i, bem como a porcentagem de classes dos fármacos de referência individuais para o grupo de oMRG, foram descritos por país e no geral.

Para a análise primária, utilizamos uma abordagem que permitisse incluir todos os episódios de início de tratamento com SGLT-2i e oMRG. Consequentemente, cada paciente pode ter contribuído com mais de um episódio de início do tratamento com medicações para a redução da glicose. Um único indivíduo poder ter iniciado terapias com diferentes classes de medicamentos (por exemplo, SGLT-2i e várias classes de oMRG) e em diferentes momentos. A consequente dependência entre episódios relativos a um mesmo paciente foi contabilizada nas análises estatísticas com o uso de um estimador robusto para a variância. Tal método costuma ser usado para observações agrupadas (neste caso, com o possível agrupamento de mais de um episódio de início de tratamento para um mesmo paciente) e é uma maneira de ajustar estatisticamente o intervalo de confiança (IC) de modo a levar tais agrupamentos em conta (27). Consideramos esta abordagem como a mais adequada porque vários pacientes podem ter iniciado tanto os SGLT-2i quanto os oMRG durante o período do estudo. Isso maximiza a possibilidade de um pareamento adequado para os episódios de início de tratamento com SGLT-2i e oMRG e, ao mesmo tempo, atribui adequadamente o tempo de exposição a SGLT-2i ao grupo dos SGLT-2i e o tempo de exposição a oMRG ao grupo oMRG para cada paciente.

Desenvolveu-se um escore de propensão não-parcial para o início dos SGLT-2i (separadamente em cada país) e para cada episódio individual de início de um novo tratamento. Todas as variáveis disponíveis em cada país que possam ter afetado a atribuição ou os resultados do tratamento foram incluídas no escore de propensão e estão listadas na [Tabela Online 3](#). Cabe observar que, na Austrália, as informações basais de comorbidade não estavam disponíveis. Com base nos escores de propensão, os episódios de início de tratamento com SGLT-2i foram pareados 1:1 com os episódios de início de tratamento com oMRG. O pareamento por propensão foi calculado com base nas diferenças padronizadas das características dos pacientes após o pareamento. Após o pareamento por propensão, considerou-se haver um desequilíbrio significativo nos casos com uma diferença padronizada >10% entre os dois grupos.

As taxas de incidência para todos os desfechos foram avaliadas por grupo de tratamento. Apenas a primeira ocorrência de cada desfecho foi incluída, e a taxa de incidência (TI) bruta em cada grupo foi calculada como o número de eventos dividido pelo número total de pessoas-ano em risco. Os tempos decorridos até o primeiro evento dos grupos SGLT-2i e oMRG foram com-

parados utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Eles foram apresentados como RR e IC 95% para cada desfecho conforme o país. Nos casos em que o mesmo paciente iniciou o tratamento com SGLT-2i e, posteriormente, com oMRG (ou vice-versa), qualquer desfecho ocorrido após o início do tratamento com oMRG foi contabilizado em ambos os grupos de tratamento. Para contabilizar a dependência entre vários episódios de início do tratamento para um mesmo indivíduo dentro de um determinado período, utilizamos um estimador robusto para a variância nos modelos de Cox, conforme mencionado anteriormente (27). Na análise primária por intenção de tratar, os pacientes foram acompanhados desde o início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento de desfecho ou até a data de censura (o que viesse primeiro), independentemente da continuação ou descontinuação do tratamento de referência.

Em seguida, agrupamos as RRs (IC 95%) para cada desfecho de cada país de modo a obter um sumário ponderado geral (28) em que foram implementados modelos de efeitos aleatórios com ponderação de variância inversa para cada país (29). Produzimos gráficos em floresta exibindo as RRs (IC 95%) específicas de cada país e a RR geral agrupada (IC 95%). Posteriormente, repetimos as análises de todos os desfechos em vários subgrupos de pacientes para verificar se as associações entre SGLT-2i e oMRG e os desfechos cardiovasculares diferiam com base nas características demográficas ou nas características clínicas e de tratamento dos pacientes. Essas análises de subgrupos pré-especificados foram ajustadas para múltiplas covariáveis, incluindo idade; sexo; fragilidade; histórico de insuficiência cardíaca, IM e fibrilação atrial; hipertensão (se disponível); obesidade/índice de massa corporal (se disponível); duração do diabetes (se disponível); e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs), betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, estatinas, diuréticos em alça e diuréticos tiazídicos.

Para testar a estabilidade dos achados, conduzimos várias análises de sensibilidade. Primeiramente, ajustamos os dados da análise primária para várias covariáveis além do pareamento por escore de propensão (conforme mencionado anteriormente). Em segundo lugar, repetimos as análises de cada desfecho usando uma abordagem por protocolo na qual censuramos o seguimento diante da descontinuação do tratamento de referência. Em terceiro lugar, para avaliar melhor a robustez da abordagem de seleção de pacientes, conduzimos uma análise adicional em que atribuímos os pacientes ao grupo SGLT-2i ou oMRG com base apenas no primeiro episódio de início do tratamento redutor da glicose durante o período do estudo (por exemplo, um paciente cuja primeira nova prescrição após a data de início do estudo tenha sido um

SGLT-2i foi colocado no grupo SGLT-2i, e um paciente cuja primeira nova prescrição tenha sido oMRG foi colocado no grupo oMRG). Assim, garantimos que nenhum dos pacientes incluídos nesta análise de sensibilidade tivesse iniciado oMRG (antes do início do tratamento com o agente de referência) durante o período de inclusão no estudo. Vale notar que o início do período de inclusão no estudo foi definido como a data em que o primeiro SGLT-2i foi introduzido em cada país (e, portanto, muda conforme o local). Nesta análise do “primeiro usuário novo”, contamos apenas um episódio (em vez de vários) de início do tratamento para cada paciente – ou, mais especificamente, o primeiro episódio de início do tratamento de redução da glicose durante o período de inclusão no estudo. Após a seleção de pacientes, desenvolvemos um escore de propensão para o início do SGLT-2i e um pareamento por propensão de 1:1 seguindo o mesmo método descrito para a análise primária. Em quarto lugar, considerando que apenas mortes hospitalares foram avaliadas no Japão e em Cingapura, repetimos as análises para MTC após excluir os dados desses dois países. Por fim, considerando que as informações sobre comorbidades basais não estavam disponíveis (e, portanto, não haviam sido incluídas no modelo de propensão) na Austrália, repetimos as análises de MTC excluindo os dados desse país.

Devido à natureza anônima dos prontuários médicos, não obtivemos consentimento informado. As análises dos dados anônimos foram conduzidas de acordo com as leis e regulações locais e foram aprovadas pelos respectivos comitês científicos/éticos/de dados de cada região. O estudo foi conduzido conforme o protocolo de estudo pré-definido. As análises específicas de cada país foram conduzidas por grupos acadêmicos/estatísticos independentes. As meta-análises foram conduzidas pela Statisticon e foram validadas por estatísticos acadêmicos independentes no St. Luke’s Mid America Heart Institute, no Kansas.

RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Foi identificado um total de 3.917.551 episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em um total de 2.581.980 pacientes individuais, dos quais 249.348 receberam SGLT-2i e 3.668.203 receberam oMRG (Figura 1). Antes do pareamento por propensão, os pacientes que iniciaram SGLT-2i eram mais jovens e tinham taxas mais baixas de doença renal crônica, taxas semelhantes de comorbidades cardiovasculares e taxas mais altas de complicações microvasculares. O uso de estatinas, inibidores da ECA, BRAs e betabloqueadores mostrou-se maior, e o uso de diuréticos em alça mostrou-se menor em pacientes que iniciaram os SGLT-2i do que naqueles que iniciaram oMRG. Comparados àqueles que receberam

oMRG, pacientes que receberam SGLT-2i tinham maior probabilidade de receber outros tipos de medicamentos redutores da glicose no início do estudo antes do pareamento (Tabela Online 4).

Após o pareamento por propensão, identificamos um total de 470.128 episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em 447.106 pacientes, com um total final de 235.064 pacientes em cada grupo de tratamento (Figura 1). As características basais mostraram-se bem equilibradas após o pareamento entre os grupos, tanto no geral quanto por país (Tabela 1), com diferenças padronizadas $\leq 3\%$ para todas as variáveis (Tabela 1, Figura Online 1). A média de idade foi de 57 anos; 45% da amostra pertencia ao sexo feminino; e $\sim 27\%$ apresentou DCV estabelecida. No geral, $\sim 65\%$ dos pacientes receberam estatinas, $\sim 62\%$ receberam anti-hipertensivos, $\sim 54\%$ receberam inibidores da ECA/BRAs, e $\sim 74\%$ receberam metformina.

A distribuição de compostos de SGLT-2i específicos no grupo SGLT-2i e as classes de medicamentos de referência no grupo oMRG constam na Tabela Online 5 e na Tabela Online 6, respectivamente. Em termos de tempo total de exposição, a dapagliflozina contribuiu com 75%, seguida pela empagliflozina, com 9%, e por outros SGLT-2i, com 1% a 8% (Tabela 2).

SGLT-2i E MTC. Para a análise primária, o tempo médio de seguimento foi de 374 dias para o grupo SGLT-2i e 392 dias para o grupo oMRG. O tempo médio de seguimento por grupo de tratamento para países individuais e em geral está presente na Tabela Online 7. Em mais de 493.380 pessoas-ano de seguimento, contaram-se 5.216 eventos, dos quais 1.930 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 0,80 por 100 pessoas-ano) e 3.286 no grupo

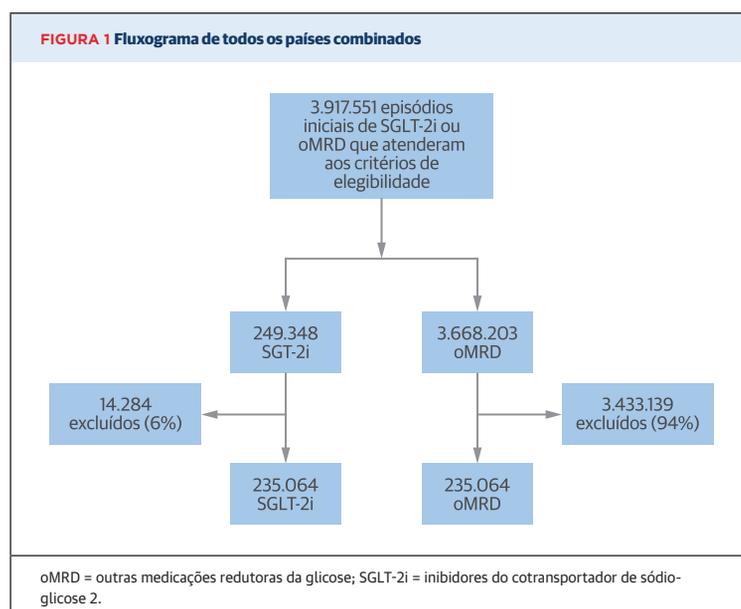


FIGURA 1 Fluxograma de todos os países combinados (após o pareamento)

	SGLT-2i (n = 235.064)	oMRG (n = 235.064)	Diferença padronizada (%)
Idade, anos (DP)	56,7 (12,0)	56,7 (12,9)	0,4
Mulheres	105.843 (45,0)	106.863 (45,5)	0,9
Histórico CV	59.222 (26,8)	56.576 (25,6)	2,7
Infarto do miocárdio	7.624 (3,4)	7.479 (3,4)	0,4
Angina instável	12.480 (5,6)	12.235 (5,5)	0,5
Insuficiência cardíaca	15.151 (6,8)	14.741 (6,7)	0,7
Fibrilação atrial	6.026 (2,7)	5.843 (2,6)	0,5
Acidente vascular cerebral	20.983 (9,5)	20.153 (9,1)	1,3
DAP	2.446 (1,1)	2.384 (1,1)	0,3
Doença microvascular	116.370 (52,6)	114.630 (51,8)	1,6
DRC	4.211 (1,9)	4.021 (1,8)	0,6
Fragilidade (sim)*	14.758 (6,7)	14.912 (6,7)	0,3
Metformina	173.783 (73,9)	175.266 (74,6)	1,4
Sulfonilureia	121.209 (51,6)	119.466 (50,8)	1,5
Inibidores de DPP-4	130.674 (55,6)	128.096 (54,5)	2,2
Tiazolidinediona	30.503 (13,0)	29.573 (12,6)	1,2
Agonista do receptor de GLP-1	6.163 (2,6)	6.022 (2,6)	0,4
Insulina	46.486 (19,8)	44.480 (18,9)	2,2
Terapia com anti-hipertensivos	147.166 (62,6)	145.014 (61,7)	1,9
Diuréticos em alça	16.451 (7,0)	16.100 (6,8)	0,6
Diuréticos de teto baixo	17.608 (7,5)	17.173 (7,3)	0,7
Inibidores de ECA	20.199 (8,6)	20.062 (8,5)	0,2
BRAs	109.620 (46,6)	109.347 (46,5)	0,2
Terapia com estatinas	153.694 (65,4)	153.466 (65,3)	0,2
Betabloqueadores	44.786 (19,1)	43.947 (18,7)	0,9
Antagonistas da aldosterona	6.719 (2,9)	6.548 (2,8)	0,4
Ano de referência			
2013	741 (1,5)	660 (1,3)	1,4
2014	31.639 (14,0)	32.009 (14,2)	0,5
2015	71.405 (32,3)	71.485 (32,3)	0,1
2016	116.940 (52,8)	115.997 (52,4)	0,9
2017	14.339 (27,0)	14.913 (28,1)	2,4

Os valores são n (%), exceto se declarado o contrário. * Fragilidade, internação por >3 dias consecutivos no ano anterior (31, 32, 33, 34, 35).
BRAs = bloqueadores dos receptores de angiotensina; CV = cardiovascular; DAP = doença arterial periférica; DP = desvio padrão; DPP-4 = dipeptidil peptidase-4; DRC = doença renal crônica; ECA = enzima de conversão da angiotensina; GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1; oMRG = outras medicações reductoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

oMRG (TI de 1,30 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de MTC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,51; IC 95%: 0,37 a 0,70; $p < 0,001$) (Figura 2A). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises ajustadas por intenção de tratar e por protocolo (Figura Online 2A, Figura Online 3A). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de MTC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4A e Figura Online 4F). Os resultados também permane-

ceram consistentes nas análises de sensibilidade após excluir os dados do Japão e de Cingapura (Figura Online 5), bem como na análise de sensibilidade sem os dados da Austrália (Figura Online 6).

SGLT-2I E IIC. Em mais de 441.357 pessoas-ano de seguimento, houve 5.997 eventos, dos quais 2.646 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,23 por 100 pessoas-ano) e 3.351 no grupo oMRG (TI de 1,48 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IIC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,64; IC 95%: 0,50 a 0,82; $p = 0,001$) (Figura 2B). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2B, Figura Online 3B). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IIC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4B e Figura Online 4F).

SGLT-2I E DESFECHO COMPOSTO DE IIC OU ÓBITO. Em mais de 441.357 pessoas-ano de seguimento, houve 9.788 eventos, dos quais 4.118 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,91 por 100 pessoas-ano) e 5.670 no grupo oMRG (TI de 2,51 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IIC ou óbito (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,76; $p < 0,001$) (Figura 2C). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2C, Figura Online 3C). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IIC ou óbito foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4C e Figura Online 4F).

SGLT-2I E IM. Em mais de 443.307 pessoas-ano de seguimento, houve 2.249 eventos, dos quais 973 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 0,45 por 100 pessoas-ano) e 1.276 no grupo oMRG (TI de 0,56 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IM (abordagem

TABELA 2 Composição dos SGLT-2i em termos de tempo total de exposição

	Coreia do Sul	Japão	Cingapura	Israel	Canadá	Austrália	Total
SGLT-2i	168.322	33.890	1.363	9.736	8.032	13.721	235.064
Dapagliflozina	91,3	26,1	68,5	50,9	52,0	80,8	74,7
Empagliflozina	4,3	13,6	17,9	49,1	7,7	0,0	9,0
Canagliflozina	0,0	10,6	13,7	0,0	40,2	19,2	4,4
Ipragliflozina	4,4	29,8	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3
Luseogliflozina	0,0	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1
Tofogliflozina	0,0	13,7	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5

Os valores estão em %.
SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,81; IC 95%: 0,74 a 0,88; $p < 0,001$) (Figura 2D). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2D, Figura Online 3D). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IM foi semelhante à da análise primária. Além disso, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4D e Figura Online 4F).

SGLT-2i E AVC. Em mais de 440.346 pessoas-ano de seguimento, houve 6.439 eventos, dos quais 2.791 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,30 por 100 pessoas-ano) e 3.648 no grupo oMRG (TI de 1,62 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de AVC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,68; IC 95%: 0,55 a 0,84; $p < 0,001$) (Figura 2E). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2E, Figura Online 3E). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de AVC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram favorecendo o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4E e Figura Online 4F).

O resumo das associações entre o início dos tratamentos com SGLT-2i e com oMRG em todos os países, agrupadas para todos os desfechos, consta na Figura 2F.

ANÁLISES DOS SUBGRUPOS. Em todas as análises dos subgrupos, para todos os desfechos, não se observou nenhuma interação significativa com as características demográficas, clínicas ou de tratamento dos pacientes. Assim, nenhuma dessas variáveis parece representar

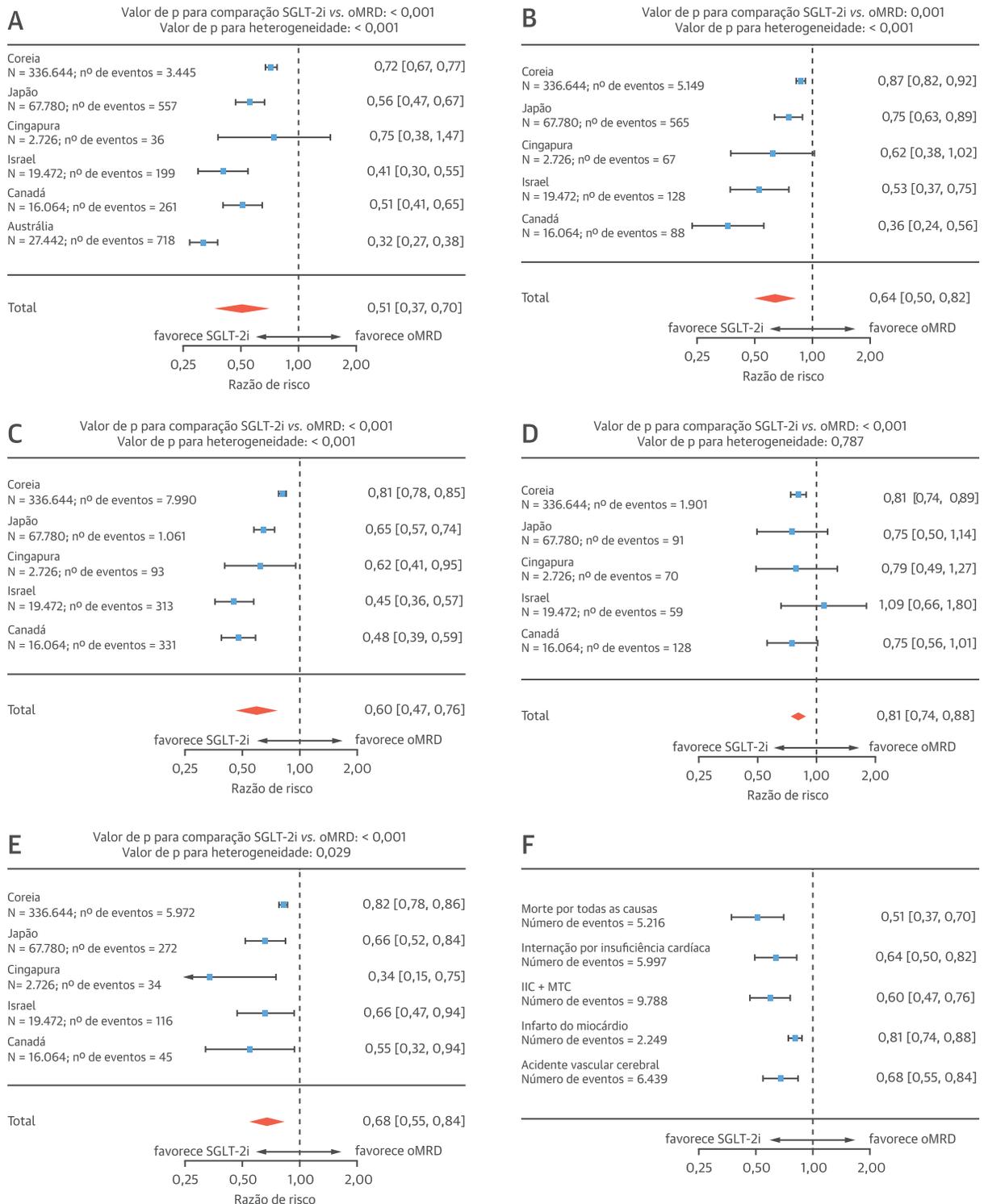
um modificador dos efeitos da associação entre SGLT-2i e eventos cardiovasculares (Figuras Online 7 a 11). Embora algumas das interações tenham sido nominalmente significativas, elas devem ser interpretadas com cautela, pois os resultados basearam-se em números muito grandes e não foram ajustados para comparações múltiplas.

Também é importante ressaltar que, em pacientes tanto com quanto sem DCV estabelecida no início do estudo, os SGLT-2i estiveram associados a riscos significativamente menores de óbito, IIC, óbito ou IIC, IM e AVC, sem interações estatisticamente significativas entre qualquer um dos desfechos nesses dois subgrupos (Figura 3).

DISCUSSÃO

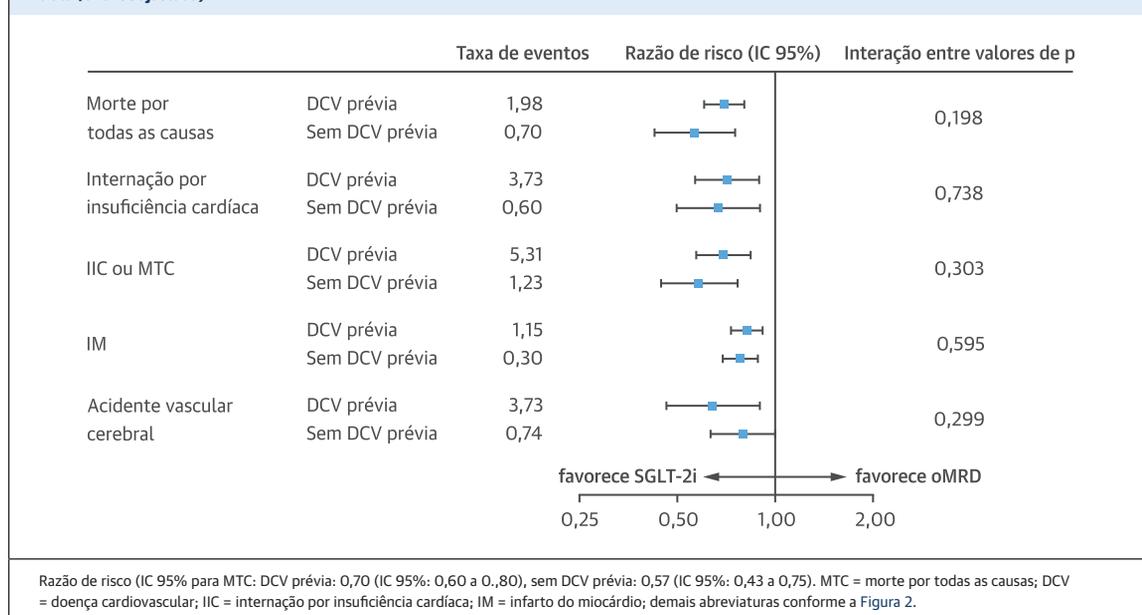
Neste grande estudo internacional incorporando fontes de dados bem estabelecidas da prática clínica de seis países, três grandes regiões do mundo, >400.000 pacientes e 490.000 anos-paciente de seguimento, demonstramos que o início do tratamento com SGLT-2i em comparação a oMRG está associado a um risco significativamente menor de morte por todas as causas, eventos de insuficiência cardíaca, IM e AVC (Ilustração Central). Embora tenha havido diferenças nas estimativas pontuais entre os países para vários dos desfechos, a direcionalidade das associações mostrou-se consistente - mesmo com características variáveis relativas aos pacientes, às instalações dos serviços de saúde, aos padrões de prática clínica e aos compostos de SGLT-2i específicos utilizados. Esses achados permaneceram estáveis em várias análises de sensibilidade. Ademais, os resultados permaneceram direcionalmente consistentes em vários subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com e sem DCV estabelecida. Essas observações sugerem que os benefícios cardiovasculares associados aos SGLT-2i podem se estender a um leque mais amplo de antecedentes étnicos e raciais e a todo o contínuo de riscos cardiovasculares, representando um efeito de classe.

Nossos dados devem ser considerados complementares aos de outros ensaios sobre desfechos cardiovasculares associados a SGLT-2i, incluindo estudo de desfechos

FIGURA 2 Desfechos cardiovasculares associados a SGLT-2i vs. outras medicações redutoras da glicose

RRs agrupadas (IC 95%) para (A) morte por todas as causas, (B) internação por insuficiência cardíaca, (C) composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, (D) infarto do miocárdio, (E) acidente vascular cerebral e (F) todos os cinco desfechos (intenção de tratar, análise não ajustada). MTC = morte por todas as causas; IIC = internação por insuficiência cardíaca; demais abreviaturas conforme a Figura 1.

FIGURA 3 Desfechos nos subgrupos de pacientes com e sem doença cardiovascular estabelecida no início do estudo (todos os 5 desfechos; intenção de tratar, análise ajustada)

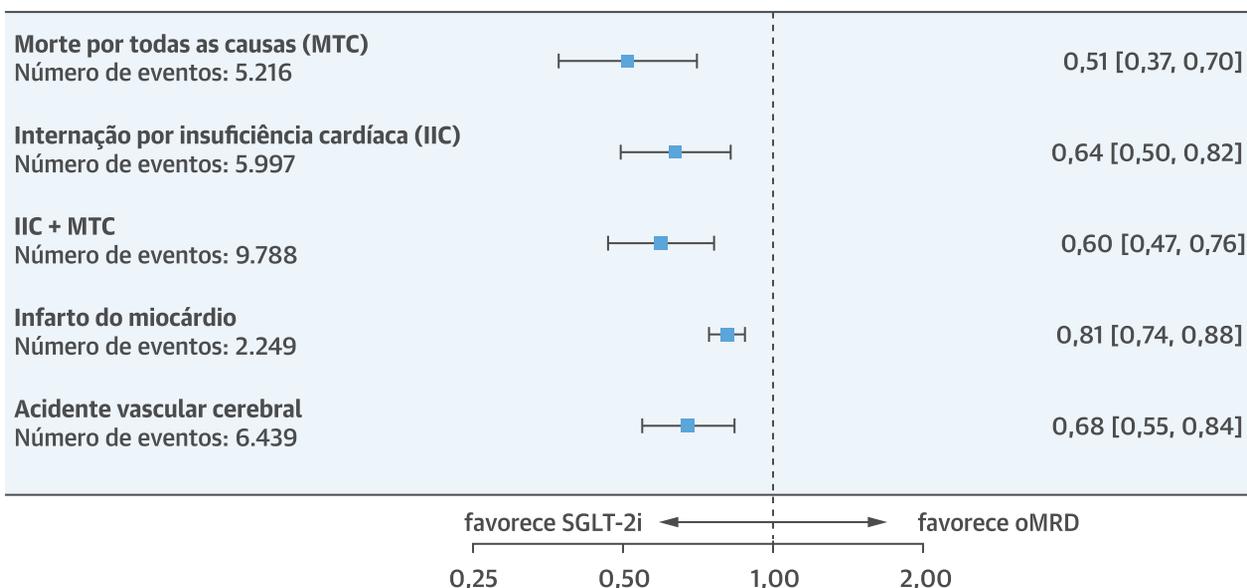


cardiovasculares EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 [Empagliflozina] em pacientes com diabetes melito tipo 2) e o Programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (6, 7, 8). Comparar o tamanho dos efeitos dos estudos observacionais (como o CVD-REAL 2) e ensaios clínicos (como o EMPA-REG OUTCOME e o Programa CANVAS) pode ser um desafio em razão das grandes diferenças nos desenhos de estudo e nos métodos de averiguação dos dados, bem como no número e nas definições dos eventos e comparadores (placebo vs. oMRG). Por sua vez, a comparação das taxas de evento entre os ensaios de desfechos cardiovasculares e o CVD-REAL/CVD-REAL 2 é especialmente desafiadora, pois quase todos os participantes do EMPA-REG OUTCOME apresentavam eventos cardiovasculares estabelecidos, ao passo que a maioria dos participantes do Programa CANVAS apresentava DCV estabelecida (28% dos pacientes do programa CANVAS estavam na coorte de “prevenção primária”). Em contraste, no CVD-REAL 2, conduzido em uma população que reflete melhor a utilização dos SGLT-2i na prática clínica, os SGLT-2i estavam sendo usados em uma população extensa e de baixo risco, na qual a maioria dos pacientes (~74%) não tinha qualquer DCV estabelecida. Ademais, existem diferenças substanciais no número de eventos acumulados; mais especificamente, apesar de este estudo ter uma duração de acompanhamento mais curta e incluir pacientes de menor risco em comparação ao EMPA-REG OUTCOME ou CANVAS, o número de MTCs, por exemplo, foi consideravelmente mais alto (devido ao tamanho de amostra maior) do que em qualquer um dos ensaios de desfechos cardiovasculares relatados (5.216

eventos no CVD-REAL 2, 463 no EMPA-REG OUTCOME e 681 no Programa CANVAS).

No contexto dessas limitações de comparação dos resultados de vários estudos, vale notar que, para o desfecho MTC, as taxas globais de eventos foram comparáveis em pacientes com e sem DCV estabelecida no CVD-REAL 2 e nos ensaios de desfechos cardiovasculares. A magnitude do efeito observada em termos de menor risco de MTC associada a SGLT-2i no subgrupo de pacientes com DCV estabelecida é bastante semelhante entre os estudos CVD-REAL 2 (RR: 0,70; CI 95%: 0,60 a 0,80) e EMPA-REG OUTCOME e um pouco mais pronunciada no CVD-REAL 2 do que no Programa CANVAS, ainda que a direcionalidade dos efeitos nestes dois últimos estudos seja semelhante. Os resultados do CVD-REAL 2 e do Programa CANVAS são comparáveis de modo geral, com intersecções no IC 95%. Embora a magnitude do efeito em termos de menor risco de MTC associada a SGLT-2i no subgrupo de pacientes com DCV estabelecida seja mais pronunciada no estudo CVD-REAL 95 em pacientes sem DCV estabelecida se comparada à coorte de prevenção primária do CANVAS, a direcionalidade dos eventos também se mostrou semelhante. Além disso, os resultados são comparáveis de modo geral, com uma intersecção no IC 95%.

As associações observadas entre SGLT-2i e eventos de insuficiência cardíaca no nosso estudo foram geralmente semelhantes àquelas observadas nos outros ensaios clínicos, apesar de termos trabalhado com uma população maior e um perfil de risco menor. Para os desfechos de IM, nossos resultados também foram direcionalmente consistentes com aqueles observados no

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Menor risco cardiovascular associado a inibidores de SGLT-2

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, internação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

EMPA-REG e no Programa CANVAS; já para o desfecho AVC, nossos dados foram direcionalmente consistente apenas com o Programa CANVAS 6, 7. Nesse sentido, cabe ressaltar que, devido à população predominantemente asiática em nosso estudo, o número de eventos de AVC foi alto (de fato, foi o evento cardiovascular mais comum). Excluindo-se as potenciais limitações dos dados observacionais, tais achados clínicos são importantes. Mais especificamente, a associação entre SGLT-2i e menor risco de AVC em nosso estudo reforça as evidências relativas aos efeitos dos SGLT-2i em eventos aterotrombóticos. Também vale notar que as taxas de eventos gerais em nosso estudo foram bastante baixas, como é esperado de uma população em que >70% dos pacientes não tinham qualquer DCV estabelecida. Contudo, justamente em função do grande número de pacientes, foi possível coletar um número substancial de eventos para todos os desfechos. Considerando que o estudo de populações de baixo risco por meio de ensaios clínicos randomizados é pouco viável, investigações como o CVD-REAL fornecem praticamente os únicos dados disponíveis dos efeitos dos SGLT-2i em pacientes de baixíssimo risco. De forma geral, terapias que funcionam em pacientes de alto risco também deveriam funcionar em pacientes de menor risco, embora com diferenças consideráveis nas reduções de risco absoluto e nos números do tratamento. Um estudo ainda em andamento, o DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to

Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events—Thrombolysis In Myocardial Infarction 58, ou Estudo Multicêntrico para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Eventos Cardiovasculares - Trombólise no Infarto do Miocárdio), que inclui uma grande população de pacientes com DT2, a maioria sem DCV estabelecida, fornecerá mais informações sobre o assunto.

Além disso, os nossos achados foram direcionalmente consistentes entre os países, apesar das diferenças nos tipos de SGLT-2i empregados (por exemplo, foram utilizados seis compostos de SGLT-2i no Japão), o que sugere um efeito de classe. Também é importante apontar que esses resultados expandem os dados do relatório CVD-REAL original ao estender as observações a uma população geográfica e etnicamente mais diversa, especialmente da Ásia-Pacífico e do Oriente Médio. Caso haja consistência entre os nossos achados e os do ensaio clínico DECLARE-TIMI 58, esses resultados teriam, coletivamente, implicações substanciais para a prática clínica, especialmente na aplicação de SGLT-2i em pacientes de menor risco.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Os resultados de nosso estudo devem ser considerados no contexto de várias limitações em potencial. Primeiramente, devido à natureza observacional do estudo, e apesar de técnicas estatísticas robustas (como pareamento por propensão e várias análises de sensibilidade), não se pode excluir

a possibilidade de fatores residuais e confundidores. Mais especificamente, certos fatores relativos a médicos e pacientes não podem ser capturados adequadamente, nem mesmo em conjuntos de dados bem estruturados. No entanto, todos os países incluídos no CVD-REAL 2 oferecem cobertura universal de saúde, tornando improvável que fatores econômicos influenciem a seleção de pacientes para o início do tratamento com SGLT-2i ou oMRG. Em segundo lugar, a questão do viés do “tempo imortal” já havia sido levantada em relação a grandes análises farmacoepidemiológicas como a nossa (30), mas os métodos aqui empregados (pareamento de episódios de início de tratamento com agentes redutores da glicose, análise de sensibilidade examinando apenas “primeiros novos usuários”) reduzem substancialmente a possibilidade de tal viés. Nesse sentido, a magnitude da associação entre SGLT-2i e menor risco em todos os desfechos cardiovasculares ficou mais pronunciada na nossa análise primária e foi relativamente atenuada na análise de sensibilidade mais conservadora (desenho com os primeiros novos usuários). Contudo, mesmo nesse caso, todas as estimativas pontuais favorecerão fortemente os SGLT-2i em vez das oMRG. Portanto, a interpretação clínica dos resultados seria semelhante, independentemente da abordagem metodológica utilizada. Em terceiro lugar, os únicos dados disponíveis sobre mortalidade hospitalar vieram do Japão e de Cingapura; mas vale observar que a maioria dos eventos fatais nesses países ocorre dentro dos hospitais (25, 26), e os resultados foram direcionalmente semelhantes nos outros países, onde a captura dos dados de mortalidade foi mais compreensiva. Em quarto lugar, os dados de comorbidade na Austrália não estavam disponíveis, o que impossibilitou a inclusão dessas informações no escore de propensão para esse país. No entanto, incluímos um amplo conjunto de informações de comorbidade dos outros países, com resultados direcionalmente consistentes para todos eles. Ademais, as análises de sensibilidade de MTC após a exclusão dos dados do Japão e de Cingapura, bem como a análise de sensibilidade separada sem os dados da Austrália, produziram resultados consistentes. Em quinto lugar, concentramo-nos apenas nos desfechos cardiovasculares, sem analisar a segurança. Por fim, apesar de um longo período de seguimento em anos-paciente, o tempo médio de seguimento do estudo ficou relativamente limitado, pois o uso de SGLT-2i na prática do mundo real ainda é recente. Serão necessários seguimentos de maior duração para avaliar se os efeitos se sustentam com o tempo.

CONCLUSÕES

Neste grande estudo internacional abrangendo seis países, três grandes regiões do mundo e uma ampla população de pacientes com DT2 nos sistemas da prática clínica, descobrimos que o início do tratamento com SGLT-2i em comparação a oMRG estava associado a um risco significativamente menor de desfechos cardiovasculares, incluindo óbito, insuficiência cardíaca e eventos aterotrombóticos. Coletivamente, nossos resultados sugerem que os benefícios cardiovasculares dos SGLT-2i podem se aplicar a uma população de pacientes consideravelmente maior do que se pensava. Caso isso seja confirmado pelo estudo DECLARE-TIMI 58, uma investigação em andamento sobre a eficácia e a segurança da dapagliflozina em uma ampla população de pacientes com DT2, esses achados podem ter implicações substanciais para a prática clínica.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem a Kevin Kennedy, do Saint Luke’s Mid America, por sua validação independente dos dados; e a Nicola Truss, PhD da InScience Communications, Springer Healthcare, pelo suporte editorial (financiado pela AstraZeneca).

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Mikhail Kosiborod, Saint Luke’s Mid America Heart Institute, 4401 Wornall Road, Kansas City, Missouri 64111, EUA. E-mail: mkosiborod@saint-lukes.org. Twitter: @saintlukeskc, @lamcardio.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.

Em uma população de mais de 400.000 pacientes com diabetes melito tipo 2 na região Ásia-Pacífico, Oriente Médio e América do Norte, o início do tratamento com SGLT-2i comparado a outros agentes redutores da glicose foi associado a menores taxas de óbito, insuficiência cardíaca e IM, independentemente das características do paciente ou da presença de DCV estabelecida. Essas observações sugerem que os benefícios cardiovasculares associados aos SGLT-2i podem se estender a um leque mais amplo de pacientes, definido por diferentes antecedentes étnicos e raciais e graus de risco cardiovascular.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários mais estudos para elucidar os mecanismos pelos quais o SGLT-2i pode reduzir as taxas de óbito, de insuficiência cardíaca e, possivelmente, de eventos aterotrombóticos em pacientes com diabetes.

REFERÊNCIAS

1. A. Nanditha, R.C. Ma, A. Ramachandran, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. 472-485.
2. B. Abuyassin, I. Laher Diabetes epidemic sweeping the Arab world. *World J Diabetes*, 7 (2016), pp. 165-174.
3. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. (8th Edition), International Diabetes Federation, Brussels, Belgium (2017).
4. H. Ueshima, A. Sekikawa, K. Miura, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118 (2008), pp. 2702-2709
5. M. Woodward, X. Zhang, F. Barzi, et al. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care*, 26 (2003), pp. 360-366.
6. B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 644-657.
7. B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117-2128.
8. K.W. Mahaffey, B. Neal, V. Perkovic, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, 137 (2018), pp. 323-334.
9. M. Kosiborod, M.A. Cavender, A.Z. Fu, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 136 (2017), pp. 249-259.
10. S. Cheol Seong, Y.-Y. Kim, Y.-H. Khang, et al. Data resource profile: the National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Intern J Epidemiol*, 46 (2017), pp. 799-800.
11. J. Lee, J.S. Lee, S.-H. Park, S.A. Shin, K. Kim Cohort profile: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *International J Epidemiol*, 46 (2017), p. e15.
12. M. Tanabe, R. Motonaga, Y. Terawaki, T. Nomiya, T. Yanase Prescription of oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study using a Japanese hospital database. *J Diabetes Investigation*, 8 (2017), pp. 227-234.
13. M. Tanabe, T. Nomiya, R. Motonaga, K. Murase, T. Yanase Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea: study in a Japanese Hospital Database. *BMC Endocrine Disorders*, 15 (2015), p. 49.
14. H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese Hospital Database. *PLOS One*, 7 (2012), p. e53224.
15. SingHealth Group. SingHealth Duke-NUS Diabetes Centre. 2014. Disponível em: <https://www.singhealth.com.sg/PatientCare/ClinicalSpecialties/Pages/diabetes-centre.aspx>. Acesso em fevereiro de 2018.
16. National Heart Research Institute Singapore. Clinical sciences and statistics core. 2016. Disponível em: <https://www.nhcs.com.sg/nhris/Pages/Research/ResearchCores/ClinicalSciencesandStatisticsCore.aspx>. Acesso em fevereiro de 2018.
17. Integrated Health Information Systems (IHIS). Electronic Health Intelligence System. 2018. Disponível em: https://www.ihis.com.sg/Project_Showcase/Healthcare_Systems/Pages/eHINTS.aspx. Acesso em fevereiro de 2018.
18. G. Chodick, A.D. Heymann, V. Shalev, E. Kookia The epidemiology of diabetes in a large Israeli HMO. *Eur J Epidemiol*, 18 (2003), pp. 1143-1146. View Record in Scopus.
19. A.D. Heymann, G. Chodick, H. Halkin, et al. The implementation of managed care for diabetes using medical informatics in a large Preferred Provider Organization. *Diabetes Res Clinical Practice*, 71 (2006), pp. 290-298.
20. V. Shalev, G. Chodick, I. Goren, H. Silber, E. Kokia, A.D. Heymann The use of an automated patient registry to manage and monitor cardiovascular conditions and related outcomes in a large health organization. *Internat J Cardiol*, 152 (2011), pp. 345-349.
21. Australian Institute of Health and Welfare. Diabetes prevalence in Australia: an assessment of national data sources. 2009. Disponível em: <https://www.aihw.gov.au/reports/diabetes/diabetes-prevalence-in-australia-an-assessment-of-contents/table-of-contents>. Acesso em fevereiro de 2018.
22. J.L. Harding, J.E. Shaw, A. Peeters, B. Cartensen, D.J. Magliano Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care*, 38 (2015), pp. 264-270.
23. Statistics Canada. Census Profile, 2016 Census. Manitoba [Province] and Canada [Country]. 2016. Disponível em: <http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/details/Page.cfm?Lang=E&Geo1=PR&Code1=46&Geo2=&Code2=&Data=Count&SearchText=Manitoba&SearchType=Begins&SearchPR=01&B1=All&GeoLevel=PR&GeoCode=46>. Acesso em fevereiro de 2018.
24. J.F. Blanchard, S. Ludwig, A. Wajda, et al. Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care*, 19 (1996), pp. 807-811.
25. Japanese Ministry of Health Labor and Welfare. Number of deaths and percentage distribution by place of occurrence, by year. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hh/xls/1-25.xls>. Acesso em fevereiro de 2018.
26. Registry of Births and Deaths Immigration and Checkpoints Authority Singapore. Report on registration of births and deaths. 2016. Disponível em: <https://www.ica.gov.sg/cms/files/2016%20Annual%20RBD%20Report.pdf>. Acesso em fevereiro de 2018.
27. R.L. Williams A Note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics*, 56 (2000), pp. 645-646.
28. R. DerSimonian, N. Laird Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7 (1986), pp. 177-188.
29. W. Viechtbauer Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*, 36 (2010), p. 48.
30. S. Suissa Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: real or bias? *Diabetes Care*, 41 (2018), pp. 6-10.
31. K.I. Birkeland, M.E. Jorgensen, B. Carstensen, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017), pp. 709-717.
32. J.W. Eriksson, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, T. Nystrom, A. Norhammar Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*, 117 (2016), pp. 39-47.
33. T. Nystrom, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, A. Norhammar, J.W. Eriksson Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 19 (2017), pp. 831-841.
34. T. Nystrom, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, A. Norhammar, J.W. Eriksson Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 123 (2017), pp. 199-208.
35. F. Persson, T. Nystrom, M.E. Jorgensen, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, 20 (2018), pp. 344-351.

PALAVRAS-CHAVE óbito, diabetes melito, insuficiência cardíaca, estudos observacionais, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, inibidor do SGLT-2

APÊNDICE A lista de pesquisadores do grupo de estudos do CVD-REAL 2 está disponível na versão *online* deste artigo, bem como tabelas e figuras suplementares.

COMENTÁRIO EDITORIAL

O diabetes e a morte precoce

“a imaginação do homem não é nenhuma Carathis, para explorar impunemente todas as suas cavernas. Ai de mim! O repugnante exército de terrores sepulcrais não pode ser considerado totalmente irreal – mas, assim como os demônios ... eles precisam dormir, ou podem nos devorar” Edgar Allan Poe (O enterro prematuro)

Andrei C Sposito

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se tornou uma das doenças crônicas mais comuns em todo mundo como resultado de vulnerabilidades gênicas diversas às mudanças no estilo de vida e ao envelhecimento. Segundo estimativas da International Diabetes Federation (IDF), nesses últimos 20 anos, presenciamos uma pequena desaceleração no aumento da prevalência de DM2, à razão de 0,5% ao ano, mas a despeito disso a doença atingiu 7% da população mundial de adultos e é causa em cerca de 10% das mortes (1-8). De fato, o diagnóstico de DM2 está atrelado à antecipação da morte em até duas décadas de acordo com gênero e a prematuridade em que se apresenta (9). Como no conto do Allan Poe, conviver sob a sentença inexorável da morte prematura tem sido um dilema para pacientes, familiares e médicos em todo o mundo. Em adição a isso, morbidades como a amaurose, demência, neuropatias e doença renal crônica fazem desta doença um tema de absoluta urgência e relevância.

A doença cardiovascular (CV) permanece sendo responsável por 80% destas mortes (10); ou ainda mais se considerarmos o aumento da incidência de eventos CV fatais que se inicia 15 anos antes do diagnóstico de DM2 (11). Portanto, duas das principais variáveis desta equação letal estão claramente definidas; *i.e.* surgimento de DM2 e incidência de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, numerosos estudos observacionais indicaram potenciais elementos mediadores nesta associação e uma sequência igualmente numerosa de estudos prospectivos aleatorizados foram realizados para identificar freios a elevada mortalidade. Inicialmente, atenuação da mortalidade foi obtida com o controle da pressão arterial (-3.2 mortes por 1.000 pacientes ano por 10 mm Hg)(12) e do LDL colesterol (-2.1 mortes por 1.000 pacientes ano por 39 mg/dL)(13). A intensificação desses controles,

no entanto, não acrescentou em sobrevida deixando um risco residual acentuado nesses pacientes(14,15). De forma semelhante, o controle intensivo da glicemia para valores próximos aos de voluntários saudáveis não atenuou a mortalidade (16) e em um dos estudos até se associou ao aumento de mortalidade (+2.9 mortes por 1.000 pacientes ano)(17).

Esse panorama de incertezas e de mortalidade residual elevada motivaram a busca por novos alvos terapêuticos sistematicamente testados em estudos de segurança cardiovascular. É premissa natural para esses tipos de estudos que os desfechos adversos sejam diretamente relacionáveis aos fármacos testados. Portanto, o controle dos fatores de risco precisa ser equivalente nos braços do estudo. Apesar desta *equipoise*, surpreendentemente, duas classes de hipoglicemiantes demonstraram redução de mortalidade. Inibidores do “sodium-glucose cotransporter-2” (SGLT-2i) (-9 mortes por 1.000 pacientes ano) (18) e agonistas do “Glucagon-like peptide-1” (GLP-1) (-4 mortes por 1.000 pacientes ano) (19). De forma inédita, a possibilidade de prolongar a vida de indivíduos com DM2 em adição ao benefício esperado do controle dos fatores de risco tradicionais foi demonstrada.

Embora os “randomized controlled trials” (RCT) sejam a ferramenta mais acurada para se consolidar uma evidência, como esta acima, sua maior limitação reside na baixa validade externa dos seus achados uma vez que critérios de seleção excluem uma grande proporção dos pacientes diabéticos (20). Como exemplo, os pacientes arrolados nestes estudos com iSGLT2 ou agonistas GLP-1 representam 4,2% (21) e 12,8% (22), respectivamente, da população de DM2. Em outras palavras, o RCT é a melhor ferramenta se testar uma hipótese mas é limitado para identificar quem são os pacientes que se beneficiam desta evidência.

Para investigar o quão generalizável é uma evidência, o uso de estudos observacionais ou “Real World Evidence” (RWE) se tornaram fundamentais. Como não há aleatorização, o pareamento para dezenas de características clínicas tornou-se possível com o uso do “Propensity Score Matching” (PSM) para abrandar a heterogeneidade entre os grupos comparados (23). Apesar do avanço, os diferentes métodos de PSM não são hábeis em prevenir alguns vieses como desproporção entre confundidores não medidos ou desconhecidos entre os grupos (24). Por fim, nestes estudos, o adjudicamento dos desfechos não segue uma abordagem sistemática e está sujeita a diferenças regionais. Assim, desfechos absolutos como mortalidade devem ser preferidos, o número de covariáveis de pareamento deve ser expressivo e os resultados devem ser interpretados como efeitos ajustados em vez de efeitos causais.

Nessa edição, um estudo RWE foi realizado com registros de 235 mil pacientes da Coreia do Sul, Japão,

Cingapura, Israel, Austrália e Canadá e analisado com um PSM bem empregado avaliando o efeito dos iSGLT2 mortalidade total e CV (25). Em consistência com um estudo semelhante incluindo diabéticos dos Estados Unidos, Noruega, Dinamarca, Suécia, Alemanha e Reino Unido, o uso de SGLT2i quando comparado aos demais antidiabéticos foi associado a uma redução de cerca de 50% no risco de morte (26). Chama a atenção em ambos RWEs a magnitude do benefício clínico numa população majoritariamente de prevenção primária, com baixa prevalência de doença macro e microvascular. Em suma, 2 RWEs (25,26) envolvendo 12 países e cerca de 540 mil pacientes com DM2 demonstraram a validade externa de 2 RCTs (18,27), *i.e.* o uso de SGLT2i deve ser sistematicamente considerado como estratégia de prevenção da morte prematura após o diagnóstico de DM2. Num cenário no qual esta possibilidade inexistia, o fim da inexorabilidade já é uma enorme vitória.

REFERÊNCIAS

1. IDF Diabetes Atlas. 1st ed. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2000.
2. IDF Diabetes Atlas. 2nd edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2003.
3. IDF Diabetes Atlas. 3rd edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006.
4. IDF Diabetes Atlas. 4th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2009.
5. IDF Diabetes Atlas. 5th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
6. IDF Diabetes Atlas. 6th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
7. IDF Diabetes Atlas. 7th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
9. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Kaptoge S et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
10. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R et al. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups. *Diabetes Care* 2017;40:338-345.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
12. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
13. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
14. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN et al. Intensive Blood Pressure Lowering in Patients With and Patients Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis From Two Randomized Trials. *Diabetes Care* 2018;41:1142-1148.
15. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950.
16. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;218:50-58.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
20. Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q* 2004;82:661-87.
21. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 2018;24:S138-S145.
22. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials enrollment criteria to the US type 2 diabetes population. *Am J Manag Care* 2018;24:S146-S155.
23. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.
24. Wang SV, Jin Y, Fireman B et al. Relative Performance of Propensity Score Matching Strategies for Subgroup Analyses. *Am J Epidemiol* 2018.
25. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2628-2639.
26. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-259.
27. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.

ARTIGO ORIGINAL

Influência do estilo de vida na doença cardiovascular prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes melito



Gang Liu, PhD,^a Yanping Li, PhD,^a Yang Hu, ScD (cand),^a Geng Zong, PhD,^b Shanshan Li, ScD,^c Eric B. Rimm, ScD,^{a,d,e} Frank B. Hu, MD, PhD,^{a,d,e} Jo Ann E. Manson, MD, Dr, PHD,^{e,f} Kathryn M. Rexrode, MD,^{f,g} Hyun Joon Shin, ScD^h Qi Sun, MD, ScD^{a,e}

RESUMO

CONTEXTO Há evidências limitadas quanto ao impacto de hábitos de vida saudáveis no risco de subsequentes eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi examinar as associações entre um estilo de vida geralmente saudável, definido por uma dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo), não tabagismo, atividade física moderada a intensa (≥ 150 min/semana) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens), e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade por DCV em adultos com diabetes tipo 2 (DT2).

MÉTODOS Esta análise prospectiva incluiu 11.527 participantes com DT2 diagnosticados durante o seguimento (8.970 mulheres do Nurses' Health Study e 2.557 homens do Health Professionals Follow-Up Study) que não apresentavam DCV nem câncer no momento do diagnóstico. Avaliamos repetidamente os fatores nutricionais e de estilo de vida antes e depois do diagnóstico de DT2 a cada intervalo de 2 a 4 anos.

RESULTADOS Houve 2.311 casos de DCV prematura e 858 mortes por DCV em um período médio de seguimento de 13,3 anos. Depois do ajuste multivariado de covariáveis, os fatores de estilo de vida de baixo risco após o diagnóstico de diabetes foram associados a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV. As razões de risco ajustadas para multivariáveis nos participantes com três ou mais fatores de estilo de vida de baixo risco foram de 0,48 (IC 95%: 0,40 a 0,59) para a incidência total de DCV, 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a incidência de coronariopatias, 0,33 (IC 95%: 0,21 a 0,51) para a incidência de AVC e 0,32 (IC 95%: 0,22 a 0,47) para a mortalidade por DCV (tendência para todos os $p < 0,001$) quando comparadas a 0. O risco atribuível na população para uma baixa adesão a um estilo de vida geralmente saudável (< 3 fatores de baixo risco) foi de 40,9% (IC 95%: 28,5% a 52,0%) para a mortalidade por DCV. Além disso, grandes melhorias nos fatores de estilo de vida saudáveis entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estiveram significativamente associadas a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV. Para cada incremento numérico nos fatores de estilo de vida de baixo risco, houve um risco 14% menor de incidência total de DCV, um risco 12% menor de coronariopatias, um risco 21% menor de AVC e um risco 27% menor de mortalidade por DCV (todos os $p < 0,001$). Observamos resultados semelhantes quando as análises foram estratificadas com base na duração do diabetes, sexo/coorte, índice de massa corporal no momento do diagnóstico de diabetes, status de tabagismo e fatores de estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes.

CONCLUSÕES A maior adesão a um estilo de vida geralmente saudável está associada a um risco substancialmente menor de incidência de DCV e mortalidade por DCV em adultos com DT2. Esses achados dão maior validação aos imensos benefícios da adoção de um estilo de vida saudável para a redução de subsequentes complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.



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



^a Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^b Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Xanghai, China; ^c Boston University School of Medicine, Clinical Epidemiology Unit, Boston, Massachusetts, EUA; ^d Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^e Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^f Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^g Division of Women's Health, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; e ^h Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Veterans Affairs Boston Healthcare System, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Este estudo foi patrocinado por National Institutes of Health, CA186107, CA176726, CA167552, DK082486, HL35464, DK058845, U01 CA167552 e HL034594. Nenhum autor declarou ter conflitos de interesse em relação ao conteúdo deste artigo.

Artigo recebido em 6 de fevereiro de 2018; artigo revisado recebido em 29 de março de 2018, aceito em 3 de abril de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

- CP**, coronariopatia
DCV, doença cardiovascular
DT2, diabetes tipo 2
IASA, Índice de Alimentação Saudável Alternativo
IC, intervalo de confiança
IM, infarto do miocárdio
IMC, índice de massa corporal
RR, razão de risco

O diabetes tipo 2 (DT2) tornou-se um desafio de saúde pública global, com cerca de 422 milhões de adultos diabéticos no mundo em 2014 (1). A doença cardiovascular (DCV) é uma complicação primária e a principal causa de morte em pacientes com diabetes (2). Nesse contexto, torna-se particularmente importante identificar estratégias custo-efetivas para prevenir ou retardar o desenvolvimento de complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

Além do controle glicêmico, a modificação do estilo de vida é um componente fundamental da autogestão do diabetes (3). Hábitos de vida saudáveis, incluindo uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, têm sido associados a um menor risco de doenças cardiometabólicas e mortalidade em populações gerais (4, 5), mas as evidências sobre o impacto de um estilo de vida geralmente saudável após o diagnóstico de diabetes no risco de subsequentes eventos cardiovasculares são limitadas (6). Muitos ensaios clínicos que examinaram a eficácia de intervenções multicomponente no estilo de vida demonstraram tremendos benefícios na redução do risco de DT2 e na melhoria da saúde cardiovascular em indivíduos de alto risco (7, 8, 9, 10, 11, 12), embora os benefícios a longo prazo na redução de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tenham sido menos estabelecidos (6). Os estudos observacionais prospectivos realizados em pacientes diabéticos até agora concentraram-se principalmente nas associações entre hábitos de vida saudáveis e mortalidade total (13, 14, 15), mas ainda há poucos dados específicos sobre o risco de DCV. Além disso, ainda há poucas evidências de que melhorias no estilo de vida entre o diagnóstico de pré-diabetes e o de pós-diabetes produzam algum benefício cardiovascular.

Para preencher essas lacunas críticas no conhecimento, estudamos prospectivamente hábitos de vida saudáveis após o diagnóstico de diabetes, bem como fatores relacionados a mudanças no estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes, e sua relação com o risco subsequente de incidência de DCV e mortalidade por DCV em pacientes com DT2 que participaram de dois grandes estudos prospectivos de coorte.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. O Estudo de Saúde em Enfermeiras (Nurses' Health Study, NHS) foi estabelecido em 1976 e contou com uma amostra de 121.700 enfermeiras entre 30 e 55 anos de idade residentes em 11 estados dos Estados Unidos (16). O Estudo de Seguimento de Profissionais da Saúde (Health Professionals

Follow-Up Study, HPFS) foi iniciado em 1986 e incluiu 51.529 profissionais da saúde do sexo masculino, com idade entre 40 e 75 anos, residentes em 50 estados dos Estados Unidos (17). Os detalhes sobre os fatores nutricionais e de estilo de vida, histórico médico e *status* da doença foram atualizados em intervalos de 2 a 4 anos por meio de questionários validados (18). A taxa de resposta cumulativa foi mais de 90% para ambas as coortes. Maiores detalhes foram documentados em outros estudos (19, 20).

Nesta análise, incluímos homens e mulheres com diabetes prematuro diagnosticado durante o período de seguimento até 2012 (datas de início dos estudos: 1980 para o NHS e 1986 para o HPFS, quando os questionários de frequência alimentar foram administrados pela primeira vez). Excluímos os participantes diagnosticados com DT2, DCV ou câncer já no início dos estudos; que tivessem apresentado DCV ou câncer antes do diagnóstico de DT2 durante o seguimento; que mantivessem uma ingestão calórica diária não plausível (<500 ou >3.500 kcal/dia para mulheres e <800 ou >4.200 kcal/dia para homens); ou cujo registro não apresentasse informações sobre o índice de massa corporal (IMC), tabagismo, ingestão de álcool, atividade física, dieta ou diagnóstico de diabetes. Com esses critérios de exclusão, buscamos minimizar o viés de causalidade reversa e reduzir o impacto dos erros de medição e dados incompletos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 8.790 mulheres do NHS e 2.557 homens do HPFS com casos prematuros de DT2 foram incluídos na análise final, com um período de seguimento médio de 13,3 anos (Figura Online 1). Ao incluir no modelo estatístico os fatores relativos às mudanças no estilo de vida entre o diagnóstico de pré-diabetes e pós-diabetes, excluímos os participantes cujos dados de estilo de vida avaliados antes do diagnóstico de diabetes estivessem ausentes. Para aumentar o poder estatístico, reunimos os participantes de ambas as coortes quando os resultados se mostraram homogêneos.

O presente estudo foi aprovado pelos comitês de revisão institucional da Harvard T.H. Chan School of Public Health e do Brigham and Women's Hospital, e a devolução dos questionários foi considerada consentimento implícito.

DEFINIÇÃO DE FATORES DE ESTILO DE VIDA DE BAIXO RISCO. Neste estudo, consideramos quatro fatores modificáveis de estilo de vida: dieta, tabagismo, ingestão de álcool e atividade física. Os detalhes das avaliações dos fatores de estilo de vida individuais podem ser encontrados no Apêndice Online. Considerando que a flutuação de peso é um dos típicos sintomas do diabetes e que o tratamento também poderia resultar em mudanças de peso após o diagnóstico, o IMC não serviria mais como medida válida de adiposidade. Assim,

TABELA 1 Características dos pacientes com diabetes tipo 2 no momento do diagnóstico

	NHS (n = 8.970)	HPFS (n = 2.557)
Idade, anos	62,5 ± 9,1	63,0 ± 8,8
Caucasiano	96,0	92,1
Índice de massa corporal, kg/m ²	30,9 ± 6,1	29,1 ± 4,6
Índice de Alimentação Saudável Alternativo*	46,0 ± 12,0	47,7 ± 11,0
Atividade física, h/semana	1,3 ± 2,4	2,5 ± 4,3
Ingestão de álcool	49,2	75,9
Ingestão de álcool entre consumidores de bebidas alcoólicas, g/dia	7,6 (2,5-9,8)	13,4 (3,0-17,1)
Tabagismo corrente	13,1	7,7
Hipertensão	70,6	58,0
Hipercolesterolemia	58,1	52,2
Histórico familiar de diabetes	45,5	38,4
Histórico familiar de IM	28,1	33,2
Uso de aspirina	51,1	54,7
Uso de multivitamínicos	53,8	52,9

Os valores foram expressos como média ± DP, % ou mediana (intervalo interquartil). * A classificação do Índice de Alimentação Saudável Alternativo foi de 15,5 a 95,1, com classificações mais altas indicando uma dieta mais saudável. HPFS = Health Professionals Follow-Up Study; IM = infarto do miocárdio; NHS = Nurses' Health Study.

não incluímos o IMC na classificação do estilo de vida a fim de minimizar o viés de causalidade reversa (21).

A qualidade nutricional foi avaliada usando o Índice de Alimentação Saudável Alternativo (IASA) (22), criado com base no Índice de Alimentação Saudável do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, que mede a adesão a diretrizes nutricionais no país (23). Incluímos 10 fatores na classificação da qualidade nutricional: vegetais, frutas, grãos integrais, oleaginosas, ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, carnes vermelhas e processadas, gordura trans, bebidas adoçadas e sódio. Cada componente foi classificado de 0 a 10 com base no nível de consumo, com 10 indicando adesão completa aos níveis de consumo recomendados e 0 indicando a menor adesão possível. Na nossa análise, o AHEI foi categorizado em quintis. Dietas saudáveis foram definidas como uma classificação AHEI no percentil superior (40%) de cada distribuição de coorte (18, 24). Para o tabagismo, “baixo risco” foi definido como tabagismo não corrente (24). Classificamos atividades físicas de baixo risco como ≥150 min/semana de atividades intensas ou vigorosas (intensidade definida como ≥3 equivalentes metabólicos) (25, 26). O consumo de álcool de baixo risco foi definido como uma ingestão moderada de até 5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens (27). Vale observar que poucos participantes relataram ingestão pesada de bebidas alcoólicas em nossas coortes; no total, menos de 1% dos participantes disseram consumir mais de 45 g/dia no momento do diagnóstico de diabetes.

Para cada fator de estilo de vida, o participante recebeu 1 ponto caso preenchesse os critérios para

a categoria de baixo risco e 0 pontos caso não os preenchesse. A soma dos quatro fatores resultou em uma classificação final de estilo de vida de baixo risco de 0, 1, 2, 3 ou 4 (quanto maior a classificação, mais saudável o estilo de vida) (27).

As exposições de maior interesse para este estudo foram os fatores de estilo de vida avaliados após o diagnóstico de diabetes e as mudanças no estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes. Os fatores de estilo de vida pré-diabetes foram avaliados com base nos questionários mais recentes antes da confirmação do diagnóstico (a duração média entre a devolução do questionário e a data do diagnóstico foi calculada em 11 meses).

CONFIRMAÇÃO DE DT2. Os participantes que relataram um diagnóstico médico de diabetes em qualquer um dos questionários bienais receberam um questionário suplementar validado quanto a testes diagnósticos, sintomas e terapia hipoglicêmica. Aplicamos os critérios do Grupo Nacional de Dados sobre Diabetes (National Diabetes Data Group) e da Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association) para confirmar o diagnóstico de DT2 (Apêndice Online). Nos nossos estudos de validação, 98% dos casos de diabetes (61 de 62) confirmados pelo questionário suplementar foram reconfirmados pela revisão dos prontuários médicos no NHS e 97% (57 de 59) dos casos foram reconfirmados no HPFS (28, 29).

AVALIAÇÃO DE DCV E MORTALIDADE. Os desfechos do presente estudo foram incidência de DCV e mortalidade por DCV. A incidência de DCV foi definida como coronariopatia (CP) fatal e não fatal [incluindo cirurgia de revascularização do miocárdio e infarto do miocárdio (MI) não fatal] e como AVC fatal e não fatal. Pedimos permissão para analisar prontuários médicos nos casos em que os participantes relataram eventos cardiovasculares em qualquer questionário bienal. Médicos cegados para os questionários dos participantes analisaram todos os prontuários. O IM não fatal foi confirmado com base nos critérios da Organização Mundial da Saúde, que incluem sintomas típicos, como níveis elevados de enzimas cardíacas e achados eletrocardiográficos (30). O AVC não fatal foi definido com base nos critérios da National Survey of Stroke (Pesquisa Nacional de Acidentes Vasculares Cerebrais), que exige evidências de déficits neurológicos com início súbito ou rápido e duração mínima de 24h ou até a morte (31). O diagnóstico de cirurgia de revascularização do miocárdio foi baseado em autorrelatos cujas validades tivessem sido demonstradas (32). As mortes foram identificadas com base no National Death Index (Índice Nacional de Mortes) ou em relatos de parentes ou autoridades postais. A taxa de

Tabela 2 Razões de risco (ICs 95%) de incidência de DCV, CP e AVC de acordo com fatores de estilo de vida individuais e combinados após o diagnóstico de diabetes

	Pessoa-anos	Incidência de DCV		Incidência de CP		Incidência de AVC	
		Casos	RR* (IC 95%)	Casos	RR* (IC 95%)	Casos	RR* (IC 95%)
Tabagismo							
Nunca	66.079	902	1,00 (ref)	696	1,00 (ref)	217	1,00 (ref)
Passado	72.009	1.108	1,09 (0,99-1,19)	917	1,14 (1,03-1,26)	207	0,91 (0,75-1,11)
Corrente, 1-14 cigarros/dia	5.669	124	1,78 (1,47-2,16)	94	1,74 (1,40-2,17)	31	1,88 (1,28-2,76)
Corrente, ≥15 cigarros/dia	7.209	177	2,09 (1,76-2,47)	137	2,09 (1,73-2,54)	43	2,08 (1,47-2,95)
Ingestão de álcool, g/dia							
0	81.615	1.286	1,00 (ref)	1.015	1,00 (ref)	288	1,00 (ref)
1,0-4,9	37.982	533	0,89 (0,80-0,99)	423	0,86 (0,77-0,97)	116	0,99 (0,79-1,24)
5,0-14,9	18.333	304	0,93 (0,81-1,06)	249	0,90 (0,78-1,05)	61	1,06 (0,79-1,41)
≥15,0†	13.035	188	0,73 (0,62-0,86)	157	0,71 (0,59-0,85)	33	0,78 (0,53-1,14)
Atividade física, h/semana							
0	85.436	1.421	1,00 (ref)	1.112	1,00 (ref)	326	1,00 (ref)
0,1-0,9	28.895	396	0,94 (0,84-1,06)	323	0,98 (0,86-1,11)	78	0,82 (0,63-1,06)
1,0-3,4	14.680	220	1,02 (0,88-1,18)	183	1,05 (0,90-1,24)	39	0,87 (0,62-1,23)
≥3,5	21.955	274	0,87 (0,76-0,99)	226	0,88 (0,76-1,02)	55	0,86 (0,64-1,17)
Índice de Alimentação Saudável Alternativo, quintis							
Q1	31.223	517	1,00 (ref)	400	1,00 (ref)	121	1,00 (ref)
Q2	30.389	487	0,97 (0,86-1,11)	397	1,02 (0,89-1,18)	100	0,87 (0,66-1,13)
Q3	30.208	437	0,89 (0,79-1,02)	348	0,91 (0,79-1,05)	92	0,83 (0,63-1,09)
Q4	30.604	474	0,93 (0,82-1,06)	379	0,96 (0,83-1,10)	101	0,88 (0,67-1,15)
Q5	28.542	396	0,84 (0,74-0,97)	320	0,87 (0,75-1,02)	84	0,78 (0,59-1,04)
Número de fatores de baixo risco‡							
Nenhum	6.443	148	1,00 (ref)	113	1,00 (ref)	38	1,00 (ref)
1	63.036	987	0,62 (0,52-0,74)	782	0,64 (0,52-0,78)	212	0,52 (0,36-0,74)
2	56.610	840	0,55 (0,46-0,66)	658	0,56 (0,45-0,69)	199	0,54 (0,38-0,78)
3 ou mais	24.877	336	0,48 (0,40-0,59)	291	0,53 (0,42-0,66)	49	0,33 (0,21-0,51)

* Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). Os fatores de estilo de vida individuais foram ajustados mutuamente. † <1% dos pacientes relataram ingestão de álcool >45 g/dia no momento do diagnóstico do diabetes. ‡ Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens).
CP = coronariopatia; IC = intervalo de confiança; DCV = doença cardiovascular; RR = razão de risco.

seguimento para o desfecho morte no NHS e no HPFS foi superior a 98%. As CP fatais foram identificadas com base em certificados de óbito que as listavam como *causa mortis* e nos prontuários médicos e relatórios de autópsia que evidenciavam um histórico da condição. Da mesma forma, o AVC fatal foi identificado e confirmado com base na análise de certificados de óbito, históricos médicos e relatórios de autópsia. A mortalidade por DCV foi definida usando a Classificação Internacional de Doenças - 8ª revisão - códigos 390-458 ou 795 (21).

O tempo-pessoa foi calculado desde a data do diagnóstico de diabetes até a data do diagnóstico de DCV, morte ou final do período de seguimento (30 de junho de 2014 para o NHS e 30 de janeiro de 2014 para o HPFS), o que viesse primeiro. Aplicamos o modelo de riscos proporcionais de Cox para calcular a razão de risco (RR) e um intervalo de confiança (IC) de 95% e determinar as associações entre os fatores de estilo de vida individuais, a classificação do estilo de vida saudável geral (contada como número de fatores de

baixo risco e categorizada em 0, 1, 2 ou ≥3) e o risco de DCV total, DAC, incidência de AVC e mortalidade por DCV. Os fatores de estilo de vida individuais e a classificação do estilo de vida saudável foram inseridas no modelo como variáveis alteráveis conforme o tempo. As mudanças no estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes foram definidas como a diferença absoluta entre a classificação de estilo de vida de baixo risco (classificação de estilo de vida de baixo risco pós-diabetes com variáveis alteráveis conforme o tempo menos a classificação de estilo de vida de baixo risco pré-diabetes). Testamos essa tendência linear atribuindo um valor mediano a cada categoria como variável contínua. As covariáveis alteráveis conforme o tempo e avaliadas durante o seguimento foram ajustadas nos modelos multivariados. Dados ausentes relativos à exposição e às covariáveis durante o seguimento foram substituídos por avaliações válidas apenas no primeiro ciclo anterior. Nos modelos multivariados, ajustamos os dados para idade, sexo, etnia, duração do diabetes, IMC no momento do diagnóstico

TABELA 3 Razão de risco (IC 95%) de mortalidade por DCV de acordo com fatores de estilo de vida individuais e combinados após o diagnóstico de diabetes

	Pessoa- anos	Mortalidade por DCV	
		Casos	RR* (IC 95%)
Tabagismo			
Nunca	72.333	320	1,00 (ref)
Passado	79.909	457	1,27 (1,09-1,47)
Corrente, 1-14 cigarros/dia	6.284	35	1,57 (1,10-2,24)
Corrente, ≥15 cigarros/dia	7.989	46	2,21 (1,60-3,04)
Ingestão de álcool, g/dia			
0	92.009	555	1,00 (ref)
1,0-4,9	41.150	163	0,82 (0,69-0,99)
5,0-14,9	19.652	73	0,62 (0,48-0,80)
≥15,0	13.705	67	0,81 (0,62-1,07)
Atividade física, h/semana			
0	95.684	629	1,00 (ref)
0,1-0,9	31.717	121	0,79 (0,65-0,97)
1,0-3,4	15.973	46	0,65 (0,48-0,88)
≥3,5	23.142	62	0,62 (0,47-0,82)
Índice de Alimentação Saudável Alternativo, quintis			
Q1	34.514	213	1,00 (ref)
Q2	33.691	188	0,97 (0,79-1,19)
Q3	33.219	168	0,90 (0,74-1,11)
Q4	33.781	158	0,84 (0,68-1,04)
Q5	31.312	131	0,77 (0,62-0,97)
Número de fatores de baixo risco†			
Nenhum	7.215	47	1,00 (ref)
1	70.510	442	0,63 (0,46-0,86)
2	62.348	294	0,46 (0,34-0,64)
3 ou mais	26.443	75	0,32 (0,22-0,47)
RAP‡, %			40,9 (28,5-52,0)

* Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). Os fatores de estilo de vida individuais foram ajustados mutuamente. † Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). ‡ RAP: teoricamente atribuível à não adesão a 3 ou mais fatores de estilo de vida de baixo risco.
RAP = risco atribuível na população; demais abreviaturas conforme a Tabela 2.

de diabetes, status de tabagismo, ingestão de álcool, atividade física, classificação AHEI, status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes, histórico familiar de IM, uso corrente de aspirina, uso corrente de multivitamínicos, presença de hipertensão ou hipercolesterolemia, uso de anti-hipertensivos ou drogas redutoras de colesterol e uso de medicações antidiabéticas. Para controlar fatores de confusão por controle de glicose, os níveis autorrelatados de hemoglobina glicada (HbA1c) foram ajustados em um subconjunto dos participantes do estudo (n = 4.650). Na análise das mudanças no estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes, a classificação de estilo de vida saudável antes do diabetes foi,

ainda, ajustada no modelo multivariado. No presente estudo, testamos a hipótese de riscos proporcionais por meio de um teste de razão de verossimilhança que compara modelos com e sem termos de interação multiplicativos entre a exposição e o ano-calendário. Com isso, não encontramos nenhuma evidência de violação da hipótese de riscos proporcionais. Calculamos o risco atribuível na população (RAP) para estimar a porcentagem de mortalidade por DCV na população do estudo. Teoricamente, isso não teria ocorrido se todos os indivíduos pertencessem à categoria de baixo risco (fatores de risco ≥3) (33).

As análises foram, ainda, estratificadas com base na idade (<65 ou ≥65 anos) e no IMC (<25,0, 25,0 a 29,9 ou ≥30,0 kg/m²) no momento do diagnóstico, status de tabagismo após o diagnóstico de diabetes (nunca fumante, ex-fumante ou atual fumante), duração do diabetes (<5, 5 a 9 ou ≥10 anos), sexo/coorte (mulheres/NHS, homens/HPFS) e classificação do estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes. Os valores p para os termos do produto entre a classificação contínua do estilo de vida e as variáveis de estratificação foram usados para estimar a significância das interações.

Conduzimos várias análises secundárias/de sensibilidade para demonstrar a solidez dos achados. Primeiramente, usamos médias cumulativas da classificação AHEI, atividade física e ingestão de álcool desde o diagnóstico de diabetes para construir a classificação do estilo de vida geralmente saudável. Em seguida, identificamos os pesos considerados saudáveis (18,5 ≤ IMC <25,0 kg/m²) no momento do diagnóstico de diabetes e os incluímos na classificação de estilo de vida de baixo risco. Em terceiro lugar, examinamos as associações entre diferentes combinações de fatores de baixo risco e a incidência/mortalidade por DCV. Em quarto, analisamos as associações entre os fatores de estilo de vida de baixo risco antes do diagnóstico de diabetes e a incidência de DCV e mortalidade. Em quinto lugar, exploramos as associações entre práticas de estilo de vida saudável e mortalidade em pacientes diabéticos com hipertensão e/ou hipercolesterolemia. Em sexto, excluímos participantes sem dados de exposição/covariáveis durante o seguimento e repetimos as análises. Em sétimo lugar, conduzimos análises usando dados coletados antes e depois de 1998 (média do tempo de seguimento no HPFS), respectivamente. Por fim, excluímos as mortes ocorridas em até quatro anos após o diagnóstico de diabetes para verificar se as nossas análises estavam sendo afetadas pelo viés de causalidade reversa.

Todas as análises estatísticas foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, Estados Unidos). Foi considerado estatisticamente significativo um p de dois lados < 0,05.

TABELA 4 Razão de risco (IC 95%) de incidência de DCV e mortalidade por DCV de acordo com alterações na classificação de estilo de vida saudável entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes

	Incidência de DCV		Incidência de CP		Incidência de AVC		Mortalidade por DCV	
	Casos*	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)	Casos*	RR† (IC 95%)
Classificação de alterações no estilo de vida (intervalo)								
Diminuída (-3 a -1)	468	1,13 (1,00-1,27)	364	1,10 (0,96-1,25)	112	1,24 (0,97-1,59)	275	1,61 (1,34-1,93)
Inalterada (0 a 0)	1.278	1,00 (ref)	1008	1,00 (ref)	284	1,00 (ref)	411	1,00 (ref)
Aumentada (1 a 3)	427	0,79 (0,70-0,89)	357	0,82 (0,72-0,94)	76	0,68 (0,52-0,89)	95	0,80 (0,66-0,96)
valor p para tendência		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
RR contínua‡		0,86 (0,80-0,92)		0,88 (0,82-0,95)		0,79 (0,68-0,91)		0,73 (0,66-0,82)
valor p contínuo		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
* Após excluir os participantes sem informações sobre o estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes (n = 375), houve 2.173 casos de incidência de DCV e 781 mortes por DCV. † Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). Os valores foram ajustados para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9, 30,0 a 34,9 ou ≥35,0 kg/m ²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não), duração do diabetes (anos) e classificação de estilo de vida saudável antes do diagnóstico de diabetes. ‡ Incrementação de 1 número nos fatores de estilo de vida de baixo risco. Abreviaturas conforme a Tabela 2.								

TABELA 5 Análise estratificada da associação da incidência de DCV e mortalidade por DCV com incremento de 1 número nos fatores de estilo de vida de baixo risco*

	Incidência de DCV		Mortalidade por DCV	
	Casos	RR† (IC 95%)	Casos	RR† (IC 95%)
Idade no momento do diagnóstico de diabetes, anos				
<65	1.299	0,80 (0,74-0,86)	438	0,65 (0,56-0,74)
≥65	1012	0,92 (0,85-1,00)	420	0,78 (0,68-0,90)
IMC no momento do diagnóstico de diabetes, kg/m ²				
<25,0	465	0,85 (0,76-0,95)	245	0,64 (0,53-0,76)
25,0-29,9	882	0,87 (0,80-0,95)	306	0,77 (0,66-0,90)
≥30,0	964	0,79 (0,72-0,87)	307	0,68 (0,57-0,81)
Tabagismo‡				
Nunca	902	0,86 (0,78-0,95)	320	0,70 (0,58-0,84)
Passado	1.108	0,94 (0,86-1,02)	457	0,73 (0,64-0,85)
Atual	301	0,98 (0,82-1,18)	81	0,78 (0,53-1,15)
Duração do diabetes, anos				
<5	1.093	0,85 (0,79-0,92)	160	0,64 (0,52-0,80)
5-9	586	0,87 (0,78-0,98)	210	0,73 (0,60-0,89)
≥10	632	0,81 (0,73-0,90)	488	0,70 (0,61-0,80)
Sexo/coorte				
Mulheres (NHS)	1.624	0,81 (0,76-0,86)	648	0,67 (0,60-0,75)
Homens (HPFS)	687	0,92 (0,84-1,02)	210	0,81 (0,68-0,97)
Classificação de estilo de vida antes do diagnóstico de DT2§				
<2	944	0,80 (0,72-0,89)	348	0,82 (0,69-0,98)
≥2	1.229	0,90 (0,84-0,96)	433	0,70 (0,62-0,79)
* Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). † Ajustada para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes (<25,0, 25,0 a 29,9 ou ≥30,0 kg/m ²), uso corrente de hormônios para a menopausa (sim/não), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos). A variável dos estratos não foi incluída no modelo ao estratificar por si mesma. ‡ O status de tabagismo não foi incluído entre os fatores de estilo de vida de baixo risco. § Após excluir os participantes sem dados de covariáveis antes do diagnóstico de diabetes, os números totais de casos de incidência de DCV e de mortes por DCV foram, respectivamente, 2.173 e 781. IMC = índice de massa corporal; outras abreviaturas conforme a Tabela 2.				

RESULTADOS

As características dos participantes do estudo no momento do diagnóstico de diabetes estão descritas na Tabela 1. A proporção de participantes com fatores de estilo de vida de baixo risco classificados como 0, 1, 2 e ≥3 foi de 6,6%, 45,9%, 34,6% e 12,9% entre as mulheres e 3,0%, 31,7%, 37,8% e 27,4% entre os homens, respectivamente.

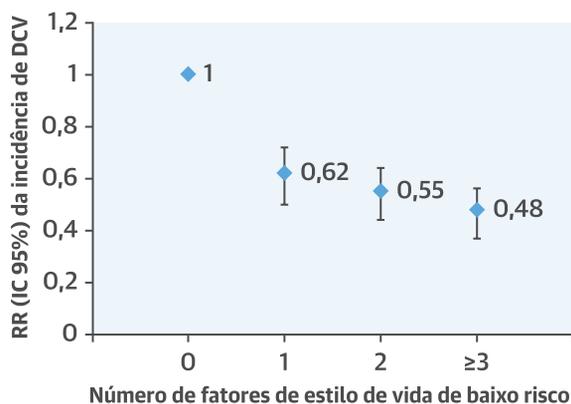
Identificou-se um total de 2.311 casos de DCV prematura (incluindo 498 casos de AVC) e 858 mortes por DCV em um período médio de seguimento de 13,3 anos. As RRs do total de DCV, CP e incidência de AVC por fator individual e estilo de vida saudável ajustadas para multivariáveis estão descritas na Tabela 2. Em comparação aos participantes com um fator de estilo de vida de baixo risco classificado como 0, os participantes com uma classificação de 3 ou mais apresentaram RRs de 0,48 (IC 95%: 0,40 a 0,59) para a incidência total de DCV, 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a incidência de CP e 0,33 (IC 95%: 0,21 a 0,51) para a incidência de AVC (tendência para todos os $p < 0,001$).

Para fatores de estilo de vida de baixo risco e mortalidade por DCV, foi observado um padrão de associação semelhante (Tabela 3). Comparando participantes que aderiram a ≥3 fatores de estilo de vida de baixo risco com os que não aderiram a nenhum, a RR foi de 0,32 (IC 95%: 0,22 a 0,47) para a mortalidade por DCV (tendência para $p < 0,001$). O RAP para uma baixa adesão a um estilo de vida geralmente saudável (definido como <3 fatores de baixo risco) foi de 40,9% (IC 95%: 28,5% a 52,0%) para a mortalidade por DCV.

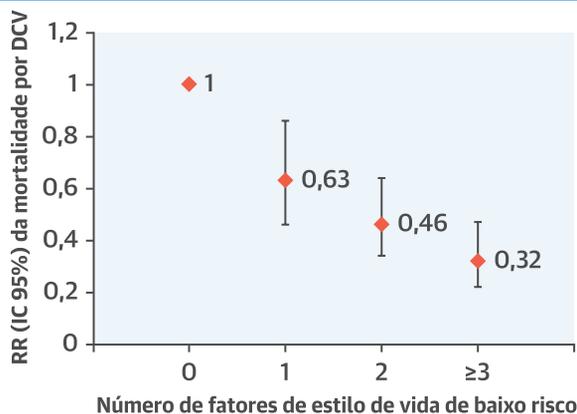
Os resultados praticamente não foram alterados ao serem ajustados para a presença de hipertensão ou hipercolesterolemia e uso de anti-hipertensivos ou

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Estilo de vida saudável e eventos de doença cardiovascular (DCV) em pacientes diabéticos

Incidência de DCV



Mortalidade por DCV



Liu, G et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2867-76.

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, internação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

drogas redutoras de colesterol (Tabela Online 1). Além disso, os resultados não mostraram alterações substanciais quando controlamos o uso de medicamentos para diabetes e os níveis de HbA1c em um subconjunto dos participantes do estudo (Tabela Online 2). Não foi observada nenhuma interação significativa entre fatores de estilo de vida e níveis de HbA1c.

Maiores melhorias nos fatores de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também foram significativamente associadas a um menor risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV (Tabela 4). Comparados a participantes sem alterações no estilo de vida, aqueles que o melhoraram apresentaram uma RR de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89) para a incidência total de DCV, 0,82 (IC 95%: 0,72 a 0,94) para a incidência de CP e 0,68 (IC 95%: 0,52 a 0,89) para a incidência de AVC e 0,80 (IC 95%: 0,66 a 0,96) para a mortalidade por DCV (tendência para todos os $p < 0,001$). Para cada incremento numérico nos fatores de estilo de vida de baixo risco, houve um risco 14% menor de incidência total de DCV, um risco 12% menor de CP, um risco 21% menor de incidência de AVC e um risco 27% menor de mortalidade por DCV (todos os $p < 0,001$) (Tabela 4). Observamos resultados semelhantes ao usarmos um grupo de referência diferente: comparados aos pacientes diabéticos que mantiveram uma classificação de estilo de vida < 2 entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes, aqueles que tiveram sua classificação de estilo de vida alterada de < 2 para ≥ 2 antes e depois do diagnóstico de diabetes mostraram um risco 19% menor de incidência

de DCV (IC 95%: 8% a 29%) e um risco 20% menor de mortalidade por DCV (IC 95%: 2% a 34%).

Observamos resultados consistentes quando as análises foram estratificadas com base na idade no momento do diagnóstico de diabetes, *status* de tabagismo após o diagnóstico de diabetes (o *status* de tabagismo foi excluído da classificação de estilo de vida saudável nesta análise), duração do diabetes, sexo/coorte e número de fatores de estilo de vida de baixo risco antes do diagnóstico de diabetes (Tabela 5). Não detectamos nenhuma interação significativa entre essas variáveis estratificadoras e a classificação do estilo de vida de baixo risco (interação de todos os $p > 0,10$).

Em análises secundárias, observamos resultados semelhantes ao usarmos as médias cumulativas da classificação AHEI, atividade física e ingestão de álcool para calcular a classificação de estilo de vida saudável geral. Comparando participantes que aderiram a ≥ 3 fatores de estilo de vida de baixo risco aos que não aderiram a nenhum, as RRs foram de 0,46 (IC 95%: 0,39 a 0,58) para a incidência de DCV e 0,31 (IC 95%: 0,21 a 0,46) para a mortalidade por DCV. Ao incluirmos o $18,5 \leq \text{IMC} < 25,0 \text{ kg/m}^2$ no momento do diagnóstico de diabetes na classificação de estilo de vida de baixo risco, não identificamos nenhuma alteração substancial nos resultados (Tabela Online 3). As diferentes combinações dos fatores de estilo de vida de baixo risco em relação à incidência de DCV e mortalidade por DCV são demonstradas na Tabela Online 4. Quando consideramos apenas a dieta e a ingestão de álcool na

classificação do estilo de vida saudável, comparando ≥ 1 com 0 fatores de estilo de vida de baixo risco, as RRs foram de 0,91 (IC 95%: 0,84 a 1,00) para a incidência de DCV e 0,81 (IC 95%: 0,71 a 0,94) para a mortalidade por DCV. Quando incluímos a atividade física moderada na classificação, comparando ≥ 2 com 0 fatores de estilo de vida de baixo risco, as RR foram de 0,85 (IC 95%: 0,75 a 0,96) para a incidência de DCV e 0,53 (IC 95%: 0,42 a 0,66) para a mortalidade por DCV. Adicionar o não tabagismo à pontuação de estilo de vida gerou estimativas de associações iguais às das Tabelas 2 e 3. Para as associações entre os fatores de estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes e a incidência de DCV e mortalidade por DCV, foram observados resultados semelhantes (Tabela Online 5). A Figura Online 2 mostra que a adesão a um estilo de vida saudável está significativamente associada a um menor risco de eventos cardiovasculares subsequentes entre pacientes diabéticos com hipertensão e/ou hipercolesterolemia. Os resultados permaneceram similares quando estratificamos as análises antes/depois de 1998, quando usamos dados completos ou quando excluímos as mortes ocorridas até 4 anos após o diagnóstico de diabetes.

DISCUSSÃO

Com base em dois grandes estudos prospectivos de coorte entre homens e mulheres americanos com incidência de diabetes, observamos que um estilo de vida geralmente saudável após o diagnóstico de diabetes, definido como uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, esteve associado de forma significativa a um menor risco e incidência de DCV e mortalidade por DCV (Ilustração Central). Essa associação ocorreu independentemente dos fatores de risco já estabelecidos para DCV, incluindo duração do diabetes, IMC, uso de medicamentos e estilo de vida antes do diagnóstico de diabetes. Além disso, maiores melhorias nesses fatores de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estiveram significativamente associadas a um menor risco de eventos subsequentes de DCV.

Razão de risco (RR) [intervalo de confiança (IC) de 95%] da incidência de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por DCV conforme o número de fatores de estilo de vida de baixo risco em pacientes com diabetes tipo 2. Fatores de estilo de vida de baixo risco: não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa (≥ 150 min/semana), dieta de alta qualidade (dois quintos superiores do Índice de Alimentação Saudável Alternativo) e consumo moderado de álcool (5 a 15 g/dia para mulheres e 5 a 30 g/dia para homens). O modelo multivariado foi

ajustado para idade (anos), sexo (masculino ou feminino), etnia (caucasiano, afroamericano, hispânico ou asiático), IMC no momento do diagnóstico de diabetes ($< 25,0$, $25,0$ a $29,9$, $30,0$ a $34,9$ e $\geq 35,0$ kg/m²), status menstrual (apenas mulheres), histórico familiar de diabetes (sim/não), histórico familiar de IM (sim/não), uso corrente de aspirina (sim/não), uso corrente de multivitamínicos (sim/não) e duração do diabetes (anos).

COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS. Já se estabeleceu que um estilo de vida saudável está associado a um menor risco de doenças cardiometabólicas e mortalidade em populações majoritariamente saudáveis (4, 5). Vários ensaios de intervenções no estilo de vida entre indivíduos com risco elevado de desenvolver diabetes ou DCV demonstraram os efeitos benéficos das alterações do estilo de vida na redução do risco de diabetes e na melhoria da saúde cardiovascular (8, 9, 10, 11, 12). Por exemplo, no Estudo Chinês de Prevenção de Diabetes Da Qing (China Da Qing Diabetes Prevention Study), as intervenções no estilo de vida por meio da melhoria da qualidade da dieta e do aumento de atividades físicas ao longo de 6 anos reduziram substancialmente a incidência de diabetes, DCV e mortalidade total entre indivíduos com tolerância reduzida a glicose (9, 10). No ensaio do Programa de Prevenção do Diabetes (Diabetes Prevention Program) e no Estudo Finlandês de Prevenção do Diabetes (Finnish Diabetes Prevention Study), ambos realizados com indivíduos com alto risco de diabetes, as intervenções no estilo de vida, incluindo a melhoria na qualidade da dieta e a promoção de atividade física de intensidade moderada, melhoraram significativamente os perfis de risco de DCV e reduziram a incidência de diabetes (8, 12, 34), embora a incidência de DCV não tenha sido significativamente reduzida (34, 35), provavelmente devido à duração relativamente curta do seguimento.

Quanto às associações entre desfechos de estilo de vida e saúde entre pacientes diabéticos, os estudos anteriores abordaram principalmente as associações da adesão a um estilo de vida saudável geral com a mortalidade total (13, 14, 15). Os dados que vinculam o estilo de vida com os eventos de incidência de DCV são escassos em estudos observacionais, e as evidências existentes de estudos de intervenção a esse respeito são mistas (6, 36, 37). Por exemplo, no Estudo Steno-2 (Steno-2 Study), feito com 160 pacientes com DT2 e microalbuminúria, a modificação do comportamento (por exemplo, melhorias na qualidade da dieta e na atividade física), em conjunto com o uso de medicamentos (por exemplo, drogas anti-hipertensivas e aspirina), reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares após um seguimento médio de 7,8 anos (36). Em contraste, o ensaio Look AHEAD (Action for Health

in Diabetes), com 5.145 pacientes com sobrepeso ou obesos com DT2, uma intervenção intensiva no estilo de vida, com foco na perda de peso através da diminuição da ingestão calórica e do aumento da atividade física, resultou em melhorias significativas no peso corporal, HbA1c, pressão arterial sistólica e colesterol HDL após 4 anos de seguimento (38), mas o risco de eventos cardiovasculares não apresentou alterações significativas (37). Nesses estudos de intervenção em pacientes diabéticos, a duração relativamente curta da intervenção ou do seguimento, pequenas diferenças entre os grupos na alteração do estilo de vida ou a variação na adesão dos participantes poderiam explicar ao menos parcialmente a inconsistência dos achados.

No estudo atual, evitamos algumas das principais limitações dos estudos anteriores ao utilizarmos avaliações repetidas (a cada 2 a 4 anos) de fatores de dieta e de estilo de vida para capturar potenciais variações nas práticas de estilo de vida, examinando a incidência de CP e AVC e mortalidade por DCV e avaliando as associações de um estilo de vida geralmente saudável. Além disso, ilustramos que melhorias no comportamento de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também foram associadas a um risco significativamente menor de eventos subsequentes de DCV. Nossos achados são consistentes com aqueles observados no estudo ADDITION-Cambridge (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care-Cambridge), realizado com 867 pacientes diabéticos recém-diagnosticados, que detectou a associação entre um maior número de alterações de comportamento saudáveis no primeiro ano após o diagnóstico e um menor risco de desfechos cardiovasculares (39). No geral, nossos achados e as evidências existentes sugerem que a adesão a um estilo de vida saudável geral antes e depois do diagnóstico do diabetes pode ajudar significativamente na prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. As vantagens de nosso estudo incluíram um tamanho de amostra relativamente grande, um seguimento de longo prazo com uma alta taxa de seguimento (>90%), avaliações repetidas dos fatores de dieta e de estilo de vida antes e depois do diagnóstico de diabetes e a avaliação dos desfechos das doenças.

Contudo, também se devem discutir várias limitações. Em primeiro lugar, todos os participantes do estudo eram profissionais de saúde, em sua maioria caucasianos. Embora a relativa homogeneidade possa diminuir a confusão por *status* socioeconômico, deve-se tomar cuidado ao generalizar os achados para outros grupos étnicos. Em segundo lugar, os pacientes diabéticos em nosso estudo foram diagnosticados ao

longo de um grande período de tempo, desde a década de 1980. O perfil de risco de pacientes diabéticos pode se alterar significativamente ao longo do tempo devido ao melhor controle dos lipídios sanguíneos e de outros fatores de risco nos anos recentes, embora resultados semelhantes tenham sido encontrados em análises estratificadas antes/depois de 1998. Em terceiro lugar, foram inevitáveis os erros de medição nas avaliações autorrelatadas de dieta e de estilo de vida, embora nossos estudos de validação tenham demonstrado a validade razoável das avaliações desses fatores feitas por questionários. Além disso, esses erros de medição provavelmente foram não diferenciais neste estudo prospectivo, e, portanto, provavelmente as associações terão um viés direcionado à hipótese nula. Em quarto lugar, nosso estudo não teve medições diretas do controle glicêmico e da gravidade do diabetes. Contudo, os resultados permaneceram semelhantes quando ajustados para a duração do diabetes, uso de insulina e medicamentos hipoglicêmicos e níveis de HbA1c autorrelatados, o que sugere uma baixa probabilidade de confusão causada pela gravidade do diabetes. Em quinto lugar, a interpretação do risco atribuível na população supõe uma relação de causalidade entre os fatores de estilo de vida de baixo risco e o risco de DCV. Trata-se de uma grande suposição, pois nossos achados foram baseados em um estudo observacional. Particularmente, não pudemos excluir o papel da confusão por suscetibilidade genética, uso de medicamentos ou estresse psicossocial; confusão residual devido a erros de medição das covariáveis; ou aleatoriedade no estudo atual. Por fim, os fatores de estilo de vida de baixo risco considerados na análise atual não necessariamente representam todos os comportamentos saudáveis.

IMPLICAÇÕES DOS ACHADOS. Nosso estudo forneceu mais evidências que sugerem que a adoção de um estilo de vida geralmente saudável, consistindo em uma dieta de alta qualidade, não tabagismo, atividade física moderada a vigorosa e consumo moderado de álcool, pode ser uma estratégia de prevenção barata e eficaz para a redução do risco complicações cardiovasculares em pacientes com DT2.

CONCLUSÕES

Nossos achados indicam que a adesão a uma dieta e estilo de vida saudáveis após o diagnóstico de diabetes está associado a um risco substancialmente menor de incidência de DCV e mortalidade por DCV em adultos com incidência de diabetes. Além disso, maiores melhorias no comportamento de estilo de vida entre os diagnósticos de pré-diabetes e pós-diabetes também estão associadas

a um risco menor de eventos subsequentes de DCV. Esses achados validam ainda mais a recomendação atual de que pacientes com diabetes pratiquem um estilo de vida saudável para melhorar a saúde e reduzir o risco de desenvolver complicações cardiovasculares.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Qi Sun, Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health and Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 665 Huntington Avenue, Boston, Massachusetts 02115, USA. E-mail: qisun@hsph.harvard.edu. Twitter: @HarvardHSPH, @HarvardChanSPH, @HSPHnutrition.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA A ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS. A adesão a uma dieta e estilo de vida saudáveis e a correção do comportamento de risco anterior estão associados a riscos substancialmente menores de DCV e de mortalidade relacionada em pacientes com DT2.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessárias mais pesquisas para identificar as estratégias mais eficazes de incentivo à adoção e manutenção de um estilo de vida saudável em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1513-1530.
2. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. In: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*, 40 Suppl 1 (2017), pp. S75-S87.
3. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management. In: Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*, 40 Suppl 1 (2017), pp. S33-S43.
4. R.M. van Dam, T. Li, D. Spiegelman, O.H. Franco, F.B. Hu. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ*, 337 (2008), p. a1440.
5. M. Loef, H. Walach. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*, 55 (2012), pp. 163-170.
6. E.S. Schellenberg, D.M. Dryden, B. Vandermeer, C. Ha, C. Korownyk. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 159 (2013), pp. 543-551.
7. 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.
8. J. Lindstrom, P. Ilanne-Parikka, M. Peltonen, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368 (2006), pp. 1673-1679.
9. G. Li, P. Zhang, J. Wang, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 371 (2008), pp. 1783-1789.
10. G. Li, P. Zhang, J. Wang, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2 (2014), pp. 474-480.
11. R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvado, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1279-1290.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. 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*, 3 (2015), pp. 866-875.
13. C.C. Lin, C.I. Li, C.S. Liu, et al. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 105-112.
14. Y.R. Patel, T.V. Gadiraju, J.M. Gaziano, L. Djousse. Adherence to healthy lifestyle factors and risk of death in men with diabetes mellitus: The Physicians' Health Study. *Clin Nutr*, 37 (2018), pp. 139-143.
15. U. Nöthlings, E.S. Ford, J. Kröger, H. Boeing. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *J Diabetes*, 2 (2010), pp. 112-117.
16. W.C. Willett, A. Green, M.J. Stampfer, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*, 317 (1987), pp. 1303-1309.
17. G.A. Colditz, E.B. Rimm, E. Giovannucci, M.J. Stampfer, B. Rosner, W.C. Willett. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*, 67 (1991), pp. 933-938.
18. F.B. Hu, J.E. Manson, M.J. Stampfer, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345 (2001), pp. 790-797.
19. G.A. Colditz, J.E. Manson, S.E. Hankinson. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*, 6 (1997), pp. 49-62.
20. E.B. Rimm, E.L. Giovannucci, W.C. Willett, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 338 (1991), pp. 464-468.
21. D.K. Tobias, A. Pan, C.L. Jackson, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 233-244.
22. S.E. Chiuve, T.T. Fung, E.B. Rimm, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*, 142 (2012), pp. 1009-1018.
23. E.T. Kennedy, J. Ohls, S. Carlson, K. Fleming. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*, 95 (1995), pp. 1103-1108.
24. M.J. Stampfer, F.B. Hu, J.E. Manson, E.B. Rimm, W.C. Willett. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*, 343 (2000), pp. 16-22.
25. B.E. Ainsworth, W.L. Haskell, A.S. Leon, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 25 (1993), pp. 71-80.
26. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Committee Report 2008. United States Department of Health and Human Services, Washington, DC (2008), p. 683.
27. N. Veronese, Y. Li, J.E. Manson, W.C. Willett, L. Fontana, F.B. Hu. Combined associations of body weight and lifestyle factors with all cause and cause specific mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ*, 355 (2016), p. i5855.
28. F.B. Hu, M.F. Leitzmann, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett, E.B. Rimm. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*, 161 (2001), pp. 1542-1548.
29. J.E. Manson, E.B. Rimm, M.J. Stampfer, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 338 (1991), pp. 774-778.
30. G.A. Rose. Cardiovascular Survey Methods. World Health Organization; WHO Publications Centre distributor, Geneva and Albany, NY (1982).
31. A.E. Walker, M. Robins, F.D. Weinfield. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke*, 12 (1981), pp. 113-144.

32. G.A. Colditz, P. Martin, M.J. Stampfer, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*, 123 (1986), pp. 894-900.
33. D. Spiegelman, E. Hertzmark, H.C. Wand. Point and interval estimates of partial population attributable risk in cohort studies: examples and software. *Cancer Causes Control*, 18 (2007), pp. 571-579.
34. R. Ratner, R. Goldberg, S. Haffner, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, 28 (2005), pp. 888-894.
35. M. Uusitupa, M. Peltonen, J. Lindstrom, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*, 4 (2009), p. e5656.
36. P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G.V. Jensen, H.H. Parving, O. Pedersen. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 383-393.
37. 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.
38. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 170 (2010), pp. 1566-1575.
39. G.H. Long, A.J. Cooper, N.J. Wareham, S.J. Griffin, R.K. Simmons. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study. *Diabetes Care*, 37 (2014), pp. 1712-1720.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, estudo de coorte, pacientes diabéticos, dieta, estilo de vida saudável

APÊNDICE Para uma seção de Métodos expandida, bem como figuras e tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL

Influência do estilo de vida na doença cardiovascular prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes melito

José Francisco Kerr Saraiva

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam um risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular nas suas várias formas quando comparados a indivíduos não diabéticos. A doença arterial coronariana a principal causa de morte na população diabética que juntamente ao acidente vascular encefálico são responsáveis por 75 % das mortes nessa população¹. Dessa forma os indivíduos diabéticos via de regra são caracterizados como uma população de prevenção secundária quanto a abordagem de estratégias terapêuticas. Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o diabetes mellitus encontra-se entre as quatro principais causas de morte no mundo². No Brasil dados do estudo ELSA realizado com mais de 15000 trabalhadores de serviços públicos universitários brasileiros mostra números alarmantes para as taxas de diabetes mellitus cuja incidência ultrapassou a 20%. Além disso apontou-se para 63,1% de excesso de peso, morbidade que guarda íntima relação com o DM2³. Nesse contexto são universais as recomendações quanto a mudanças de estilo de vida (MEV) particularmente no tocante à prática de exercícios físicos, orientações nutricionais adequadas, redução do peso, combate ao tabagismo entre outras medidas. Mudanças de estilo de vida alteram o perfil lipídico, reduzem níveis pressóricos, além do melhor controle glicêmico no DM2⁴.

No presente artigo Liu e colaboradores avaliaram a Influência do estilo de vida na doença cardiovascular

prematura e na mortalidade em pacientes com diabetes mellitus. Esta análise prospectiva incluiu 11.527 (8.970 mulheres do Nurses' Health Study e 2.557 homens do Health Professionals Follow-Up Study) participantes com DM2 diagnosticados durante o seguimento estudo de prevenção primária. Os resultados apontaram para uma redução significativa de eventos cardiovasculares (ECV) nos indivíduos onde ocorreu maior adesão a um estilo de vida saudável. Observou-se um redução de risco 14% na incidência de ECV, além de redução de 12% e 21% de doença coronariana e Acidente Vascular Cerebral além de redução de 27% na mortalidade por doença cardiovascular.

Em que pesem as recomendações universais de diretrizes e órgãos governamentais da importância da MEV suportada por estudos de intervenção e observacionais, o estudo LookAhead, que comparou de maneira controlada o impacto da intervenção Intensiva ao Estilo de Vida em pacientes com diabetes tipo 2 não demonstrou efeito sobre os desfechos cardiovasculares^{4,5,6}. Ressalte-se que houve uma taxa muito baixa de ECV em ambos os grupos. Entretanto, observou-se uma maior redução nos lipídios plasmáticos e outros biomarcadores, além de redução de casos de esteatose hepática e menor necessidade de medicamentos anti-hiperglicemiantes no grupo que sofreu intervenção intensiva⁶.

Em conclusão, os achados do presente estudo suportam os dados da literatura acerca dos benefícios da adoção de um estilo de vida saudável para a redução de EVC na população diabética.

REFERÊNCIAS

1. ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2018. January 01 2018; volume 41 issue Supplement 1.
2. Federation ID. IDF DIABETES ATLAS. 8th ed. <http://www.diabetesatlas.org/2017>; <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed September 2018.
3. Schmidt, M I e cols High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia -The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): International Journal of Epidemiology. <http://www.dmsjournal.com/content/pdf/1758-5996-6-123.pdf>
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114- 26.
5. Diabetes Prevention Program Research Group 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*, 3 (2015), pp. 866-875
6. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *NEJM*. 2013;369:145-154.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Reestenose, trombose de stent e complicações hemorrágicas: navegando entre Cila e Caríbdis



Juan Torrado MD, PhD,^{a,b} Leo Buckley, PharmD,^a Ariel Durán, MD,^b Pedro Trujillo, MD,^b Stefano Toldo, PhD,^a Juan Valle Raleigh, MD,^c Antonio Abbate, MD, PhD,^{a,d} Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MStat,^{e,f} Luis A. Guzmán, MD^a

RESUMO

O campo da cardiologia intervencionista evoluiu significativamente ao longo de 40 anos ao superar diversos desafios. A introdução dos stents farmacológicos de primeira geração reduziu significativamente as taxas de reestenose, mas à custa de um aumento da trombose tardia do stent. A terapia antitrombótica prolongada reduziu as taxas de trombose de stent, mas à custa do aumento dos sangramentos. Embora o advento dos stents farmacológicos de segunda geração tenha posteriormente reduzido a incidência de trombose tardia do stent, sua natureza permanente impede a recuperação completa da estrutura e função vasculares, apresentando um risco semelhante de falha muito tardia do stent. Na era atual da cardiologia intervencionista, o equilíbrio entre trombose de stent, reestenose e sangramento apresenta-se como um desafio particularmente complexo. Nesta revisão, os autores destacam os principais fatores que contribuem para a trombose de stent tardia/muito tardia, tendo como alvo a reestenose de stent, e discutem os avanços evolutivos na tecnologia dos stents e na terapia antiplaquetária para aperfeiçoar ainda mais o cuidado aos pacientes com doença arterial coronariana. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1676-95) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Embora a introdução dos stents metálicos tenha reduzido significativamente as complicações associadas à angioplastia com balão, reduzindo as cirurgias emergenciais de revascularização miocárdica e a reestenose, os próprios stents metálicos estavam relacionados a um grave fenômeno, a trombose de stent (TS) (1, 2). A TS constitui-se em uma das complicações mais catastróficas da intervenção coronariana percutânea (ICP), apresentando-se tipicamente como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ou como morte súbita cardíaca, com necessidade de atendimento de emergência com repetição da ICP. A incorporação da terapia antiplaquetária dupla (TAPD), bem como, em paralelo, de melhorias nas técnicas de implantação dos stents, proporcionou um certo alívio a esta complicação, em especial ao reduzir os eventos de TS precoce (<30 dias) (2, 3).

A utilização maciça de stents metálicos revelou outra limitação do dispositivo: uma perda progressiva do lúmen arterial dentro do stent observada vários meses após à ICP (4, 5). Com um curso mais benigno, a reestenose intra-stent (RIS) reduziu a eficácia global da técnica, levando à angina recorrente e à necessidade de procedimentos adicionais de revascularização da lesão-alvo (RLA) (6). A demonstração do envolvimento da hiperplasia neointimal (HNI) como principal mecanismo da RIS motivou a introdução dos stents farmacológicos (SF) de primeira geração (1G-SF) (7). Esses stents apresentaram resultados marcantes na redução da RIS, mas observou-se um aumento inesperado e preocupante da TS tardia e muito tardia (>30 dias a 1 ano e >1 ano, respectivamente), provocando um aumento reflexo da intensidade e da duração da TAPD (8). No entanto, as terapias antitrombóticas



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



^a Department of Cardiology, VCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virgínia, EUA; ^b Department of Cardiology, Clinica Hospital, School of Medicine, Republic University, Montevideu, Uruguai; ^c Department of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^d Victoria Johnson Research Laboratory, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virgínia, EUA; ^e Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Itália; e ^f Department of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Itália. O Prof. Biondi-Zoccai foi consultor da Abbott Vascular e da Bayer. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

prolongadas introduziram um novo risco em forma de complicações hemorrágicas graves (9).

Um grande passo em frente foi dado na ICP com o advento dos atuais SF de segunda geração (2G-SF), incorporando polímeros mais biocompatíveis ou biodegradáveis e diferentes formulações de liberação dos fármacos e de plataformas e desenhos dos stents, com uma redução associada de RIS, TS, duração da TAPD e sangramentos (10, 11). Novas tecnologias de stent, no entanto, tais como suportes totalmente bioabsorvíveis, infelizmente não cumpriram a promessa de alcançar o ideal teórico de reduzir as complicações muito tardias relacionadas aos stents, e ainda há muito trabalho até que se consiga otimizar ainda mais essa tecnologia (11, 12, 13).

A história dos 40 anos da ICP pode ser ilustrada pelo navio de Ulisses navegando por um estreito, no qual 2 “perigos do mar” situam-se tão próximos um do outro a ponto de representarem uma ameaça inevitável aos marinheiros que por ali passam: evitar o Caríbdis (por exemplo, reestenose) significaria passar muito próximo ao Cila (por exemplo, trombose), assim como evitar a TS representaria aumentar os sangramentos graves. Os objetivos desta revisão são, primeiramente, analisar de que modo a TS tardia encontra-se tão intimamente ligada às tentativas de evitar a reestenose e, posteriormente, revisar os principais avanços na tecnologia dos stents e na terapia antiplaquetária a fim de reduzir ainda mais as ocorrências de TS, mantendo, ao mesmo tempo, um potente efeito antirreestenose e proporcionando os menores riscos possíveis de sangramento.

Para esta revisão, foram pesquisados estudos pertinentes nas bases de dados PubMed/MEDLINE (atualizado em dezembro de 2017) utilizando-se os seguintes termos: trombose de stent, reestenose de stent, terapia antiplaquetária, stent farmacológico, polímero biodegradável e suporte vascular bioabsorvível. Devido ao desenho do presente estudo, que se caracteriza como uma revisão narrativa, nenhum critério formal foi aplicado para a seleção ou avaliação dos estudos.

TS COMO UM “EFEITO ADVERSO” DAS TERAPIAS ANTIRREESTENOSE

DA ANGIOPLASTIA COM BALÃO COMO TRATAMENTO ÚNICO PARA O STENT METÁLICO. A primeira angioplastia com balão (AB) de uma placa aterosclerótica coronariana realizada por Andreas Grüntzig em 1977 (14) marcou o nascimento do campo da cardiologia intervencionista. No entanto, atualmente, com algumas poucas exceções, a AB raramente é utilizada como tratamento único (Figura 1).

Em 1986, os stents metálicos foram introduzidos no arsenal terapêutico, representando o segundo divisor de

águas na história da cardiologia intervencionista (15). Entretanto, o sucesso dos stents metálicos foi inicialmente ofuscado pela ocorrência de episódios graves de TS. Na verdade, o problema da TS foi contornado de maneira ideal mais de uma década depois, somente após 2 avanços fundamentais terem sido alcançados simultaneamente. Primeiro, esquemas antitrombóticos antigos (incluindo heparina, dextrana, varfarina e dipiridamol) foram substituídos por um esquema de TAPD mais seguro (incluindo aspirina e um inibidor do receptor P2Y12) (9, 16). Segundo, houve a compreensão do conceito de técnica de implantação de stent “adequada”, com a estratégia ideal de implantação visando um resultado primário absolutamente perfeito, sem nenhum estreitamento residual, com ausência de dissecções e com a completa expansão e aposição do stent (2, 3, 17).

Inicialmente, os stents eram considerados “procedimentos de resgate” nos casos de ameaça de fechamento ou de fechamento abrupto da artéria após a AB, reduzindo a necessidade de cirurgias de revascularização miocárdica de emergência (17). No entanto, muitos anos depois, o estudo BENESENT (Belgian Netherlands STENT) e o estudo STRESS (STent REStenosis Study) demonstraram que a implantação eletiva do stent de Palmaz-Schatz, de forma rotineira, reduziu significativamente as taxas de reestenose angiográfica em comparação à AB (1, 18). Embora os atuais stents metálicos apresentem uma estrutura geométrica melhor, hastes mais finas (<120 µm) e ligas mais fortes, o risco de HNI e RLA relegou o stent metálico à segunda linha de tratamento (7).

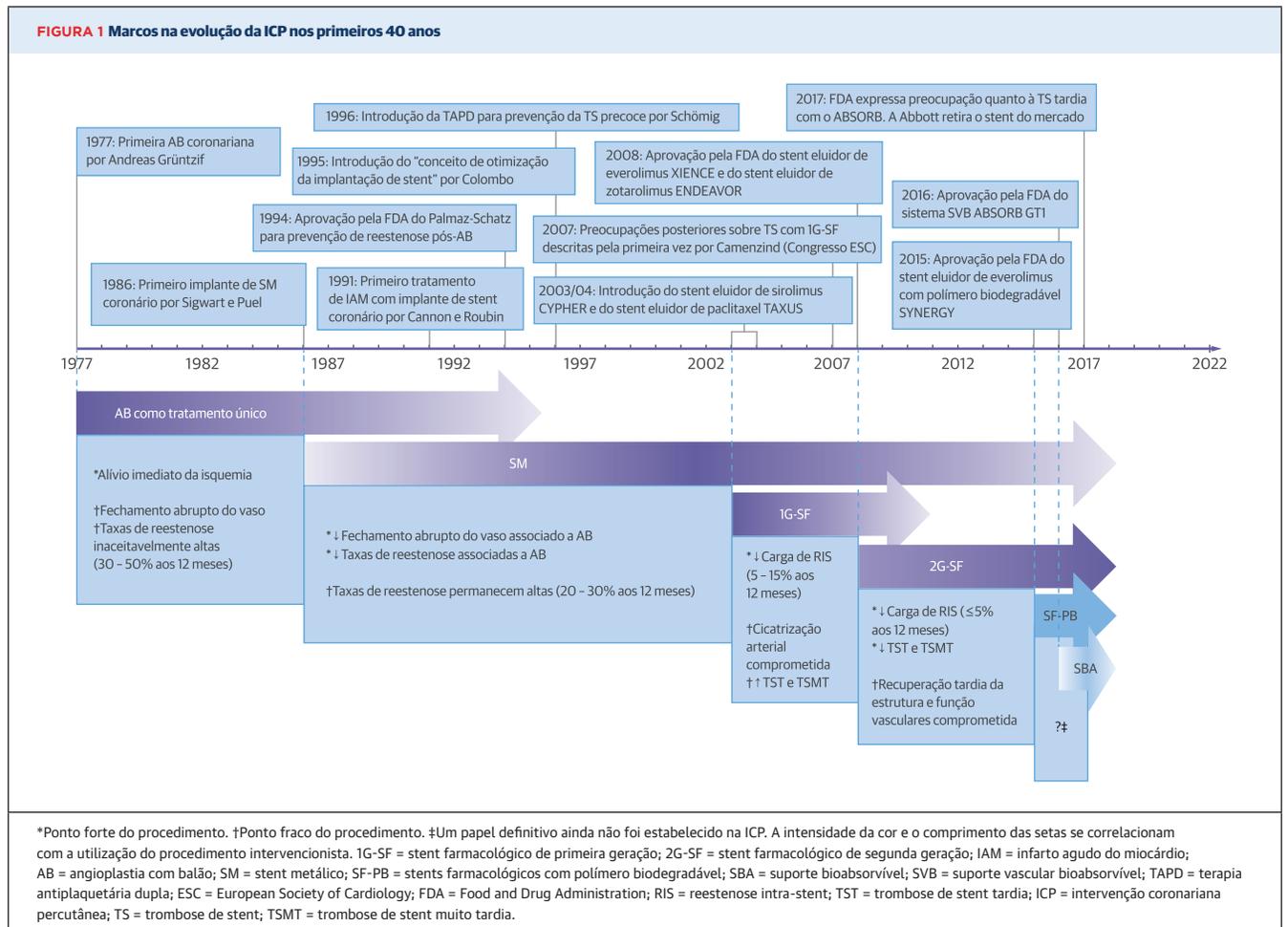
TS TARDIA/MUITO TARDIA ENQUANTO SE PREVIENE HNI. A HNI é um fenômeno complexo e dependente do tempo que ocorre em resposta a lesões vasculares profundas após AB e implante de stent. Caracteriza-se pela presença de inflamação, migração de células do músculo liso, proliferação e produção de fibras de colágeno na matriz extracelular (5, 19).

Esforços iniciais para reduzir a HNI incluíram a braquiterapia intracoronária, a qual, apesar dos dados promissores na redução da HNI no seguimento de médio prazo, foi limitada pelo “fenômeno de perda tardia dos resultados” e aumento da TS tardia (20). De fato, foram observadas taxas de TS tardia de ~10%, dependendo do uso da TAPD (20, 21).

Um importante avanço na cardiologia intervencionista foi a introdução dos 1G-SF. Os SF, enquanto mantêm as vantagens mecânicas dos stents metálicos,

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- 1G-SF**, stent(s) farmacológico(s) de primeira geração
- 2G-SF**, stent(s) farmacológico(s) de segunda geração
- AB**, angioplastia com balão
- BES**, stent(s) eluidor(es) de biolimus (*biolimus-eluting stent*)
- CoCr**, cobalto-cromo
- ECR**, ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)
- EES**, stent(s) eluidor(es) de everolimus (*everolimus-eluting stent*)
- FLA**, falha da lesão-alvo
- HNI**, hiperplasia neointimal
- HR**, razão de risco (*hazard ratio*)
- IAMCSST**, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
- IC**, intervalo de confiança
- ICP**, intervenção coronariana percutânea
- NA**, neointerossclerose
- OCT**, tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)
- OR**, razão de chances (*odds ratio*)
- PtCr**, platina-cromo
- Re-ZES**, stent(s) eluidor(es) de zotarolimus (*zotarolimus-eluting stent*) Resolute
- RIS**, reestenose intra-stent
- RLA**, revascularização da lesão-alvo
- RVA**, revascularização do vaso-alvo
- SCA**, síndrome coronariana aguda
- SES**, stent(s) eluidor(es) de sirolimus (*sirolimus-eluting stent*)
- SF**, stent(s) farmacológico(s)
- SF-PB**, stent(s) farmacológico(s) com polímero biodegradável
- SVB**, suporte(s) vascular(es) bioabsorvível(eis)
- TAPD**, terapia antiplaquetária dupla
- TD**, trombose de dispositivo
- TS**, trombose de stent
- TSMT**, trombose de stent muito tardia
- TST**, trombose de stent tardia

FIGURA 1 Marcos na evolução da ICP nos primeiros 40 anos

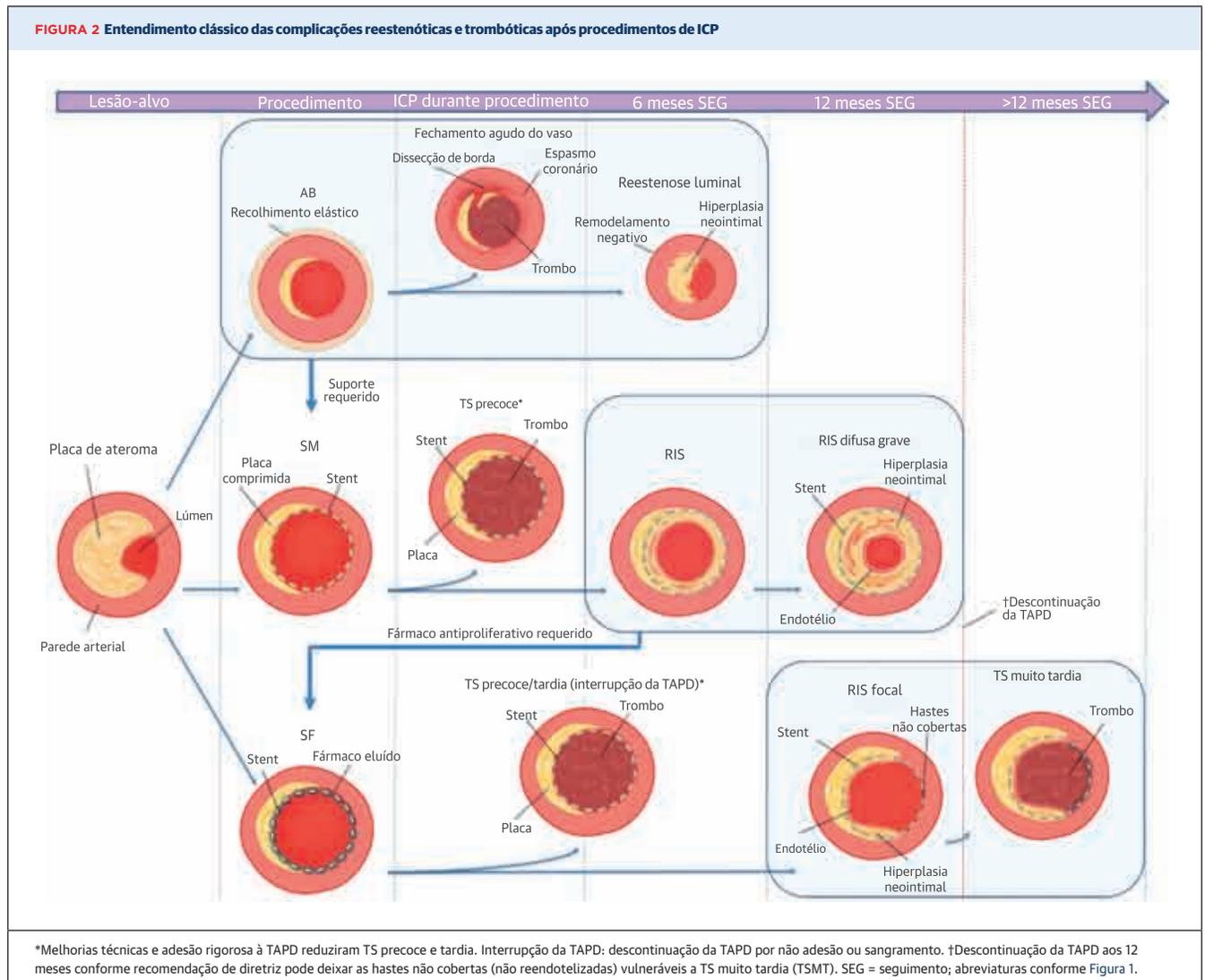
são capazes de administrar de forma eficaz uma terapia antiproliferativa localmente na parede arterial. Na verdade, os 1G-SF tornaram-se rapidamente o tratamento padrão, resultando em taxas de reestenose angiográfica de "apenas um dígito" em seguimentos de 6 a 12 meses (4). Infelizmente, assim como em avanços anteriores na ICP, existem 2 lados da história dos 1G-SF: por um lado, os 1G-SF reduziram a necessidade de RLA em pelo menos 50% a 70% (7), mas por outro lado, resultaram na criação de um novo problema, um aumento significativo do risco de TS tardia (TST) e TS muito tardia (TSMT) (19, 22).

McFadden et al. (23) relataram evidências clínicas e angiográficas seminais de trombose tardia associada a 1G-SF (>6 meses) em casos de interrupção da TAPD. É importante destacar que o estudo SORT-OUT II (Comparison of Cypher Select and Taxus Express Coronary Stents) (N = 2.098) demonstrou que a taxa de TSMT com 1G-SF permanece constante (isto é, com taxas anuais de 1,3% após o primeiro ano) ao longo de 10 anos, sem evidências de platô (24). Com base nesse perfil de segurança e eficácia, a comunidade intervencionista considerou a

utilização dos 1G-SF como uma faca de dois gumes e a TST/TSMT como o último obstáculo remanescente nas intervenções coronarianas (25).

Retardo na reendotelização é a principal hipótese do substrato subjacente envolvido nos eventos trombóticos tardios nos SF bem implantados (22, 23). Embora a TAPD prolongada alivie esses eventos (Figura 2), 3 grandes registros prospectivos utilizando tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*, OCT), que avaliaram a morfologia intravascular dos stents coronários de pacientes que apresentavam TS, revelaram que a má aposição do stent e a ruptura de placa neoaterosclerótica foram achados altamente prevalentes, com potencial implicação na TST/TSMT, além de hastes não cobertas isoladas (Tabela 1) (26, 27, 28).

REENDOTELIZAÇÃO COMPROMETIDA E HASTES NÃO COBERTAS. O mecanismo mais amplamente aceito para explicar o excesso de risco de TST/TSMT observado com os 1G-SF foi o retardo na reendotelização devido aos efeitos antiproliferativos dos fármacos libe-



radados pelos dispositivos (19, 22). De fato, evidências de retardo na cicatrização arterial como fator contribuinte para a TST/TSMT foram observadas pela primeira vez com a utilização da braquiterapia intracoronária (20). Embora os fármacos antiproliferativos inibam a HNI

ao terem como alvo as células do músculo liso, eles involuntariamente atrasam ou comprometem a mitose celular endotelial (isto é, a reendotelização) necessária para a restauração da barreira natural entre o stent, como corpo estranho, e as células intravasculares, con-

TABELA 1 Achados predominantes identificados pela OCT no momento da TST/TSMT relatados em grandes registros

Estudo (Ano) (Ref. #)	Hastes Não Cobertas	Má Aposição	Neoaterosclerose	Subexpansão Grave	HNI Com Trombo	Outros*
Registro PRESTIGE (2017) (27)						
TST/TSMT (N = 134), %	22	14	27	6	13	18
Registro Francês PESTO (2016) (26)						
TST/TSMT (N = 97), %	10	32	28	7	5	18
Taniwaki et al.† (2016) (28)						
TSMT (N = 57), %	12	35	28	7	2	16

*Outras observações da OCT no momento da TST/TSMT incluem evaginações coronárias, doenças relacionadas à borda ou nenhum achado identificado. †Apenas SF foram incluídos nesse registro.
SF = stent farmacológico; TST = trombose de stent tardia; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*); Registro Francês PESTO = Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis assessed by OCT; Registro PRESTIGE = PREvention of Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort; TSMT = trombose de stent muito tardia.

forme demonstrado em estudos de necropsia e estudos clínicos (19, 22).

A presença de >30% de hastes/seções transversais não cobertas foi identificada como um forte preditor de TST após a implantação de SF (29). Achados da OCT e de ultrassom intracoronário em um estudo caso-controle *in vivo* revelaram que ~80% dos pacientes com TST apresentavam hastes não cobertas e ~70% tinham >30% de hastes/seções não cobertas (30). Além disso, evidências obtidas de estudos utilizando angioscopia demonstraram que 75% dos trombos recém formados aderiram às hastes não cobertas, e essas hastes não cobertas podem persistir em 20% dos pacientes por até 2 anos (31).

MÁ APOSIÇÃO DO STENT ADQUIRIDA TARDIAMENTE.

A má aposição do stent é definida como a ausência de contato entre qualquer uma das hastes e a superfície intimal subjacente da parede do vaso em um segmento que não esteja recoberto algum ramo lateral (32). Lesões altamente calcificadas ou fibróticas são geralmente a causa subjacente da incapacidade das hastes dos stents de se expandirem completa e homoganeamente e alcançarem a parede arterial (“princípio da alavanca”) (33). Além disso, a implantação de stents subdimensionados permanece, infelizmente, como uma causa frequente da má aposição dos stents. A angiografia, em particular, tem capacidade limitada para detectar esse fenômeno, para o qual a utilização do ultrassom intracoronário ou da OCT torna-se necessária (34).

No entanto, foi observado em uma parcela dos pacientes um fenômeno intrigante (isto é, a má aposição tardia adquirida), no qual a ausência de contato de uma das hastes é identificada vários meses após o procedimento primário, sendo que não se encontrava presente no momento do procedimento (34).

A má aposição tardia adquirida foi observada pela primeira vez após a braquiterapia em segmentos tratados com stents metálicos, e levantou-se a hipótese de que a má aposição do stent associada à braquiterapia poderia ser atribuída a uma reação adversa do vaso ao efeito antiproliferativo (35). De fato, má aposições tardias adquiridas também foram encontradas, cada vez mais frequentemente, em associação ao uso de 1G-SF, em comparação ao uso de stents metálicos sem braquiterapia (33, 36). Em uma metanálise realizada por Hassan et al. (37), o risco de má aposição tardia adquirida foi 4 vezes maior em SF do que em stents metálicos [razão de chances (*odds ratio*, OR): 4,36; intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1,74 a 10,94; $p = 0,002$]. Um remodelamento vascular positivo desproporcional ao aumento da HNI peri-stent poderia explicar as taxas diferenciais de má aposição tardia adquirida entre stents metálicos e SF (36). O desenvolvimento e crescimento da HNI (cuja ocorrência não se

destaca com o uso dos SF) poderia ser um “mecanismo de adaptação” para preencher o espaço entre as hastes e a parede do vaso (38).

A importância da má aposição do stent para o risco de TS em relação a outros fatores permanece controversa (34). Má aposições tardias adquiridas estão associadas a um risco até 7 vezes maior de TS (OR: 6,51; IC 95%: 1,34 a 34,91; $p = 0,02$) (37), sugerindo a sua participação na patogênese desse evento adverso (33, 34, 38). O remodelamento positivo da parede arterial pode provocar uma redução do fluxo sanguíneo entre a parede do aneurisma e as hastes do stent, apresentando-se como um nicho local para a formação de trombos ao permitir a deposição de fibrina e plaquetas (33). Além disso, a má aposição do stent pode interferir na cicatrização saudável da artéria. De fato, a associação entre má aposição tardia do stent e hastes não cobertas (>30%) é particularmente alta (28, 30, 38). No entanto, é possível que a má aposição do stent seja apenas uma consequência ou um marcador de outros mecanismos que causam, principalmente, a TS, tais como retardo na reendotelização e inflamações crônicas (30, 33).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE LOCALIZADAS.

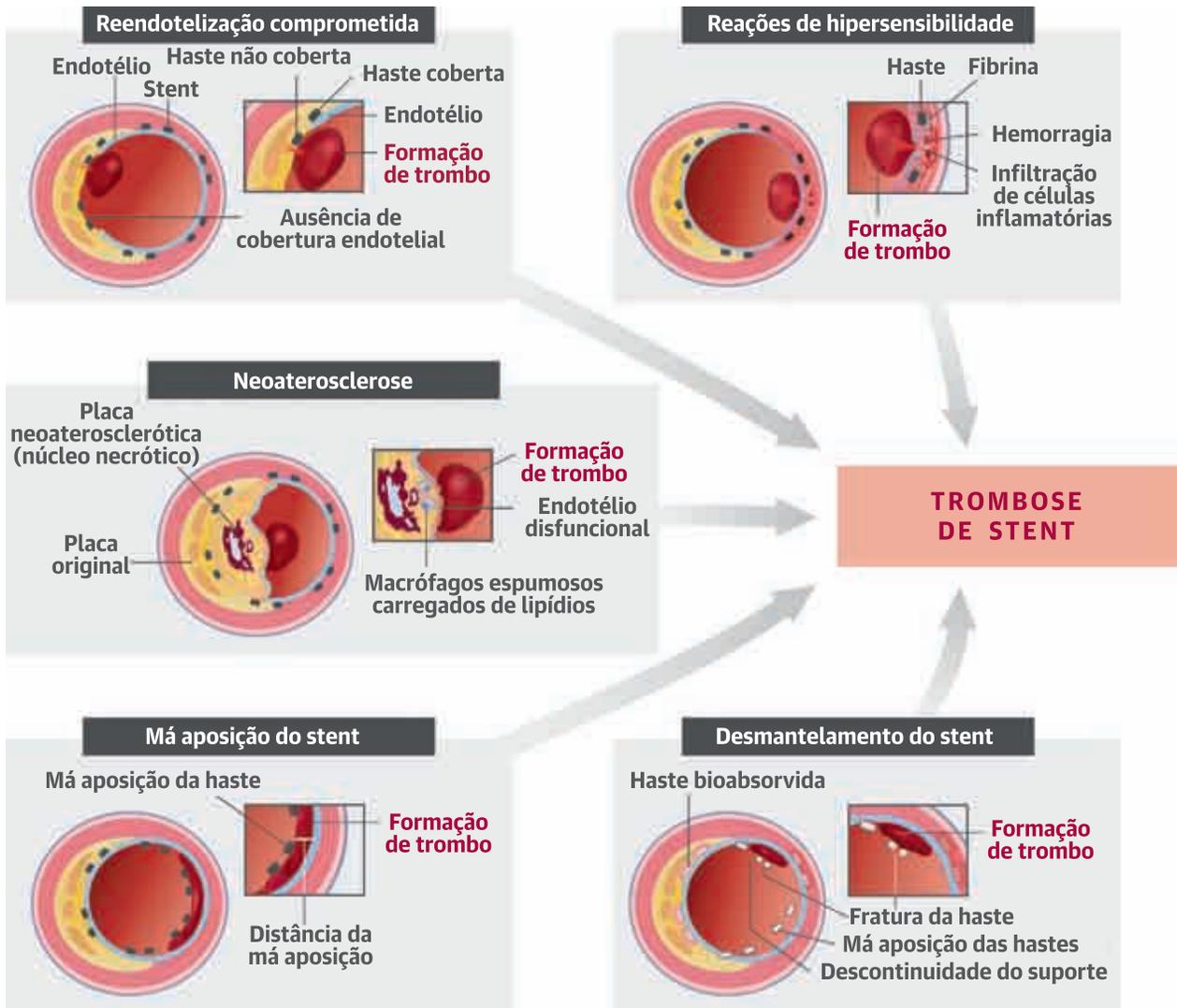
Outros mecanismos com potencial implicação na fisiopatologia da TST/TSMT nos 1G-SF incluem as inflamações crônicas e as reações de hipersensibilidade em resposta aos componentes do stent (39). O stent como um corpo estranho poderia desencadear uma vasculite de hipersensibilidade localizada, levando a remodelamento vascular, disfunção endotelial persistente e deposição de fibrina (10, 19, 39).

Teoricamente, reações alérgicas podem ocorrer para combater qualquer componente do SF, incluindo o metal do stent, o agente antiproliferativo ou o polímero durável (39, 40). Algumas evidências sugerem que o potencial alergênico difere entre os metais (por exemplo, níquel vs. cromo) (41). Embora ainda em discussão, a busca por ligas mais biocompatíveis ou modificações específicas no desenho dos stents resultou em diversas melhorias na fabricação dos suportes metálicos.

Inflamações persistentes devido ao fármaco antiproliferativo também estiveram implicadas na fisiopatologia da TS em modelos animais (19). No entanto, considerando-se que os fármacos eluídos pelos SF promovem uma imunossupressão local e que praticamente desaparecem 3 meses após o implante do stent, é pouco provável que exista qualquer relação entre os fármacos antiproliferativos e as reações de hipersensibilidade (39, 42).

A “hipótese da matriz polimérica”, como gatilho para as reações de hipersensibilidade localizadas, foi proposta inicialmente por Virmani et al. (39) com base nos exames histopatológicos de um espécime arterial de um paciente que apresentou TS 18 meses após o recebimento de 2

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Mecanismos patogênicos da TS tardia/muito tardia



Mais de 1 mecanismo pode ser encontrado no mesmo segmento arterial complicado com trombose de stent (TS). O desmantelamento do stent ocorre em suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) como um fenômeno adverso do processo de bioabsorção. Esse fenômeno dificulta a correta aposição das hastes e a reendotelização.

stents eluidores de sirolimus (*sirolimus-eluting stents*, SES). A autópsia revelou uma artéria com stent dilatada pelo aneurisma, com má aposição focal das hastes e um extenso infiltrado inflamatório (isto é, linfócitos, macrófagos e eosinófilos) envolvendo as 3 camadas arteriais. Em algumas regiões do stent também foram detectadas células gigantes focais em torno de alguns remanescentes de polímero que haviam se separado das hastes do stent (39). Com base no dogma de que os polímeros dos stents talvez não fossem tão benignos, foram introduzidos os SF com matrizes poliméricas biocompatíveis (não erosivas), biodegradáveis ou aplicados diretamente sem nenhuma matriz polimérica.

NEOAterosclerose. Nakazawa et al. (43) levantaram a hipótese de que alguns “eventos trombogênicos sobrepostos à HNI” poderiam ser atribuídos à geração de novas placas e sua consequente ruptura dentro do stent [neoaterosclerose (NA)]. Métodos de imagem intravasculares e histopatologia confirmaram essa hipótese na TST/TSMT (43, 44).

É importante ressaltar que a NA e a HNI diferem não somente na composição da lesão, mas também no seu início em relação à implantação do stent. Enquanto a HNI é composta principalmente por células proliferativas do músculo liso e deposição dos componentes da matriz, as lesões de NA são infiltradas de macrófagos

TABELA 2 Panorama das principais características dos 1G-SF e 2G-SF com dados publicados de grandes ensaios clínicos randomizados

Nome do Stent (Fabricante)	Data da Aprovação pela FDA	Fármaco Eluído	Mecanismo de Ação do Fármaco	Tipo de Polímero	Densidade do Fármaco	Cinética de Eluição do Fármaco	Plataforma de Metal	Espessura das Hastes* (µm)
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirolimus	Liga-se a e forma um complexo com a FKBP12, que por sua vez inibe a mTOR. Bloqueia a progressão de G1 para S no ciclo celular	PEVA e PBMA	1,4 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 90 dias	Al	140
TAXUS Express2 (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Liga-se à β-tubulina, que por sua vez estabiliza os microtúbulos contra a despolimerização. Bloqueia a migração e proliferação celular com parada do ciclo celular em G0/G1 e G2/M	SIBS	1 µg/mm ²	<10% aos 30 dias; ~90% permanece sequestrado dentro da formulação do polímero sem mais liberação mensurável	Al	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 µg/mm ²	<10% aos 30 dias; ~90% permanece sequestrado dentro da formulação do polímero sem mais liberação mensurável	Al	97
XIENCE V† (Abbott Vascular)	7/2008	Everolimus	Derivado semissintético do sirolimus com efeitos semelhantes. Acrescenta mais propriedades lipofílicas	PVDF-HFP e PBMA	1 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP e PBMA	1 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarolimus	Derivado semissintético do sirolimus com efeitos semelhantes. Acrescenta uma supressão mais potente da reação inflamatória local mediada por linfócitos	PC	1 µg/mm ²	95% em 14 dias; restante liberado em até 30 dias	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19 e PVP	1 µg/mm ²	~70% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	CoCr	91

*Com base em um stent de 3 mm, sem acrescentar a espessura do polímero. †XIENCE V (Abbott Vascular) e PROMUS (Boston Scientific) são stents idênticos vendidos pelas respectivas empresas sob nomes comerciais diferentes.
 1G-SF = stent(s) farmacológico(s) de primeira geração; 2G-SF = stent(s) farmacológico(s) de segunda geração; C10 = poli(metacrilato de butila); C19 = poli(metacrilato de hexila), acetato de polivinila; CoCr = liga de cobalto-cromo; FKBP12 = proteína de 12 kDa ligante de FK506; mTOR = proteína-alvo da rapamicina em mamíferos; PBMA = poli(metacrilato de n-butila); PC = fosforilcolina; PEVA = poli(etileno-co-acetato de vinila); PtCr = liga de platina-cromo; PVDF-HFP = fluoreto de polivinilideno-co-hexafluoropropileno; PVP = polivinilpirrolidona; SIBS = poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno); Al = aço inoxidável.

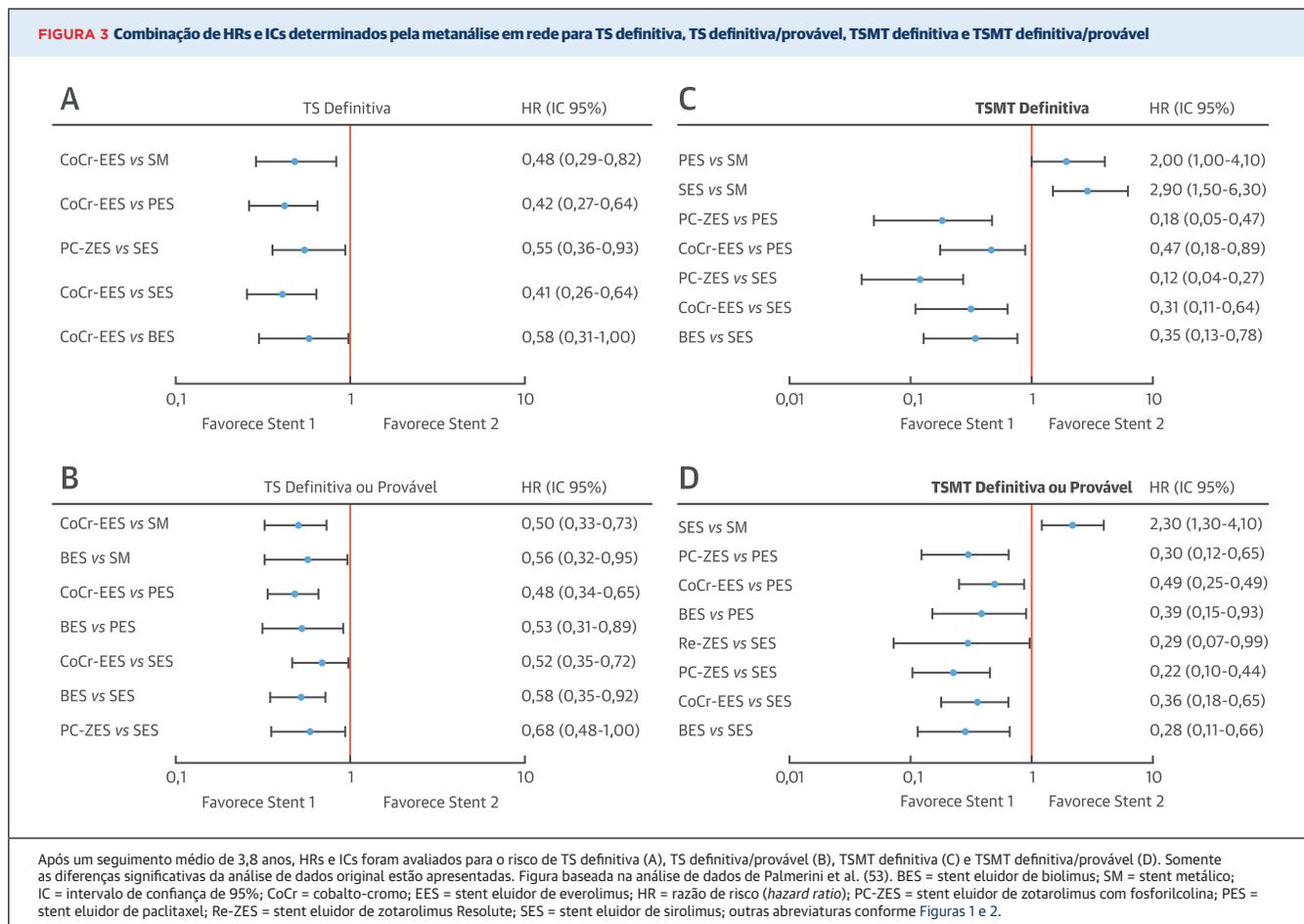
espumosos carregados de lipídios com um grande núcleo necrótico (43). A NA ocorre mais tarde do que a HNI após a implantação do stent (43, 45). É interessante notar que o crescimento e a evolução das placas de NA podem ser mais acelerados nos segmentos tratados com 1G-SF do que nos tratados com stents metálicos. Infiltração de macrófagos espumosos foi detectada 4 meses após a implantação de 1G-SF em comparação a 2 anos nos stents metálicos, e núcleo necrótico foi observado após 9 meses nos SF em comparação a 5 anos nos stents metálicos (43). Yonetsu et al. (45) relataram que uma neointima carregada de lipídios foi detectada tipicamente aos 14 meses nos SF (principalmente nos 1G-SF) *versus* aos 55 meses nos stents metálicos. O curso acelerado da NA nos segmentos dos 1G-SF associou-se a um aumento da disfunção endotelial, com aumento da difusão lipídica (43).

O risco relativo de desenvolver NA em 2G-SF *versus* 1G-SF ou stents metálicos ainda é um assunto em discussão. Yonetsu et al. (45) relataram que a incidência de NA foi menor nos stents eluidores de everolimus (*everolimus-eluting stents*, EES) (isto é, 2G-SF) do que nos 1G-SF, mas similar a dos stents metálicos. Da

mesma forma, imagens de OCT de stents implantados 5 anos após IAMCSST em pacientes livres de eventos que participaram do estudo RE-EXAMINATION (A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction) revelaram uma prevalência de NA comparável entre os EES e os stents metálicos (46). Em outros estudos utilizando a OCT, entretanto, os 2G-SF associaram-se a uma NA acelerada em comparação aos stents metálicos, e não foram mais protetores contra NA do que os 1G-SF (44, 47). Vale ressaltar que a distinção *in vivo* da NA de outros tipos de lesão intra-stent pode ser extremamente desafiadora, não havendo um consenso absoluto entre os pesquisadores sobre os critérios diagnósticos da OCT (44, 47).

Do ponto de vista fisiopatológico, a NA intra-stent deve ser entendida como um mecanismo de falha do stent, que pode se apresentar clinicamente e angiograficamente tanto como RIS quanto como TST/TSM (44). Assim, má cobertura das hastes, inflamações crônicas, má aposição tardia adquirida e NA com eventos trombóticos associados podem implicar em efeitos adversos tardios na terapia antiproliferativa que tem como alvo a HNI (Ilustração Central).

FIGURA 3 Combinação de HRs e ICs determinados pela metanálise em rede para TS definitiva, TS definitiva/provável, TSMT definitiva e TSMT definitiva/provável



TECNOLOGIA DOS STENTS E TS

1G-SF VERSUS 2G-SF. Os SF podem ser modificados de diversas maneiras para otimizar sua eficácia e segurança: 1) o próprio metal do stent (plataforma) com sua particular geometria e espessura das hastes; 2) o agente farmacológico; e 3) o polímero (isto é, o carreador do fármaco), que controla a dose do fármaco e a liberação farmacocinética (Tabela 2).

Os stents que têm como base a eluição de everolimus são os 2G-SF mais estudados. Em uma análise combinada dos desfechos finais em 3 anos do estudo SPIRIT, os EES de cobalto-cromo (CoCr) (stents XIENCE V/PROMUS) resultaram em reduções superiores na RLA [6,0% vs. 8,2%; razão de risco (*hazard ratio*, HR): 0,72; IC 95%: 0,58 a 0,90; $p = 0,004$] e na TS (0,7% vs. 1,7%; HR: 0,45; IC 95%: 0,26 a 0,78; $p = 0,003$) em comparação aos stents eluidores de paclitaxel (48). É importante ressaltar que a mortalidade por todas as causas também foi reduzida com a utilização dos CoCr-EES (3,2% vs. 5,1%; HR: 0,65; IC 95%: 0,49 a 0,86; $p = 0,003$) (48). Tendências semelhantes foram observadas na comparação dos CoCr-EES

com os SES (49). Uma metanálise dos 2 maiores estudos de EES, o estudo RESET (Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting Stent Trial) e o estudo SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV), demonstrou que os CoCr-EES reduziram significativamente o risco de RLA e TS, com mortalidade por todas as causas semelhante (50).

2G-SF VERSUS STENTS METÁLICOS. O diâmetro do vaso também pode afetar o risco de RIS, e levantou-se a hipótese de que a utilização de stents metálicos em grandes artérias poderia evitar os riscos de TST/TSMT, promovendo, ao mesmo tempo, uma reendotelização precoce. No entanto, o ensaio randomizado BASKET-PROVE (Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial- PROspective Validation Examination), que incluiu pacientes com artérias-alvo de 3 a 4 mm de diâmetro, demonstrou uma redução significativa na revascularização do vaso-alvo (RVA) com os SF (isto é, SES e CoCr-EES) em comparação aos stents metálicos (3,7% e 3,1% vs. 8,9%, respectivamente; $p < 0,001$), sem diferença significativa na taxa de mortalidade ou de TS em 2 anos de seguimento (51).

TABELA 3 Panorama dos SF com polímero biodegradável mais extensivamente estudados com dados publicados de grandes registros ou ensaios clínicos randomizados

Nome do Stent (Fabricante)	Fármaco Eluído	Mecanismo de Ação do Fármaco	Aprovado pela FDA	Tipo de Polímero	Revestimento do Polímero	Espessura do Polímero (µm)	Cinética de Bioabsorção	Concentração/Densidade do Fármaco	Cinética de Eluição do Fármaco	Plataforma de Metal	Espessura das Hastes (µm)*
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biolimus A-9	Derivado semissintético do sirolimus com lipoflicidade 10x superior	Não	PLA	Abluminal	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% em 1 mês	Al	120
Nobori† (Terumo)	Biolimus A-9		Não	PLA	Abluminal	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% em 1 mês	Al	120
Ultimaster (Terumo)	Sirolimus	Ver Tabela 2	Não	PDLLA e PCL	Abluminal	15	3-4 meses	3,9 µg/mm	~100% em 3-4 meses	CoCr	80
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirolimus		Não	PLA e goma-laca	Abluminal	5	3 meses	1,25 µg/mm ²	~100% em 1 mês	Al	87
ORSIRO (Biotronik)	Sirolimus		Não	PLLA	Circunferencial	7	12-24 meses	1,4 µg/mm ²	80% em 3 meses e ~98% aos 12 meses	CoCr	60
MiStent (Micell Technologies)	Sirolimus cristalino	A forma cristalina do sirolimus proporciona controle adicional sobre a liberação do fármaco e permite que o fármaco permaneça no tecido e seja eluído por períodos mais longos	Não	PLGA	Circunferencial	10	3 meses	2,44 µg/mm ²	100% em 9 meses	CoCr	64
DESyne BD (Elixir Medical)	Novolimus	Derivado semissintético do sirolimus produzido pela remoção do grupo metil C16	Não	PLA	Circunferencial	<3	6-9 meses	5 µg/mm	90% em 3 meses	CoCr	81
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus	Ver Tabela 2	Sim	PLGA	Abluminal	4	4 meses	1 µg/mm ²	50% em 2 meses e ~100% aos 3 meses	PtCr	74
Combo DTS (OrbusNeich Medical)	RPE (anticorpos anti-CD34) + sirolimus	Os anticorpos anti-CD34 são imobilizados na superfície do stent e recrutam células progenitoras endoteliais circulantes, promovendo diferenciação e reendotelização	Não	PLA, PLGA e CAP	Abluminal	3-5	<3 meses	5 µg/mm	~95% em 1 mês	Al	100

*Com base em um stent de 3 mm. †A única diferença entre os stents Biomatrix Flex e Nobori é um revestimento de parileno não biodegradável ultrafino entre o stent e o polímero biodegradável no stent Nobori (para promover a ligação do polímero às hastes), o qual o stent Biomatrix Flex não possui.
BES = stent eluidor de biolimus; CAP = κ-caprolactona; RPE = recrutamento de progenitores endoteliais; PLA = ácido polilático; PCL = poli(L-lactídeo-co-e-caprolactona); PDLLA = poli(D,L-ácido láctico); PLGA = poli(D,L-lactídeo-co-ácido glicólico); PLLA = poli(L-ácido láctico); outras abreviações conforme Tabela 2.

Os benefícios dos 2G-SF não se limitam aos efeitos antirreestenose de curto prazo. No estudo NORSTENT (Norwegian Coronary Stent Trial) (N = 9.013), pacientes tratados com SF (96% 2G-SF, principalmente CoCr-EES) obtiveram não somente taxas menores de RVA (16,5% vs. 19,8%; p < 0,001), mas também taxas menores de TS (0,8% vs. 1,2%; p = 0,0498) em 6 anos de seguimento, em comparação aos stents metálicos (52). Além disso, os dados de vários ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança de diferentes SF (1G-SF e 2G-SF) e dos stents metálicos foram combinados em uma metanálise em rede com mais de 50.000 pacientes. Assim, os EES (principalmente os CoCr-EES) mostraram-se os mais seguros em termos de TS a longo prazo, mesmo em comparação aos stents metálicos (53).

Os CoCr-EES apresentaram resultados semelhantes aos dos stents metálicos em relação à TS aos 5 anos de seguimento no estudo EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) com um delineamento que incluiu todos os pacientes com IAMCSST da prática clínica (*all-comers trial*), o que é considerado um cenário clínico desafiador para se testar novos dispositivos intracoronários por ser um meio altamente trombótico (54).

A melhora do perfil de segurança dos 2G-SF [isto é, EES ou stents eluidores de zotarolimus (*zotarolimus-eluting stents*, ZES)], sem o “fenômeno de perda tardia dos resultados” trombóticos, ainda não está totalmente esclarecida, mas tem sido atribuída a uma menor superfície trombogênica em função do seu desenho com plataformas de CoCr [ou de platina-cromo (PtCr)], hastes mais finas (81 µm) e revestimentos poliméricos mais biocompatíveis e duráveis (10) (Tabela 2). No caso dos CoCr-EES, o polímero inerte ou não erosivo é composto de monômeros de fluoreto de vinilideno e hexafluoropropileno, que podem induzir uma endotelização mais saudável do stent e maior resistência à trombose e hemocompatibilidade, conforme sugerido por exames laboratoriais e de OCT (54, 55).

Esse conjunto de evidências levou a uma mudança de paradigma, caracterizando uma mudança revolucionária na prática da cardiologia intervencionista (10). Desde 2010, >75% dos stents implantados durante ICP nos Estados Unidos são 2G-SF (56), sendo amplamente preferidos aos stents metálicos na maioria dos cenários clínicos, incluindo diabetes, doença arterial coronariana com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda, doença multiarterial, insuficiência cardíaca e IAMCSST (57).

COMPARAÇÃO ENTRE 2G-SF. Dois outros 2G-SF, isto é, o ZES Resolute (Re-ZES) (Medtronic Cardiovascular, Dublin, Irlanda) e o PtCr-EES (PROMUS Element, Boston Scientific, Natick, Massachusetts), foram introduzidos na prática intervencionista. O estudo RESOLUTE All Comers (Randomized, Two-arm, Non-inferiority Study Comparing Endeavor-Resolute Stent With Abbot Xience-V Stent) (N = 2.292) comparou a eficácia e a segurança do padrão-ouro CoCr-EES *versus* Re-ZES (58). Após 5 anos de seguimento, apesar de haver uma tendência de TS menos definitiva a favor do CoCr-EES (0,8 vs. 1,6%; $p = 0,084$), ambos os stents demonstraram taxas semelhantes de RLA, TS definitiva/provável e mortalidade por todas as causas (58).

No estudo HOST-ASSURE (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis–Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen), todos os pacientes sul-coreanos submetidos a ICP que se apresentaram para o estudo (*all-comer patients*) (N = 3.755) foram incluídos e randomizados para receber PtCr-EES ou Re-ZES (59). Após 1 ano da realização da ICP, o PtCr-EES mostrou-se não inferior ao Re-ZES em relação à TS (0,7% vs. 0,3%, respectivamente; $p = 0,340$) (59). Da mesma forma, no estudo randomizado DUTCH PEERS (Durable Polymer-Based Stent CHallenge of Promus Element Versus Resolute Integrity) (TWENTE II), não foram observadas diferenças nas taxas de falha da lesão-alvo (FLA) ou de TS do PtCr-EES *versus* Re-ZES em 2 anos de seguimento (60).

O PtCr-EES possui o mesmo fármaco e o mesmo polímero do CoCr-EES em uma plataforma de liga mais densa, fabricada principalmente para aumentar a radiopacidade, a resistência radial e a resistência a fraturas (61). O PtCr-EES e o CoCr-EES foram considerados comparáveis em relação aos seus resultados após 3 anos de seguimento no estudo PLATINUM [a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System (PROMUS Element) for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions] (61).

Em consonância com estudos anteriores, 2 metanálises comparando a eficácia e a segurança dos 2G-SF (incluindo Re-ZES, CoCr-EES e PtCr-EES) não encontraram diferenças importantes entre eles nos desfechos substitutos de TS ou reestenose (53, 62).

SF À BASE DE POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS VERSUS SF À BASE DE POLÍMEROS DURÁVEIS.

Conforme discutido anteriormente, um mecanismo com suposta implicação no aumento do risco de TST/TSMT após implante de SF inclui as inflamações crônicas ou reações de hipersensibilidade potencialmente desencadeadas pela presença de um polímero durável. Para superar essas limitações, foram desenvolvidos SF sem polímero e SF com polímero biodegradável (SF-PB).

O estudo LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) (N = 1.707) comparou a eficácia e a segurança dos primeiros SF-PB [stents eluidores de biolimus (*biolimus-eluting stents*, BES)] (Bio-Matrix Flex, Biosensors, Newport Beach, Califórnia) em relação aos SF com polímero durável (isto é, SES) (63). Os BES abrigam o fármaco biolimus A-9, um análogo semissintético do sirolimus com lipofilicidade 10× superior, em um polímero biodegradável composto de ácido polilático em uma plataforma de aço inoxidável flexível. No relatório final após 5 anos, observou-se uma redução significativa da TSMT a favor do BES em relação ao SES (0,6% vs. 2,2%; respectivamente; razão de taxas: 0,26; IC 95%: 0,10 a 0,68; $p = 0,003$) (63). No entanto, quando o BES foi comparado ao CoCr-EES nos estudos BASKET-PROVE II e COMPARE II (Comparison Between the Durable Polymer Coated Everolimus-Eluting Xience/Promus Stent and the Biodegradable Polymer Coated Biolimus-Eluting Nobori Stent in All-Comer Population), não foram observadas diferenças nos resultados de segurança e eficácia em 2 e 5 anos de seguimento, respectivamente (64, 65).

Além disso, uma grande e crucial metanálise em rede (N = 52.158), investigando o perfil relativo de segurança e eficácia de diferentes tipos de SF (incluindo BES) e de stents metálicos, demonstrou que, apesar das taxas semelhantes de RVA entre CoCr-EES/PtCr-EES e BES, praticamente todos os tipos de stent, incluindo o BES, apresentaram taxas mais altas de TS do que os CoCr-EES/PtCr-EES, com um seguimento médio de 3,8 anos (53). Essas evidências alçaram os 2G-SF à condição de padrão-ouro e comparadores de referência para ensaios clínicos com stents (53) (Figura 3). É importante mencionar que o BES não está disponível nos Estados Unidos.

Outros SF-PB foram desenvolvidos a partir da introdução de diversas modificações no processo de fabricação dos stents (por exemplo, na espessura das hastes, no revestimento e na cinética de biodegradação do polímero e na cinética de liberação do fármaco) e encontram-se sob investigação clínica (66, 67, 68, 69) (Tabela 3, Tabela Online 1). O segundo SF-PB mais extensivamente avaliado na prática clínica é o stent SYNERGY (Boston Scientific), um novo stent com hastes finas (74 a 81 μm) de liga de PtCr que elui everolimus a partir de uma matriz polimérica ultrafina com biodegradação muito rápida (70). O estudo EVOLVE II (A Prospective Randomized Investigation of a Novel, Bioabsorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent) (N = 1.684) foi delineado como um estudo de não inferioridade com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do stent SYNERGY em relação ao PtCr-EES. Nenhuma diferença foi encontrada nas taxas de FLA ou de TS aos 12 meses entre os dois stents (70). Com base nesses achados, o stent SYNERGY recebeu em 2015 a aprovação da Food and Drug Administration (FDA –

órgão dos Estados Unidos responsável pela aprovação de alimentos e medicamentos).

SUPOORTE VASCULAR BIOABSORVÍVEL (SVB) VERSUS SF METÁLICOS PERMANENTES. O capítulo seguinte na cardiologia intervencionista foi iniciado com a avaliação dos suportes totalmente bioabsorvíveis. Esses novos dispositivos, conhecidos como “a quarta revolução na cardiologia intervencionista” (71), foram projetados para oferecer o suporte mecânico necessário para prevenir o recolhimento imediato e tardio e, uma vez absorvido, para liberar a artéria das desvantagens teoricamente impostas pela natureza inerente de um “corpo estranho” permanente, restaurando sua integridade fisiológica (função endotelial, vasomotricidade e retorno da pulsatilidade) (72).

O sistema SVB ABSORB GT1 (Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia) é o dispositivo de suporte bioabsorvível mais extensamente estudado. Esse dispositivo evoluiu desde a experiência clínica inicial com o primeiro protótipo do gênero (versão 1.0), que foi limitado por evidências de encolhimento aos 6 meses devido à perda de força radial (71). Atualmente, o suporte (versão 1.1) tem uma haste de 150- μ m, desenho aprimorado, arcos em fase em zigue-zague conectados por pontes em um corpo composto de poli(l-lactídeo) revestido de poli(d,l-lactídeo) (71), que controla a liberação de everolimus (Novartis, Basel, Suíça).

O estudo ABSORB III (N = 2.008) foi o primeiro grande ensaio clínico a avaliar esse novo conceito revolucionário (73). O estudo atingiu seu desfecho primário de não inferioridade do SVB *versus* CoCr-EES para FLA em 1 ano (7,8% vs. 6,1%; IC 95%: -0,5 a 3,9; p = 0,007 para não inferioridade) (73). No entanto, o critério predeterminado selecionado para não inferioridade (ampla margem δ de 4,5%) foi criticado como sendo muito liberal, podendo ter favorecido o SVB. Além disso, conforme relatado no estudo, a taxa de trombose subaguda definitiva/provável do dispositivo foi maior no SVB *versus* CoCr-EES (0,9% vs. 0,1%, respectivamente; risco relativo: 6,26; IC 95%: 0,82 a 48,04; p = 0,040) (73).

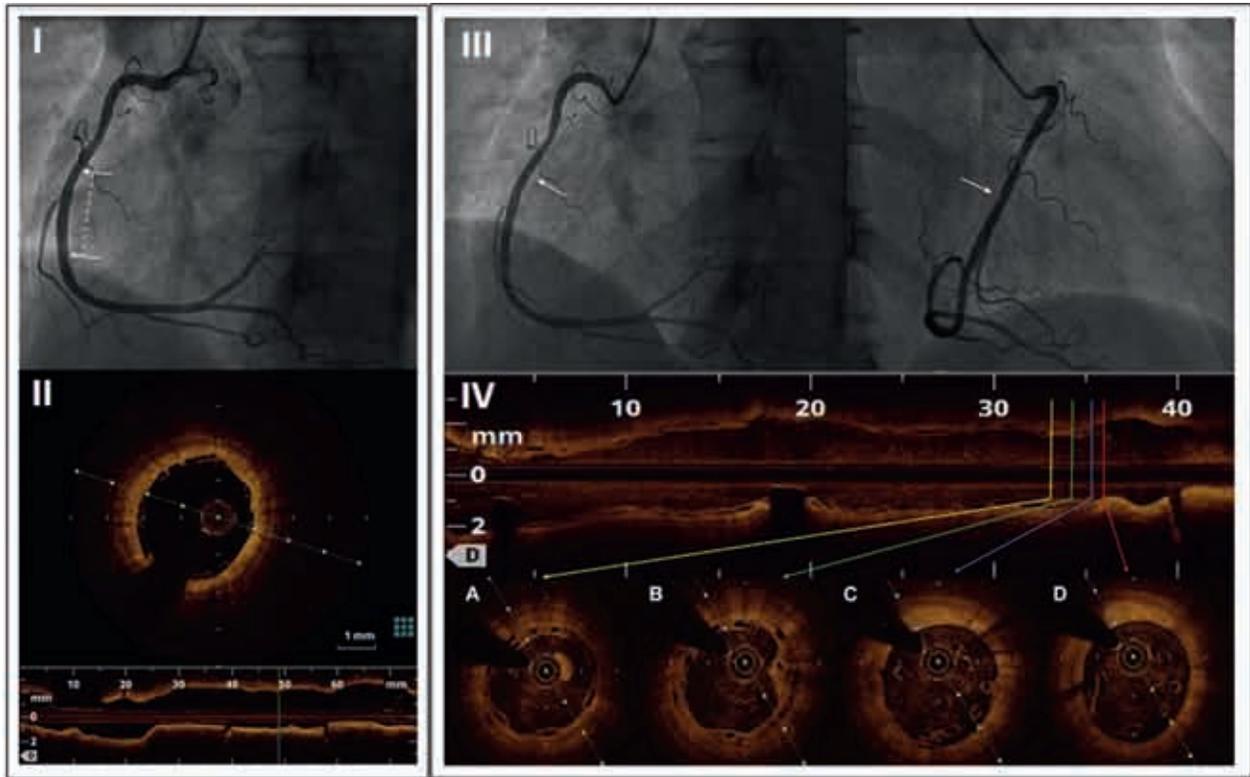
Infelizmente, esses sinais adversos de segurança foram replicados em outros estudos, tais como registros e uma metanálise dos ensaios disponíveis que haviam testado o SVB, assim como no mesmo estudo quando os dados de 3 anos de seguimento foram relatados (11, 12, 74, 75). Um grande registro europeu multicêntrico do mundo real [GHOST-EU (Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platForms in Europe)] (N = 1.189) acionou o primeiro forte alarme de segurança ao revelar uma alta incidência cumulativa de trombose de dispositivo (TD) (1,5% aos 30 dias e 2,1% aos 6 meses) (74). O recente seguimento de 3 anos do estudo ABSORB III reafirmou o aumento da TD com o

SVB (2,3% vs. 0,7%, respectivamente; p = 0,01) (75). Além disso, em uma metanálise individual com os dados combinados dos pacientes dos estudos ABSORB, o SVB associou-se a taxas mais elevadas de RLA e TD entre 1 e 3 anos, e cumulativamente ao longo de 3 anos de seguimento em comparação ao CoCr-EES (12). É importante ressaltar que o diâmetro de referência do vaso de <2,25 mm foi um preditor independente de TD e FLA (75). Além disso, o benefício esperado de restauração da reatividade vasomotora não foi demonstrado em estudos com maior tempo de seguimento que avaliaram a resposta angiográfica (isto é, alterações no diâmetro médio do lúmen) ao nitrato intracoronário (76).

Em virtude das preocupações com a segurança, mesmo tendo a FDA aprovado a utilização do sistema SVB ABSORB GT1 em julho de 2016, posteriormente em 2017, foi divulgada pela FDA uma declaração em relação a essas preocupações, seguida da retirada do dispositivo do mercado mundial em setembro de 2017 pela fabricante do stent (Abbott Vascular). O grande estudo ABSORB IV (N = 2.610), em andamento, promete uma avaliação definitiva e a longo prazo (7 anos de seguimento) dos riscos e benefícios do uso do SVB *versus* CoCr-EES (NCT02173379).

É importante destacar que a suposta vantagem do SVB sobre o SF metálico, teoricamente, se tornaria realidade somente quando o dispositivo fosse totalmente absorvido (em 2 a 4 anos) (71). Na tentativa de superar algumas das limitações dos dispositivos de primeira geração, outros suportes bioabsorvíveis, baseados tanto em plataformas poliméricas quanto metálicas (ligas de magnésio ou ferro), encontram-se sob investigação clínica (Tabela Online 2): dispositivos com hastes mais finas e maior força radial para uma melhor e mais fácil liberação do fármaco; mais flexibilidade e maior resistência das hastes para evitar fraturas do dispositivo; melhor visibilidade para uma melhor implantação; e provavelmente o mais importante, uma taxa de absorção mais rápida e compostos mais biocompatíveis para diminuir tanto a necessidade de TAPD muito prolongada quanto o risco de TD tardia e muito tardia. Essas são algumas das novas metas no desenvolvimento dos dispositivos atualmente sob investigação clínica. Apesar da realização de alguns estudos iniciais encorajadores de pequeno porte do tipo “primeira experiência em humanos” (*first-in-man study*), ainda não há nenhum ensaio clínico de grande porte a respeito de nenhum desses suportes bioabsorvíveis (72).

FIGURA 4 Trombose muito tardia do SVB causada por dismantelamento intraluminal do suporte



(I) Angiograma coronário final de uma ICP eletiva sem complicações com implante de um SVB de 3,5 × 28 mm na artéria coronária direita (setas brancas e linha branca tracejada) de uma paciente de 61 anos de idade. (II) Imagem da OCT no suporte proximal confirmou implantação ideal do suporte. A paciente completou 12 meses de TAPD. Um mês depois, a paciente apresentou IAMCSST inferior, sendo administrada trombólise seguida de transferência para um centro apto para ICP. (III) Angiograma coronário demonstrou áreas de nebulosidade (*haziness*) no segmento proximal do SVB (setas brancas). (IV): Imagem da OCT demonstrou dismantelamento intraluminal do suporte no segmento proximal do SVB com trombos brancos aderidos. Imagens da OCT no segmento proximal do SVB do ponto distal para o proximal (A a D). (A) Trombo branco intraluminal com hastes empilhadas na posição 11 horas. (B a D) Observa-se o dismantelamento intraluminal do suporte. Descontinuidades no suporte foram evidenciadas pela perda do padrão circular das hastes e hastes intraluminais. Nenhuma evidência de cobertura tecidual foi detectada nas hastes intraluminais. Adaptado com permissão de Chan et al. (80). SVB = suporte vascular bioabsorvível; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*); IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; outras abreviaturas conforme Figura 1.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS SOBRE A TROMBOSE DE SVB

Algumas pesquisas em andamento parecem demonstrar a existência de outros mecanismos com potencial envolvimento na trombose de SVB. Recentemente, um manuscrito elaborado por um consenso de especialistas discutiu mais aprofundadamente os fatores com potencial implicação no excesso de risco de TD com o uso do SVB, incluindo as características do suporte, a técnica de implantação e a seleção dos pacientes e das lesões, entre outros fatores (77).

TD precoce e tardia podem ter sido favorecidas pelos desafios do procedimento e pela inexperiência na utilização desses dispositivos. Em um grande estudo sobre a implantação do SVB em uma população de pacientes sem restrições, a subexpansão do SVB mostrou-se um

preditor independente de TD (13). Já a aplicação de um protocolo específico para SVB com o objetivo de garantir que o suporte atingiria suas dimensões máximas, através de pós-dilatação de rotina, resultou em uma redução de ~70% no risco de TD em 12 meses (de 3,3% para 1,0%) (13). Além disso, em uma subanálise dos estudos ABSORB, uma pré-dilatação agressiva e uma técnica de pós-dilatação ideal foram preditores independentes de não ocorrência de TD (HR: 0,44; $p = 0,03$) e de FLA (HR: 0,55; $p = 0,05$) entre 1 e 3 anos, respectivamente (78).

Uma conhecida desvantagem dessa nova tecnologia é a fratura das hastes. Diferentemente dos stents metálicos, os dispositivos poliméricos apresentam um limite inerente para sua expansão e podem quebrar devido a uma dilatação excessiva (71). De fato, o SVB deveria ser projetado com hastes mais largas e mais

TABELA 4 História natural do comportamento biológico e mecânico do SVB

	Revascularização	Restauração	Absorção
Momento	Primeiros meses após a implantação	Primeiros meses a 2-4 anos	>2-4 anos
Processo de bioabsorção (perda de massa)*	Baixa bioabsorção	Alta bioabsorção	Bioabsorção concluída
Suporte mecânico	Suporte de lúmen adequado	Ruim (enfraquecimento do suporte)	Nenhum
Atividade antiproliferativa	Alta	Baixa ou nenhuma†	Nenhuma
Vantagens esperadas	<ul style="list-style-type: none"> Alívio da isquemia Prevenção do fechamento precoce do vaso Alta flexibilidade e conformabilidade (diminuição da distorção geométrica e manutenção da curvatura normal do vaso) HNI precoce e supressão da NA 	<ul style="list-style-type: none"> Perda da rigidez radial e restrição mecânica com distensão cíclica e recuperação da pulsatilidade Aumento da responsividade a vasodilatadores Redução da reestenose através da supressão residual da HNI e melhora da função endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum corpo estranho remanescente Redução de falha muito tardia do stent Recuperação total da funcionalidade vascular Remodelamento vascular positivo
Desvantagens observadas	<ul style="list-style-type: none"> Vulnerabilidade a problemas na implantação Hastes grandes em contato com a parede do vaso e sangue Aumento do risco de TS precoce 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do risco de má aposição tardia adquirida Vulnerabilidade a fraturas e desmontelamento do stent Aumento do risco de TS subaguda, tardia e muito tardia 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do risco de TS muito tardia‡

*Perda progressiva de peso molecular dos suportes poliméricos (seguida de perda de massa) ocorre por hidrólise e despolimerização, seguida de metabolismo do lactato em dióxido de carbono e água via ciclo de Krebs, com reposição final de colágeno e células vasculares do músculo liso. †A eluição do fármaco encontra-se quase completa aos 3 meses. ‡Dados sobre os desfechos de grandes ensaios clínicos em andamento sobre a fase tardia foram recentemente disponibilizados, e provavelmente não se esperam mais benefícios desta tecnologia (isto é, sobre os stents metálicos permanentes) em populações não selecionadas.

SVB = suporte vascular bioabsorvível; NA = neoaterosclerose; HNI = hiperplasia neointimal; TS = trombose de stent.

espessas do que as do CoCr-EES para aumentar a resistência radial, a qual, no entanto, permanece cerca de metade da resistência dos stents metálicos (71). A falta de suporte mecânico adequado, especialmente em lesões complexas e altamente calcificadas, pode aumentar a predisposição para TD. Além disso, uma maior protrusão das hastas (tanto no comprimento quanto na altura) resulta em perda do fluxo laminar e em áreas de tensões de cisalhamento oscilatórias, promovendo a ativação plaquetária (77).

Curiosamente, utilizando OCT intracoronária, o registro INVEST (Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis) (N = 36) revelou mecanismos multifatoriais para a TD muito tardia, entre os quais a descontinuidade do suporte (42,1%) foi o achado principal, seguido da má aposição (18,4%) e da NA (18,4%) (79). Sinais desses problemas, descritos como “desmontelamento intraluminal tardio do suporte”, foram detectados pela primeira vez por OCT em uma paciente que apresentou TD muito tardia (aos 13 meses) (Figura 4) (80). Tais eventos decorrem do processo de bioabsorção (Tabela 4) e levam ao colapso de um segmento do suporte para o interior do lúmen vascular, a descontinuidades nas hastas, à má aposição tardia do stent e a uma reendotelização incompleta, apresentando-se todos como um nicho para a formação de trombos (Ilustração Central) (72, 80).

TAPD E TS

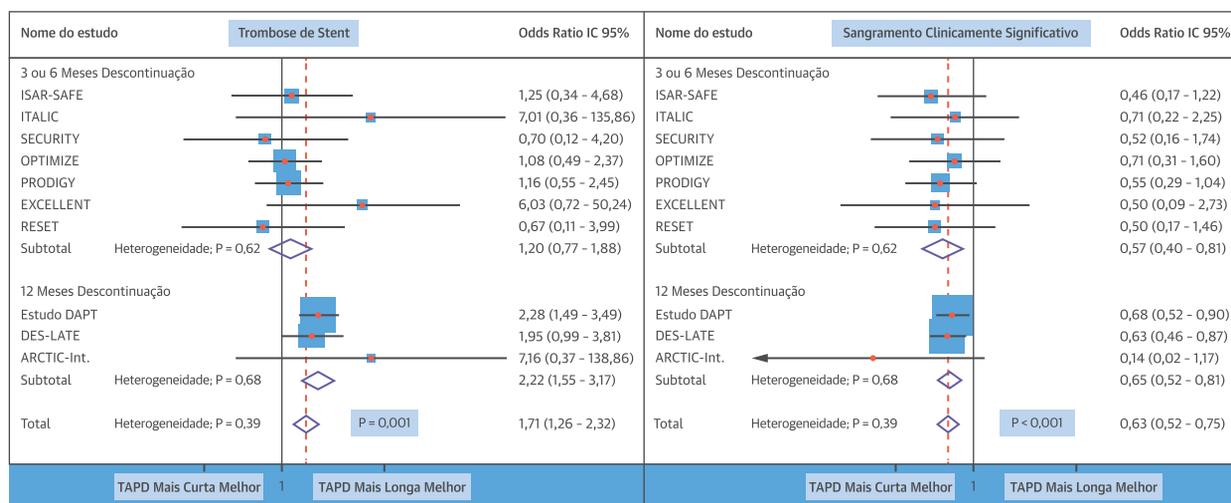
Três grandes estudos demonstraram uma associação temporal entre a interrupção prematura do clopidogrel e a TS nos primeiros 6 a 9 meses após o implante do stent, e nenhuma associação após esse período (81, 82,

83). A mediana de tempo para um evento de TS após a interrupção do clopidogrel foi de 9 dias [intervalo interquartil (IIQ): 5,5 a 22,5 dias] nos primeiros 6 meses após a implantação do SF, em comparação a 104 dias (IIQ: 7,4 a 294,8 dias) depois de 6 meses da ICP primária (83). A explicação para a ocorrência de TST/TSMT encontra-se na perda da proteção da terapia com clopidogrel, e não em um “rebote da reatividade plaquetária” (82).

No entanto, o grande registro PARIS (Cessation of Dual Antiplatelet Treatment and Cardiac Events After Percutaneous Coronary Intervention) (N = 5.018) encontrou uma taxa de 74% de eventos isquêmicos (incluindo TS) em pacientes durante a TAPD (84). Muitos desses eventos podem estar relacionados à variabilidade interindividual nos efeitos antiplaquetários do clopidogrel. Dando respaldo a essa observação, o estudo ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents) encontrou alta atividade plaquetária residual durante o tratamento em aproximadamente metade de todos os eventos de TS que ocorrem durante o tratamento com clopidogrel (85). De fato, diferentes métodos de avaliação do efeito antiplaquetário induzido pelo clopidogrel (por exemplo, o método turbidimétrico de agregometria por transmissão de luz) demonstraram que ~33% da população de pacientes apresentava resposta insatisfatória ao clopidogrel (86).

Embora a “falha da TAPD” possa ser atribuída a diferentes interações medicamentosas e características dos pacientes, a variabilidade interindividual na resposta ao clopidogrel devido a polimorfismos hepáticos do citocromo P450 (por exemplo, alelo do CYP2C19 com função reduzida) talvez seja o fator contribuinte mais importante (87).

FIGURA 5 TS e sangramento clinicamente significativo em ECRs



O tamanho dos marcadores centrais reflete o peso de cada estudo. Reproduzido com permissão de Giustino et al. (93). ECR = ensaio clínico randomizado; outras abreviaturas conforme Figuras 1 e 3.

BLOQUEADORES MAIS POTENTES DO RECEPTOR P2Y12 DA ADENOSINA DIFOSFATO.

Para superar essas limitações do clopidogrel, foram desenvolvidos bloqueadores mais potentes do receptor P2Y12 da adenosina difosfato, como o prasugrel e o ticagrelor (88). O estudo TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) e o estudo PLATO (A Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes) foram delineados para determinar se haveria superioridade do prasugrel ou do ticagrelor, caracterizados por maior potência e menor variabilidade de resposta, ao clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos e morte em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) (prasugrel apenas aos pacientes submetidos a ICP planejada) (89, 90). Sem qualquer diferença estatística na mortalidade por todas as causas, o prasugrel (tienopiridínico irreversível e pró-fármaco) apresentou reduções superiores dos eventos isquêmicos dos 6 até os 15 meses de tratamento, incluindo uma redução da TS (2,4% vs. 1,1%; p < 0,001), mas à custa de um aumento do risco de sangramento maior (89).

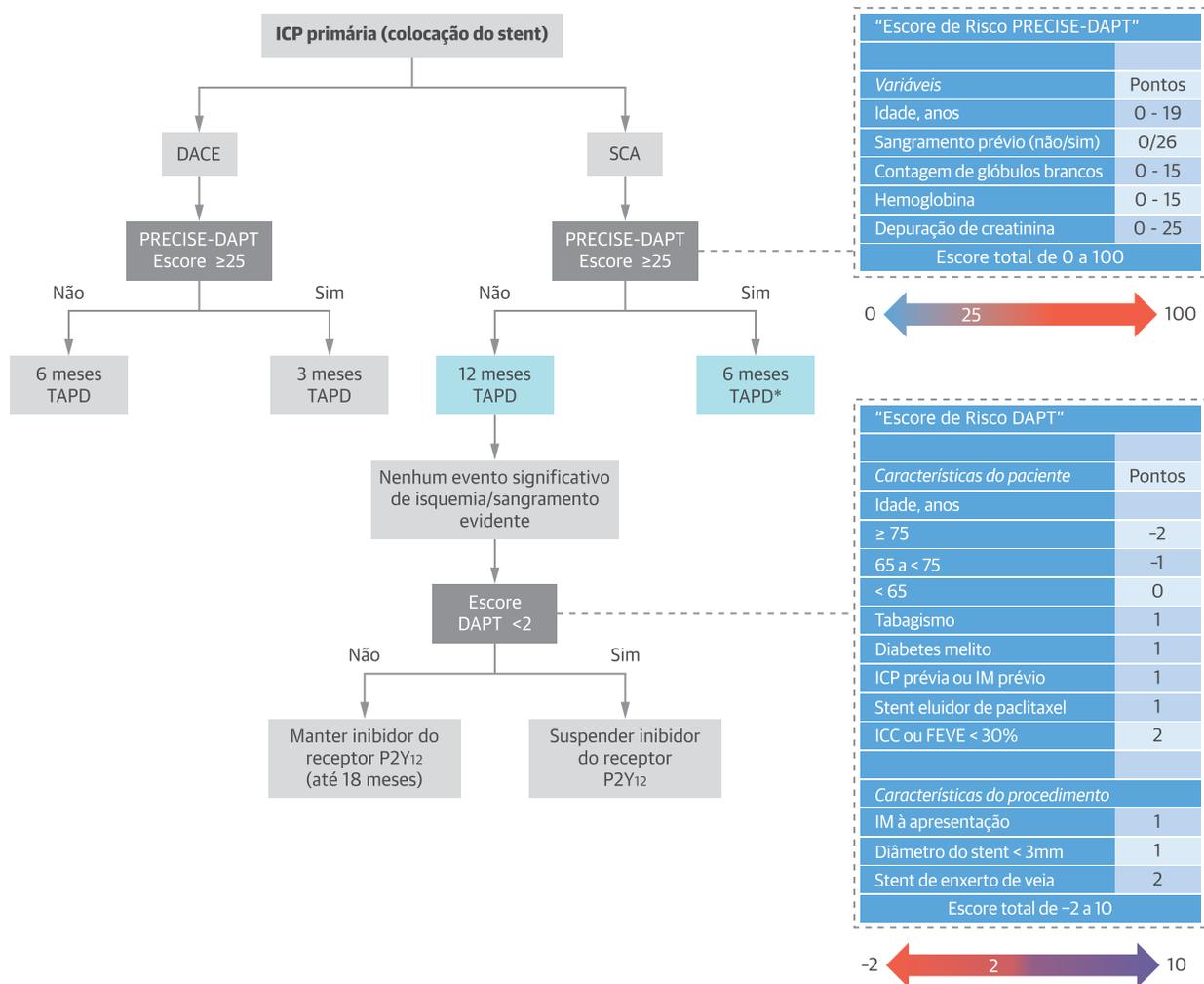
Por outro lado, o ticagrelor (antagonista não tienopiridínico reversível com ação direta sobre o receptor P2Y12 da adenosina difosfato), reduziu significativamente o desfecho isquêmico primário aos 12 meses, incluindo a TS (1,3% vs. 1,9%; p = 0,009), sem aumento da taxa geral de ocorrência de sangramentos maiores, mas com aumento da taxa de sangramentos maiores não relacionados ao procedimento (90). Em geral, esses agentes são preferidos ao clopidogrel em pacientes com

SCA e baixo risco de sangramento, independentemente da resposta antiplaquetária (8, 88).

Há uma carência de estudos bem delineados que comparem o poder antiplaquetário do prasugrel versus ticagrelor durante todo o período de manutenção, já que os resultados de estudos pequenos se mostraram inconsistentes (91). O estudo PRAGUE-18 (Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction), o maior ECR realizado até o momento (N = 1.230), avaliou os benefícios nos desfechos clínicos do prasugrel versus ticagrelor e não encontrou diferenças estatísticas na TS definitiva (0,5% vs. 0,9%, respectivamente; OR: 0,56; IC 95%: 0,13 a 2,35; p = 0,428) em 30 dias (92). É importante destacar que o recrutamento no estudo foi encerrado prematuramente por razões de futilidade (delineado para seguir 2.500 indivíduos com infarto do miocárdio por 1 ano) (92), e os resultados a longo prazo ainda não foram disponibilizados.

TAPD DE CURTA VERSUS LONGA DURAÇÃO.

Tradicionalmente, o papel principal da TAPD no implante de stent consistia na proteção contra os efeitos adversos de se carregar um corpo trombogênico estranho dentro da artéria até que a reendotelização estivesse concluída (isto é, nos stents metálicos), e por um período maior de tempo para “assegurar” os efeitos antirreestenose dos SF. Isso reduziria a ocorrência tanto da TS precoce quanto da tardia. No entanto, permanece um intenso debate sobre os benefícios da utilização da TAPD além de 1 ano após a ICP para atenuar a incidência de TSMT em pacientes que

FIGURA 6 Proposta de algoritmo combinado utilizando os escores PRECISE-DAPT e DAPT para o manejo da duração da TAPD após implante de stent

As variáveis são obtidas durante ou muito próximas da ICP primária e adicionadas ao escore final. Tabagismo foi definido como o hábito de fumar no último ano anterior à ICP. *Esta recomendação pode ser considerada em caso de implante de 2G-SF/SF-PB. Para mais informações, consulte Yeh et al. (95) e Costa et al. (96). SCA = síndrome coronariana aguda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DACE = doença arterial coronariana estável; outras abreviações conforme Figura 1.

receberam 2G-SF (8, 88). Da mesma forma, a duração ideal da TAPD em pacientes com o atual SVB ainda é desconhecida e poderia ser mais longa (8).

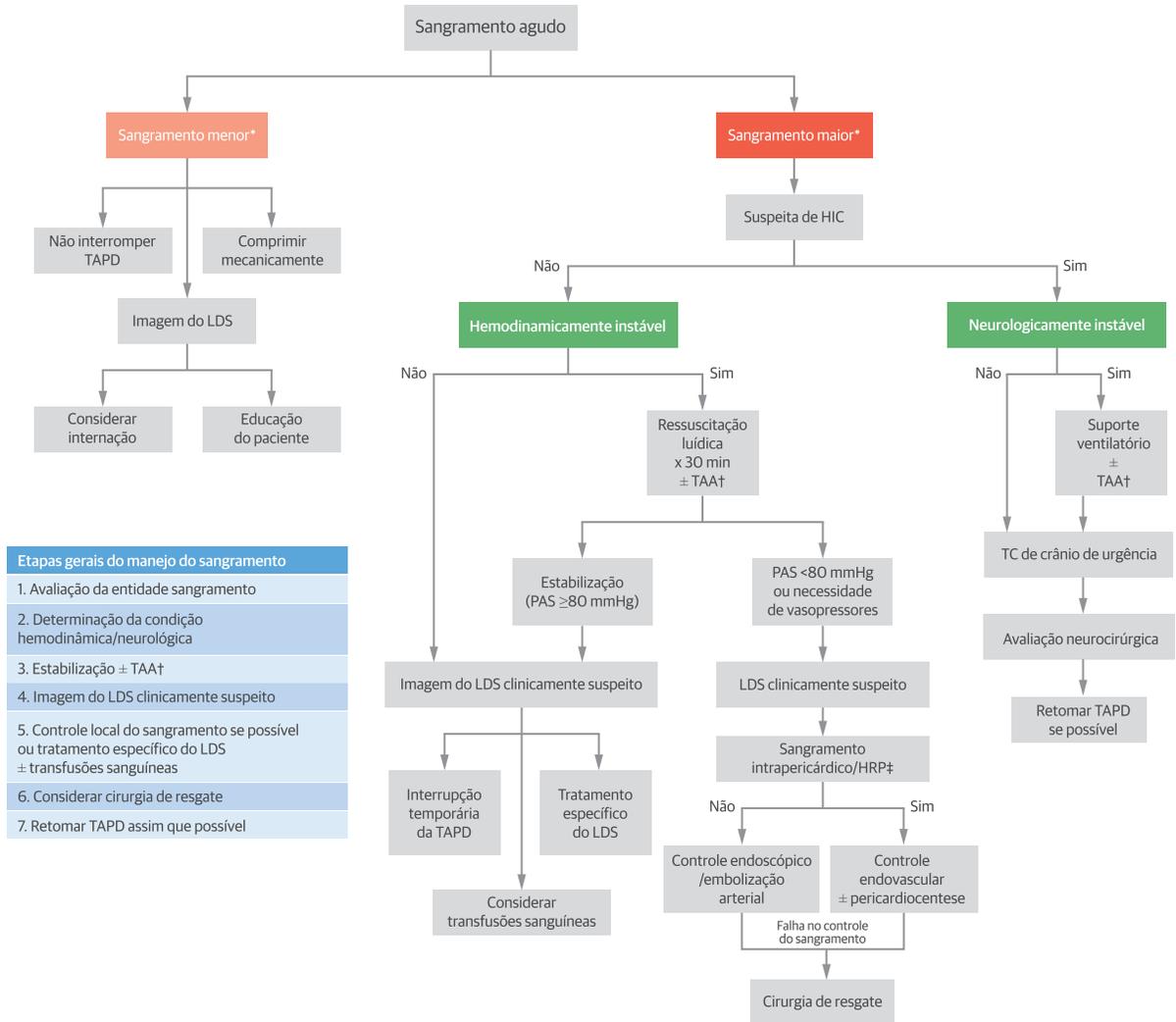
Diversos ECR com diferentes critérios de inclusão, cenários clínicos e stents abordaram os benefícios da TAPD com durações mais curtas (3 ou 6 meses) *versus* durações mais longas (12 ou 24 meses). Além disso, outros estudos também compararam as vantagens clínicas da utilização da TAPD por 12 meses *versus* períodos prolongados (>12 meses) (Tabela Online 3).

Metanálises desses ECR indicaram que a TAPD prolongada por mais de 12 meses reduz eventos trombóticos em comparação ao esquema de 12 meses, mas

à custa de um aumento do risco de sangramento maior (Figura 5) (93). É importante ressaltar que, como não houve prevenção (nem mesmo aumento) da mortalidade por todas as causas com a TAPD prolongada, os eventos trombóticos passíveis de prevenção com a TAPD prolongada poderiam ser considerados (ao que se chamou de) "pequenos infartos" ou "pequenos derrames".

Utilizando dados de alguns desses estudos, Giustino et al. (93) observaram uma interação significativa entre a geração do SF e a duração da TAPD no risco de TS. O benefício do prolongamento da TAPD por 6 meses na redução das taxas de TS foi significativo em pacientes tratados com 1G-SF (2,4% vs. 0,6%; $p < 0,05$),

FIGURA 7 Manejo de sangramento após stent recém implantado



- Etapas gerais do manejo do sangramento**
1. Avaliação da entidade sangramento
 2. Determinação da condição hemodinâmica/neurológica
 3. Estabilização ± TAA†
 4. Imagem do LDS clinicamente suspeito
 5. Controle local do sangramento se possível ou tratamento específico do LDS ± transfusões sanguíneas
 6. Considerar cirurgia de resgate
 7. Retomar TAPD assim que possível

A suspensão de 1 ou ambos agentes antiplaquetários deve sempre ser considerada uma ação que coloca o paciente em considerável risco de TS. Tratar o sangramento localmente se possível (por exemplo, compressão do local do sangramento, endoscopia, endovascular). *Sangramentos maiores incluem: HIC, HRP, sangramento que resulta em incapacidade clinicamente significativa (por exemplo, sangramento intraocular com perda de visão), sangramento que causa choque hipovolêmico ou hipotensão grave, e suspeita deve ser incluída na presença de uso de GP IIb/IIIa. Sangramentos menores incluem: sangramentos GI e GU, intra-articulares, intramusculares, superficiais, etc., desde que não preencham os critérios para sangramento maior. †Terapia anti-antitrombótica (TAA) pode incluir: suspensão das infusões endovenosas (por exemplo, cangrelor, inibidores de GP IIb/IIIa), infusão de antídotos antitrombóticos (por exemplo, protamina, vitamina K, antídotos específicos, plasma fresco congelado, entre outros) e transfusão de plaquetas. Diferente dos anticoagulantes, não há antídotos para os inibidores plaquetários. A transfusão de plaquetas tem sido frequentemente utilizada para melhorar a função plaquetária nesse cenário, mas seus benefícios não estão completamente esclarecidos. ‡Transferência de urgência para laboratório de cateterização para angiografia e controle endovascular do sangramento ou perfuração coronária despercebida (além de pericardiocentese). TC = tomografia computadorizada; GI = gastrointestinal; GP = glicoproteína; GU = geniturinário; HIC = hemorragia intracraniana; HRP = hemorragia retroperitoneal; PAS = pressão arterial sistólica; LDS = local do sangramento; outras abreviaturas conforme Figura 1.

mas não nos tratados com os atuais 2G-SF (0,6% vs. 0,4%; p = NS) (93).

O recentemente publicado estudo SENIOR (Short Duration of Dual antiplatelet Therapy With Synergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization) corrobora essa análise. Entre os pacientes idosos (idade >75 anos), os quais possuem um inerente alto risco de san-

gramento, uma estratégia combinada de uso de SF-PB (stent SYNERGY) com uma TAPD de curta duração (1 e 6 meses para doença arterial coronariana e SCA estáveis, respectivamente) mostrou-se igualmente segura ao uso de stent metálico com uma TAPD de duração semelhante em termos de taxas de TS e sangramento, com uma redução significativa da RLA em 1 ano de seguimento (94).

EQUILIBRANDO O RISCO ISQUÊMICO E HEMORRÁGICO: OS ESCORES DAPT E PRECISE-DAPT.

A identificação individualizada de pacientes que poderiam se beneficiar de TAPD de duração curta, longa ou prolongada após o implante de stent, em vez de uma indicação generalizada, talvez seja a resposta para esse dilema de segurança e eficácia. Recentemente, os investigadores do estudo DAPT desenvolveram o escore de risco DAPT, com uma previsão simplificada para a combinação de infarto do miocárdio ou TS (modelo de isquemia), e o critério GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) para sangramentos moderados/severos (modelo de sangramento) nos 18 meses seguintes à finalização segura do curso de 12 meses de TAPD (95). Na população do estudo DAPT, foi observado um “claro gradiente de efeito” com uma pontuação de corte de 2 (Figura 6).

Entretanto, não é possível aplicar essa estratégia mais cedo, no momento de início do tratamento, para selecionar uma duração de tratamento menor do que 12 meses em pacientes com alto risco de sangramento. Superando essa limitação, uma ferramenta padronizada (um escore de risco de 5 itens) desenvolvida por Costa et al. (96) prevê a possibilidade de sangramento extra-hospitalar em pacientes submetidos a ICP, ajudando, assim, a definir a duração ideal da TAPD no momento da implantação do stent (Figura 6).

Essas ferramentas clínicas complementares podem auxiliar os médicos na personalização das durações da TAPD ao identificar quais pacientes obtêm benefício clínico líquido da TAPD curta, longa ou prolongada após o implante de stent.

MANEJO DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS E PREVENÇÃO DA TS

A prevenção de sangramentos após o implante de stent exerce um impacto importante na prevenção da TS e na mortalidade (97). Após perda sanguínea aguda, há um aumento do risco de TS possivelmente pela rápida formação de plaquetas imaturas maiores, mais densas e mais reativas (98).

Dados obtidos do National Cardiovascular Data Registry mostram que sangramentos maiores ocorrem a uma taxa de 1,7% após ICP, cerca de metade no local de acesso arterial e metade em locais de não acesso, geralmente no trato gastrointestinal (99). A incorporação progressiva do acesso radial na prática intervencionista reduziu drasticamente a ocorrência de sangramentos maiores (principalmente os sangramentos relacionados ao acesso) em comparação ao acesso femoral (100). Por outro lado, o controle de fatores de risco hemorrágico modificáveis (por exemplo, hipertensão arterial, uso concomitante de anti-inflamatórios, tratamento de gastrite) é de extrema

importância na prevenção de eventos de sangramento em locais de não acesso a longo prazo (101).

O manejo das complicações hemorrágicas na presença de stent recém implantado sempre representa um grande dilema. Embora seja possível restaurar a agregação plaquetária inibida por aspirina com transfusão de 2 a 5 U de plaquetas, é mais difícil restaurar a função plaquetária dependente da adenosina difosfato oral (101). Em pacientes recebendo clopidogrel ou prasugrel, transfusões de plaquetas podem restaurar a função plaquetária em apenas 4 a 6 h após a ingestão do último medicamento (102). Em pacientes recebendo ticagrelor, no entanto, podem ser necessárias ≥ 24 h para que a depuração do medicamento permita que as plaquetas transfundidas restaurem a competência hemostática (101). A reversão rápida do efeito anti-trombótico do cangrelor facilitaria a implementação de uma rápida hemostasia no caso de sangramento, sendo necessário apenas “desligar” o bloqueio ao receptor P2Y12. Além disso, esse medicamento permite que o médico trate o sangramento de modo mais conservador no caso de alto risco de TS (isto é, evitando a utilização de transfusões de plaquetas ao mesmo tempo em que mantém a inibição da via TxA2), assegurando, ao menos até certo ponto, a proteção do stent recém implantado. Na Figura 7, propõe-se um algoritmo para o manejo das complicações hemorrágicas.

CONCLUSÕES

Os 40 anos de história da ICP são marcados por tentativas de redução da TS e da RIS. Embora os 1G-SF tenham reduzido a reestenose relacionada aos stents metálicos, um aumento significativo da TST ofuscou esse sucesso. Retardo na reendotelização, inflamações crônicas, má aposição tardia adquirida e NA são considerados os principais achados subjacentes associados a TST/TSMT, e sua ocorrência está relacionada à terapia antiproliferativa.

O dogma de que os polímeros duráveis tinham implicações importantes no aumento das taxas de TST/TSMT foi colocado em dúvida com o uso dos 2G-SF. A notável superioridade dos CoCr-EES/PtCr-EES sobre quase todos os outros SF talvez resida nas propriedades únicas e favoráveis dos fluoropolímeros permanentes utilizados nesses stents. SF à base de polímeros biodegradáveis e com hastes mais finas podem representar uma alternativa aos atuais 2G-SF.

Os SVB ainda estão dando os primeiros passos, mas certamente estão inaugurando um novo grande capítulo na cardiologia intervencionista. No entanto, um aumento da TD conspira contra a “permanência desses dispositivos de ação transitória” no arsenal terapêutico. Espera-se que novas gerações de SVB poliméricos, apresentando

materiais mais fortes, hastes mais finas e melhor cinética de absorção, estejam disponíveis em breve.

O equilíbrio entre sangramentos e eventos trombóticos com TAPD prolongada parece ser mais complexo. Com os 2G-SF, 6 meses de TAPD parece ser suficiente para a prevenção da maioria dos casos de TS. A implementação dos escores PRECISE-DAPT e DAPT pode auxiliar o médico na individualização das decisões em relação à duração da TAPD. Os cardiologistas devem ter

conhecimento sobre as formas de prevenção e manejo das complicações hemorrágicas na presença de implante de stent, enquanto minimizam o risco de TS.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Luis A. Guzmán, Department of Cardiology, Virginia Commonwealth University, 1200 East Broad Street, 5th Floor, West Wing, Room #526, Richmond, Virginia 23298, USA. E-mail: luis.guzman@vcuhealth.org.

REFERÊNCIAS

1. D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim, et al., Stent Restenosis Study Investigators A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 496-501.
2. D.E. Cutlip, D.S. Baim, K.K. Ho, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 103 (2001), pp. 1967-1971.
3. A. Colombo, P. Hall, S. Nakamura, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*, 91 (1995), pp. 1676-1688.
4. G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*, 109 (2004), pp. 1942-1947.
5. A. Farb, G. Sangiorgi, A.J. Carter, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 99 (1999), pp. 44-52.
6. A. Abbate, G.G. Biondi-Zoccai, P. Agostoni, M.J. Lipinski, G.W. Vetrovec. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J*, 28 (2007), pp. 1057-1065.
7. A.J. Kirtane, A. Gupta, S. Iyengar, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 119 (2009), pp. 3198-3206.
8. M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*, 53 (2018), pp. 34-78.
9. A. Schomig, F.J. Neumann, A. Kastrati, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334 (1996), pp. 1084-1089.
10. T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting?. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1915-1921.
11. S.H. Kang, I.H. Chae, J.J. Park, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *J Am Coll Cardiol Intv*, 9 (2016), pp. 1203-1212.
12. Z.A. Ali, R.F. Gao, T. Kimura, et al. Three-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation*, 137 (2018), pp. 464-479.
13. S. Puricel, F. Cuculi, M. Weissner, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 921-931.
14. A. Gruntzig. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1 (1978), p. 263.
15. U. Sigwart, J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre, L. Kappenberger. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316 (1987), pp. 701-706.
16. M.B. Leon, D.S. Baim, J.J. Popma, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 1665-1671.
17. B.S. George, W.D. Voorhees 3rd, G.S. Roubin, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 22 (1993), pp. 135-143.
18. P.W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 489-495.
19. M. Joner, A.V. Finn, A. Farb, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 193-202.
20. M.A. Costa, M. Sabate, W.J. van der Giessen, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*, 100 (1999), pp. 789-792.
21. R. Waksman, A.E. Ajani, R.L. White, et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation*, 109 (2004), pp. 340-344.
22. E. Camenzind, P.G. Steg, W. Wijns. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 115 (2007), pp. 1440-1455; discussion 1455.
23. E.P. McFadden, E. Stabile, E. Regar, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 364 (2004), pp. 1519-1521.
24. A.M. Galloe, H. Kelbaek, L. Thuesen, et al. 10-year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 616-624.
25. P. Capranzano, G. Dangas. Late stent thrombosis: the last remaining obstacle in coronary interventional therapy. *Curr Cardiol Rep*, 14 (2012), pp. 408-417.
26. G. Souteyrand, N. Amabile, L. Mangin, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 1208-1216.
27. T. Adriaenssens, M. Joner, T.C. Godschalk, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*, 136 (2017), pp. 1007-1021.
28. M. Taniwaki, M.D. Radu, S. Zaugg, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation*, 133 (2016), pp. 650-660.
29. A.V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115 (2007), pp. 2435-2441.
30. G. Guagliumi, V. Sirbu, G. Musumeci, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol Intv*, 5 (2012), pp. 12-20.
31. M. Takano, M. Yamamoto, Y. Xie, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart*, 93 (2007), pp. 1353-1356.
32. M.K. Hong, G.S. Mintz, C.W. Lee, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*, 113 (2006), pp. 414-419.
33. S. Cook, P. Wenaweser, M. Togni, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 115 (2007), pp. 2426-2434.
34. G.F. Attizzani, D. Capodanno, Y. Ohno, C. Tamburino. Mechanisms, pathophysiology, and

- clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1355-1367.
35. G.S. Mintz, N.J. Weissman, P.J. Fitzgerald. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation*, 104 (2001), pp. 1320-1325.
 36. V.M. Shah, G.S. Mintz, S. Apple, N.J. Weissman. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*, 106 (2002), pp. 1753-1755.
 37. A.K. Hassan, S.C. Bergheanu, T. Stijnen, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 1172-1180.
 38. N. Foin, J.L. Gutierrez-Chico, S. Nakatani, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv*, 7 (2014), pp. 180-189.
 39. R. Virmani, G. Guagliumi, A. Farb, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?. *Circulation*, 109 (2004), pp. 701-705.
 40. J.P. Chen. Safety and efficacy of the drug-eluting stent: a double-edged sword?. *South Med J*, 101 (2008), pp. 174-178.
 41. U. Hillen, M. Haude, R. Erbel, M. Goos. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis*, 47 (2002), pp. 353-356.
 42. J.R. Nebeker, R. Virmani, C.L. Bennett, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*, 47 (2006), pp. 175-181.
 43. G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57 (2011), pp. 1314-1322.
 44. F. Otsuka, R.A. Byrne, K. Yahagi, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 2147-2159.
 45. T. Yonetsu, K. Kato, S.J. Kim, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5 (2012), pp. 660-666.
 46. J. Gomez-Lara, S. Brugaletta, F. Jacobi, et al. Five-year optical coherence tomography in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with bare-metal versus everolimus-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* (2016), p. 9.
 47. S.Y. Lee, S.H. Hur, S.G. Lee, et al. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e001878.
 48. G.D. Dangas, P.W. Serruys, D.J. Kereiakes, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Interv*, 6 (2013), pp. 914-922.
 49. L.O. Jensen, P. Thyssen, E.H. Christiansen, et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 751-762.
 50. T. Toyota, H. Shimi, T. Morimoto, T. Kimura. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*, 116 (2015), pp. 187-194.
 51. C. Kaiser, S. Galati, P. Erne, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 2310-2319.
 52. K.H. Bonaa, J. Mannsverk, R. Wiseth, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 1242-1252.
 53. T. Palmerini, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2496-2507.
 54. M. Sabate, S. Brugaletta, A. Cequier, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*, 387 (2016), pp. 357-366.
 55. Y. Ino, T. Kubo, A. Tanaka, et al. Comparison of vascular response between everolimus-eluting stent and bare metal stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 513-520.
 56. D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133 (2016), pp. e38-e360.
 57. B. Ibanez, S. James, S. Agewall, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 119-177.
 58. J. Iqbal, P.W. Serruys, S. Silber, et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002230.
 59. K.W. Park, S.H. Kang, H.J. Kang, et al. A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based Zotarolimus-Eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE (harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-safety & effectiveness of drug-eluting stents & anti-platelet regimen), a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 2805-2816.
 60. H. Sen, M.K. Lam, M.M. Lowik, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and Promus element stents: 2-year follow-up of the DUTCH PEERS (DUrable Polymer-Based Stent Challenge of Promus Element Versus Resolute Integrity) Randomized Trial (TWENTE II). *J Am Coll Cardiol Interv*, 8 (2015), pp. 889-899.
 61. I.T. Meredith, P.S. Teirstein, A. Bouchard, et al. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol*, 113 (2014), pp. 1117-1123.
 62. R. Piccolo, G.G. Stefanini, A. Franzone, et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002223.
 63. P.W. Serruys, V. Farooq, B. Kalesan, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol Interv*, 6 (2013), pp. 777-789.
 64. G.J. Vlachojannis, P.C. Smits, S.H. Hofma, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *J Am Coll Cardiol Interv*, 10 (2017), pp. 1215-1221.
 65. C. Kaiser, S. Galati, R. Jeger, et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation*, 131 (2015), pp. 74-81.
 66. S. Saito, M. Valdes-Chavarrí, G. Richardt, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2021-2031.
 67. S. Kufner, R.A. Byrne, M. Valeskini, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention*, 11 (2016), pp. 1372-1379.
 68. R. Zbinden, R. Piccolo, D. Heg, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable-polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization: 2-year results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), p. e003255.
 69. C. von Birgelen, M.M. Kok, L.C. van der Heijden, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 388 (2016), pp. 2607-2617.
 70. D.J. Kereiakes, I.T. Meredith, S. Windecker, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable

polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002372.

71. Y. Onuma, P.W. Serruys. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*, 123 (2011), pp. 779-797.

72. D.J. Kereiakes, Y. Onuma, P.W. Serruys, G.W. Stone. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. *Circulation*, 134 (2016), pp. 168-182.

73. S.G. Ellis, D.J. Kereiakes, D.C. Metzger, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1905-1915.

74. D. Capodanno, T. Gori, H. Nef, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*, 10 (2015), pp. 1144-1153.

75. D.J. Kereiakes, S.G. Ellis, C. Metzger, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2852-2862.

76. D. Dudek, L. Rzeszutko, Y. Onuma, et al. Vasomotor response to nitroglycerine over 5 years follow-up after everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 786-795.

77. S. Bangalore, H.G. Bezerra, D.G. Rizik, et al. The state of the absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 2349-2359.

78. G.W. Stone, A. Abizaid, Y. Onuma, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2863-2874.

79. K. Yamaji, Y. Ueki, G. Souteyrand, et al. Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: the INVEST registry. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2330-2344.

80. C.Y. Chan, E.B. Wu, B.P. Yan. Very late bioresorbable scaffold thrombosis caused by intraluminal scaffold dismantling. *J Am Coll Cardiol Intv*, 9 (2016), pp. 1844-1847.

81. I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293 (2005), pp. 2126-2130.

82. J.W. van Werkum, A.A. Heestermaans, A.C. Zomer, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 1399-1409.

83. S. Schulz, T. Schuster, J. Mehilli, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation:

incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 30 (2009), pp. 2714-2721.

84. R. Mehran, U. Baber, P.G. Steg, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 382 (2013), pp. 1714-1722.

85. G.W. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 382 (2013), pp. 614-623.

86. M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 305 (2011), pp. 1097-1105.

87. T. Geisler, E. Schaeffeler, J. Dippon, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*, 9 (2008), pp. 1251-1259.

88. G.N. Levine, E.R. Bates, J.A. Bittl, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 68 (2016), pp. 1082-1115.

89. S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 2001-2015.

90. L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1045-1057.

91. M. Kerneis, J. Silvain, J. Abtan, et al. Platelet effect of prasugrel and ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*, 108 (2015), pp. 502-510.

92. Z. Motovska, O. Hlinomaz, R. Miklik, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*, 134 (2016), pp. 1603-1612.

93. G. Giustino, U. Baber, S. Sartori, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 1298-1310.

94. O. Varenne, S. Cook, G. Sideris, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*, 391 (2018), pp. 41-50.

95. R.W. Yeh, E.A. Secemsky, D.J. Kereiakes, et al. Development and validation of a prediction

rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 315 (2016), pp. 1735-1749.

96. F. Costa, D. van Klaveren, S. James, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 389 (2017), pp. 1025-1034.

97. I.M. Seropian, D.J. Angiolillo, M.M. Zenni, T.A. Bass, L.A. Guzman. Should endovascular approach be the first line of treatment for retroperitoneal bleeding with hemodynamic shock following percutaneous intervention? A case series. *Catheter Cardiovasc Interv*, 90 (2017), pp. 104-111.

98. M.K. Freynhofer, S.C. Gruber, E.L. Grove, T.W. Weiss, J. Wojta, K. Huber. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost*, 114 (2015), pp. 459-468.

99. A.K. Chhatiwalla, A.P. Amin, K.F. Kennedy, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 309 (2013), pp. 1022-1029.

100. E. Romagnoli, G. Biondi-Zoccai, A. Sciahbasi, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*, 60 (2012), pp. 2481-2489.

101. M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 267-315.

102. M.U. Zafar, C. Santos-Gallego, D.A. Vorchheimer, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*, 11 (2013), pp. 100-106.

PALAVRAS-CHAVE Polímeros biodegradáveis, suporte vascular bioabsorvível, sangramento, stent farmacológico, intervenção coronariana percutânea, reestenose de stent, trombose de stent

APÊNDICE Para tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL**TROMBOSE DO STENT - REESTENOSE - SANGRAMENTOS**

A troca de uma doença por outra

Whady Hueb

O provimento de sangue ao miocárdio isquêmico, por qualquer que seja o mecanismo, é sempre bem-vindo. Avanços no conhecimento, e nos recursos desse provimento, estão em evolução crescente e continuada. Destaca-se nesse arsenal de recursos, a intervenção coronária percutânea. Concebida como uma proposta singela de vencer um obstáculo à passagem de sangue por meio de um balão inflável, essa intervenção experimentou modificações extraordinárias. Vivenciou-se assim, o surgimento de stents, Aterótomos, Rotablator™, LASER, dentre outros. A grande quantidade de dispositivos, criados sequencialmente, desenvolvidos para reparar os efeitos colaterais dos procedimentos existentes, deixa uma sensação de que todos eles não corresponderam plenamente às expectativas. De fato, mesmo alcançando o objetivo primário de desobstruir o vaso problemático, esse procedimento pode gerar sequelas da própria técnica, tais como, oclusão do vaso adjacente, infarto peri procedimento, dissecação do vaso, bem como efeito colateral do próprio dispositivo. Torrado e cols. (1) em uma elegante revisão sistemática elencou os diferentes tipos e características de stents, destacando as principais complicações da sua presença no vaso sanguíneo.

Não abordou, por outro lado, as consequências provocadas pela presença dessas endopróteses. De fato, o stent posicionado em continuidade ao endotélio provoca necrose local por impedimento de embebição. Esse processo se estende até a metade da camada média podendo inclusive provocar a extensão dessa necrose (2). Além disso, por se tratar de um processo aterosclerótico sistêmico a doença dos “Vasa Vasorum” pode comprometer a irrigação das camadas adventícia e media precipitando a formação de aneurisma (3,4). Adicionalmente, os stents farmacológicos que eluem localmente as drogas antiproliferativas, podem inibir drasticamente o crescimento neointimal. Todo esse processo, por sua vez, provoca uma inflamação local e, com potencial extensão para outras artérias, conduzindo a um estado de “inflamação sistêmica coronariana” crônica. Essa condição pode tornar o vaso friável, dificultando, por isso, futuras intervenções cirúrgicas. Dessa forma, ainda que a Intervenção Percutânea cumpra seus objetivos, ela o faz por um período limitado. Por causa disso, esforços devem ser aplicados objetivando terapêuticas preventivas das obstruções coronarianas evitando assim a navegação entre a Scylla and Charybdis.

REFERÊNCIAS

1. Torrado J, Buckley L, Durán A, Trujillo P, Toldo S, Valle Raleigh J, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Guzmán LA. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 17;71(15):1676-1695.
2. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, Hanawa K, Hasebe Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takahashi

J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Shimokawa H. Association of Adventitial Vasa Vasorum and Inflammation With Coronary Hyperconstriction After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs In Vivo. *Circ J*. 2015;79(8):1787-98.

3. Rab ST, King SB, Roubin GS, Carlin S, Hearn JA, Douglas JS. Coronary artery aneurysms after stent placement: a suggestion of altered vessel

wall healing in the presence of anti-inflammatory agents. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1524-1528.

4. Sahler LG, Davis D, Saad WE, Patel NC, Lee DE, Waldman DL. Comparison of vasa vasorum after intravascular stent placement with sirolimus drug-eluting and bare metal stents. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 570 - 575.

SEMINÁRIO FOCADO JACC: DVC EM IDOSOS

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE JACC

Doença valvar cardíaca em pacientes com idade ≥ 80 anos



Susheel K. Kodali, MD,^a Poonam Velagapudi, MD, MS,^a Rebecca T. Hahn, MD,^a Dawn Abbott, MD,^b Martin B. Leon, MD^a

RESUMO

Nos Estados Unidos, projeta-se que a população de octogenários triplique até 2050. Com o envelhecimento da população, a prevalência da doença valvar cardíaca (DVC) está crescendo. A etiologia, a abordagem terapêutica e os desfechos esperados da DVC são diferentes em idosos em comparação com pacientes mais jovens. As lesões estenótica e regurgitante se associam a desfechos desfavoráveis se não forem tratadas. A mortalidade cirúrgica permanece alta devido a múltiplas comorbidades, e o benefício da sobrevida de longo prazo depende de muitas variáveis, incluindo valvopatias. É importante considerar a qualidade de vida nas decisões de tratamento desse grupo etário. Cada vez mais, pacientes octogenários recebem terapias do tipo transcatereter, com destaque para a troca da valva aórtica transcatereter. Diversos dispositivos transcatereter estão sendo avaliados em ensaios clínicos iniciais para o manejo de outras lesões valvares. Esta revisão descreve a epidemiologia, a etiologia, o diagnóstico e as opções terapêuticas para DVC em idosos longevos, com foco na tecnologia transcatereter. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2058-72) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A expectativa de vida está crescendo nos Estados Unidos (EUA), onde se projeta que a população com idade >80 anos triplique de 11,4 milhões em 2010 para 32,4 milhões em 2050 (1). A prevalência da doença valvar cardíaca (DVC) aumenta com a idade, e acredita-se que a mais comum delas entre idosos seja a doença valvar degenerativa (2, 3, 4). De acordo com estudos populacionais, a regurgitação mitral (RM) e a estenose aórtica (EA) são as valvopatias mais prevalentes em idosos. Os tratamentos clínicos para DV degenerativa são voltados principalmente para o controle dos sintomas, e a terapia de troca valvar é considerada o tratamento de escolha (5). No entanto, a cirurgia de reparo ou troca valvar pode se associar a morbidade e mortalidade significativas em idosos devido a comorbidades, estrutura anatômica complexa [isto é, aterosclerose na aorta ou calcificação do anel mitral (CAM)], fragilidade e comprometimento da perfusão cerebral (6, 7). Estudos com octogenários relataram taxas de mortalidade em curto prazo de aproximadamente 8 a 20% na cirurgia valvar, com percentuais maiores para operações de valva mitral (VM), multivalvar e de revascularização miocárdica

concomitante (8, 9). O equilíbrio entre riscos iniciais e eventuais benefícios da cirurgia é reduzido em idosos (10). Pode haver diferenças entre os objetivos de tratamento desse grupo de pacientes e de pacientes mais jovens, uma vez que qualidade de vida, funcionalidade, manutenção da independência e redução de sintomas graves têm prioridade sobre o aumento da longevidade (11) (Ilustração Central).

Recentemente, a tecnologia valvar transcatereter evoluiu e se tornou uma alternativa adequada à cirurgia para o tratamento da DVC em pacientes idosos. Demonstrou-se melhora na sobrevida de idosos de alto risco, apesar da morbidade relacionada a um procedimento invasivo, com uma redução de 20% na mortalidade absoluta em 1 ano em comparação com o tratamento clínico (12). Como há poucos dados sobre esse grupo etário, as decisões sobre o tratamento devem ser individualizadas com base nas especificidades relativas a valvopatia, comorbidades e preferências do paciente. Nesta revisão, abordamos a etiologia, a epidemiologia, o diagnóstico e o manejo de valvopatias encontradas comumente na população octogenária, com foco na tecnologia transcatereter.



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



^a Columbia University Medical Center/New York Presbyterian Hospital, New York, New York, EUA; e ^b Brown University, Providence, Rhode Island, EUA. Dr. Kodali atuou como consultor e recebeu honorários das empresas Claret Medical, Merrill Lifesciences e Abbott Vascular; atuou no conselho consultivo e recebeu ações das empresas Thubrikar Aortic Valve, Inc., Dura Biotech, Microinterventional Devices e Biotrace Medical; e atuou no comitê diretor do ensaio clínico PARTNER, pelo qual não recebeu compensação. Dra. Hahn atuou no Laboratório Central de diversos ensaios clínicos de intervenções aórticas, pelo qual não recebeu compensação direta. Dr. Leon atua como membro do Comitê Executivo do Ensaio Clínico PARTNER, pelo qual não recebeu compensação direta. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Artigo recebido em 3 de janeiro de 2018; artigo revisado recebido em 9 de março de 2018, aceito em 22 de março de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CAM , calcificação do anel mitral
EA , estenose aórtica
EM , estenose mitral
RA , regurgitação aórtica
RM , regurgitação mitral
RT , regurgitação tricúspide
SAVR , troca da valva aórtica por cirurgia (<i>surgical aortic valve replacement</i>)
TAVR , troca da valva aórtica transcatereter (<i>transcatheter aortic valve replacement</i>)
VACB , valvoplastia aórtica por cateter-balão
VM , valva mitral

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

A prevalência e a etiologia da DVC em idosos é determinada por estudos de base populacional (Tabela 1). Nos EUA, o estudo de Nkomo et al. (2) incluiu 11.911 indivíduos submetidos a exame de ecocardiografia de forma prospectiva em 3 grandes estudos epidemiológicos nacionais de base populacional – os estudos CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (13), ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) (14) e CHS (Cardiovascular Health Study) (15). A prevalência ajustada para idade da DV moderada ou grave foi de 2,5% [intervalo de confiança (IC) de 95%: 2,2% a 2,7%], com influência significativa da idade: prevalência de <2,0% nos pacientes com <65 anos e de 13,2% naqueles com ≥75 anos. O aumento da idade (por 10 anos) se associou significativamente a RM (1,84; IC95%: 1,70 a 1,99; $p < 0,0001$), estenose mitral (EM) (1,65; IC95%: 1,12 a 2,43; $p = 0,01$), regurgitação aórtica (RA) (1,49; IC95%: 1,30 a 1,70; $p < 0,0001$) e EA (2,51; IC95%: 2,02 a 3,12; $p < 0,0001$). Após o ajuste para idade, não houve diferenças na prevalência de DVC entre os sexos, com exceção da EA (*odds ratio*: 1,52; IC95%: 1,02 a 2,26; $p = 0,04$). Em indivíduos com ≥75 anos, a DVC mais frequente foi a RM (9,3%; IC95%: 8,1% a 10,9%), seguida por EA (2,8%; IC95%: 2,1% a 3,7%), RA (2,0%; IC95%: 1,4% a 2,7%) e EM (0,2%; IC95%: 0,1% a 0,6%).

Quanto à etiologia, a DVC foi designada como doença “degenerativa”; porém, a causa exata dessa degeneração pode ser de difícil definição. Embora não tenha sido conduzido em uma população apropriada para um estudo epidemiológico, o Euro Heart Survey (3) realizou ecocardiogramas de forma prospectiva em 5.001 pacientes encaminhados para um hospital durante um período de 4 meses em 2001, em 92 centros distribuídos por 25 países europeus. Nessa população seletiva de pacientes, a EA foi a doença mais frequente, seguida por RM, RA e EM. A doença degenerativa foi considerada a etiologia mais comum (63%), seguida por doença reumática (22%) e outras etiologias (15%) como endocardite e doença inflamatória ou congênita. Embora nenhuma terapia farmacológica tenha sido capaz de prevenir a progressão da doença, a fisiopatologia da DVC é complexa e costuma ser caracterizada por um processo inflamatório; no futuro, terapias voltadas à causa principal do processo degenerativo podem fornecer uma alternativa terapêutica a ser utilizada no início do estado de doença (16).

Outro estudo conduzido nos EUA demonstrou uma prevalência de 9 a 10% da RM em idosos, mas não conseguiu distinguir entre as etiologias primária (ou degenerativa) e secundária (ou funcional) da RM (2).

Da mesma forma, o Framingham Heart Study mostrou uma prevalência de 11,1% da RM ≥moderada em homens (e nenhuma em mulheres) entre 70 e 83 anos e não fez distinção da prevalência por morfologia valvar (4). Nesse estudo, a RM se associou a um histórico de insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio. Outros estudos sugeriram que a RM secundária ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes após infarto do miocárdio e em até 50% daqueles com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (17, 18, 19, 20). Assim, é mais provável que, no cenário de aumento da prevalência de cardiopatia isquêmica com a idade, a prevalência da RM secundária ultrapasse a da doença primária da VM em idosos. Independentemente da etiologia, a RM grave se associa a dilatação e disfunção progressiva do ventrículo esquerdo (5). O prognóstico e o tratamento, entretanto, são totalmente distintos conforme a etiologia da RM (5, 20, 21, 22); logo, um diagnóstico preciso da morfologia valvar é um passo importante para determinar as opções de tratamento apropriadas aos idosos (5).

A prevalência de 2 a 3% da EA calcificada significativa em idosos observada no estudo de Nkomo et al. (2) foi confirmada por outros estudos de base populacional menores com diferenças atribuíveis a definições variadas de EA (23, 24, 25). No estudo de Lindroos et al. (23), a EA crítica, definida como área valvar ≤0,8 cm² ou razão de velocidades de ≤0,35, teve uma prevalência de 2,9% (IC95%: 1,4% a 5,1%) no grupo com idade entre 75 e 86 anos. No estudo de Stewart et al. (24), a EA foi definida como aumento do espessamento dos folhetos e velocidades no Doppler de ≥2,5 m/s; a prevalência foi de 2,4% nos indivíduos com 75 a 84 anos e de 4% naqueles com ≥85 anos. O estudo Tromsø (25), realizado na Noruega, definiu qualquer EA como gradiente médio ≥15 mmHg (estenose grave como gradiente médio ≥50 mmHg); a prevalência de qualquer estenose foi de 9,8% na coorte de idade entre 80 e 89 anos; porém, pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar aórtica (presumivelmente aqueles com EA grave) compuseram somente ~2% da população. A doença valvar bicúspide congênita é o segundo motivo mais comum para EA (26), e os pacientes costumam apresentar doença aórtica degenerativa quando mais novos (entre a quinta e a sétima décadas de vida), além de associação com aortopatia. Em uma série recente, contudo, 22% dos octogenários submetidos a cirurgia para EA isolada apresentavam doença valvar bicúspide (27). Uma revisão sistemática com metanálise incluindo 9.723 pacientes com >75 anos relatou que a prevalência de EA foi de 12,4%, enquanto a de EA grave foi de 3,4%. Ademais, 40% desses pacientes foram considerados de alto risco cirúrgico. Com base nisso, estima-se que haja aproximadamente 290.000 candidatos a troca da valva aórtica transcatereter [*transcatheter aortic valve replacement* (TAVR)], com 27.000 novos casos elegíveis por ano (28).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Manejo bem-sucedido da doença valvar cardíaca em idosos



Kodali, S.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):2058-72.

O manejo bem-sucedido da doença valvar cardíaca em idosos envolve uma tomada de decisão compartilhada entre paciente, família e *heart team*. Diversos fatores devem ser levados em consideração, e a importância de cada fator irá variar entre as diferentes partes envolvidas. DAC = doença arterial coronariana; TVT = terapia valvar transcaterter.

A prevalência de 2% de RA nativa significativa em idosos (2) também foi confirmada no Framingham Heart Study (4), em que RA \geq moderada foi encontrada em 2,2% dos homens e em 2,3% das mulheres com idade entre 70 e 83 anos. Outro estudo populacional menor demonstrou uma incidência maior de RA moderada a grave, verificada em 13% dos pacientes com mais de 75 anos (23). Devido à anatomia da valva aórtica, a RA pode ser causada por doença dos folhetos aórticos ou da raiz da aorta, pois qualquer distorção que impeça a correta aposição dos folhetos pode levar a uma má coaptação. Anormalidades primárias dos folhetos, como endocardite ou doença reumática, podem ocorrer em idosos; porém, a etiologia mais comum da RA em idosos é dilatação da raiz da aorta ou doença fibrocalcificada da valva ou da raiz, levando à má coaptação dos folhetos. No estudo HyperGEN (Genetics of LV Hypertrophy), a RA se relacionou diretamente com idade, fibrocalcificação da valva aórtica e sexo feminino, e negativamente com índice de massa corporal ($p < 0,005$) (29). Acreditava-se que a hipertensão resultasse na dilatação da raiz da aorta e, portanto, na RA, mas diversos estudos não conseguiram mostrar uma relação significativa entre pressão arterial e RA (4, 29). Outras causas menos comuns incluem doença aórtica primária ou uma valva aórtica bicúspide (30). A associação da valva aórtica bicúspide com a dilatação

da aorta ascendente está bem estabelecida (31) e pode não só contribuir para a ocorrência de regurgitação valvar, mas também resultar em complicações aórticas que influenciem o prognóstico (32).

De forma geral, a etiologia mais comum da EM é a cardiopatia reumática (33). No entanto, a CAM é uma importante causa de EM calcificada, principalmente em idosos. A incidência exata da CAM causadora de EM degenerativa permanece incerta, mas é estimada em 2,5 a 18% nos pacientes idosos (34, 35). Em 1 série, sua incidência foi de 10% em pacientes com >50 anos e de 33% naqueles com >90 anos (36). No Euro Heart Survey, a EM degenerativa representou 12,5% dos casos de EM (3). O diagnóstico de EM degenerativa causada por CAM se baseia na aparência típica de calcificação evidente com redução da excursão dos folhetos por tomografia computadorizada ou ecocardiografia, no aumento do gradiente por Doppler e na redução da área valvar por equação de continuidade ou planimetria tridimensional (37). A calcificação anular posterior é mais comum na CAM, com 1 série demonstrando calcificação anular posterior isolada em 33%, anterior e posterior em 11% e anterior isolada em 5% (38). Nessa mesma série, a gravidade da calcificação também foi mais drástica no anel posterior. Isso tem implicações significativas para as opções de tratamento cirúrgico, uma vez que o debridamento adequado do anel posterior para permitir a

TABELA 1 Etiologia da doença valvar cardíaca em idosos

Lesão valvar	Causas
Regurgitação mitral	Primária/degenerativa (menos comum): Prolapso da valva mitral Febre reumática Endocardite infecciosa Secundária/funcional (mais comum): Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida Fibrilação atrial
Estenose aórtica	Degeneração calcificada senil (mais comum) Valva aórtica bicúspide
Regurgitação aórtica	Degenerativa (fibrocalcificação da valva aórtica) Dilatação da raiz da aorta Valva aórtica bicúspide Reumática Endocardite infecciosa
Estenose mitral	Degenerativa/calcificação do anel mitral Principalmente reumática Carcinóide maligno
Regurgitação tricúspide	Primária (menos comum): Congênita Reumática Neoplásica Trauma Endocardite infecciosa Fibrose endomiocárdica Implante iatrogênico de eletrodos de marca-passo Biópsia do ventrículo direito Causas secundárias (mais comuns): Doença cardíaca esquerda Hipertensão pulmonar Infarto do ventrículo direito Estimulação ventricular direita crônica Fibrilação atrial

sutura da prótese de VM pode ser desafiador. Isso pode resultar em regurgitação paravalvar pós-operatória devido a deiscência da sutura ou, na pior das hipóteses, ruptura posterior catastrófica do ventrículo esquerdo.

A regurgitação tricúspide (RT) é a segunda DV mais comum depois da RM e sua prevalência também aumenta com a idade (4). Estima-se que, nos EUA, cerca de 1,6 milhão de indivíduos tenham RT moderada a grave, com uma incidência estimada de 1,2 a 1,5% na população geral (39). Conforme demonstrado recentemente, a RT foi mais comum em idosos e em mulheres (4, 40). Dados do Framingham Heart Study mostraram que 1,5% dos homens entre 70 e 83 anos e 5,6% das mulheres entre 70 e 83 anos apresentaram uma quantidade ao menos moderada de RT (4). A RT secundária ou funcional devido a doença cardíaca esquerda é a etiologia mais comum da RT em idosos e se associa frequentemente a outras DVCs, principalmente a RM, em >30% dos casos (41, 42). Outras causas comuns incluem hipertensão pulmonar, infarto do ventrículo direito (VD), estimulação VD crônica e histórico de fibrilação atrial (FA) (5). As causas primárias da RT representam 25% dos casos e se devem a endocardite infecciosa, traumática, neoplásica, reumática e congênita, fibrose endomiocárdica ou implante iatrogênico de eletrodos de marca-passo ou biópsia do VD (43). A regurgitação causada por cardiopatia estrutural está associada ao remodelamento progressivo do átrio direito e do VD, resultando em dilatação do anel tricúspide ou dos músculos papilares (44); já a RT na ausência de cardiopatia estrutural subjacente é chamada de RT

idiopática e costuma ser atribuída a idade avançada e FA (45). A dilatação anular na RT funcional ocorre ao longo das ligações dos folhetos anterior e posterior da valva tricúspide, o que torna o anel mais circular e plano com um maior grau de RT associada a maiores volumes e remodelamento atrial e ventricular (46). Há diferenças significativas no mecanismo de RT conforme a causa idiopática ou secundária. Na RT idiopática, há dilatação basal evidente e tamanho relativamente normal do VD, bem como dilatação anular evidente, mas com altura de tenda normal. Na RT funcional associada a hipertensão pulmonar, há aumento ventricular significativo com menor dilatação basal consistente com deformação elíptica ou esférica do VD, bem como alguma dilatação anular (menor que em pacientes idiopáticos) e altura de tenda significativamente maior que em pacientes idiopáticos (45). Essas diferenças mecanísticas têm implicações significativas para as opções de tratamento tanto cirúrgicas quanto (potencialmente) transcater. A gravidade da RT está associada a pior sobrevida em 1 ano e desfechos desfavoráveis independentemente de idade e outras comorbidades (47).

MANEJO DA DVC

O manejo da DVC em idosos requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo cardiologistas, cardiologistas intervencionistas, cirurgiões, anestesistas e profissionais de nível intermediário. A tomada de decisão compartilhada entre a equipe médica e o paciente é especialmente relevante devido à importância da melhora da qualidade de vida em idosos. Ferramentas de auxílio à tomada de decisão, projetadas para aumentar o conhecimento e o envolvimento do paciente na tomada de decisão compartilhada, aumentam a satisfação do paciente e reduzem o conflito decisório (48).

Historicamente, a cirurgia é a base do tratamento da DV em todos os grupos etários, incluindo octogenários. As indicações atuais para cirurgia geralmente são baseadas na presença de sintomas (49). No entanto, isso muitas vezes representa um problema em idosos, pois os sintomas são frequentemente minimizados e atribuídos ao “envelhecer”. Além disso, a contribuição de comorbidades como a doença pulmonar obstrutiva crônica para os sintomas pode confundir o quadro. Embora as diretrizes de DVC do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) apoiem o uso de teste de estresse para provocar os sintomas, isso é um desafio em uma população idosa que costuma ter mobilidade limitada. Contudo, estudos mostraram que, mesmo em octogenários e nonagenários, o tratamento cirúrgico melhora a sobrevida e retoma o envelhecimento normal (50).

TABELA 2 Motivos para o aumento da mortalidade e morbidade da cirurgia de doença valvar cardíaca em idosos

1. Comorbidades	Fibrilação atrial Diabetes melito Doença renal crônica Doença vascular cerebral
2. Fragilidade	
3. Estrutura anômica complexa	Aterosclerose na aorta Calcificação do anel mitral
4. Comprometimento da perfusão cerebral	

As taxas de mortalidade em curto prazo da cirurgia valvar em octogenários variam entre 8 e 20%, com maior mortalidade para operações de VM, multivalvar e de revascularização miocárdica concomitante (8, 9). Diversos estudos demonstraram maior morbidade e mortalidade da troca da valva aórtica por cirurgia [*surgical aortic valve replacement* (SAVR)], variando de 5 a 18% em octogenários quando comparados a pacientes mais jovens (51, 52, 53, 54). Entretanto, os médicos muitas vezes tendem a superestimar o risco cirúrgico em octogenários; dados recentes sugerem excelentes desfechos em curto e longo prazo nessa população após a SAVR (55, 56). Com frequência, na verdade, a idade não é o fator mais significativo na determinação do risco cirúrgico. Com base na calculadora de risco cirúrgico da Society of Thoracic Surgeons (STS), o risco previsto de mortalidade em 30 dias com a SAVR em um homem saudável de tamanho médio aumenta somente de 1,0% para 1,6% conforme a idade aumenta de 70 para 80 anos. No entanto, a idade costuma ser um fator psicológico importante na avaliação do risco e, muitas vezes, a “idade avançada” é o motivo apresentado para não encaminhar um paciente para cirurgia (57). Muitas vezes, as comorbidades também aumentam com a idade, resultando em maior morbidade e mortalidade cirúrgica (Tabela 2).

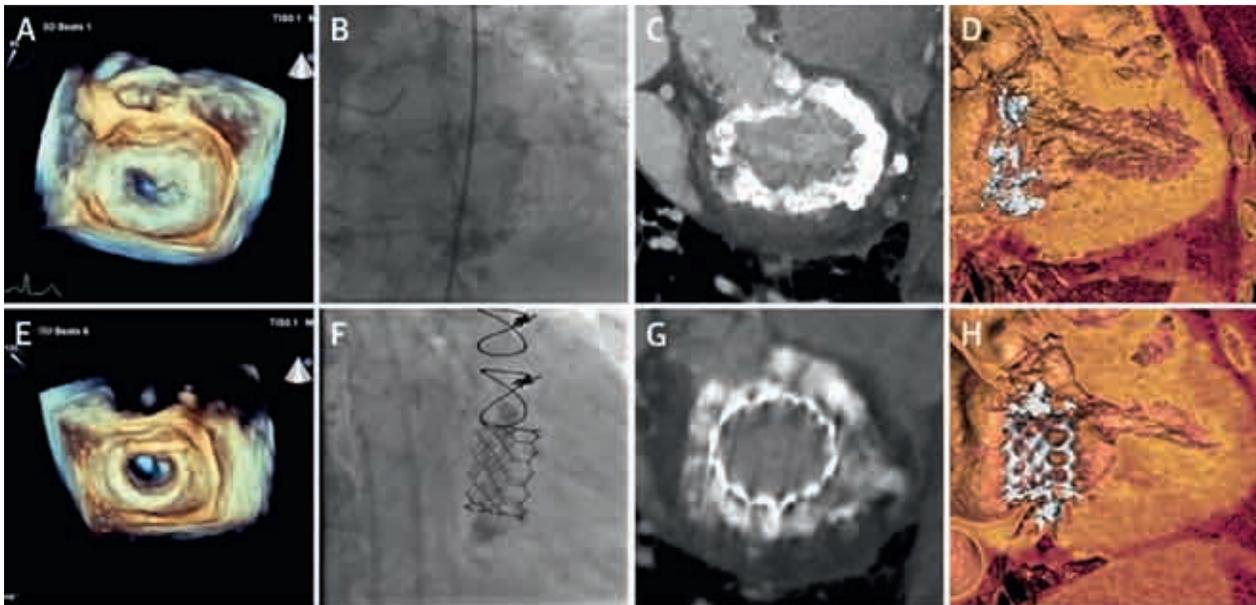
Comorbidades como diabetes melito, doença renal crônica, doença vascular cerebral e FA diminuem a reserva funcional necessária para recuperação pós-operatória e levam a piores desfechos. Em 1 série de pacientes idosos, o diabetes foi relatado em 34% dos submetidos a troca valvar para EA grave (58). Estudos anteriores demonstraram que pacientes com diabetes estão sob maior risco de infecções de ferida esternal, insuficiência respiratória pós-operatória, insuficiência renal pós-operatória, necessidade de transfusões sanguíneas e mortalidade intra-hospitalar quando comparados àqueles sem diabetes (59, 60). Isso provavelmente se deve a inflamação e disfunção multissistêmica em diabéticos, além de condições associadas como disfunção renal. Foi relatada a ocorrência de lesão renal aguda em até 30% dos pacientes após cirurgia cardíaca, com até 3% dos pacientes necessitando de diálise, sendo a incidência maior em pacientes idosos (61). As insufi-

ciências renais aguda e crônica são preditoras de mortalidade operatória e baixa sobrevida em longo prazo, especialmente na cirurgia cardíaca de idosos (62, 63). A fibrilação atrial é uma disritmia cardíaca comumente associada à DVC e apresenta uma prevalência estimada de 20 a 40% (64). A prevalência de fibrilação atrial pós-operatória permanece alta em pacientes idosos submetidos a troca valvar (65) e se associa a aumento do risco de morbimortalidade (66).

Uma comorbidade que exige atenção especial em octogenários é a fragilidade, definida como uma síndrome de comprometimento da resposta fisiológica e redução da resistência a estressores (67). Quantificar a fragilidade de maneira objetiva representa um grande desafio. Fried et al. (68) desenvolveram uma sistema de avaliação da fragilidade na população geral pela quantificação do comprometimento nos domínios centrais de debilidade e desnutrição, fraqueza, lentidão e inatividade. Vários estudos adaptaram essas medidas para avaliar o impacto delas nos desfechos após a cirurgia cardíaca. Uma série cirúrgica demonstrou que a fragilidade, definida como baixa velocidade de marcha, foi preditiva de mortalidade ou importante morbidade após a cirurgia cardíaca, independentemente do escore de risco da STS. Desde então, outros estudos confirmaram que a fragilidade, definida por diferentes métricas, é preditiva de desfechos ruins após a cirurgia cardíaca (69, 70, 71). O fenótipo de fragilidade aumenta com o envelhecimento, e um estudo recente em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia (média de 83,2 anos) demonstrou que mais de 75% dos pacientes apresentavam ao menos 1 medida de fragilidade, a mais frequente sendo a baixa velocidade de marcha (72).

O tratamento cirúrgico da doença da VM em idosos, muitas vezes, apresenta mais desafios em termos de tomada de decisão clínica do que a doença da valva aórtica. Embora não haja números claros, conforme observado anteriormente, a RM secundária provavelmente desempenha um papel maior nos octogenários do que nos pacientes mais jovens. Embora as diretrizes claramente apoiem o tratamento cirúrgico para RM primária, as diretrizes para RM secundária, na ausência de necessidade de revascularização miocárdica concomitante, são menos conclusivas e recomendam intervenção cirúrgica apenas em pacientes com sintomas refratários após otimização do tratamento clínico e terapia de ressincronização cardíaca (49). Portanto, em muitos pacientes idosos, a decisão de intervir ou não na RM funcional com sintomas graves é desafiadora, uma vez que o benefício clínico é incerto.

A adequação do reparo *versus* da troca depende da etiologia da RM e das características do paciente. A alta taxa de recorrência de regurgitação após reparo valvar para RM secundária e a falta de evidências de que a

FIGURA 1 Doença da valva mitral degenerativa secundária a calcificação grave do anel mitral

Imagens da (A) ecocardiografia, (B) fluoroscopia e (C, D) tomografia computadorizada de um paciente com doença da valva mitral degenerativa secundária a calcificação grave do anel mitral. Aspectos da (E) ecocardiografia, (F) fluoroscopia e (G, H) tomografia computadorizada após troca bem-sucedida de valva mitral por abordagem transcateeter transeptal transvenosa utilizando a prótese SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA).

cirurgia prolongue a vida, principalmente em idade avançada, colocaram em questão a utilidade do reparo cirúrgico para RM secundária isolada (73). Em estudos de RM isquêmica, embora a mortalidade em 30 dias tenha sido maior com a troca, não houve diferença na mortalidade em 1 ano nem alterações de volume ventricular esquerdo entre reparo e troca. Além disso, os pacientes do grupo reparo apresentaram mais eventos adversos relacionados a insuficiência cardíaca, incluindo reinternações. Portanto, principalmente em idosos, a troca é provavelmente a estratégia preferida, em especial na presença de características ecocardiográficas adicionais, como aneurismas basais do ventrículo esquerdo, dilatação grave do ventrículo esquerdo ou tracionamento dos folhetos, em que o reparo pode ser tecnicamente desafiador.

A maior parte das evidências que apoiam o reparo da VM em octogenários se referem à RM primária (74, 75). Um estudo recente com dados do registro central do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido ($n = 341$, média de ≥ 75 anos) relatou maior sobrevida em longo prazo após reparo *versus* troca de VM em 1, 2 e 5 anos (93,4%, 91,6%, 76,9% vs. 77,2%, 75,2%, 58,7%; $p = 0,03$) (74). Outro estudo com 322 pacientes com média de idade de $82,6 \pm 2,2$ anos (75) demonstrou maior mortalidade em 90 dias com troca *versus* reparo de VM (31,6% vs. 18,9%; $p = 0,01$). A sobrevida ajustada para 1, 3 e 5 anos em pacientes submetidos a reparo mitral

foi significativamente maior em $71 \pm 3\%$, $61 \pm 4\%$ e $59 \pm 4\%$, em comparação com $56 \pm 5\%$, $50 \pm 6\%$ e $45 \pm 6\%$ em pacientes submetidos a troca de VM ($p = 0,046$). A análise multivariada demonstrou que a troca de VM foi altamente preditiva de mortalidade precoce e redução da sobrevida.

Uma metanálise recente com 24 estudos incluindo 5.572 pacientes octogenários (76) relatou uma alta mortalidade operatória geral de 15% com a cirurgia de VM. Essa alta taxa de mortalidade é esperada em pacientes idosos com múltiplas comorbidades, nos quais a cirurgia é realizada principalmente para aliviar os sintomas. Com base nos dados disponíveis, o reparo da VM é o tratamento cirúrgico de escolha para a RM degenerativa primária, pois preserva os componentes funcionais da valva, incluindo as ligações entre cordas e ventrículos. No entanto, a relação risco-benefício de um reparo complexo *versus* de uma troca muda conforme o paciente envelhece. Em última análise, o alívio da regurgitação com o menor risco possível é o objetivo primário. Se a troca da VM for realizada, a bioprótese valvar é a escolha em pacientes idosos para evitar a necessidade de anticoagulação (49). Devido à sobrevida limitada dos octogenários, é provável que a durabilidade da valva tecidual seja adequada para essa população idosa.

A cirurgia da VM pode ser tecnicamente desafiadora na presença de CAM grave, comumente observada em

idosos (6). A descalcificação extensa durante a cirurgia pode levar a desconexão atrioventricular não reparável ou ruptura tardia do ventrículo esquerdo, enquanto a descalcificação parcial pode levar a vazamentos parapróticos devido à má adaptação do anel da prótese ao anel rugoso. Devido a essas preocupações anatômicas, diversos cirurgiões utilizam a valva SAPIEN 3 transcater (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA), implantada por abordagem cirúrgica aberta ou percutânea transvenosa transeptal, para permitir a colocação da prótese sem remover o cálcio anular mitral (Figura 1). A viabilidade e o sucesso dessa abordagem estão sendo investigados em vários estudos. A disponibilidade da tecnologia transcater permitiu que os cirurgiões utilizassem esses dispositivos para tratar doenças de complexidade cirúrgica, através de abordagens híbridas inovadoras para reduzir potencialmente o risco cirúrgico.

A troca da VM em pacientes idosos com EM tem uma mortalidade muito maior e desfechos piores do que em pacientes mais jovens. Diversos estudos observacionais em pacientes idosos submetidos a troca da VM demonstraram uma alta mortalidade em curto prazo de 25% a 30% (77, 78, 79) e mortalidade de 54% em 5 anos (77, 79). A maioria das mortes ocorridas em 30 dias provavelmente deveu-se a insuficiência cardíaca congestiva grave, possivelmente relacionada a uma alteração nas dimensões e na geometria do ventrículo esquerdo observada após a troca da VM.

A RT costuma representar o maior dilema de tratamento, pois às vezes é difícil determinar a etiologia e o estado dos sintomas. Muitas vezes, o principal sintoma é a fadiga, que pode ser multifatorial nessa população idosa. Além disso, a RT grave é tolerada por muitos anos e a história natural da progressão da doença não é bem compreendida. Infelizmente, por esse motivo, os pacientes, na maioria das vezes idosos, são tratados de maneira conservadora até apresentarem insuficiência cardíaca direita grave e ascite. A essa altura, é tarde demais para oferecer qualquer terapia devido ao risco extremo e à baixa probabilidade de recuperação funcional. Atualmente, não há indicações classe I para cirurgia de valva tricúspide isolada nas diretrizes do ACC/AHA. Embora a RT grave possa melhorar após o tratamento de uma lesão valvar do lado esquerdo e a redução da pós-carga do VD, isso é imprevisível. Como a inclusão do reparo da valva tricúspide durante a cirurgia do lado esquerdo não adiciona muitos riscos à cirurgia, recomenda-se atualmente o reparo da RT em pacientes submetidos a cirurgia valvar do lado esquerdo (49). Diretrizes recentes recomendam (indicação classe IIa) a cirurgia valvar tricúspide isolada para pacientes com sintomas relacionados a RT primária grave, incluindo hepatopatia congestiva, preferencialmente antes do

início da disfunção significativa do VD (49). No entanto, o risco operatório é alto nesses pacientes; um estudo recente demonstrou uma taxa de mortalidade de 7,9% em 30 dias, sendo a idade um preditor independente na análise multivariada (80).

Embora a cirurgia seja a base do tratamento, a mortalidade operatória elevada associada à cirurgia em idosos deve ser avaliada em relação aos seus potenciais benefícios. Os objetivos de tratamento podem ser diferentes nesse grupo de pacientes e em pacientes mais jovens, com a qualidade de vida e a manutenção da independência tendo prioridade sobre o aumento da longevidade. Recentemente, a tecnologia valvar transcater evoluiu e ganhou popularidade como uma alternativa adequada para o tratamento da DVC em pacientes idosos, em função de sua natureza minimamente invasiva e alta hospitalar mais rápida após o procedimento.

TERAPIAS TRANSCATER

DOENÇA DA VALVA AÓRTICA. A TAVR surgiu como uma solução efetiva e menos invasiva no manejo de pacientes com EA grave, com excelentes desfechos clínicos em curto e médio prazo (81, 82, 83, 84). A TAVR tem diversas vantagens sobre a SAVR, incluindo menor tempo de internação e recuperação mais rápida, o que é particularmente relevante para os idosos longevos que apresentam fragilidade, baixa capacidade funcional e desnutrição. Dois tipos de valva aórtica transcater estão aprovadas atualmente pela agência norte-americana Food and Drug Administration para o tratamento da EA grave sintomática em pacientes de risco intermediário, alto e extremo (Figura 2). A primeira é a série SAPIEN expansível por balão, com a prótese SAPIEN 3 sendo a última iteração, e a segunda é o CoreValve System autoexpansível (Medtronic, Dublin, Irlanda), com a geração mais nova de próteses Evolut R e Evolut Pro. Estudos iniciais em candidatos a cirurgia de extremo (12, 83) e de alto risco (72, 81) que levaram à aprovação dos dispositivos de primeira geração foram conduzidos em uma população idosa (média de ~83 anos) com múltiplas comorbidades. Esses estudos demonstraram que, mesmo em uma população idosa, a TAVR apresentou benefício na sobrevida em relação ao tratamento clínico e não foi inferior à SAVR. De fato, o ensaio clínico do CoreValve em pacientes de alto risco demonstrou superioridade desse sistema sobre a SAVR em termos de mortalidade e acidente vascular cerebral em 2 anos (85). Com base nesses dados, a TAVR recebeu uma recomendação classe I para o tratamento de pacientes de alto risco com EA na atualização mais recente das diretrizes de DVC do ACC/AHA.

Posteriormente, ensaios clínicos em pacientes de baixo risco com a valva SAPIEN XT expansível por balão

FIGURA 2 Valvas cardíacas transcater comercialmente disponíveis para o tratamento da estenose aórtica

Próteses de valva aórtica transcater disponíveis comercialmente	
<p>A</p> 	<p>VCT Edwards Sapien S3 expansível por balão Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, EUA</p>
<p>B</p> 	<p>CoreValve System Evolut R autoexpansível Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, EUA</p>
<p>C</p> 	<p>VCT Evolut Pro Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, EUA</p>

(A) Valva cardíaca transcater (VCT) Edwards SAPIEN S3 expansível por balão (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia), (B) CoreValve System Evolut R autoexpansível (Medtronic, Dublin, Irlanda) e (C) VCT Evolut Pro (Medtronic).

(84) e a prótese CoreValve (58) demonstraram que a TAVR não foi inferior à SAVR em candidatos a cirurgia de risco intermediário. Embora esses pacientes fossem de menor risco cirúrgico do que nos primeiros ensaios clínicos, a população teve idade média somente 1 a 2 anos mais jovem. Nos dois estudos, a TAVR se associou a taxas mais baixas de eventos adversos como lesão renal aguda, sangramento com necessidade de transfusão e novo início de FA. Verificou-se que essas importantes complicações resultaram em desfechos piores, principalmente em pacientes idosos. Esse benefício da TAVR é provavelmente o motivo pelo qual o subgrupo transfemoral do estudo PARTNER IIA (Placement of Aortic Transcatheter Valves) com a valva SAPIEN XT apresentou taxas de mortalidade e acidente vascular cerebral incapacitante em 2 anos significativamente menores com a TAVR em comparação com a SAVR. O

benefício foi ampliado ainda mais no estudo PARTNER II S3i em pacientes de risco intermediário com uso da valva SAPIEN 3. Utilizando a análise de escore de propensão, esse estudo demonstrou um drástico benefício com taxas mais baixas de morte e acidente vascular cerebral em 1 ano com a TAVR em comparação com a SAVR, novamente na população idosa (86).

O grande número de pacientes incluídos nesses ensaios clínicos permitiu o desenvolvimento de algoritmos de predição de risco para pacientes submetidos a TAVR. Uma análise recente incluindo 3.687 pacientes demonstrou que uso de oxigênio domiciliar, permanência em residência terapêutica, níveis de albumina <3,3 g/dL e idade >85 anos foram preditores de morte em 30 dias; já uso de oxigênio domiciliar, níveis de albumina <3,3 g/dL, quedas nos 6 meses anteriores, escore STS de risco previsto de mortalidade >7% e índice de comorbidade

de Charlson grave (≥ 5) foram preditores de morte em 1 ano (87). Além disso, verificou-se que o *delirium* pós-operatório também se associou ao aumento da morbidade e da mortalidade após a TAVR (88). Isso chama atenção para uma constelação geralmente ignorada de fatores de risco particularmente prevalentes em pacientes idosos hospitalizados, incluindo *delirium*, quedas, incapacidade e falta de familiares ou apoio social, que tem relevância significativa para pacientes submetidos a TAVR.

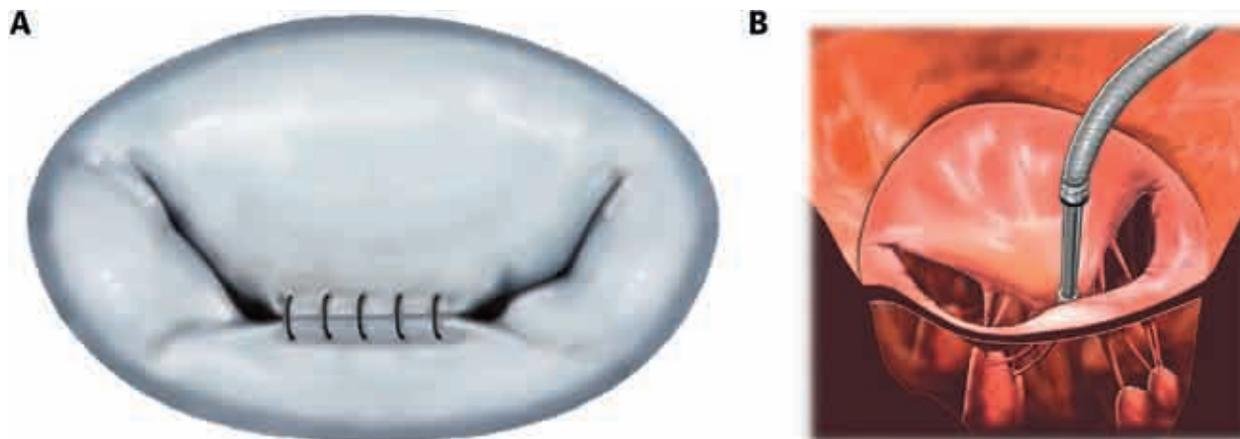
Muitas das características do paciente mencionadas anteriormente são consistentes com o “fenótipo de fragilidade” já descrito. Embora a fragilidade tenha se associado a desfechos piores após a cirurgia cardíaca, um estudo recente avaliou o impacto do estado de fragilidade nos desfechos da TAVR e demonstrou que apesar do maior tempo de internação após o procedimento (9 ± 6 dias vs. 6 ± 5 dias; $p = 0,004$), não houve diferença significativa no sucesso agudo do procedimento e nas complicações periprocedimento. No entanto, a fragilidade se associou a uma maior mortalidade em 1 ano (11).

Um dos primeiros estudos a avaliar diretamente os desfechos da TAVR em idosos foi uma análise de nonagenários do ensaio clínico PARTNER-I, que incluiu 531 pacientes (329 procedimentos de TAVR por acesso transfemoral e 202 por acesso transapical) com uma média de idade de $93,0 \pm 2,1$ anos (89). A taxa de mortalidade em 30 dias com TAVR transfemoral e transapical foi de 4,0% e 12,0%, respectivamente, enquanto a taxa de acidente vascular cerebral em 30 dias foi de 3,6% e 2,0%, respectivamente. Essas taxas de eventos foram semelhantes em pacientes mais jovens. Além disso, o estado de saúde, mensurado pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, mostrou melhora significativa desde o início do estudo nessa coorte de idosos. Desde então, diversos artigos foram publicados abordando a segurança e a viabilidade da TAVR em pacientes octogenários e nonagenários com comorbidades significativas (90, 91, 92).

Nos EUA, a maior experiência com nonagenários foi o registro TVT (Transcatheter Valve Therapeutics) da STS/ACC, que incluiu 3.773 pacientes com >90 anos (92). Os resultados mostraram que, após representar um maior risco previsto de mortalidade pelo STS em nonagenários em comparação com a coorte mais jovem (10,9% vs. 8,1%; $p < 0,001$), as razões de mortalidade observadas/esperadas em 30 dias foram semelhantes [≥ 90 anos vs. < 90 anos: 0,81 (IC95%: 0,70 a 0,92) vs. 0,72 (IC95%: 0,67 a 0,78)]. O escore do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (com 12 itens) em 30 dias foi levemente mais baixo em nonagenários em comparação com pacientes mais jovens (70,8 vs. 72,9; $p = 0,006$), mas foi semelhante em 1 ano (79,2 vs. 81,3; $p = 0,539$). Yama-

moto et al. (90) apresentaram os resultados da maior experiência fora dos EUA no tratamento de octogenários e nonagenários com EA grave, no registro FRANCE-2 (French Aortic National CoreValve and Edwards). O estudo incluiu 2.254 pacientes com ≥ 80 anos submetidos a TAVR com valva autoexpansível ($n = 710$) ou expansível por balão ($n = 1.544$). Não houve diferença significativa entre os grupos etários na mortalidade em 30 dias (80 a 84 anos, 10,3% vs. 85 a 89 anos, 9,5% vs. ≥ 90 anos, 11,2%; $p = 0,53$) ou na mortalidade em 1 ano (19,8% vs. 26,1% vs. 27,7%; $p = 0,16$). Esses estudos confirmaram a segurança e a efetividade da TAVR em octogenários e nonagenários. Outra indicação comum para TAVR em idosos é o insucesso de uma bioprótese previamente implantada por cirurgia. Diversos estudos demonstraram a viabilidade dessa abordagem com risco razoável, mas há poucos dados de longo prazo sobre a durabilidade da TAVR (93, 94).

Como discutido anteriormente, as diretrizes atuais recomendam triar pacientes para TAVR ou SAVR com base no risco cirúrgico elevado conforme a avaliação de um *heart team*. Atualmente, estão em andamento ensaios clínicos em pacientes de baixo risco. Uma preocupação no tratamento de pacientes de baixo risco é a falta de dados sobre a durabilidade em longo prazo com a TAVR. Entretanto, os dados ecocardiográficos laboratoriais de até 5 anos não demonstram preocupação significativa no momento (95). Em uma população idosa, na qual a sobrevida pode ser limitada, a durabilidade pode ser uma preocupação menor. Embora as diretrizes não façam referência à idade como um critério na escolha da TAVR em detrimento da SAVR, a realidade é que a idade desempenha um papel na decisão do *heart team*, principalmente em função dos excelentes resultados com a TAVR em estudos recentes. É importante fazer uma menção especial aos idosos com EA grave que não são candidatos à intervenção, seja TAVR ou SAVR, devido às suas comorbidades. Com a disponibilidade de uma terapia menos invasiva como a TAVR, torna-se difícil, muitas vezes, identificar os pacientes que estão “doentes demais” para o tratamento. A principal questão a ser respondida é se o paciente está morrendo “com EA” ou “de EA”. O prognóstico de alguns pacientes certamente não irá mudar mesmo com o alívio da EA, como aqueles com câncer de pulmão de estágio IV ou debilitação grave devido a múltiplas comorbidades. Nesses pacientes, o objetivo deve continuar sendo a redução dos sintomas. Kapadia et al. (82) mostraram melhora do estado funcional e da sobrevida em curto prazo em pacientes inoperáveis com EA grave submetidos a valvoplastia aórtica por cateter-balão (VACB) em comparação com não submetidos. Nessa população, portanto, a VACB pode ser considerada uma medida temporizadora para melhora dos sintomas, mas deve ser utilizada de forma

FIGURA 3 Criação da valva de duplo orifício para o tratamento da regurgitação mitral

(A) Desenho esquemático do reparo cirúrgico da valva mitral em formato bow-tie (plastia de Alfieri) para o tratamento da regurgitação mitral com criação de uma valva mitral de duplo orifício. (B) Desenho esquemático demonstrando a criação de uma valva mitral de duplo orifício por abordagem transcaterter utilizando o dispositivo MitraClip (Abbott Vascular) [reproduzido com permissão de Maisano et al. (111)].

ponderada. No paciente com câncer de estágio final e sintomas de insuficiência cardíaca refratária, pode-se considerar o uso da VACB para melhorar a qualidade de vida. No entanto, no paciente gravemente frágil que está acamado devido a múltiplas comorbidades, é improvável que esse procedimento altere a qualidade de vida ou a sobrevivência. Assim como no caso da TAVR ou da SAVR, essa decisão deve ser tomada por uma equipe multidisciplinar e deve envolver o paciente e os cuidadores no processo com esclarecimento dos riscos e dos potenciais benefícios.

DOENÇA DA VM. Embora a cirurgia continue sendo o padrão ouro para doenças da VM, principalmente a RM degenerativa, pacientes idosos geralmente não são encaminhados para terapia devido ao alto risco cirúrgico (96). A terapia transcaterter tem potencial para fornecer menos risco, mas muitos desafios persistem. Boa parte deles é de caráter técnico, pois a etiologia das doenças da VM é complexa e as limitações anatômicas das terapias disponíveis atualmente são significativas. Contudo, existe um grande interesse no desenvolvimento dessas tecnologias, uma vez que as opções cirúrgicas para as doenças da VM em pacientes idosos são repletas de riscos. Diversas tecnologias estão em diferentes estágios de investigação para minimizar os riscos relacionados e o trauma cirúrgico com sucesso razoável em curto prazo, mas há poucos dados de longo prazo.

Nos EUA, o MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia, EUA) é o único dispositivo aprovado atualmente para o tratamento transcaterter da RM. É indicado para pacientes com RM degenerativa em risco alto ou

proibitivo de cirurgia (97). O tratamento é realizado por abordagem transvenosa transeptal e imita a plastia de Alfieri (Figura 3), um reparo de borda a borda guiado por ecocardiograma transesofágico.

Atualmente, a experiência com o MitraClip em octogenários é limitada. A maioria dos estudos realizados até hoje incluíram septuagenários de alto risco cirúrgico, mas os resultados podem ser extrapolados. O estudo randomizado EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) comparou tratamento transcaterter e cirurgia em 279 pacientes (30% com ≥ 75 anos) e demonstrou melhor segurança, com eventos adversos ocorrendo em 15% dos pacientes do grupo reparo percutâneo e 48% dos pacientes do grupo cirurgia em 30 dias ($p < 0,001$); porém, o MitraClip foi menos eficaz na prevenção da RM secundária (98). Dados do registro GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation), que incluiu 180 pacientes com seguimento de 1 ano, mostraram que o desfecho primário de eficácia (combinação de morte, cirurgia para disfunção da VM e RM grau 3+ ou 4+) da terapia com dispositivo em pacientes de alto risco cirúrgico com RM moderada a grave ou grave foi semelhante entre < 75 anos e ≥ 75 anos (23,9% vs. 25,2%; $p = 0,912$). Taxas semelhantes de mortalidade por todas as causas também foram observadas (10,8% vs. 13,3% $p = 0,574$) (99). Outro estudo (100) que comparou os desfechos de 136 pacientes com ≥ 80 anos submetidos a cirurgia convencional (reparo ou troca da VM) ou a tratamento transcaterter não encontrou diferenças significativas no sucesso do procedimento (100,0% vs. 96,0%) nem na mortalidade em 30 dias (7,1% vs. 4,8%) entre os

grupos. No entanto, a RM pós-operatória residual ≥ 2 no momento da alta foi maior no grupo transcaterter (0,0% vs. 23,8%). Em 1 ano, 4 (9,52%) pacientes morreram no grupo cirurgia *versus* 9 (21,40%) no grupo transcaterter. Em um estudo retrospectivo com 60 pacientes de ≥ 80 anos com RM degenerativa isolada submetidos a intervenção mitral transcaterter isolada ($n = 25$) ou cirúrgica ($n = 35$, 29 reparos e 6 trocas), o grupo transcaterter se associou a um número significativamente menor de complicações ($p < 0,05$), mas apresentou mais RM residual $>2+$ ($p < 0,01$). A taxa de sobrevida atuarial em 2 anos foi menor na abordagem transcaterter (90% vs. 97%; $p < 0,01$) (101).

Como afirmado anteriormente, a indicação para MitraClip nos EUA é limitada à RM degenerativa. O benefício do tratamento da RM funcional ou secundária permanece incerto, embora alguns estudos europeus tenham sugerido que o tratamento melhore o estado funcional e os parâmetros da função ventricular esquerda. O ensaio clínico COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), projetado para testar a segurança e a efetividade do dispositivo transcaterter para tratamento da RM funcional em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática em terapia ideal, está em andamento e possivelmente irá responder a essa pergunta (NCT01626079).

A inclusão do MitraClip no algoritmo de tratamento tem aumentado de forma gradual nos EUA desde sua aprovação comercial em 2013. No entanto, esse dispositivo segue tendo limitações anatômicas significativas. Há diversas outras terapias transcaterter em desenvolvimento para utilizar no reparo ou na troca da VM e reduzir mais eficazmente a regurgitação. Uma revisão abrangente dessas terapias está fora do escopo deste artigo. Entretanto, ensaios clínicos iniciais de viabilidade com diversos dispositivos apresentaram resultados animadores e estudos principais estão sendo iniciados (102, 103). Ainda não se sabe se essas terapias proporcionarão benefícios clínicos superiores ao MitraClip. Cada uma delas terá diferentes perfis de risco e afetará o ventrículo esquerdo de forma distinta. Portanto, serão necessários estudos randomizados demonstrando benefício clínico e não simplesmente redução da RM.

O tratamento transcaterter da RT é um campo ainda em estágio inicial. Existe um grande interesse clínico no desenvolvimento de terapias transcaterter eficazes, pois há poucas opções cirúrgicas. Atualmente, não há dispositivos aprovados pela agência norte-americana Food and Drug Administration. No entanto, o MitraClip teve sucesso limitado ao ser utilizado na posição tricúspide. Um registro recente demonstrou uma redução de $>50\%$ na área efetiva do orifício regurgitante, associada a

melhora significativa na classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e no teste de caminhada de 6 minutos (104). Além disso, há diversas outras terapias transcaterter para RT sendo avaliadas em ensaios clínicos de viabilidade, incluindo o sistema Trialign (Mitralign, Tewksbury, Massachusetts, EUA), que imita a cirurgia de anuloplastia de Kay por meio de um par de suturas com *pledgets* com administração percutânea através da veia jugular interna direita. O ensaio clínico SCOUT (Percutaneous Tricuspid Valve Annuloplasty System for Symptomatic Chronic Functional Tricuspid Regurgitation) (105) avaliou o sistema Trialign em 15 pacientes idosos com média de idade de $73,2 \pm 6,9$ anos, classe funcional NYHA \geq II e RT funcional moderada ou maior. O estudo demonstrou reduções significativas no diâmetro do anel tricúspide e na área efetiva do orifício regurgitante com aumento significativo do volume de bombeamento do ventrículo esquerdo. Estão sendo realizados mais estudos para avaliar se modificações no dispositivo que permitam o uso de múltiplos *pledgets* levarão a melhores resultados agudos. O dispositivo TriCinch (4Tech Cardio, Galway, Irlanda) é projetado para reduzir o diâmetro anular e a RT por meio de uma trava aplicando tensão entre o anel tricúspide anterior e um stent, que está ancorado na veia cava inferior (106). O estudo PREVENT (Percutaneous Treatment of Tricuspid Valve Regurgitation With the TriCinch System) está avaliando atualmente a segurança e a potencial eficácia desse dispositivo (NCT02098200). O dispositivo FORMA Repair System (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA) foi avaliado em 30 pacientes idosos com RT grave e classe funcional NYHA II a IV que apresentavam alto risco e não passaram por cirurgia. O estudo demonstrou que esse dispositivo é seguro e viável (107). Semelhante ao que foi observado no ensaio clínico SCOUT, houve uma redução de $\sim 50\%$ na gravidade da RT, associada a uma melhora na classe funcional da NYHA e na caminhada de 6 minutos. Ensaios clínicos adicionais de viabilidade com esse dispositivo serão iniciados após a conclusão das modificações projetadas para melhorar sua eficácia.

Na avaliação de dispositivos tricúspides para procedimento transcaterter, um dos desafios continua sendo determinar o que constitui um resultado adequado. Os dispositivos de “reparo” atuais não irão reduzir a RT completamente. No entanto, caso haja melhora de medidas clínicas, como a caminhada de 6 minutos, e remodelamento favorável do VD, será que isso é considerado um resultado adequado, especialmente em octogenários? Em última análise, os estudos terão de demonstrar benefício clínico sustentável para justificar a adoção. Uma abordagem única talvez não funcione para pacientes com RT e RM. As etiologias e as restrições anatômicas variam de forma significativa de

paciente para paciente. Em alguns pacientes, a terapia com dois dispositivos, como o MitraClip e o dispositivo de anuloplastia, pode ser a solução mais efetiva.

O surgimento da terapia transcaterter trouxe um importante dilema de tratamento relacionado à doença arterial coronariana, que pode coexistir com a doença valvar em muitos octogenários. Enquanto com a terapia valvar cirúrgica, a doença coronariana significativa seria tratada simultaneamente com revascularização miocárdica, isso pode não ser o caso da terapia transcaterter. Uma questão importante a ser respondida nessa população é se o tratamento da doença arterial coronariana significativa melhora os desfechos. Os riscos do tratamento, bem como as consequências de iniciar pacientes idosos na terapia antiplaquetária dupla, levaram muitos profissionais a ignorar a doença arterial coronariana significativa em prol de tratar a lesão valvar sintomática. Entretanto, diversos estudos recentes mostraram que embora pacientes com doença arterial coronariana grave (escore SYNTAX >22) apresentem desfechos semelhantes em 30 dias, o prognóstico é pior em 1 ano em comparação com pacientes sem doença arterial coronariana grave (108, 109). O algoritmo de tratamento adequado para o manejo desses pacientes ainda não está claro e requer mais estudos. Vários fatores devem ser levados em consideração, incluindo gravidade da doença, função ventricular esquerda basal, *status* de volume e dispositivo de TAVR utilizado.

A terapia valvar transcaterter surgiu como uma “força disruptiva” no paradigma de tratamento da DVC. Isso se aplica principalmente a idosos longevos, entre os quais os objetivos de tratamento podem ser diferentes. Para muitos desses pacientes, o benefício da sobrevida não é o objetivo primário do tratamento. Em um estudo recente com pacientes submetidos a TAVR (média de idade de 84 anos), somente 7% afirmaram que o aumento da sobrevida era o motivo para busca do tratamento (110). Para a maioria dos pacientes, o motivo era a manutenção da independência (30%) ou a capacidade de realizar uma atividade específica (48%). Devido ao prolongado período de recuperação associado à cirurgia, muitos octogenários não optariam pelo tratamento se a única opção fosse a SAVR. Nos EUA, a experiência com a TAVR ilustra bem essa situação. Em 2012 (o ano seguinte à aprovação da TAVR), houve 28.778 SAVRs no registro da STS e

4.612 TAVRs no registro da TVT. Em 2016, os números chegaram a 28.037 e 37.113, respectivamente. Isso representa um acréscimo de 31.760 pacientes com EA tratados devido à disponibilidade e disseminação de uma opção menos invasiva. A relação risco-benefício muda drasticamente quando a terapia é menos invasiva. Considerações como a durabilidade potencialmente menor com a TAVR em relação à SAVR tem menos importância no caso de octogenários, cuja expectativa de sobrevida é de <10 anos. Incorporar as preferências do paciente no processo de tomada de decisão do *heart team* é uma consideração importante, especialmente em idosos. O desafio continua sendo explicar o perfil de risco-benefício das várias intervenções, incluindo TAVR, SAVR e tratamento clínico, para uma população de pacientes idosos de uma maneira facilmente compreensível. Envolver os familiares na conversa, principalmente aqueles que participam do cuidado do paciente, é importante. Ademais, compreender os objetivos de tratamento dos pacientes e das famílias, que podem não ser os mesmos, é essencial para o processo de tomada de decisão (Ilustração Central). Como observado anteriormente, o uso de ferramentas de auxílio imagéticas pode ser útil. Em idosos, esse processo pode envolver um tempo significativo e diversas consultas, mas é crucial para a obtenção do melhor desfecho possível para o paciente.

CONCLUSÕES

Em idosos, a DV grave se associa a um prognóstico ruim e à redução da sobrevida. Embora o manejo cirúrgico ainda seja a base do tratamento, ele se associa ao aumento do risco de morbidade e mortalidade nesse grupo etário. A terapia transcaterter é uma alternativa nesses pacientes com múltiplas comorbidades cujo objetivo costuma ser alívio dos sintomas. Essas terapias continuarão evoluindo com o desenvolvimento e aprimoramento da tecnologia, identificação de populações de pacientes adequados e melhoria das habilidades dos cirurgiões e do manejo periprocedimento.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Susheel K. Kodali, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, 177 Fort Washington Avenue, New York, New York 10032, USA. E-mail: skodali@columbia.edu.

REFERÊNCIAS

1. The Next Four Decades: The Older Population in the United States 2010 to 2050. Current Population Reports. May 2010. Available at: <https://www.census.gov/prod/2010pubs/p25-1138.pdf>. Acesso em 1º de agosto de 2017.
2. V.T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton, J.S. Gottdiener, C.G. Scott, M. Enriquez-Sarano Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368 (2006), pp. 1005-1011.
3. B. Iung, G. Baron, E.G. Butchart, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24 (2003), pp. 1231-1243.

4. J.P. Singh, J.C. Evans, D. Levy, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 83 (1999), pp. 897-902.
5. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2017. *Circulation*, 135 (2017), pp. e1159-e1195.
6. R. Pretre, M. Turina. Cardiac valve surgery in the octogenarian. *Heart*, 83 (2000), pp. 116-121.
7. M.D. Cheitlin, G. Gerstenblith, W.R. Hazzard, et al. Database Conference January 27-30, 2000, Washington D.C. - Do existing databases answer clinical questions about geriatric cardiovascular disease and stroke? *Am J Geriatr Cardiol*, 10 (2001), pp. 207-223.
8. S. Aziz, F.L. Grover. Cardiovascular surgery in the elderly. *Cardiol Clin*, 17 (1999), pp. 213-231.
9. J.H. Khan, D.B. McElhinney, T.S. Hall, S.H. Merrick. Cardiac valve surgery in octogenarians: improving quality of life and functional status. *Arch Surg*, 133 (1998), pp. 887-893.
10. M.Y. Desai, G. Gerstenblith. Valvular heart disease in the elderly. G. Gerstenblith (Ed.), *Cardiovascular Disease in the Elderly*, Humana Press, Totowa, NJ (2005), pp. 231-259.
11. P. Green, G.F. Rosner, A. Schwartz. Valvular heart disease in older adults: evolving technology to meet the needs of aging patients. *Aging Health*, 9 (2013), pp. 205-215.
12. M.B. Leon, C.R. Smith, M. Mack, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 1597-1607.
13. G.H. Hughes, G. Cutter, R. Donahue, et al. Recruitment in the Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults (Cardia) study. *Control Clin Trial*, 8 (1987), pp. 68s-73s.
14. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol*, 129 (1989), pp. 687-702.
15. L.P. Fried, N.O. Borhani, P. Enright, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*, 1 (1991), pp. 263-276.
16. B.R. Lindman, M.A. Clavel, P. Mathieu, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2 (2016), p. 16006.
17. P. Varadarajan, S. Sharma, J.T. Heywood, R.G. Pai. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echo*, 19 (2006), pp. 1458-1461.
18. A. Rossi, F.L. Dini, P. Faggiano, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 97 (2011), pp. 1675-1680.
19. G.A. Lamas, G.F. Mitchell, G.C. Flaker, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*, 96 (1997), pp. 827-833.
20. F. Grigioni, M. Enriquez-Sarano, K.J. Zehr, K.R. Bailey, A.J. Tajik. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*, 103 (2001), pp. 1759-1764.
21. F. Grigioni, C. Tribouilloy, J.F. Avierinos, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol*, 51 (2008), pp. 133-141.
22. R.M. Suri, J.L. Vanoverschelde, F. Grigioni, et al. Association between early surgical intervention vs. watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*, 310 (2013), pp. 609-616.
23. M. Lindroos, M. Kupari, J. Heikkilä, R. Tilvis. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 21 (1993), pp. 1220-1225.
24. B.F. Stewart, D. Siscovick, B.K. Lind, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 29 (1997), pp. 630-634.
25. G.W. Eveborn, H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde, K. Rasmussen. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study. *Heart*, 99 (2013), pp. 396-400.
26. C.M. Otto. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart*, 88 (2002), pp. 321-322.
27. W.C. Roberts, K.G. Janning, J.M. Ko, G. Filardo, G.J. Matter. Frequency of congenitally bicuspid aortic valves in patients ≥ 80 years of age undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis (with or without aortic regurgitation) and implications for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 109 (2012), pp. 1632-1636.
28. R.L. Osnabrugge, D. Mylotte, S.J. Head, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1002-1012.
29. V. Palmieri, J.N. Bella, D.K. Arnett, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*, 37 (2001), pp. 1229-1235.
30. S.H. Goldberg, J.L. Halperin. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Cardiovasc Med*, 5 (2008), pp. 269-279.
31. R.T. Hahn, M.J. Roman, A.H. Mogtader, R.B. Devereux. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol*, 19 (1992), pp. 283-288.
32. H.I. Michelena, A.D. Khanna, D. Mahoney, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*, 306 (2011), pp. 1104-1112.
33. W.S. Aronow, I. Kronzon. Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by Doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral annular calcium. *Am J Cardiol*, 60 (1987), pp. 1189-1190.
34. M.R. Akram, T. Chan, S. McAuliffe, A. Chenzbraun. Non-rheumatic annular mitral stenosis: prevalence and characteristics. *Eur J Echocardiogr*, 10 (2008), pp. 103-105.
35. Y. Ukita, S. Yuda, H. Sugio, et al. Prevalence and clinical characteristics of degenerative mitral stenosis. *J Cardiol*, 68 (2016), pp. 248-252.
36. M. Sugiura, S. Uchiyama, K. Kuwako, S. Ohkawa, K. Hiraoka. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Japan Heart J*, 18 (1977), pp. 154-163.
37. Y. Abramowitz, H. Jilalawi, T. Chakravarty, M.J. Mack, R.R. Makkar. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 1934-1941.
38. J.N. Codolosa, N. Koshkelashvili, T. Alnabelsi, I. Goykhman, A. Romero-Corral, G.S. Pressman. Effect of mitral annular calcium on left ventricular diastolic parameters. *Am J Cardiol*, 117 (2016), pp. 847-852.
39. M. Taramasso, H. Vanermen, F. Maisano, A. Guidotti, G. La Canna, O. Alfieri. The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), pp. 703-710.
40. H.I. Michelena, S.K. Prakash, A. Della Corte, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*, 129 (2014), pp. 2691-2704.
41. S.R. Cohen, J.E. Sell, C.L. McIntosh, R.E. Clark. Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. II. Nonoperative management, tricuspid valve annuloplasty, and tricuspid valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 94 (1987), pp. 488-497.
42. R.T. Hahn. State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9 (2016), p. e005332.
43. J.H. Rogers, S.F. Bolling. The tricuspid valve. Current perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*, 119 (2009), pp. 2718-2725.
44. S.E. Girard, R.A. Nishimura, C.A. Warnes, J.A. Dearani, F.J. Puga. Idiopathic annular dilation: a rare cause of isolated severe tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis*, 9 (2000), pp. 283-287.
45. Y. Topilsky, A. Khanna, T. Le Tourneau, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5 (2012), pp. 314-323.
46. F. Mahmood, H. Kim, B. Chaudary, et al. Tricuspid annular geometry: a three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27 (2013), pp. 639-646.
47. J. Nath, E. Foster, P.A. Heidenreich. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), pp. 405-409.
48. D. Stacey, S. Hill, K. McCaffery, L. Boland, K.B. Lewis, L. Horvat. Shared decision making interventions: theoretical and empirical evidence with implications for health literacy. *Stud Health Technol Inform*, 240 (2017), pp. 263-283.
49. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, 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*, 63 (2014), pp. 2438-2488.

50. O.M. Shapira, R.M. Kelleher, J. Zeligher, et al. Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years. *Chest*, 112 (1997), pp. 885-894.
51. F. Collart, H. Feier, F. Kerbaul, et al. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27 (2005), pp. 276-280.
52. A.K. Bose, J.D. Aitchison, J.H. Dark. Aortic valve replacement in octogenarians. *J Cardiothorac Surg*, 2 (2007), p. 33.
53. F.G. Bakaeen, D. Chu, J. Huh, B.A. Carabellols. An age of 80 years or greater an important predictor of short-term outcomes of isolated aortic valve replacement in veterans?. *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 769-774.
54. I. Florath, A. Albert, A. Boening, I.C. Ennker, J. Ennker. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37 (2010), pp. 1304-1310.
55. P. Molstad, T. Veel, S. Rynning. Long-term survival after aortic valve replacement in octogenarians and high-risk subgroups. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42 (2012), pp. 934-940.
56. M. Di Eusanio, D. Fortuna, D. Cristell, et al. Contemporary outcomes of conventional aortic valve replacement in 638 octogenarians: insights from an Italian Regional Cardiac Surgery Registry (RERIC). *Eur J Cardiothorac Surg*, 41 (2012), pp. 1247-1252; discussion 1252-3.
57. D.S. Bach. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*, 20 (2011), pp. 284-291.
58. M.J. Reardon, N.M. Van Mieghem, J.J. Popma, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 376 (2017), pp. 1321-1331.
59. J. Bucerius, J.F. Gummert, T. Walther, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*, 51 (2003), pp. 11-16.
60. M.E. Halko, P. Kilgo, O.M. Lattouf, et al. The effect of diabetes mellitus on in-hospital and long-term outcomes after heart valve operations. *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 124-130.
61. M. Vives, D. Wijesundera, N. Marczin, P. Monedero, V. Rao. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interac Cardiothorac Surg*, 18 (2014), pp. 637-645.
62. M. Fernando, H.S. Paterson, K. Byth, et al. Outcomes of cardiac surgery in chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148 (2014), pp. 2167-2173.
63. C.E. Hobson, S. Yavas, M.S. Segal, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 119 (2009), pp. 2444-2453.
64. S. Helgadóttir, M.I. Sigurdsson, I.L. Ingvarsdóttir, D.O. Arnar, T. Gudbjartsson. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg*, 7 (2012), p. 87.
65. J.P. Mathew, M.L. Fontes, I.C. Tudor, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 291 (2004), pp. 1720-1729.
66. G. Filardo, C. Hamilton, B. Hamman, R.F. Hebel Jr., J. Adams, P. Grayburn. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 474-479.
67. L.P. Fried, E.C. Hadley, J.D. Walston, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2005 (2005), p. pe24.
68. L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56 (2001), pp. M146-M156.
69. X. Song, A. Mitnitski, K. Rockwood. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, 58 (2010), pp. 681-687.
70. S. Sundermann, A. Dademasch, A. Rastan, et al. One-year follow-up of patients undergoing elective cardiac surgery assessed with the Comprehensive Assessment of Frailty test and its simplified form. *Interac Cardiovasc Thorac Surg*, 13 (2011), pp. 119-123; discussion 123.
71. J. Afilalo, M.J. Eisenberg, J.F. Morin, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 56 (2010), pp. 1668-1676.
72. D.H. Adams, J.J. Popma, M.J. Reardon, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1790-1798.
73. D. Goldstein, A.J. Moskowitz, A.C. Gelijns, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 344-353.
74. M. Silaschi, S. Chaubey, O. Aldalati, et al. Is mitral valve repair superior to mitral valve replacement in elderly patients? Comparison of short- and long-term outcomes in a propensity-matched cohort. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), p. e003605.
75. J. Chikwe, A.B. Goldstone, J. Passage, et al. A propensity score-adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 618-626.
76. F. Biancarini, P. Schifano, M. Pighi, F. Vasques, T. Juvonen, G. Vinco. Pooled estimates of immediate and late outcome of mitral valve surgery in octogenarians: a meta-analysis and meta-regression. *J Cardiovasc Thorac Anesth*, 27 (2013), pp. 213-219.
77. C.K. Nair, W.P. Biddle, A. Kaneshige, C. Cook, K. Ryschon, M.H. Sketch. Ten-year experience with mitral valve replacement in the elderly. *Am Heart J*, 124 (1992), pp. 154-159.
78. L.H. Edmunds Jr., L.W. Stephenson, R.N. Edie, M.B. Ratcliffe. Open-heart surgery in octogenarians. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 131-136.
79. E.A. Grossi, A.C. Galloway, P.K. Zakow, et al. Choice of mitral prosthesis in the elderly. An analysis of actual outcome. *Circulation*, 98 (1998), pp. i1116-i1119.
80. P. De Meester, A. Van De Bruaene, J.U. Voigt, P. Herijgers, W. Budts. Outcome and determinants of prognosis in patients undergoing isolated tricuspid valve surgery: retrospective single center analysis. *Int J Cardiol*, 175 (2014), pp. 333-339.
81. C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 2187-2198.
82. S.R. Kapadia, M.B. Leon, R.R. Makkar, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385 (2015), pp. 2485-2491.
83. J.J. Popma, D.H. Adams, M.J. Reardon, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1972-1981.
84. M.B. Leon, C.R. Smith, M.J. Mack, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 1609-1620.
85. M.J. Reardon, D.H. Adams, N.S. Kleiman, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 113-121.
86. V.H. Thourani, S. Kodali, R.R. Makkar, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*, 387 (2016), pp. 2218-2225.
87. J.B. Hermiller Jr., S.J. Yakubov, M.J. Reardon, et al. Predicting early and late mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 68 (2016), pp. 343-352.
88. H.S. Maniar, B.R. Lindman, K. Escallier, et al. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151 (2016), pp. 815-823.e2.
89. M.C. Mack, M. Szerlip, M.A. Herbert, et al. Outcomes of treatment of nonagenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 100 (2015), pp. 74-80.
90. M. Yamamoto, G. Mouillet, K. Meguro, et al. Clinical results of transcatheter aortic valve implantation in octogenarians and nonagenarians: insights from the FRANCE-2 registry. *Ann Thorac Surg*, 97 (2014), pp. 29-36.
91. M.O. Kayatta, V.H. Thourani, H.A. Jensen, et al. Outcomes for transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians. *Ann Thorac Surg*, 100 (2015), pp. 1261-1267.
92. M. Arsalan, M. Szerlip, S. Vemulapalli, et al. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians?: Insights from the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1387-1395.
93. G.M. Deeb, S.J. Chetcuti, M.J. Reardon, et al. 1-year results in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement with failed surgical bioprostheses. *J Am Coll Cardiol Interv*, 10 (2017), pp. 1034-1044.
94. J.G. Webb, M.J. Mack, J.M. White, et al. Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 valve-in-valve registry. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2253-2262.
95. P.S. Douglas, M.B. Leon, M.J. Mack, et al. Longitudinal hemodynamics of transcatheter and surgical aortic valves in the PARTNER trial. *JAMA Cardiol*, 2 (2017), pp. 1197-1206.
96. M. Mirabel, B. Lung, G. Baron, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?. *Eur Heart J*, 28 (2007), pp. 1358-1365.
97. R.A. Nishimura, A. Vahanian, M.F. Eleid, M.J. Mack. Mitral valve disease-current management

and future challenges. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1324-1334.

98. T. Feldman, E. Foster, D.D. Glower, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 1395-1406.

99. S. Scandura, P. Capranzano, A. Caggegi, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system in the elderly: One-year outcomes from the GRASP registry. *Int J Cardiol*, 224 (2016), pp. 440-446.

100. A. Alozie, L. Paranskaya, B. Westphal, et al. Clinical outcomes of conventional surgery versus MitraClip® therapy for moderate to severe symptomatic mitral valve regurgitation in the elderly population: an institutional experience. *BMC Cardiovasc Dis*, 17 (2017), p. 85.

101. N. Buzzatti, F. Maisano, A. Latib, et al. Comparison of outcomes of percutaneous MitraClip versus surgical repair or replacement for degenerative mitral regurgitation in octogenarians. *Am J Cardiol*, 115 (2015), pp. 487-492.

102. V. Bapat, V. Rajagopal, C. Meduri, et al. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 12-21

103. D.W. Muller, R.S. Farivar, P. Jansz, et al. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 381-391.

104. G. Nickenig, M. Kowalski, J. Hausleiter, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 135 (2017), pp. 1802-1814.

105. R.T. Hahn, C.U. Meduri, C.J. Davidson, et al. Early feasibility study of a transcatheter tricuspid valve annuloplasty: SCOUT trial 30-day results. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1795-1806.

106. A. Latib, E. Agricola, A. Pozzoli, et al. First-in-man implantation of a tricuspid annular remodeling device for functional tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol Intv*, 8 (2015), pp. e211-e214.

107. Kodali S. FORMA: 30-day outcomes of transcatheter TV repair in patients with severe secondary tricuspid regurgitation. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; November 2, 2017; Denver, Colorado.

108. C.J. O'Sullivan, L. Englberger, N. Hosek, et al. Clinical outcomes and revascularization

strategies in patients with low-flow, low-gradient severe aortic valve stenosis according to the assigned treatment modality. *J Am Coll Cardiol Intv*, 8 (2015), pp. 704-717.

109. G. Witberg, E. Regev, S. Chen, et al. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 1428-1435.

110. M. Coylewright, R. Palmer, E.S. O'Neill, J.F. Robb, T.R. Fried. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. *Health Expect*, 19 (2016), pp. 1036-1043.

111. F. Maisano, G. La Canna, A. Colombo, O. Alfieri. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 2174-2182.

PALAVRAS-CHAVE idoso, regurgitação, estenose, tecnologia transcatheter, doença valvar cardíaca

COMENTÁRIO EDITORIAL

Doença valvar cardíaca em idosos

Whady Hueb

Respeitadas as devidas peculiaridades e proporções, assiste-se a um aumento da expectativa de vida das pessoas em todos os países do mundo e, com isso, uma associação de problemas relacionados à senescência.

Considerado como processo metabólico ativo, em um organismo admitido como sem doença, associado ao processo de envelhecimento, a senescência é determinada por uma programação genética de redução do tamanho de estruturas dos telômeros com ações nos genes de supressão tumoral. Desta forma, a senescência implica em alterações sistêmicas do organismo com efeitos em toda a sua funcionalidade. Quando associada a desvios de funcionalidade, a estrutura em questão pode comprometer o órgão e/ou o sistema a qual está relacionada. Nesse caso inclui-se a doença valvar cardíaca, uma de estrutura com função específica no coração e determinante para o funcionamento de outros órgãos da qual depende.

Assim, válvulas disfuncionantes, quando substituídas, podem resolver seus próprios problemas e também em órgãos delas dependentes.

Em uma extensa revisão sobre o tratamento dessa enfermidade, Kodali e cols. (1) destacaram os benefícios das trocas ou reparos de valvas principalmente, aórticas e mitrais por meios de cateteres e comparou seus resultados com aqueles observados nos trata-

mentos cirúrgicos. Ainda que os autores descrevessem seus efeitos no coração, há que se considerarem as complicações sistêmicas. De fato, admitindo-se que pacientes idosos frequentemente sejam portadores de doença renal, doença pulmonar crônicas, diabetes, doença cérebro vascular, além do próprio comprometimento cardíaco que impõem alta taxa de mortalidade, mortalidade (2), procedimentos percutâneos para correção de anomalias valvares terão que considerar essas morbidades associadas. Mesmo quando a opção terapêutica seja seguimento clínico de longo prazo (3). Assim, considerando o risco cardíaco da operação ou, complicações sistêmicas, quer seja por meio de cirurgia convencional ou percutânea, (4,5) o médico internista deve pesar o risco e benefício do procedimento. Desta forma, terapias valvares transcateres se posicionam como uma alternativa interessante em pacientes com múltiplas morbidades direcionadas somente ao alívio dos sintomas e melhor qualidade de vida.

Há que se considerar também, que a terapia transcater necessita de desenvolvimento e aperfeiçoamento tecnológico para alcançar maior proteção contra efeitos deletérios dessa intervenção. Por fim, deve-se considerar para o tratamento, uma seleção de pacientes com menor carga de morbidades para melhor resultado da intervenção. Adicionalmente, a curva de aprendizado desse procedimento está longe de atingir sua maturidade.

REFERÊNCIAS

1. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular Heart Disease in Patients \geq 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 8;71(18):2058-2072. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.459.
2. Molstad P, Veel T, Rynning S. Long-term survival after aortic valve replacement in octogenarians and high-risk subgroups. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:934-40.
3. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2011;20:284-91.
4. Di Eusanio M, Fortuna D, Cristell D, et al. Contemporary outcomes of conventional aortic valve replacement in 638 octogenarians: insights from an Italian Regional Cardiac Surgery Registry (RERIC). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1247-52.
5. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.