

# Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

## CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 31 • N. 4 • Outubro/Dezembro 2021

# Cardiologia em Evolução

Estudos clínicos que impactaram a prática  
cardiológica nos últimos dois anos

Editor Chefe

 **Marcelo Franken**

Coeditores

 **Lilia Nigro Maia**

 **Otávio Berwanger**



Baixe o app **SOCESP**  
para visualizar a  
publicação



# CENTRO DE TREINAMENTO EM EMERGÊNCIAS CARDIOVASCULARES

## Estamos de volta

segundo todos os protocolos  
de saúde para sua segurança

Confira nossos cursos:

- ✓ ACLS
- ✓ ACLS REFRESH
- ✓ PALS
- ✓ PALS REFRESH
- ✓ SAVIC
- ✓ BLS
- ✓ FIRST AID



Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde ([www.bireme.br](http://www.bireme.br))

Latindex – Sistema Regional de Informação em Língua para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, Espanha y Portugal ([www.latindex.unam.mx](http://www.latindex.unam.mx))



**Editor Chefe: Marcelo Franken**  
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

## Conselho Editorial

### Alfredo José Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Álvaro Avezum

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Amanda G. M. R. Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Angelo Amato V. de Paula

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

### Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Antonio Carlos Pereira-Barretto

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Antonio de Pádua Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Ari Timerman

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Benedito Carlos Maciel

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

### Bráulio Luna Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

### Bruno Caramelli

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Carlos Alberto Buchpiguel

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

### Carlos Costa Magalhães

Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiologia São José dos Campos, SP, Brasil.

### Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

### Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Dalmo Antonio R. Moreira

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Daniel Born

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

### Dirceu Rodrigues Almeida

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Edson Stefanini

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Expedito E. Ribeiro

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Fábio B. Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Fausto Feres

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Felix J. A. Ramires

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

### Fernando Bacal

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Fernando Nobre

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

### Flavio Tarasoutchi

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Francisco A. Helfenstein Fonseca

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Francisco Rafael Martins Laurindo

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Henry Abensur

Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

### Ibraim Masciarelli F. Pinto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Ieda Biscegli Jatene

Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

### João Fernando Monteiro Ferreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### João Manoel Rossi Neto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### João Nelson R. Branco

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Jorge Eduardo Assef

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### José Carlos Nicolau

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### José Carlos Pachón Mateos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

### José Francisco Kerr Saravia

Hospital e Maternidade Celso Piro, São Paulo, SP, Brasil

### José Henrique Andrade Vila

Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

### José L. Andrade

Instituto de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP, São Paulo, SP, Brasil

### José Soares Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Katashi Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

### Kleber G. Franchini

Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

### Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Lília Nigro Maia

Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

### Luiz Aparecido Bortolotto

Instituto do Coração / INCOR, São Paulo, SP, Brasil

### Luiz Mastrocola

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Luiz Felipe P. Moreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Luiz Campos Vieira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Marcus Vinicius Simões

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

### Maria Cristina Oliveira Izar

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Maria Teresa Nogueira Bombin

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Maria Virgínia Tavares Santana

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Maurício Ibrahim Scanavacca

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Miguel Antonio Moretti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Nelson Kasinsky

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Orlando Campos Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Otávio Rizzi Coelho

Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

### Paola Emanuela Poggio Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Paulo Andrade Lutoffo

Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

### Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Paulo M. Pêgo Fernandes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Pedro Silvío Farsky

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Raul Dias Dos Santos Filho

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Renato Azevedo Jr

Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Ricardo Ribeiro Dias

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Romeu Sérgio Meneghelo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

### Rui Póvoa

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Ulisses Alexandre Croti

Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### Valdir Ambrosio Moises

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

### Valter C. Lima

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### William Azem Chalela

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Educação Física e Esporte

Tiago Fernandes  
Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP, Brasil.

Larissa Ferreira dos Santos

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

### Enfermagem

Ana Carolina Queiroz Godoy Daniel  
Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.  
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa  
Universidade Estadual de Campinas. SP, Brasil

### Farmacologia

Alessandra Santos Menegon  
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Leiliane Rodrigues Marcatto

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

### Fisioterapia

Solange Guizilini  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.  
Vera Lúcia dos Santos  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

### Nutrição

Juliana Tiekto Kato  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.  
João Henrique Motarelli  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.

### Odontologia

Frederico Buhatem Medeiros  
Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Paulo Sérgio Silva Santos

Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP, SP, Brasil

### Psicologia

Rafael Trevizoli Neves  
Hospital do Coração – HCOR. São Paulo, SP, Brasil.  
Suzana Garcia Pacheco Avezum  
Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Serviço Social

Elaine Fonseca Amaral da Silva  
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.  
Elaine Cristina Dalcini Severio  
Departamento de Serviço Social da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP  
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br  
Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/  
Diretoria de Publicações  
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



**Atha Comunicação e Editora**

Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo  
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)  
1992, **2**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1993, **3**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1994, **4**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1995, **5**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1996, **6**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1997, **7**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1998, **8**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1999, **9**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2000, **10**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2001, **11**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2002, **12**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2003, **13**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2004, **14**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2005, **15**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)  
2006, **16**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2007, **17**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2008, **18**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2009, **19**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2010, **20**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2011, **21**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2012, **22**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2013, **23**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2014, **24**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2015, **25**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2016, **26**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2017, **27**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2018, **28**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2019, **29**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2020, **30**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2021, **31**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A),

## DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

### Presidente

João Fernando Monteiro Ferreira

### Vice-Presidente

Renato Azevedo Júnior

### 1º Secretário

Otávio Rizzi Coelho Filho

### 2º Secretário

Álvaro Avezum

### 1º Tesoureiro

Marcos Valério Coimbra de Resende

### 2º Tesoureiro

Rogério Krakauer

### Diretor de Publicações

Marcelo Franken

### Diretora de Qualidade Assistencial

Liliana Nigro Maia

### Diretor Científico

Luciano Ferreira Drager

### Diretor de Comunicação

Ricardo Pavanello

### Diretor de Relações Institucionais e Governamentais

Henry Abensur

### Diretor de Regionais

Jorge Zarur Neto

### Diretora de Promoção e Pesquisa

Maria Cristina de Oliveira Izar

### Diretor do Centro de Treinamento em Emergências

Edson Stefanini

### Coordenador de Estudos Populacionais

Otávio Berwanger

### Coordenadores do Centro de Memórias

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Ronaldo Fernandes Rosa

### Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca

Dirceu Rodrigues Almeida

Múcio Tavares de Oliveira Junior

### Coordenadores do Projeto Infarto

Luciano Moreira Baracioli

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

### Coordenador dos cursos de Emergências do AHA

Aginaldo Piscopo

### Coordenadora do Projeto Cardiointensivismo

Ludhmila Abrahão Hajjar

## DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

### ABCDM - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Kamal Yazbek Junior

#### Diretor Científico

Roberto Andres Gomes Douglas

#### Primeiro Secretário

José Alexandre da Silveira

#### Segundo Secretário

Fabio José Matheus

### ARAÇATUBA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Richard Crevelaro

#### Diretora Científica

Helena Cordeiro Barroso

#### Primeiro Secretário

Felipe Camelo Biagi

#### Segundo Secretário

Paulo Francisco de Mesquita Barros

### ARARAQUARA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Argenzia Mestria Bonfa

#### Diretor Científico

Edson Akira Kusumoto

#### Primeiro Secretário

Ricardo Barbieri Romania

#### Segundo Secretário

Antonio Carlos Braga de Moraes

### ARARAS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

José Joaquim Fernandes Raposo

#### Diretor Científico

José Luiz Ferreira dos Santos

#### Primeiro Secretário

Valentim Patrício Valério

#### Segundo Secretário

Antonio Carlos Assumpção

### BAURU - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Edmir José SIA Filho

#### Diretor Científico

Lucas Sanches

#### Primeiro Secretário

Rafael Terribilli

#### Segundo Secretário

Gustavo Buchalla

### BOTUCATU - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Ricardo Mattos Ferreira

#### Diretor Científico

Renato Teixeira

#### Primeiro Secretário

Daniéliso Renato Fusco

#### Segundo Secretário

Marcos Mitsuo Seki

### CAMPINAS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Carla Patricia da Silva e Prado

### Diretor Científico

Tiago Porto Di Nucci

### Primeiro Secretário

Sérgio Luiz Polydoro

### Segundo Secretário

Gustavo Alberto Frazatto Naccarato

### FRANCA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Hélio Rubens Crialenzi

#### Diretor Científico

Ricardo de Oliveira Bessa

#### Primeiro Secretário

Ronaldo Américo Mandel

#### Segundo Secretário

Ulisses Marquez Gianecchini

### JUNDIAÍ - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Tarcio Figueiredo Silva

#### Diretor Científico

João Paulo de Mello Medeiros

#### Primeiro Secretário

Dennys Marcel Sanches Martins

#### Segundo Secretário

Marco Antonio Dias

### MARÍLIA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

André dos Santos Moro

#### Diretor Científico

Marco Gradim Tiveron

#### Primeiro Secretário

Igor Ribeiro de Castro Bienert

#### Segundo Secretário

João Carlos Moron Saes Braga

### OSASCO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Valeria Fontenelle Angelim Pereira

#### Diretor Científico

André Dabarian

#### Primeira Secretária

Ana Maria Rocha Pinto e Silva

#### Segundo Secretário

Marcia Aparecida Penedo Marton

### PIRACICABA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Dairo Bicudo Piai Junior

#### Diretora Científica

Juliana Barbosa Previtalli

#### Primeiro Secretário

Daniel Araújo Colasso

#### Segundo Secretário

Luis Gustavo Ramos

### PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Nabil Farid Hassan

#### Diretor Científico

Antonio Claudio Bongiovani

### Primeiro Secretário

Antonio Luiz O. Rosas

### Segundo Secretário

Fernando Pierin Peres

### RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Vamberto Benedito Mansur Foschini

#### Diretor Científico

Thiago Florentino Lascala

#### Primeiro Secretário

Pedro Velloso Schwartzmann

#### Segundo Secretário

Geraldo Luiz de Figueiredo

### SANTOS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Fábio de Freitas Guimaraes Guerra

#### Diretora Científica

Juliana Filgueiras Medeiros

#### Primeiro Secretário

Leonardo Martins Barroso

#### Segundo Secretário

Marcelo Pilnik

### São Carlos - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Meliza Goi Roscani

#### Diretora Científica

Ana Candida A. Verzola de Castro

#### Primeira Secretária

Ariane Petronilho

#### Segundo Secretário

Rodrigo Santos Aguiar

### SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Eduardo Palmegiani

#### Diretor Científico

Thiago Bacilli Cury Megid

#### Primeiro Secretário

Luiz Fernando Dal Col

#### Segundo Secretário

Elissandro de Freitas Silva

### SOROCABA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Fábio Lourenço Moraes

#### Diretor Científico

Péricles Sidnei Salmazo

#### Primeiro Secretário

Fernando Córtes Remisio Figueinha

#### Segunda Secretária

Juliana Buchmann Pereira

### VALE DO PARAÍBA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Bruno Augusto Alcova Nogueira

#### Diretora Científica

Marcelle Sá Machado de Araújo

#### Primeiro Secretário

Yuri Gollino

#### Segundo Secretário

Luiz Fernando Fagundes de Gouveia Filho



Marcelo Franken  
Editor Chefe

Prezado (a) sócio (a), caro (a) leitor (a)

Chegamos a quarta e última edição da Revista da SOCESP em 2021, um ano que foi muito especial para a medicina no Brasil e no mundo. Neste ano, ficou evidenciada mais do que nunca a importância da medicina baseada em evidências, da pesquisa e das Sociedades Científicas. A Cardiologia, como todas as ciências médicas, está em constante evolução e nos últimos dois anos observamos o surgimento, a incorporação e a confirmação do benefício de inúmeras novas terapias, sejam medicamentos ou procedimentos invasivos. Neste número da revista daremos destaque a estas terapias e as publicações que demonstram sua eficácia.

Iniciamos pela doença coronariana crônica, com os estudos ISCHEMIA que trata da terapêutica (invasiva ou não invasiva) da coronariopatia crônica e LoDoCo2, que discute o potencial papel da colchicina no tratamento desta enfermidade.

No campo das valvopatias temos observado impressionante desenvolvimento de terapias minimamente invasivas, com o fortalecimento da troca valvar aórtica por cateter, discutida no estudo PARTNER 3, onde foram estudados pacientes com estenose aórtica de baixo risco cirúrgico e o aumento na incorporação da clipagem mitral por cateter, discutida nas pesquisas COAPT e MITRA-FR.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que recebeu especial atenção no número anterior da Revista da SOCESP, é representada pelos estudos STEP TRIAL e RADIANCE-HTN TRIO TRIAL. No primeiro discutem-se metas mais agressivas de controle pressórico em pacientes idosos, enquanto que no segundo é criado o embasamento para incorporação da denervação simpática renal endovascular ao arsenal terapêutico da HAS.

Por último, o importante e vasto campo da prevenção cardiovascular é explorado. São discutidas as terapias hipolipemiantes e a utilização do conceito da “Polipílula”, onde diversos medicamentos são combinados de maneira fixa com a intenção de aumentar a aderência medicamentosa. Além disso, discute-se a importância de uma nova classe de medicamentos que vem se mostrando cada vez mais efetivo, os inibidores da SGLT2, talvez a maior incorporação ao arsenal medicamentoso dos últimos anos em cardiologia após as estatinas.

Por fim, em breve teremos a publicação dos artigos relacionados ao tratamento das Síndromes Coronarianas Agudas, a utilização de antitrombóticos e o tratamento da Insuficiência Cardíaca nos dias atuais.

Importante agradecer a dedicação de todos os autores de artigos e de forma particular a valiosa colaboração de grandes expoentes da pesquisa clínica no Brasil, que participam como coeditores desta edição, Dra. Lilia Nigro Maia e Dr. Otavio Berwanger. Termino me despedindo, desejando boas festas e um excelente 2022 a todos.

## Cardiologia em Evolução: Estudos clínicos que impactaram a prática cardiológica nos últimos dois anos

- SÍNDROME CORONÁRIA CRÔNICA: ESTUDOS ISCHEMIA E LODOCO2 ..... 388  
*CHRONIC CORONARY SYNDROME: ISCHEMIA AND LODOCO2 TRIALS*  
Marcelo Arruda Nakazone, Maurício Nassau Machado, Lilia Nigro Maia  
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213104388-93>
- VALVOPATIAS ..... 394  
*HEART VALVE DISEASES*  
Henrique Vicente Haussauer Junior, Flávio Tarasoutchi  
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213104394-6>
- ATUALIZAÇÕES EM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM 2021: ESTUDO STEP E ESTUDO RADIANCE-HTN TRIO ..... 397  
*UPDATES ON HYPERTENSION IN 2021: STEP TRIAL & RADIANCE-HTN TRIO TRIAL*  
Karla Santo, Remo Furtado, Gisele Sampaio Silva  
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213104397-401>
- PREVENÇÃO: STRENGTH, SAMSON, SSASS, METANÁLISE POLYPILL (TIPS-3, HOPE-3, POLYIRAN), DAPA-CKD ..... 402  
*PREVENTION: STRENGTH, SAMSON, SSASS, POLYPILL META-ANALYSIS (TIPS-3, HOPE-3, POLYIRAN), DAPA-CKD*  
Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca  
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213104402-8>
- ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM PACIENTES COM DOENÇA VALVAR: A CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO RIVER... 455  
*DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH VALVE DISEASE: THE CONTRIBUTION OF THE RIVER STUDY*  
Otavio Berwanger  
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213104455-8>

# SÍNDROME CORONÁRIA CRÔNICA: ESTUDOS ISCHEMIA E LODOCO2

## CHRONIC CORONARY SYNDROME: ISCHEMIA AND LODOCO2 TRIALS



Clique para acessar  
o Podcast

Marcelo Arruda Nakazone<sup>1,2</sup>  
Maurício Nassau Machado<sup>1</sup>  
Líliá Nigro Maia<sup>2,3</sup>

1. Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto. Unidade Coronária, Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); Divisão de Pós-Graduação. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Correspondência:  
Marcelo Arruda Nakazone. Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544 – 2º andar, Vila São Pedro, São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP: 15090-000. manakazone@gmail.com

### RESUMO

A doença isquêmica cardíaca é um processo patológico resultante do acúmulo de placas ateroscleróticas nas coronárias epicárdicas. Terapias farmacológicas e intervenções cirúrgicas ou percutâneas são opções potencialmente voltadas à estabilização ou à regressão da doença arterial coronariana. Nas últimas décadas, diversos ensaios clínicos buscaram esclarecer se algumas estratégias intervencionistas e terapêuticas, isoladas ou combinadas, poderiam de fato trazer algum benefício clínico ao paciente com síndrome coronária crônica. Neste contexto, este artigo destaca duas das principais investigações que impactaram a prática cardiológica nos últimos anos: ISCHEMIA e LoDoCo2. O estudo ISCHEMIA e suas diversas subanálises nos apontam que as estratégias de revascularização parecem fortemente determinantes apenas a pacientes com síndrome coronária crônica que apresentam angina de peito com impacto significativo na qualidade de vida. Já o estudo LoDoCo2 destaca a colchicina como uma droga promissora na redução de desfechos cardiovasculares, quando adicionada à terapia medicamentosa otimizada, em indivíduos com síndrome coronária crônica.

**Descritores:** Aterosclerose; Tratamento Farmacológico; Intervenção Coronária Percutânea; Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares; Prognóstico.

### ABSTRACT

*Ischemic heart disease is a pathological process resulting from the deposition of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries. Drug therapies and surgical or percutaneous interventions are potential options aimed at the stabilization or regression of coronary artery disease. In recent decades, several clinical trials have sought to clarify whether some interventional and therapeutic strategies, either isolated or combined, could in fact bring some clinical benefit to patients with chronic coronary syndrome. In this context, this article highlights two of the main investigations that impacted cardiology practice over the last years: ISCHEMIA and LoDoCo2. The ISCHEMIA study and its several subanalyses show us that revascularization strategies seem to be strongly determinant only for chronic coronary syndrome patients with angina pectoris, with a significant impact on their quality of life. The LoDoCo2 study, on the other hand, highlights colchicine as a promising drug in reducing cardiovascular outcomes, in individuals with chronic coronary syndrome, when added to optimized drug therapy.*

**Keywords:** Atherosclerosis; Drug Therapy; Percutaneous Coronary Intervention; Cardiovascular Surgical Procedures; Prognosis.

## INTRODUÇÃO

A doença isquêmica do coração, também conhecida como doença arterial coronária (DAC), é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias epicárdicas, sejam elas obstrutivas ou não. Trata-se de um processo que pode ser modificado por ajustes do estilo de vida, terapias farmacológicas e intervenções invasivas destinadas a alcançar a estabilização ou a regressão da doença. Esta condição clínica pode ter períodos longos e estáveis, mas também pode se tornar instável a qualquer momento,

normalmente devido a um evento aterotrombótico agudo causado pela ruptura ou erosão da placa aterosclerótica.<sup>1</sup>

A natureza dinâmica da DAC resulta em várias apresentações clínicas, que podem ser convenientemente categorizadas como síndromes coronárias agudas (SCA) ou síndromes coronárias crônicas (SCC).<sup>1</sup> Os cenários clínicos mais frequentemente encontrados em pacientes com SCC suspeita ou estabelecida são:

I. pacientes com suspeita de DAC e sintomas anginosos “estáveis” e/ou dispneia;



- II. pacientes com quadro recente de insuficiência cardíaca (IC) ou disfunção do ventrículo esquerdo e suspeita de DAC;
- III. pacientes assintomáticos e sintomáticos com sintomas estabilizados há menos de um ano após um episódio de SCA, ou pacientes com revascularização recente;
- IV. pacientes assintomáticos e sintomáticos com mais de um ano do diagnóstico inicial ou da revascularização;
- V. pacientes com angina de peito e suspeita de doença vasoespástica ou microvascular; e
- VI. indivíduos assintomáticos nos quais a DAC é detectada em exames de rastreio.<sup>1</sup>

Todos esses cenários são classificados como SCC, mas envolvem riscos diferentes para eventos cardiovasculares futuros como morte ou infarto do miocárdio, e o risco pode mudar com o tempo e o desenvolvimento de uma SCA pode desestabilizar agudamente cada um desses cenários clínicos. O risco pode aumentar como consequência de fatores de risco cardiovasculares mal controlados, ausência de modificações no estilo de vida e/ou terapia médica abaixo do ideal, ou devido ao insucesso da revascularização. Alternativamente, o risco pode diminuir como consequência da prevenção secundária apropriada e da revascularização bem-sucedida.<sup>1</sup>

## ENSAIOS CLÍNICOS NO CENÁRIO DA SÍNDROME CORONÁRIA CRÔNICA

Antes da ampla disponibilidade de *stents* farmacológicos, estudos que testaram o efeito incremental da revascularização adicionada à terapia medicamentosa otimizada (TMO) não mostraram uma redução na incidência de morte ou infarto do miocárdio em pacientes com SCC.<sup>2,3</sup>

O estudo COURAGE (*Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*),<sup>2</sup> publicado em 2007, randomizou 2.287 pacientes com evidências objetivas de isquemia miocárdica e DAC significativa em centros dos Estados Unidos e Canadá para um desfecho primário de morte por qualquer causa e infarto do miocárdio não fatal durante uma mediana de seguimento de 4,6 anos. As taxas cumulativas de eventos primários não tiveram significância estatística e foram de 19,0% no grupo submetido à intervenção coronária percutânea (ICP) e de 18,5% no grupo sob TMO [Hazard Ratio (HR) = 1,05; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,87 - 1,27; P = 0,62]. Também não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos desfechos secundários compostos por óbito, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral e hospitalização por SCA ou infarto do miocárdio.

No estudo BARI 2D (*A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease*)<sup>3</sup> foram randomizados 2.368 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca para uma estratégia de revascularização associada à TMO ou TMO sozinha e para serem submetidos tanto à terapia com sensibilizadores quanto com medicamentos que aumentavam a liberação de insulina. Os desfechos primários foram as taxas de mortalidade e um composto de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. A randomização foi estratificada de acordo com a escolha de ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) como a intervenção mais adequada. Em um segmento de cinco anos, as taxas de sobrevivência não diferiram significativamente entre o grupo de revascularização (88,3%) e

o grupo sob TMO (87,8%, P = 0,97) ou entre o grupo de sensibilizadores à insulina (88,2%) e o grupo de provedores de insulina (87,9%, P = 0,89). No estrato ICP, não houve diferença significativa nos desfechos primários entre o grupo de revascularização e o grupo de TMO. No estrato CRM, a taxa de eventos cardiovasculares maiores foi significativamente reduzida no grupo de revascularização (22,4%) comparada à do grupo sob TMO (30,5%, P = 0,01).

Já na ICP guiada por reserva de fluxo fracionada (RFF) com *stents* farmacológicos adicionada à TMO, houve diminuição na incidência de revascularização urgente, mas não na incidência de morte por qualquer causa ou infarto do miocárdio em uma média de seguimento de sete meses,<sup>4</sup> enquanto o acompanhamento por cinco anos mostrou evidências marginais de uma diminuição na incidência de infarto do miocárdio.<sup>5</sup> O estudo FAME (*Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease*)<sup>4</sup> avaliou as estenoses coronárias com RFF em pacientes com DAC estável para os quais um ICP estava sendo considerada. Aqueles com pelo menos uma estenose funcionalmente significativa (RFF  $\leq$  0,80) foram aleatoriamente designados para ICP guiada por RFF mais TMO (grupo ICP) ou TMO sozinha (grupo TMO). O recrutamento foi interrompido prematuramente após a inclusão de 1.220 pacientes devido a uma diferença significativa entre os grupos na porcentagem de pacientes que tiveram um evento de desfecho primário: 4,3% no grupo ICP e 12,7% no grupo TMO (HR = 0,32; IC95% 0,19 - 0,53; P < 0,001). A diferença foi impulsionada por uma taxa mais baixa de revascularização urgente no grupo ICP comparada ao grupo TMO (1,6% versus 11,1%; HR = 0,13; IC95% 0,06 - 0,30; P < 0,001). Em um seguimento de cinco anos,<sup>5</sup> a taxa do desfecho primário foi menor no grupo ICP do que no grupo de TMO (13,9% versus 27,0%) e foi impulsionada por revascularizações urgentes, que ocorreram em 6,3% dos pacientes no grupo ICP em comparação com 21,1% daqueles sob TMO. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de morte ou infarto do miocárdio, mas o alívio da angina de peito foi mais pronunciado após a ICP do que após a TMO.

Embora a revascularização do miocárdio, principalmente com ICP, tenha sido o tratamento padrão para pacientes com síndromes coronárias agudas devido à melhora na sobrevivência e na redução de infarto do miocárdio recorrente,<sup>6,7</sup> seu papel em pacientes com SCC persiste menos determinante.<sup>7,8</sup>

## ESTUDO ISCHEMIA

Nesse contexto, o estudo ISCHEMIA (*Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*)<sup>9</sup> foi desenhado para determinar o efeito da adição de angiografia coronária e revascularização, quando viável, em comparação à TMO em pacientes com DAC estável e isquemia moderada ou grave.<sup>9,10</sup> Apesar da sugestão de associação entre doença coronária obstrutiva, isquemia miocárdica e eventos adversos, incluindo infarto do miocárdio e óbito, além da crença de que a redução da isquemia por revascularização melhoraria os desfechos clínicos, uma série de estudos randomizados<sup>2-4</sup> e metanálise<sup>11</sup> falharam em demonstrar interação entre isquemia, revascularização e mortalidade. O seu diferencial foi a abordagem das principais limitações de estudos anteriores: (I) recrutamento de pacientes de alto risco com, pelo menos,

isquemia miocárdica induzível moderada no início do estudo; (II) randomização dos pacientes antes da angiografia coronária diagnóstica para reduzir o encaminhamento e o viés de seleção; (III) incorporação de técnicas atualizadas de revascularização, incluindo ICP guiada por FFR e *stents* farmacológicos de última geração em centros de alto volume e que foram pré-selecionados por sua habilidade e proficiência em revascularização; e (IV) utilização de TMO baseada em algoritmo e orientação para escalonamento de terapias em ambos os braços do estudo.<sup>10</sup>

O achado principal do estudo mostrou que em pacientes com SCC, tanto o desfecho primário composto (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca ou parada cardíaca ressuscitada) quanto o desfecho secundário (morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio) não diferiram entre as estratégias invasivas e conservadoras, refutando a crença de longa data do benefício prognóstico da revascularização percutânea ou cirúrgica entre pacientes com SCC que apresentavam testes positivos para isquemia miocárdica significativa.<sup>9</sup>

O estudo randomizou 5.179 pacientes em uma proporção de 1:1 para estratégia invasiva inicial (TMO, angiografia e revascularização quando possível) ou para uma estratégia conservadora inicial de TMO isolada, com angiografia reservada para falha do tratamento medicamentoso. Em princípio, a inclusão desses pacientes seria feita com a demonstração de isquemia pelo menos moderada em exames de imagem; porém, devido à um baixo recrutamento, teste ergométrico sem imagem, mas com critérios de isquemia grave, passou a ser aceito (após adendo ao protocolo) como critério de inclusão dos pacientes. A maioria deles foi submetida a angiogramografia de coronárias para descartar lesão de tronco da coronária esquerda e doença coronária não obstrutiva, exceto nos indivíduos com disfunção renal ou anatomia coronária conhecida. Pacientes designados para estratégia invasiva deveriam ser submetidos a uma angiografia dentro de 30 dias após a randomização e revascularização completa de todos os territórios isquêmicos, se possível. As decisões sobre o tipo de revascularização (percutânea ou cirúrgica) foram tomadas pelos centros locais.

Pacientes com doença renal crônica em estágio  $\geq 4$  (taxa de filtração glomerular estimada  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), síndrome coronária aguda, lesão grave ( $> 50\%$ ) do tronco da coronária esquerda (não protegido), disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção  $< 35\%$ ), sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*) ou angina de peito refratária à TMO em doses máximas toleráveis foram excluídos.

Ao longo de uma mediana de seguimento de 3,2 anos, um total de 318 eventos de desfecho primário foram observados; o HR para a estratégia invasiva em comparação com a estratégia conservadora foi de 0,93; IC95% 0,80 - 1,08;  $P = 0,34$ .<sup>9</sup> Em seis meses, a taxa de eventos cumulativos foi de 5,3% no grupo de estratégia invasiva e 3,4% no grupo de estratégia conservadora (1,9%; IC95% 0,8% - 3,0%), e em cinco anos, a taxa de eventos cumulativos foi de 16,4% e 18,2%, respectivamente (diferença de -1,8%, IC 95% 4,7% - 1,0%).<sup>9</sup> Não houve heterogeneidade do efeito do tratamento com base em uma ampla gama de subgrupos pré-especificados, incluindo a presença de diabetes *mellitus*, angina de peito

de início recente ou mais frequente, alta taxa de obtenção de TMO, gravidade de DAC com base em 50% de estenose (ou seja, única, dupla, ou doença triarterial), e a presença de estenose coronária na artéria descendente anterior proximal  $> 50\%$ , ou grau de isquemia basal. Não houve diferença na morte total no grupo de estratégia invasiva *versus* o grupo de estratégia conservadora (HR = 1,05, IC95% 0,83 - 1,32) ou na morte cardiovascular (HR = 0,87, IC95% 0,66 - 1,15). Também não houve diferença na taxa de infarto agudo do miocárdio geral entre as duas estratégias de tratamento (HR = 0,92; IC 95% 0,76 - 1,11), embora houvesse mais infartos relacionados a procedimentos no grupo de estratégia invasiva no acompanhamento inicial, e mais infartos espontâneos no grupo de estratégia conservadora no período de acompanhamento tardio.<sup>9</sup> Houve melhorias significativas e duráveis no controle da angina de peito e nas métricas de qualidade de vida com uma estratégia invasiva nos pacientes que tinham angina significativa [diária / semanal (20% dos pacientes)], mas melhorias mais modestas em pacientes com angina mensal (44% dos pacientes), embora não tenha havido melhora em pacientes com angina menos frequente ou sem angina (35% dos pacientes).<sup>12</sup>

No grupo invasivo do estudo ISCHEMIA,<sup>9</sup> 79% dos pacientes foram submetidos à revascularização (ICP em 74%; CRM em 26%), enquanto 21% deles não foram. Os infartos peri-procedimentos (Tipos 4a e 5) e tardios relacionados ao procedimento (Tipos 4b e 4c) foram mais frequentes no braço invasivo, enquanto os infartos espontâneos tardios foram mais comuns no braço conservador. Embora o infarto peri-procedimento não tenha sido associado ao aumento de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas, o infarto relacionado ao procedimento tardio foi associado a um risco aumentado de quase quatro e sete vezes para morte global e morte cardiovascular, respectivamente. O infarto do miocárdio tipo 1 foi associado a um aumento de 2,4 e 3,3 vezes na morte por todas as causas e de etiologia cardiovascular, respectivamente.

A definição primária de infarto não relacionado ao procedimento foi baseada na Terceira Definição Universal de Infarto do Miocárdio tipos 1, 2, 4b e 4c.<sup>13</sup> Para infartos associados aos procedimentos de revascularização, foram exigidos pontos de corte mais elevados dos marcadores de lesão miocárdica para confirmação diagnóstica<sup>10</sup> devido demonstração de que esta definição mais rigorosa teria maior significado prognóstico do que as utilizadas na definição universal para infartos tipo 4a e 5.<sup>14,15</sup> Foi também desenvolvido uma definição secundária para infartos relacionados a procedimentos baseados apenas nos valores dos marcadores de lesão miocárdica, que foram semelhantes aos da definição universal, mas com critérios isolados de elevação das troponinas cardíacas.

O estudo ISCHEMIA usou uma definição primária de infarto peri-procedimento que exigia, para ICP, um aumento da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB)  $> 5$  vezes o limite superior de normalidade (LSN) (preferencial) ou um aumento na troponina cardíaca (cTn)  $> 35$  vezes o LSN com novas alterações eletrocardiográficas ou evidência angiográfica de fluxo reduzido ou dissecação coronária. Na ausência de dados adicionais, CK-MB e cTn deveriam ser  $> 10$  vezes e  $> 70$  vezes o LSN, respectivamente. Para infarto relacionado à CRM, as definições foram ainda mais rigorosas.<sup>9</sup>

Assim, um paciente habitual com uma troponina T basal de 6 ng/dL (LSN: 14 ng/L) e uma medida pós-ICP de 910 ng/L (aumento de 65 vezes o LSN) - não seria classificado como tendo sofrido um infarto agudo do miocárdio.<sup>16</sup>

O estudo ISCHEMIA também considerou definições “secundárias” alternativas de infarto, consistentes com a Terceira Definição Universal de Infarto do Miocárdio<sup>13</sup> em pacientes com cTn basal normal (como na maioria dos pacientes com SCC), elevações de cTn > 5 e > 10 vezes o LSN que ocorriam nas 48 horas após ICP ou CRM, respectivamente - mais achados adicionais - seriam definidos como infarto tipo 4a ou 5, respectivamente – e não apenas “injúria miocárdica”. Essas definições “secundárias”, recentemente ratificadas na 4ª Definição Universal de Infarto do Miocárdio<sup>17</sup> com base no consenso de especialistas e na ausência de dados definitivos de estudos, foram recentemente corroboradas por uma análise do estudo SYNTAX<sup>18</sup> e uma meta-análise de todos os ensaios de ICP relatando marcadores de lesão miocárdica em pacientes com SCC,<sup>19</sup> ambos concluindo que tais elevações de troponina pós-procedimento estão de fato associadas à mortalidade.<sup>16</sup>

Quando a definição secundária consistente com a Definição Universal de Infarto do Miocárdio foi aplicada, os infartos do tipo 4a no braço invasivo do estudo ISCHEMIA praticamente triplicaram.<sup>9</sup> A ocorrência de alguns infartos relacionados ao procedimento no braço conservador foi consequente a alguns cruzamentos deste braço com o invasivo, durante o estudo. Em qualquer caso, de acordo com as definições atuais, ocorreram mais infartos do miocárdio com efeitos adversos a jusante sobre a mortalidade no braço invasivo do que no conservador.<sup>16</sup>

Para que um infarto do miocárdio seja clínica e prognosticamente significativo, sua prevenção por revascularização deve resultar na redução da mortalidade,<sup>16</sup> mas no estudo ISCHEMIA não houve absolutamente nenhum efeito diferencial da estratégia de tratamento na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular em cinco anos.<sup>9</sup> A única explicação razoável para esta observação é que o excesso de óbitos peri-procedimentos (tipos 4a e 5) e infartos relacionados a procedimentos tardios (Tipos 4b e 4c) no braço invasivo contrabalancearam os infartos do miocárdio no braço conservador.<sup>16</sup> A descoberta de que os infartos peri-procedimentos, de acordo com as definições primárias ou secundárias no estudo ISCHEMIA, não estariam associados com mortalidade tardia.<sup>20</sup> É contra intuitivo com base nas considerações acima, e provavelmente resultado de um erro estatístico do tipo II - alegando a ausência de um efeito devido a incapacidade de demonstrá-lo em termos estatísticos.<sup>16</sup>

Em resumo, as interpretações do benefício presumido de revascularização com base em uma redução no infarto do miocárdio espontâneo encontrado no estudo ISCHEMIA, que descartam as consequências do infarto relacionado ao procedimento e tardio, podem levar a conclusões falaciosas que não são balanceadas nem baseadas em fatos.<sup>16</sup> Assim, cautela e circunspeção devem orientar as discussões com pacientes com SCC e qualquer tomada de decisão sobre os riscos e benefícios da revascularização, ao mesmo tempo em que enfatiza que a TMO continua sendo a abordagem inicial preferida para o manejo desses pacientes.<sup>16</sup>

Desta maneira, o estudo ISCHEMIA interrompe fundamentalmente muitas de nossas crenças anteriores sobre estratégias

de tratamento para pacientes com DAC estável. A implicação central e mais importante do estudo é que se um paciente se encaixa nos critérios de admissão do ensaio clínico e tem pouca ou nenhuma angina de peito e uma qualidade de vida aceitável, o que provavelmente compreende a maioria dos pacientes com DAC estável, então não há indicação para prosseguir com um procedimento de revascularização inicial em vez de TMO.<sup>21</sup> Além disso, os resultados do estudo ISCHEMIA sugerem que há pouco ou nenhum valor em buscar estratégias para identificar a gravidade de uma obstrução coronária epicárdica ou para quantificar a magnitude da isquemia miocárdica. A estratégia invasiva permanece com valor baseado em evidências para os pacientes com, ou que desenvolvem, angina frequente ou inaceitável, apesar da TMO, e que limita a sua qualidade de vida.<sup>21</sup>

## ESTUDO LODOCO2

Apesar das mudanças no estilo de vida e da redução dos fatores de risco, os pacientes com SCC permanecem sob risco elevado para desfechos cardiovasculares agudos.<sup>22-24</sup>

O papel central da inflamação na progressão da doença coronária crônica é bem reconhecido.<sup>25</sup> E a possibilidade de que uma terapia anti-inflamatória pudesse reduzir os desfechos cardiovasculares foi primeiramente avaliada no estudo CANTOS (*Canakinumab Antiinflammation Thrombosis Outcome Study*),<sup>26</sup> envolvendo pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio e nível sérico basal elevado (> 2mg/L) de proteína C reativa. Este estudo incluiu 10.061 pacientes e, após um seguimento mediano de 3,7 anos, o seu resultado principal mostrou significativa redução do risco de eventos cardiovasculares recorrentes dentre aqueles que receberam canakinumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina 1β administrado trimestralmente por via subcutânea, comparados àqueles que receberam placebo.

No entanto, um outro estudo<sup>27</sup> que avaliou o efeito anti-inflamatório de baixas doses de metotrexato no cenário da doença coronária crônica, envolvendo 4.786 pacientes com antecedente de infarto do miocárdio ou doença coronariana multiarterial, associado a diabetes *mellitus* tipo 2 ou à síndrome metabólica, não evidenciou redução significativa do risco para o desfecho composto por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico não fatais, em um seguimento clínico mediano de 2,3 anos.

O estudo piloto LoDoCo,<sup>28</sup> que primeiramente testou a droga anti-inflamatória colchicina em baixa dosagem em pacientes com doença coronariana crônica, evidenciou reduzido risco de eventos cardiovasculares agudos dentre aqueles que receberam 0,5 mg de colchicina uma vez ao dia comparados àqueles que não receberam colchicina. Esse foi um estudo aberto, que incluiu apenas 532 pacientes e os seus resultados exigiam confirmação.

No estudo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*),<sup>29</sup> ensaio clínico que envolveu indivíduos com infarto do miocárdio até 30 dias de suas randomizações, a taxa do desfecho composto por morte cardiovascular, parada cardíaca revertida, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou hospitalização urgente por angina de peito levando à revascularização foi menor entre aqueles que receberam 0,5 mg de colchicina uma vez ao dia do que entre aqueles que receberam placebo.

Esses estudos, em conjunto, abriram um fundamental caminho para que o ensaio clínico LoDoCo2<sup>30</sup> pudesse realmente testar com propriedade o impacto da colchicina no cenário da redução do risco cardiovascular em pacientes com doença coronária crônica.

O LoDoCo2<sup>30</sup> foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, delineado para avaliar se a adição diária de 0,5mg de colchicina poderia definitivamente culminar em redução do desfecho primário composto por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio espontâneo e não relacionado a procedimento coronariano, acidente vascular encefálico e revascularização coronariana dirigida por isquemia. O desfecho secundário foi definido como composto por óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico isquêmico. Incluiu 5.522 pacientes, sendo 2762 no grupo tratado com colchicina 0,5mg ao dia e 2760 no grupo placebo. Os indivíduos foram seguidos por um período mediano de 28,6 meses. Para serem elegíveis, os pacientes precisavam ser aderentes ao regime de colchicina 0,5mg ao dia durante o run-in e não apresentar efeitos colaterais inaceitáveis durante este período. Além disso, precisavam estar clinicamente estáveis há pelo menos seis meses da randomização, que designaria os pacientes à proporção de 1:1 para receberem 0,5 mg de colchicina uma vez ao dia ou placebo correspondente e apresentar qualquer evidência de doença arterial coronária à cineangiocoronariografia ou à angiotomografia de coronárias, ou escore de cálcio coronário de pelo menos 400 unidades Agatston. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal moderada a grave segundo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*,<sup>31</sup> insuficiência cardíaca grave, doença cardíaca valvar grave ou aqueles com efeitos colaterais conhecidos sob uso de colchicina.

Os seus resultados principais mostraram ocorrência do desfecho primário em 187 indivíduos (6,8%) pertencentes ao

grupo colchicina, comparada à ocorrência em 264 pacientes (9,6%) no grupo placebo (HR = 0,69; IC95% 0,57 - 0,83; P < 0,001). O desfecho secundário ocorreu em 115 pacientes (4,2%) no grupo sob colchicina e em 157 pacientes (5,7%) no grupo de placebo (incidência de 1,5 versus 2,1 eventos por 100 pessoas-ano; HR = 0,72; IC 95% 0,57 - 0,92; P = 0,007). Por outro lado, a incidência de morte por causas não cardiovasculares foi maior no grupo colchicina do que no grupo placebo (incidência de 0,7 versus 0,5 evento por 100 pessoas-ano; HR = 1,51; IC 95% 0,99 - 2,31).

Em síntese, podemos abstrair que o uso de colchicina tem um papel potencial na redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com doença coronária crônica. De certa maneira, os resultados evidenciados pelo estudo COLCOT<sup>29</sup> complementam os achados do estudo LoDoCo2,<sup>30</sup> na medida em que ambos demonstram benefício para o uso de colchicina, sendo que o primeiro avaliou pacientes com até 30 dias do infarto agudo do miocárdio e, o segundo, incluiu apenas indivíduos com doença coronária crônica estável. A tolerabilidade à colchicina é certamente uma preocupação a ser valorizada na prática clínica, já que 15,4% dos pacientes previamente selecionados para a fase de *run-in* não foram definitivamente randomizados ao LoDoCo2<sup>30</sup> preponderantemente por intolerância gastrointestinal. Entretanto, os resultados desse conjunto de ensaios clínicos, com destaque para o LoDoCo2, sugerem a colchicina como uma nova opção terapêutica para a prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes com SCC.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3): 407-77.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
4. Bruyne BD, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
5. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, Fearon WF, Barbato E, Tonino PA, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(33):e574-651.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
8. Weintraub WS, Boden W. Reexamining the Efficacy and Value of Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1190-4.
9. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407.
10. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018;201:124-35.
11. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):232-40.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1408-19.

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
14. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Magnus Ohman E, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):477-86.
15. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(6):602-10.
16. De Caterina R, Brown DL. Interpreting myocardial infarction analyses in ISCHEMIA: separating facts from fallacy. *Eur Heart J.* 2021;42(31):2986-9.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
18. Hara H, Serruys PW, Takahashi K, Kawashima H, Ono M, Gao C, et al. Impact of Peri-Procedural Myocardial Infarction on Outcomes After Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1622-39.
19. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, Zheng HL, Ndrepepa G, Cavallini C, et al. Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J.* 2021;42(4):323-34.
20. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation.* 2021;143(8):790-804.
21. Boden WE, Stone PH. To stent or not to stent? Treating angina after ISCHEMIA-why a conservative approach with optimal medical therapy is the preferred initial management strategy for chronic coronary syndromes: insights from the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1394-400.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
23. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
24. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30.
25. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071-81.
26. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
27. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-62.
28. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-10.
29. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-505.
30. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47.
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

## VALVOPATIAS

### HEART VALVE DISEASES

Henrique Vicente  
Haussauer Junior<sup>1</sup>  
Flávio Tarasoutchi<sup>1</sup>

1. Instituto do Coração (INCOR).  
Unidade de Valvopatias. São Paulo,  
SP, Brasil

Correspondência:  
Flávio Tarasoutchi. Instituto do  
Coração HCFMUSP (InCor). Unidade  
de Valvopatias. Av. Dr. Enéas Carvalho  
de Aguiar, 44 - Cerqueira César,  
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-900.  
tarasout@uol.com.br

### RESUMO

Os avanços no tratamento das doenças valvares cardíacas apresentaram impressionante evolução fisiopatológica e tecnológica ao longo dos últimos 15 anos, devido à necessidade de minimizar do risco cirúrgico com o aumento do grau de complexidade do paciente com doença valvar (comorbidades, fragilidade e cirurgia prévia). Assim sendo, o tratamento percutâneo das doenças valvares avançou exponencialmente, assim como os trabalhos de grande impacto que resumimos nesta edição, a saber, Partner 3, COAPT e MITRA-FR. Vale ressaltar que o tratamento clínico de uma das modalidades de pós-intervenção como no TAVI em ritmo sinusal também avançou e está em evidência, como o Popular Trial.

**Descritores:** Insuficiência de Valva Mitral; Estenose Aórtica; Antiagregante Plaquetário.

### ABSTRACT

*Advances in the treatment of heart valve diseases have shown impressive pathophysiological and technological evolution over the last 15 years due to the need to minimize surgical risk while addressing the increasing degree of complexity of the patient with valve disease (comorbidities, frailty, and previous surgery). Thus, percutaneous treatment of valve diseases has advanced exponentially, as have the works of great impact that we summarize in this issue, namely, Partner 3, COAPT, and MITRA-FR. It is noteworthy that the clinical treatment of one of the post-intervention modalities, as in TAVI in sinus rhythm, has also advanced and is in evidence, as the Popular Trial.*

**Keywords:** Mitral Valve Insufficiency; Aortic Stenosis; Aggregation Inhibitors.

### INTRODUÇÃO

Os avanços no tratamento das doenças valvares cardíacas apresentaram impressionante evolução fisiopatológica e tecnológica ao longo dos últimos 15 anos, devido à necessidade de minimização do risco cirúrgico concomitantemente aumento do grau de complexidade do paciente portador de doença valvar (comorbidades, fragilidade e cirurgia prévia). Assim sendo, o tratamento percutâneo das doenças valvares avançaram exponencialmente, assim como os trabalhos de grande impacto que resumimos nesta edição: Partner 3, COAPT e MITRA-FR. Vale ressaltar, que o tratamento clínico de uma das modalidades de pós intervenção como em TAVI (implante de válvula aórtica transcaterter) em ritmo sinusal também avançaram e estão em evidência como o Popular Trial.

### PARTNER 3

O implante transcaterter de válvula aórtica (TAVI) é um dos métodos de tratamento da estenose aórtica (EAO) importante, sendo uma alternativa à troca valvar aórtica cirúrgica convencional.<sup>1-3</sup> Na última década, estas técnicas foram estudadas em inúmeros trabalhos clínicos randomizados que compararam ambas as modalidades terapêuticas. As intervenções foram indicadas em pacientes inicialmente de alto risco cirúrgico evoluindo os ensaios randomizados para

os pacientes de risco intermediário finalizando e pacientes de baixo risco, principalmente através dos estudos partner.<sup>4,6</sup>

O estudo PARTNER 3<sup>6</sup> foi um estudo multicêntrico e randomizado no qual a TAVI trans femoral com a implantação de uma prótese expansível por balão de terceira geração em pacientes de baixo risco cirúrgico (STS menor que 4%). O estudo randomizou um total 950 pacientes (496 para TAVI e 454 para cirurgia convencional), com características semelhantes, porém com pacientes relativamente mais jovens em relação aos outros estudos com TAVI, apresentando idade média de 73 anos.

Os desfechos primários foram compostos através de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral (AVC) e reospitalização em até um ano após o procedimento

Os desfechos secundários foram compostos de morte, AVC, fibrilação atrial recente, em 30 dias após procedimento, tempo de hospitalização e insucesso do tratamento, avaliação da mudança de classe funcional (NYHA), distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e mudança do score KCCQ.

A TAVI foi superior à cirurgia convencional, em relação aos desfechos primários e apresentou resultados superiores em relação ao surgimento de fibrilação atrial recente, menor tempo de internação e menor risco de resultado do

tratamento como morte, bem como rápida melhora no teste de caminhada e da classe funcional.

Com estes resultados, ficou evidente que a TAVI se concretizou com uma modalidade terapêutica factível e segura em pacientes com estenose aórtica importante, independente da estratificação por risco cirúrgico. Porém algumas considerações devem ser feitas, quando da escolha pela TAVI para tratamento: o acesso preferencial é o femoral; Ainda há poucos dados em relação a efetividade da TAVI para pacientes com válvula bicúspide; Os achados dos estudos não podem ser extrapolados para centros com pouca experiência, tanto para TAVI, quanto para cirurgia convencional; No caso de pacientes com baixo risco, nesse estudo os resultados cirúrgicos também foram excelentes com menor regurgitação perivalvar e menor incidência de bloqueio de ramo.

## POPULAR TAVI

Com a TAVI cada vez mais estabelecida como modo de tratamento seguro e eficaz, algumas dúvidas ainda restam em relação ao acompanhamento desses pacientes, em especial no esquema de antiplaquetários que devem ser adotados pós procedimento.

Inicialmente, tendo em vista a grande experiência com stents coronarianos havia indicação de uso de dupla antiagregação plaquetária (AAS + clopidogrel) por pelo menos três meses e, posteriormente manter monoterapia indefinidamente, quando não há indicação de anticoagulação.<sup>7,8</sup> Esse raciocínio é embasado pela ideia de que este é o tempo necessário para ocorrer a endotelização, tanto do stent, quanto da prótese, e que nesse período há maior risco de trombose do material que está exposto à circulação sanguínea.

Porém foi evidenciado em pequenos estudos observacionais que a redução de eventos isquêmicos era semelhante quando comparada dupla antiagregação e aspirina isoladamente.<sup>9</sup> Ao mesmo tempo também surgiram evidências, mais consistentes, de que a dupla antiagregação apresentava maior incidência de sangramentos.<sup>10</sup>

Para testar essas hipóteses foi criado o estudo POPular TAVI que se desmembrou em dois braços

Grupo A: Avaliar Aspirina (331 pacientes) versus Aspirina + clopidogrel (334 pacientes) sem indicação de anticoagulação prévia.<sup>11</sup>

Grupo B: Avaliar anticoagulante (156 pacientes) versus Anticoagulante + clopidogrel.

(157 pacientes).<sup>12</sup>

Os desfechos primários para os dois grupos foram inicialmente desfechos de segurança em relação a sangramentos. Este estudo demonstrou que o uso de aspirina sozinha ou de anticoagulação sem uso de clopidogrel (NOAC ou antagonista da vitamina K) teve menor taxa de sangramento e demonstrou não inferioridade em relação à prevenção de eventos trombóticos.

Com essas evidências, há indicação de apenas um antiagregante plaquetário (AAS ou clopidogrel) para pacientes pós TAVI que não tenham indicação de uso de dupla antiagregação por outros motivos. Pacientes que têm indicação de anticoagulação que se submetem a TAVI, também tem maior benefício de manter apenas o anticoagulante.

Em relação aos anticoagulantes, tanto NOAC quanto antagonista de vitamina K foram utilizados com uma discreta

diminuição do sangramento no grupo dos NOAC's, porém como o trabalho não foi desenhado para esse fim não podemos extrapolar tais informações.

## COAPT TRIAL E MITRAFR

A insuficiência cardíaca é uma das principais doenças em cardiologia, sendo via final comum para várias outras doenças cardiovasculares. Nos últimos anos a terapia medicamentosa otimizada com advento de novos medicamentos associado a terapias de ressincronização cardíacas conseguiram dar melhor qualidade de vida para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca, diminuindo tempo de internação e atuando na redução da mortalidade. Apesar desse avanço, em uma grande parcela da população com insuficiência cardíaca avançada, há surgimento de insuficiência mitral secundária, gerada principalmente pela dilatação ventricular e alteração da geometria dos músculos papilares.<sup>13</sup> Diferentemente da valvopatia mitral primária, a cirurgia, seja plástica ou troca valvar, tem poucos benefícios para o tratamento da insuficiência mitral secundária, visto que não diminui a mortalidade, a taxa de internação e ainda tem os riscos intrínsecos do procedimento cirúrgico no pós-operatório imediato em uma população que já apresenta risco cardiovascular aumentado.<sup>1,7,8,14</sup>

Com advento do MitraClip, vislumbrou-se a possibilidade de tratamento percutâneo da insuficiência mitral, trazendo menos risco para o paciente e melhorando os sintomas. Para avaliar a eficácia e a segurança de MitraClip no tratamento da insuficiência mitral secundária temos dois importantes estudos: o COAPT trial e o MitraFR.

## MITRA-FR

Foram randomizados os pacientes que apresentavam insuficiência mitral secundária grave (definida como uma área de orifício regurgitante efetivo de > 20 mm<sup>2</sup> ou um volume regurgitante de > 30 ml por batimento), uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 15 e 40% e insuficiência cardíaca sintomática, em uma proporção de 1: 1, para se submeter ao tratamento percutâneo da válvula mitral, associado a terapia medicamentosa intensiva (grupo de intervenção; 152 pacientes) ou para receber terapia medicamentosa intensiva apenas (grupo de controle; 152 pacientes). O resultado de eficácia primário foi um composto de morte por qualquer causa ou hospitalização não planejada por insuficiência cardíaca em 12 meses.

Neste estudo, vale enfatizar que, entre os pacientes com insuficiência mitral secundária grave, a taxa de morte ou hospitalização não planejada por insuficiência cardíaca em um ano não diferiu significativamente entre os grupos.<sup>15</sup>

## COAPT

Neste estudo, foram randomizados 614 pacientes com insuficiência cardíaca sintomática (NYHA classe II, III, ou IV), FEVE 20-50%, diâmetro diastólico final ≤ 70mm, pelo menos uma hospitalização por insuficiência cardíaca no ano anterior ou aumento dos níveis de peptídeo natriurético, com insuficiência mitral moderado a grave ou grave (grau semi-quantitativo 3+ ou 4+ de acordo com avaliação integrativa e nos quais a cirurgia não estava indicada).<sup>16</sup>

Foram randomizados 312 pacientes que se submeteram

à implantação de MitraClip mais tratamento medicamentoso intensivo ou grupo controle com 312 pacientes designados para tratamento medicamentoso intensivo exclusivo. A implantação de MitraClip reduziu substancialmente o desfecho primário (hospitalização por insuficiência cardíaca, 35,8% vs. 67,9% por paciente-ano).

Entre os pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência mitral secundária moderada a grave os pacientes permaneceram sintomáticos, apesar do uso de doses máximas de medicamentos, e o grupo com tratamento transcatheter da válvula mitral resultou em um menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca e redução da mortalidade por todas as causas em 24 meses de acompanhamento.

## COAPT x MITRA-FR

Os dois estudos apresentaram resultados não concordantes: o Mitra-FR não demonstrou superioridade do MitraClip em relação ao tratamento clínico otimizado, enquanto o COAPT demonstrou superioridade em relação a mortalidade e taxa de reinternação. O que podemos tirar de informação desses dois estudos então? A grande resposta está quando avaliamos as populações estudadas.<sup>17</sup>

Os pacientes do COAPT apresentavam as seguintes características que eram diferentes em relação ao Mitra FR:

- Diâmetro ventricular menor (<70mm), podendo sugerir um estágio de doença não tão avançado quanto os pacientes selecionados para o Mitra FR.
- No COAPT o tratamento clínico otimizado muito mais rigoroso, incluindo terapia de ressincronização e CDI quando indicados

• No COAPT Grau de insuficiência mitral maior do que no estudo no Mitra FR, evidenciado pela Área do Orifício Regurgitante (EROA) em torno de 40mm<sup>2</sup> no Mitra FR e 30mm<sup>2</sup> no COAPT. Isso talvez possa indicar que os pacientes do Mitra FR apresentavam muito mais doença do músculo cardíaco com pouca influência da regurgitação valvar, fazendo com que o tratamento da insuficiência mitral tenha tido menor impacto nos desfechos estudados.

Com isso, temos que a realização de implante de MitraClip em pacientes bem selecionados pode ter impacto positivo, tanto na sobrevida, quanto na melhora de sintomas dos pacientes tanto para etiologia isquêmica ou não isquêmica.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a indicação do tratamento medicamentoso ou da intervenção nos pacientes valvares devem ser sempre baseadas na comparação do benefício e do provável risco do procedimento. Deste modo, enfatizo a importância do aprimoramento do cardiologista no conhecimento na área de doença estrutural valvar, em consequência da grande quantidade de estudos robustos que são atualizados ano a ano.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-75.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;ehab395.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.
4. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. "Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients". *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
5. Leon MB, Smith CR, Mark M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. "Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery". *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients". *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, 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. *Circulation.* 2017;135(25):e1159-e1195.
9. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011;108(12):1772-6.
10. Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, Del Blanco BG, Piletier M, Webb JG, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(13):1357-65.
11. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. "Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation". *N Engl J Med.* 2020;383(15):1447-57.
12. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. "Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation". *N Engl J Med.* 2020;382(18):1696-707.
13. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1231-48.
14. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: Part 1: clinical trial design principles — a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):278-307.
15. Obadia J-F, Massika-Zeitoun D, Laurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. "Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation". *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306.
16. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. "Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure". *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
17. Pibarot, P, Delgado V, Bax JJ. "MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(6): 620-4.



# ATUALIZAÇÕES EM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM 2021: ESTUDO STEP E ESTUDO RADIANCE-HTN TRIO

## UPDATES ON HYPERTENSION IN 2021: STEP TRIAL & RADIANCE-HTN TRIO TRIAL

Karla Santo<sup>1</sup>  
Remo Furtado<sup>1,2</sup>  
Gisele Sampaio Silva<sup>1,3</sup>

1. Hospital Israelita Albert Einstein.  
São Paulo, SP, Brasil.  
2. Instituto do Coração. São Paulo.  
SP, Brasil.  
3. Universidade Federal de São Paulo.  
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Gisele Sampaio Silva. Hospital  
Israelita Albert Einstein. Av. Albert  
Einstein 627, Bloco A, 2o subsolo,  
São Paulo, SP, Brasil. CEP 05652-900.  
gisesampaio@hotmail.com

### RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante problema de saúde pública global, sendo o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, incapacidade e morte. No Brasil, assim como em outros países de renda média-alta da América Latina, a HAS também é um importante problema de saúde pública. Estratégias para melhor controle da HAS são, portanto, de extrema importância. Neste artigo, apresentamos os achados de dois estudos, recentemente publicados, que adicionam evidências sobre algumas estratégias para o melhor controle pressórico. No estudo RADIANCE-HTN TRIO, os pacientes com medida residencial da pressão arterial (MRPA) diurna  $\geq 135/85$  mmHg foram randomizados para denervação simpática renal endovascular (DRE) por ultrassom ou procedimento SHAM. A PAS (MRPA) diurna em dois meses, o desfecho primário, foi reduzida em 8 mmHg com DRE versus 3 mmHg com procedimento SHAM. O estudo RADIANCE HTN TRIO oferece evidência robusta de que DRE reduz a PA em dois meses em pacientes com hipertensão resistente a uma pílula de combinação tripla padronizada. Já no estudo STEP, em pacientes mais velhos com hipertensão, o tratamento intensivo com uma meta de PAS alvo de 110 a menos de 130 mmHg resultou em incidência menor de eventos cardiovasculares do que o tratamento padrão com meta de 130 a menos de 150 mmHg. O uso eficaz de tratamentos farmacológicos com alvos mais rigorosos como demonstrado no estudo STEP e não farmacológicos como a DRE pode reduzir substancialmente o fardo da HAS para a saúde global.

**Descritores:** Hipertensão Arterial Sistêmica; Anti-Hipertensivos; Diabetes Mellitus.

### ABSTRACT

*Systemic arterial hypertension (SAH) is an important global public health problem, being the main risk factor for cardiovascular disease, disability, and death. In Brazil, as in other upper-middle-income countries in Latin America, SAH is also an important public health problem. Strategies for better control of SAH are, therefore, extremely important. In this article, we present the findings of two recently published studies that add evidence about some strategies for better blood pressure control. In the RADIANCE HTN TRIO study, patients with daytime ambulatory systolic blood pressure (DASBP)  $\geq 135/85$  mmHg were randomly assigned to endovascular renal sympathetic denervation (RSDN) by ultrasound or the SHAM procedure. DASBP at two months, the primary endpoint, was reduced by 8 mmHg with RSDN versus 3 mmHg with the SHAM procedure. The RADIANCE HTN TRIO study provides robust evidence that RSDN lowers BP within two months in patients with hypertension resistant to a standard triple combination pill. In the STEP study, in older patients with hypertension, intensive treatment with a target SBP of between 110 and 130 mmHg resulted in a lower incidence of cardiovascular events than standard care with a target of between 130 and 150 mmHg. The effective use of pharmacological treatments with more rigorous targets, as demonstrated in the STEP study, and non-pharmacological treatments such as RSDN can substantially reduce the burden of SAH on global health.*

**Keywords:** Systemic Arterial Hypertension; Antihypertensive Agents; Diabetes Mellitus.

## INTRODUÇÃO

### Hipertensão arterial sistêmica: Um problema de saúde pública global

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante problema de saúde pública global, sendo o principal fator de

risco para doenças cardiovasculares, incapacidade e morte. Em 2019, cerca de 11 milhões de mortes foram decorrentes direta ou indiretamente da HAS em todo o mundo.<sup>1</sup> Em mulheres, a HAS é responsável por 20,3% de todas as mortes ocorridas em pessoas do sexo feminino, sendo o principal fator de risco para mortalidade.<sup>1</sup> Enquanto que, nos homens,

a HAS fica em segundo lugar, após o tabagismo, sendo responsável por 18,2% de todas as mortes no sexo masculino.<sup>1</sup> Em termos de incapacidade, a HAS também lidera o ranking de fatores de risco que geram incapacidade, especialmente em pessoas acima de 50 anos.<sup>1</sup>

A prevalência global da HAS foi estimada em 1,3 bilhões em 2019, sendo que o número de pessoas hipertensas dobrou desde 1990.<sup>2</sup> A HAS é de particular importância em países de baixa e média renda, onde cerca de 82% dos indivíduos hipertensos vivem.<sup>2</sup> Em países de renda média-alta, como o Brasil, e na região da América Latina e Caribe, as taxas de prevalência de hipertensão foram estimadas em 37,8% e 39,1%, respectivamente.<sup>3</sup> Estas taxas de prevalência são bem mais altas do que as dos países desenvolvidos, como os Estados Unidos e países da Europa, aonde a prevalência foi estimada em 28,5%.<sup>4</sup>

Em termos de diagnóstico, tratamento e controle, o cenário mundial atual também é preocupante. Globalmente, 59% das mulheres e 49% dos homens hipertensos têm conhecimento do diagnóstico de HAS; e desses, somente 47% das mulheres e 38% dos homens estão recebendo tratamento para HAS.<sup>2</sup> Dos indivíduos tratados, somente 23% das mulheres e 18% dos homens apresentam a pressão arterial (PA) controlada, definida como níveis pressóricos menores que 140 x 90 mmHg.<sup>2</sup> Considerando somente países da América Latina e Caribe, estas taxas de diagnóstico, tratamento e controle estão melhores, sendo 72%, 64% e 35%, respectivamente, em mulheres e 57%, 47% e 23% em homens.<sup>2</sup> Porém, ainda estão muito abaixo do ideal.

Os custos relacionados a HAS geram um impacto financeiro significativo, tendo sido estimado que a HAS é responsável por cerca de 10% de todos os custos relacionados a assistência à saúde no mundo inteiro.<sup>4</sup> Os custos estão relacionados a custos diretos associados ao tratamento da HAS, como medicamentos, exames laboratoriais, e consultas médicas, assim como, custos relacionados a hospitalizações por complicações da HAS. Além disso, também há custos indiretos relacionados a mortalidade prematura e incapacidade relacionada a complicações da HAS, como as doenças cardíacas e renais. Para reduzir tais custos, é essencial que estratégias para prevenção e controle da HAS sejam priorizadas.

### Hipertensão arterial sistêmica no Brasil

No Brasil, assim como em outros países de renda média-alta da América Latina, a HAS também é um importante problema de saúde pública. Dados do Vigitel 2018, uma pesquisa nacional conduzida pelo Ministério da Saúde, estimou que 24,7% da população adulta brasileira tem um diagnóstico de HAS.<sup>5</sup> Entretanto, outros estudos reportaram taxas de prevalência maiores entre 28,7% e 40,7%.<sup>6-9</sup>

Em termos de conhecimento do diagnóstico de HAS, dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (PNS) apresentam taxas de cerca de 65%,<sup>6</sup> mas taxas maiores em torno de 80% já foram reportadas em outro estudo.<sup>9</sup> Considerando os pacientes que tem conhecimento do seu diagnóstico de HAS, as taxas de tratamento são relativamente altas, variando de 76,8% a 92%,<sup>5,6,9</sup> enquanto que as taxas de controle de PA (definida como PA < 140 x 90 mmHg) são bem menores. Dados de algumas pesquisas, com a PNS 2013, o 1º Registro

Brasileiro de Hipertensão, o Registro PINNACLE-Brazil e o estudo ELSA-Brasil, apresentam taxas de controle que variam entre 33% a 53,6%.<sup>6,9-11</sup>

A HAS também acarreta um alto custo financeiro no Brasil. Em 2015, quatro condições cardiovasculares (infarto agudo do miocárdico, insuficiência cardíaca, HAS e fibrilação atrial) geraram um custo financeiro de R\$ 56, 2 bilhões, o que corresponde a cerca de 5,5% do total de despesas nacionais relacionadas a assistência à saúde.<sup>12</sup> Somente a HAS teve um custo total de R\$ 8,025 bilhões, sendo a terceira condição cardiovascular com maior custo total.<sup>12</sup>

### DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL 2020: RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020, recentemente publicadas, recomendam uma abordagem multidisciplinar no controle da hipertensão para a implementação de estratégias tanto de tratamento não medicamentoso como de tratamento medicamentoso.<sup>13</sup>

Estratégias do tratamento não medicamentoso incluem a cessação do tabagismo, atividade física regular e uma dieta com restrição de sódio, alto consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixo teor de gordura e cereais integrais, consumo moderado de oleaginosas e baixo consumo de gorduras, carnes vermelhas, doces e bebidas com açúcar, cafeína e bebidas alcoólicas. Além dessas estratégias, medidas de controle de estresse são recomendadas, como a prática de meditação, terapias de relaxamento, técnicas de respiração lenta e práticas espirituais, de acordo com as crenças do indivíduo.

O tratamento medicamentoso visa a redução de PA, através do uso de medicamentos anti-hipertensivos, com o objetivo de reduzir desfechos cardiovasculares e mortalidade associados à HAS. As diretrizes atualmente recomendam o uso de uma combinação de fármacos como a estratégia preferencial para a maioria dos pacientes hipertensos, ficando a monoterapia como uma estratégia de controle inicial da PAS em pacientes com HAS estágio 1 com baixo risco cardiovascular. As principais classes recomendadas são os diuréticos tiazídicos, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e os betabloqueadores (BB).

Em relação às metas pressóricas a serem obtidas com o tratamento anti-hipertensivo, atualmente, as diretrizes recomendam que a PA do paciente hipertenso considerado de baixo ou moderado risco cardiovascular deve ser mantida em níveis menores que 140 x 90 mmHg. Já pacientes hipertensos com alto risco cardiovascular devem ter sua PA mantida em níveis entre 120 x 70 mmHg a 129 x 79 mmHg. Já para pacientes idosos, níveis mais conservadores são recomendados. Para idosos hígidos, recomenda-se manter a PA entre 130 x 70 mmHg a 139 x 79 mmHg, enquanto que para idosos frágeis, recomenda-se níveis de PA entre 140 x 70 mmHg a 149 x 79 mmHg.

Em relação à HAS resistente, definida como níveis pressóricos  $\geq$  140 x 90 mmHg em uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos em doses otimizadas,

as diretrizes recomendam o incentivo de mudanças de estilo de vida associadas à otimização do tratamento com três medicações anti-hipertensivas, preferencialmente um diurético tiazídico, um IECA ou BRA e um BCC, juntamente com a melhora da adesão medicamentosa. Caso não haja controle da PA com tais medidas, a adição de espironolactona como quarta medicação e BB e/ou clonidina como quinta/sexta medicações também é recomendada. Tratamentos invasivos, como a denervação simpática renal endovascular (DRE), são contraindicados, exceto em protocolos de pesquisa.

Neste artigo, discutiremos os achados de dois estudos, recentemente publicados no ano de 2021, que adicionam evidências sobre algumas estratégias para um melhor controle pressórico. O STEP trial avaliou qual o melhor nível de metas pressóricas para reduzir eventos cardiovasculares em pacientes idosos.<sup>14</sup> O RADIANCE-HTN TRIO *trial* investigou a eficácia e segurança da denervação renal endovascular (DRE) por ultrassom em pacientes com HAS resistente.<sup>15</sup> A seguir, discutimos em detalhes cada estudo.

## STEP TRIAL

A meta ideal de PA a ser considerada em pacientes com alto risco cardiovascular ainda é um tema bastante controverso, sobretudo quando se consideram os achados conflitantes de alguns estudos randomizados.<sup>16,17</sup> Com esse sentido, foi desenhado o estudo STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*) a fim de ajudar a responder a esta pergunta.<sup>14</sup>

O estudo STEP, um ensaio clínico randomizado conduzido na China, teve como objetivo comparar duas estratégias de redução da pressão em pacientes hipertensos idosos, no sentido de se reduzir o risco de complicações cardiovasculares. Para serem elegíveis, os pacientes tinham que apresentar diagnóstico de HAS, idade de 60 a 80 anos, e PA sistólica (PAS) de 140 a 190 mmHg. Pacientes com histórico de AVC foram excluídos. Os pacientes eram randomizados para uma estratégia de tratamento da HAS mantendo uma meta intensiva, ou seja, PAS entre 110 e 130 mmHg, *versus* uma meta convencional, de PAS entre 130 e 150 mmHg. O desfecho primário do estudo foi o composto de morte CV, síndrome coronária aguda (ou seja, hospitalização por infarto do miocárdio ou por angina instável), AVC, hospitalização por IC, revascularização coronária ou fibrilação atrial, avaliado como tempo até o primeiro evento.

Ao todo, o estudo incluiu 8511 pacientes em 42 centros de pesquisa na China, sendo 4243 alocados para o grupo intensivo e 4268 para o grupo tratamento convencional. A idade média dos pacientes foi de 66,3 anos, 3959 (46,5%) eram do sexo masculino, 1627 (19,1%) tinham diabetes *mellitus*, e 540 (6,3%) histórico de doença cardiovascular. Após um ano, os pacientes do grupo tratamento intensivo tiveram uma média de PAS de 127,5 mmHg, *versus* uma média de 135,3 mmHg no grupo tratamento convencional, havendo uma diferença média de 7,8 mmHg entre os grupos. Ao longo do estudo, os participantes do grupo intensivo precisaram em média de 1,9 medicamentos por paciente, contra 1,5 no grupo convencional. Após um período médio de seguimento de 3,34 anos, o estudo foi interrompido pelo comitê independente de segurança e monitoramento dos dados na quarta análise interina em virtude de eficácia, quando 343

pacientes no total haviam atingido o desfecho primário do estudo. Após um período de seguimento mediano de 3,34 anos, 147 pacientes (3,5%) apresentaram o desfecho primário no grupo intensivo *versus* 196 (4,6%) no grupo convencional (*hazard ratio* 0,74; IC 95% 0,60-0,92;  $p = 0,007$ ). Tal benefício foi consistente nos componentes individuais do desfecho primário, chamando atenção a redução de AVC (*hazard ratio* 0,67; IC 95% 0,47-0,97) e de hospitalizações por SCA (*hazard ratio* 0,67; IC 95% 0,47-0,94). Ao contrário do que comumente se acredita na comunidade médica, o tratamento intensivo se mostrou bastante seguro. Houve reporte de mais eventos adversos de hipotensão no grupo intensivo (3,4% *versus* 2,6%; risco relativo 1,31; IC 95% 1,02-1,68;  $p = 0,03$ ), porém não houve aumento significativo de síncope, tontura, fratura ou insuficiência renal aguda.

Como estes resultados devem ser interpretados e qual o seu impacto na prática clínica? Em primeiro lugar, ressalte-se que o estudo teve uma sólida qualidade metodológica, em virtude de seu grande tamanho amostral, análise por intenção de tratar, randomização por alocação sigilosa e avaliação cega dos desfechos por um comitê de eventos clínicos. O fato de ter sido interrompido precocemente por benefício, embora seja cientificamente válido e eticamente necessário, pode maximizar alguns achados, sobretudo em desfechos secundários e em subgrupos não pré-especificados. Entretanto, tais resultados são consistentes com estudos prévios comparando a mesma questão. No estudo SPRINT, que randomizou 9361 pacientes hipertensos sem diabetes ou AVC prévio, o tratamento intensivo (meta de PAS < 120 mmHg), em comparação ao tratamento convencional (meta < 140 mmHg) levou a uma redução de eventos cardiovasculares (composto de morte CV, infarto, AVC, angina instável ou hospitalização por IC) muito semelhante à do estudo STEP (*hazard ratio* 0,75; IC 95% 0,64-0,89;  $p < 0,001$ ).<sup>16</sup> Já no estudo ACCORD BP, que randomizou 4733 pacientes com hipertensão e DM tipo 2, embora o tratamento intensivo (meta PAS < 120 mmHg) não tenha levado a uma redução estatisticamente significativa de eventos CV (composto de morte CV, infarto ou AVC) em relação ao tratamento convencional (meta PAS < 140 mmHg) (*hazard ratio* = 0,88; IC 95% 0,73-1,06;  $p = 0,20$ ), a menor ocorrência de AVC entre os pacientes do grupo intensivo (*hazard ratio* 0,59; IC 95% 0,39-0,89) sugere que estudos maiores e com poder estatístico mais adequado talvez possam demonstrar um efeito benéfico da meta intensiva.<sup>17</sup> Nesse sentido, dois estudos brasileiros, OPTIMAL DIABETES (NCT 04040634) e OPTIMAL STROKE (NCT 04036409), que vão comparar uma meta intensiva, PAS < 120 mmHg, *versus* a convencional, PAS < 140 mmHg, respectivamente em pacientes com diabetes e em pacientes com AVC prévio, podem trazer mais importantes respostas em relação a esta questão de enorme relevância clínica. Os dois estudos incluirão juntos ao redor de 15 mil pacientes, e seus resultados são previstos para ao redor do ano de 2025.<sup>18</sup>

## RADIANCE-HTN TRIO TRIAL

DRE como opção ao tratamento da HAS passou a ser vista com bastante ceticismo quando o primeiro estudo randomizado controlado falhou em demonstrar maior redução nos níveis de PA com DRE em comparação ao procedimento

“sham” em pacientes com hipertensão resistente. No entanto, o reconhecimento das limitações do estudo e as desvantagens metodológicas do SYMPLICITY HTN-3 reacenderam o interesse no método.<sup>19</sup>

O estudo multicêntrico internacional RADIANCE-HTN TRIO incluiu 989 pacientes (idade média, 53 anos; 20% mulheres; 20% eram negros) no Reino Unido, EUA e cinco países europeus. No início do estudo, a PA média era de 163/104 mm Hg, apesar do uso médio de quatro medicamentos anti-hipertensivos. Cerca de 25% dos pacientes tinham diabetes tipo 2. No início do estudo, os pacientes passaram a utilizar uma combinação de um BCC, um BRA e um diurético tiazídico uma vez ao dia, em dose fixa e em pílula única.<sup>15</sup>

A adesão ao tratamento foi avaliada e após quatro semanas, os pacientes com medida residencial da pressão arterial (MRPA) diurna  $\geq 135/85$  mm Hg foram randomizados para DRE (n = 69) por ultrassom ou procedimento SHAM (n = 67). Pacientes e avaliadores foram cegados para o braço da randomização. A PAS (MRPA) diurna em dois meses, o desfecho primário, foi reduzida em 8 mm Hg com DRE *versus* 3 mm Hg com procedimento SHAM na população avaliada por intenção de tratar. A diferença mediana entre os grupos foi de  $-4,5$  mmHg. O benefício da DRE foi consistente independentemente do nível de PAS no início do estudo, sexo, etnia, idade ou circunferência abdominal. Tais resultados estão de acordo com os do estudo RADIANCE-HTN SOLO em pacientes com hipertensão leve a moderada, confirmando que DRE pode reduzir a PA em um largo espectro de pacientes com hipertensão. O acompanhamento dos pacientes do estudo continuará por três anos para avaliar a durabilidade, segurança e benefício contínuo do procedimento DRE.<sup>15</sup>

Os achados do estudo RADIANCE-HTN TRIO quanto à modulação da PA (MRPA) são de grande importância clínica. Independentemente do perfil de adesão dos indivíduos aos medicamentos, DRE, em comparação com o procedimento simulado, levou a uma redução de  $-4,5$  mmHg da PA sistólica diurna, de  $-4,2$  mmHg da PA sistólica de 24 h e de  $-3,9$  mmHg da PA sistólica noturna (MRPA). Esses efeitos foram mantidos ao longo do dia e da noite,

semelhante aos resultados dos estudos controlados por SHAM de ablação por radiofrequência. A importante redução da PA sistólica noturna no estudo RADIANCE-HTN TRIO aumenta a repercussão clínica da DRE, uma vez que a redução da PA elevada durante a noite pode ser traduzida em menos eventos cardiovasculares e é de difícil manejo apenas com terapia farmacológica.<sup>15</sup>

O estudo RADIANCE-HTN oferece evidência robusta de que DRE reduz a PA em dois meses em pacientes com hipertensão resistente a uma pílula de combinação tripla padronizada. Como sugerido pelos autores, se o efeito de redução da PA é mantido em longo prazo, isso pode significar que DRE pode ser proposta como a quarta terapia adicional no cenário de alto risco de pacientes hipertensos resistentes.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

O controle adequado da PA é de extrema importância na redução do ônus da morte e incapacidade por doença cardiovascular. Medidas em nível da população, como aumentar a disponibilidade e acessibilidade a produtos frescos, frutas e vegetais e diminuição do teor de sódio de alimentos processados podem reduzir a PA em larga escala. Adicionalmente, o uso eficaz de tratamentos farmacológicos com alvos mais rigorosos como demonstrado no estudo STEP e não farmacológicos como a DRE pode substancialmente reduzir o fardo da HAS para a saúde global.

## CONFLITOS DE INTERESSE

RHMF reporta: AstraZeneca e Bayer: Speaker, grant de pesquisa, auxílio congresso; Servier: Speaker, grant de pesquisa, consultoria em educação médica; Biommm: grant de pesquisa e advisory board; EMS, Pfizer, Aché, CytoDin, Health Canada: grant de pesquisa (recebido da sua instituição). GS reporta Bayer: Speaker; Servier: Speaker, Bristol Myers Squibb, Speaker e participação Steering Committee. KES declara não ter conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala N-B, Uthman O. Prevalence of Hypertension in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(50):e1959. doi: 10.1097/md.0000000000001959
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2
- Vigitel Brasil 2018 - Telephone-based vigilance of risk factors and protection of chronic diseases: Brazilian Ministry of Health. 2019. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf> (accessed 23 July 2020).
- Macinko J, Leventhal DGP, Lima-Costa MF. Primary Care and the Hypertension Care Continuum in Brazil. *J Ambul Care Manage*. 2018;41(1):34-46. doi: 10.1097/jac.0000000000000222 [published Online First: 2017/11/28]
- Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(10):e48255. doi: 10.1371/journal.pone.0048255 [published Online First: 2012/11/03]
- Marques AP, Szwarcwald CL, Souza-Junior PRB, Malta DC, Montilla DER. Prevalence of arterial hypertension in Brazilian adults and its associated factors and activity limitations: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(4):312-21.
- Chor D, Pinho Ribeiro AL, Carvalho MS, Duncan BB, Lotufo PA,

- Nobre AA, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382 [published Online First: 2015/06/24]
10. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J*. 2018;205:154-7. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.012 [published Online First: 2018/10/01]
  11. Avezum A, Cordeiro Mattos A, Oliveira GBF, Pinto IM, Romaldi AR, Fonseca HAR, et al. P6368 Blood pressure control in a registry of clinical practice, PINNACLE-BRAZIL REGISTRY. *Eur Heart J*. 2019;40(Supplement\_1); ehz746.0964. doi: 10.1093/eurheartj/ehz746.0964
  12. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
  13. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238
  14. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268-79. doi: 10.1056/NEJMoa2111437
  15. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10293):2476-86. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1
  16. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
  17. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff Jr DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17): 1575-85.
  18. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/>. Acessado em 21-11-2021.
  19. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>.

# PREVENÇÃO: STRENGTH, SAMSON, SSASS, METANÁLISE POLYPILL (TIPS-3, HOPE-3, POLYIRAN), DAPA-CKD

*PREVENTION: STRENGTH, SAMSON, SSASS, POLYPILL META-ANALYSIS (TIPS-3, HOPE-3, POLYIRAN), DAPA-CKD*



Clique para acessar  
o Podcast

Maria Cristina de Oliveira  
Izar<sup>1</sup>  
Francisco Antonio  
Helfenstein Fonseca<sup>1</sup>

1. Universidade Federal de São Paulo  
- UNIFESP, Disciplina de Cardiologia.  
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Maria Cristina de Oliveira Izar  
Rua Lofgren, 1350 – Vila Clementino.  
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04040-001.  
E-mail: mcoizar@terra.com.br

## RESUMO

Estudos recentes mostram que iniciativas simples de estilo de vida ou o uso de terapias combinadas em uma única pílula podem modificar o risco de eventos cardiovasculares. No estudo STRENGTH, em pacientes tratados com estatinas e de alto risco cardiovascular, a adição de ômega-3 carboxilado não modificou o risco do desfecho primário composto, não se recomendando o uso dessa medicação em adição ao tratamento usual para redução de eventos cardiovasculares. No estudo SAMSON, foram avaliados escores diários de sintomas em pacientes que recebem estatinas, placebo ou não recebem medicação hipolipemiante que abandonaram o tratamento prévio com esses fármacos por intolerância. A maioria dos sintomas causados pelas estatinas eram “nocebo”, e os clínicos não deveriam interpretar a intensidade dos sintomas ou o momento do seu início ou do término como uma indicação de causalidade, pois o padrão é idêntico para o placebo. O estudo SSaSS avaliou os benefícios do substituto do sal contendo cloreto de potássio, comparado ao sal comum no AVC, eventos cardiovasculares e morte. Em pessoas com história prévia de AVC ou com idade maior ou igual a 60 anos com hipertensão arterial, as taxas de AVC, eventos cardiovasculares maiores e morte por qualquer causa foram menores com o substituto do sal do que com o sal comum e, se usado por toda a população haveria grande redução de eventos cardiovasculares. Na metanálise Polypill, que incluiu os estudos TIPS-3, HOPE-3 e POLYIRAN, foi avaliada a combinação fixa de pelo menos dois agentes anti-hipertensivos combinados com uma estatina (com ou sem aspirina), comparada com uma estratégia controle (placebo ou tratamento usual). As combinações fixas reduziram substancialmente a doença cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, revascularização e morte cardiovascular em pacientes em prevenção primária da doença cardiovascular. Já o estudo DAPA-CKD avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo do inibidor de SGLT2, dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica (DRC), com ou sem diabetes. O risco do desfecho composto por declínio mantido na TFGe de pelo menos 50%, doença renal terminal ou morte por causa renal ou cardiovascular foi significativamente menor com a dapagliflozina do que com o placebo, não obstante a presença de diabetes. Estes estudos mostram a importância da prevenção em vários níveis e com intervenções nutricionais, medicamentosas, quer na promoção da saúde, quer na prevenção secundária.

**Descritores:** Ácidos Graxos Ômega-3; Estatinas; Diabetes; Doença Renal Crônica; Dieta

## ABSTRACT

*Recent studies have demonstrated that simple lifestyle initiatives or using combined therapies in a single pill can modify the risk of cardiovascular outcomes. In the STRENGTH study, the addition of omega-3 carboxylic acids in high cardiovascular risk patients treated with statins did not modify the primary composite outcome, and the use of this medication in addition to the standard treatment is not recommended to reduce cardiovascular events. In the SAMSON study, daily symptom scores were evaluated in patients receiving statins, a placebo, or not receiving lipid-lowering medication, who had abandoned treatment with these drugs due to intolerance. Most symptoms caused by statins manifested as the nocebo effect and clinicians should neither interpret the intensity nor the onset or end of these symptoms as an indication of causality, because the pattern is identical for the placebo. The SSaSS study evaluated the benefits of a salt substitute containing potassium chloride compared to common salt in stroke, cardiovascular events, and death. Among people with a history of stroke or aged 60 years and over with high blood pressure, the rates of stroke,*

*cardiovascular events, and death from any cause were lower with the salt substitute than with common salt, and if used by the entire population, there would be a big reduction in cardiovascular events. In the Polypill meta-analysis, which included the TIPS-3, HOPE-3 and POLYIRAN studies, a fixed-dose combination of at least two anti-hypertensive therapies and a statin (with or without aspirin) was evaluated and compared to the control strategy (placebo or standard treatment). Fixed-dose combinations reduced cardiovascular disease, myocardial infarction, CVA, revascularization, and cardiovascular death significantly in patients in primary prevention of cardiovascular diseases. The DAPA-CKD study evaluated the long-term safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor, dapagliflozin, in subjects with chronic kidney disease (CKD) with or without diabetes. The risk of an outcome involving the sustained decline in eGFR of at least 50%, terminal renal disease, or death from renal or cardiovascular causes was significantly lower with dapagliflozin than with the placebo, regardless of the presence or absence of diabetes. These studies show the importance of prevention at various levels with nutritional or pharmacological interventions, whether in health promotion or secondary prevention.*

**Keywords:** Omega 3 fatty acids; Statins; Diabetes; Chronic Kidney Disease; Diet.

## INTRODUÇÃO

A incidência e as taxas de mortalidade por doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV) têm decaído nos últimos anos, mas são ainda consideradas como a principal causa de morbidade e mortalidade. Diversos fatores de risco foram identificados e a principal maneira de se prevenir a DASCV é promovendo um estilo de vida saudável ao longo da vida. Tratamentos efetivos e seguros hoje estão disponíveis ao público sem custo ou a baixo custo. No entanto, a prevalência de estilo de vida não saudável ainda é alta e os fatores de risco para doenças cardiovasculares permanecem subtratados, mesmo entre os indivíduos considerados de risco cardiovascular (residual) elevado.

A prevenção dos eventos cardiovasculares pela redução do risco de doenças cardiovasculares será o tópico desta atualização. Discutiremos estudos que buscaram reduzir o consumo de sal, otimizar o uso de hipolipemiantes, suplementar ácidos graxos essenciais, entre outras estratégias, quer na prevenção primária, quer na presença de lesões de órgãos alvo, ou na prevenção secundária, em portadores de doenças cardiovasculares já instaladas.

Um conceito importante é o de risco cardiovascular elevado na prevenção primária e secundária. A Diretriz Européia sobre Prevenção Cardiovascular,<sup>1</sup> recentemente publicada propõe diferentes categorias de pacientes e sua associação com doença cardiovascular na presença de algumas condições clínicas. Assim, indivíduos aparentemente saudáveis e sem DASCV, doença renal crônica (DRC), diabetes *mellitus* (DM) ou hipercolesterolemia familiar (HF) serão de baixo a alto risco se < 50 anos, de acordo com o SCORE 2 e o risco pelo tempo de vida, e a discussão sobre terapias usará essas ferramentas para auxiliar na decisão. Dos 50-69 anos e acima dos 70 anos o risco poderá ser baixo a muito alto, também com base no SCORE 2 e no risco pelo tempo de vida, auxiliando na decisão terapêutica. Porém, no paciente com DRC, mas sem DM ou DASCV, o risco poderá ser alto, se a TFG for 30-44 mL/min com relação albumina creatinina (RAC) < 30 mg/g creatinina, ou se a TFG for 45-59 mL/min e a RAC 30-300 mg/g de creatinina ou, ainda, se TFG > 60 mL/min e RAC > 300 mg/g creatinina; mas, o risco será muito alto se TFG

< 30 mL/min ou se a TFG estiver entre 30-50 mL/min com RAC > 30 mg/g creatinina. Na hipercolesterolemia familiar sem DASCV os pacientes são considerados de alto risco.

No paciente portador de diabetes *mellitus* tipo 2, acima dos 40 anos, o risco poderá ser moderado se estiver bem controlado, sem lesões de órgãos alvo (LOA), sem outros fatores de risco para DASCV e com menos de 10 anos de duração da doença; mas poderá ser de alto risco se apresentar LOA não graves, mas, que não preenchem o critério de risco moderado descrito anteriormente; já no muito alto risco incluem-se os portadores de DM com DASCV estabelecida ou LOA grave. Aí estão incluídos aqueles com TFG < 45 mL/min, independente da presença de albuminúria, ou com TFG entre 45-59 mL/min e RAC 30-300 mg/g creatinina, ou ainda com proteinúria (RAC > 300 mg/g creatinina); a presença de doença microvascular em três territórios também caracteriza o muito alto risco no DM (ex. microalbuminúria, retinopatia e neuropatia).

Já no paciente com DASCV estabelecida, não é necessária nenhuma estratificação adicional, sendo esses indivíduos considerados como de muito alto risco. Essa categoria inclui DASCV com manifestações clínicas ou documentadas por imagem demonstrando a presença de placas de maneira inequívoca. O aumento da espessura da camada íntima não caracteriza situação de muito alto risco isoladamente. Essa diretriz utiliza o SCORE2,<sup>2</sup> para calcular a taxa de eventos não fatais e o SCORE2 OP<sup>3</sup> para pessoas idosas em todas as demais situações não contempladas anteriormente (DM, DRC, HF, DASCV). Esse escore também difere entre países de baixo risco, risco moderado, alto e muito alto risco, dependendo da região da Europa e das taxas de morte por doença cardiovascular nessas regiões, de acordo com a Organização Mundial de Saúde.<sup>4</sup>

Diretrizes nacionais também reforçam muitas destas posições, especialmente a necessidade de se abordar pacientes em prevenção primária assintomáticos, mas sob risco de um primeiro evento cardiovascular,<sup>5-8</sup> visando intensificação do tratamento.

Feitas estas considerações, passaremos a discutir estudos recentes que buscaram intervenções precoces, ou inovadoras para reduzir o risco de DASCV, alguns com resultados favoráveis e outros não.

## STRENGTH

Os dados sobre o uso de ácidos graxos ômega-3 em pacientes sob uso de estatinas são inconclusivos. Os ensaios clínicos randomizados demonstraram que a redução do LDL-colesterol com estatinas reduz eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco.<sup>9</sup> Essa classe de fármacos tornou-se recomendação de primeira linha na prevenção da DASCV. Entretanto, apesar de seu uso abrangente, grande número de pacientes possuem um elevado risco residual e continuam a apresentar eventos. Dados de estudos de randomização Mendeliana mostram que indivíduos com mutações em genes que codificam alvos da terapia hipolipemiante e apresentam valores de LDL-c menores ao longo da vida têm um menor risco cardiovascular.<sup>10-12</sup> Os triglicérides e as lipoproteínas ricas em triglicérides (LRT), ou lipoproteínas remanescentes têm sido implicados no risco de DASCV,<sup>13</sup> sendo que estudos populacionais demonstraram que os triglicérides são melhores marcadores de risco quando obtidos sem jejum.<sup>14</sup> Análises *post-hoc* de estudos com estatinas mostram que os valores de triglicérides alcançados se associavam com as taxas de eventos cardiovasculares, independente do LDL-colesterol alcançado.<sup>15</sup> A hipertrigliceridemia acompanha os estados de resistência à insulina, hipertensão, inflamação e, o estado de hipercoagulabilidade, além de fazer parte da tríade da dislipidemia aterogênica (HDL-c baixo, TG elevado e LDL pequenas e densas).<sup>16</sup> Estudos na era pós estatinas avaliaram o impacto dos ácidos graxos ômega-3 em doses consideradas baixas (~1g) nos desfechos cardiovasculares.<sup>17,18</sup> Já o estudo REDUCE-IT, utilizando uma nova formulação de EPA (icosapent etil) na dose de 4g/dia em duas tomadas, demonstrou redução de eventos cardiovasculares e de eventos recorrentes tanto na prevenção primária, como na secundária, quando comparado ao placebo.<sup>19</sup> O estudo foi criticado pois o comparador era o óleo mineral que aumentou o LDL-c e a PCR-us, podendo ter ampliado as diferenças entre os braços terapêuticos, favorecendo o EPA.

O *Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH: clinicaltrials.gov NCT02104817) é um estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo para avaliar se pacientes com hipertrigliceridemia leve a moderada e HDL-c baixo, com DASCV ou com diabetes e fatores de risco na prevenção primária recebendo estatinas e com LDL-c < 100 mg/dL, teriam benefício na redução do desfecho primário com a adição do ômega-3 composto de EPA + DHA na dose de 4g/dia.<sup>20</sup> Um total de 13.078 pacientes foi randomizado em 675 hospitais acadêmicos e comunitários em 22 países na América do Norte, Europa, América do Sul, Ásia, Austrália, Nova Zelândia, África do Sul. O placebo utilizado foi o óleo de milho e após 1380 eventos dos 1600 projetados, o estudo foi interrompido prematuramente após análise interina que mostrou baixa probabilidade de benefício com o ômega-3 vs. óleo de milho.<sup>21</sup> Dos 13.078 pacientes tratados a idade (média, DP) foi de 62,5 (9) anos, 35% eram mulheres, 70% com diabetes, a mediana do LDL-c foi de 75,0 mg/dL, dos TG 240 mg/dL, do HDL-c 36 mg/dL e da PCR de alta sensibilidade, 2,1 mg/L; 12.633 (96,6%) completaram o estudo e tinham os dados de desfecho analisados. O desfecho primário composto (morte cardiovascular, infarto ou AVC não

fatais, revascularização coronária ou angina requerendo hospitalização) ocorreu em 785 pacientes (12,0%) tratados com ômega-3 vs 795 (12,2%) tratados com óleo de milho (hazard ratio, HR 0,99 [IC 95%, 0,90-1,09]; P = 0,84). Houve maior taxa de eventos adversos gastrointestinais com o ômega-3 (24,7%) vs. óleo de milho (14,7%). O estudo concluiu que em pacientes tratados com estatinas e de alto risco cardiovascular, a adição de ômega-3 carboxilado não modificou o risco do desfecho primário composto, não se recomendando o uso dessa medicação em adição ao tratamento usual para redução de eventos cardiovasculares.<sup>21</sup> Investigou-se se a ausência de benefício estaria relacionada às concentrações de EPA e DHA alcançadas, mas os tercís superiores de EPA e de DHA não se associaram nem com benefício, nem com prejuízo em pacientes de alto risco cardiovascular.<sup>22</sup>

## SAMSON

Grande parte dos pacientes que usam estatinas e as interrompem, o fazem por efeitos adversos que são atribuídos a estes fármacos. O propósito desse estudo foi o de avaliar escores diários de sintomas em pacientes recebendo estatinas, placebo ou não recebendo medicação hipolipemiante em indivíduos que abandonaram o tratamento com estatinas. Os participantes receberam 12 frascos de 1-mês de medicação, sendo quatro contendo atorvastatina 20 mg, quatro contendo placebo, e quatro vazios. A intensidade dos sintomas foi avaliada diariamente e medida numa escala usando um aplicativo (escala de 1-100). Também foi medida a razão “nocebo”, ou seja, a razão do sintoma induzido por estatina que foi também induzida por placebo. Um total de 60 participantes foi randomizado e 49 completaram o protocolo de 12 meses. O escore médio de sintomas foi 8,0 (IC 95%: 4,7-11,3) nos meses sem medicação. Foi maior nos meses com estatina (16,3; IC 95%: 13,0-19,6; P < 0,001), mas também nos meses placebo (15,4; IC 95%: 12,1-18,7; P < 0,001), sem diferenças entre os braços. A razão correspondente do nocebo foi de 0,90. Nos dados dos diários individuais dos pacientes, nem a intensidade dos sintomas no início (OR: 1,02; IC 95%: 0,98-1,06; P 1/4 0,28) nem a extensão do alívio dos sintomas quando o tratamento era interrompido (OR: 1,01; IC 95%: 0,98-1,05; P 1/4 0,48) foram capazes de distinguir entre estatina e placebo. Parada do tratamento não foi mais frequente com a estatina do que com o placebo (P 1/4 0,173), e o subsequente alívio dos sintomas foi semelhante entre os usuários de estatina ou placebo. Seis meses após o estudo, 30 dos 60 pacientes (50%) estavam usando novamente estatinas. O estudo concluiu que a maioria dos sintomas causados pelas estatinas são “nocebo”. Os clínicos não deveriam interpretar a intensidade dos sintomas ou o momento do seu início ou do término (iniciando ou parando a estatina) como uma indicação de causalidade, pois o padrão é idêntico para o placebo.<sup>23</sup>

## SSASS

O consumo elevado de sal, bem como a baixa ingestão de potássio, se associam com elevação da pressão arterial e maior risco de doença cardiovascular e morte prematura.<sup>24,25</sup> Estudos randomizados que avaliaram a redução do teor de sal da dieta,<sup>26</sup> bem como estudos onde houve suplementação de potássio,<sup>27</sup> demonstraram claros efeitos na redução da



pressão arterial. Substitutos do sal, com parte do cloreto de sódio no sal comum sendo substituído por cloreto de potássio, combina esses efeitos num único produto.<sup>28,29</sup> Substitutos do sal estão disponíveis em vários países do mundo<sup>30</sup> e demonstraram efeitos na redução da pressão arterial em diversas populações.<sup>28,29</sup> Entretanto, na ausência de estudos randomizados, controlados, com adequado poder amostral, persistem incertezas sobre os efeitos de substitutos do sal nos eventos adversos sérios, como o acidente vascular cerebral (AVC), síndromes coronárias agudas (SCA) e morte. Além disso, os potenciais riscos de hipercalemia e morte súbita pelo uso de substitutos do sal em pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada influenciam negativamente a percepção dos clínicos e da população geral.<sup>29</sup> O estudo *The Salt Substitute and Stroke Study* (SSaSS)<sup>30</sup> foi idealizado para definir o balanço dos benefícios e riscos do substituto do sal comparado ao sal comum no AVC, eventos cardiovasculares, morte e hipercalemia clinicamente manifesta. Os autores conduziram um estudo aberto, com randomização em *clusters*, envolvendo pessoas de 600 vilarejos rurais na China. Os participantes tinham história prévia de AVC ou eram maiores de 60 anos com hipertensão arterial. Os vilarejos eram randomizados na proporção de 1:1 para o grupo intervenção, onde os participantes utilizavam o substituto de sal (75% de cloreto de sódio e 25% de cloreto de potássio por massa), ou para o grupo controle, no qual os participantes continuavam a usar o sal comum (100% de cloreto de sódio). O desfecho primário foi a ocorrência de AVC, desfechos secundários incluíram eventos cardiovasculares maiores (MACE) e morte por qualquer causa; o desfecho de segurança foi hipercalemia clinicamente manifesta. Um total de 20.995 pessoas foram incluídas no estudo SSaSS. A média da idade dos participantes foi 65,4 anos e 49,5% eram mulheres; 72,6% tinham história de AVC, e 88,4% eram hipertensos.<sup>31</sup> O seguimento médio foi de 4,74 anos. A taxa de AVC foi menor no grupo recebendo o substituto do sal do que naqueles recebendo o sal comum (29,14 eventos vs. 33,65 eventos por 1.000 pessoas-anos; taxa de risco de 0,86; intervalo de confiança (IC) 95%, 0,77 a 0,96;  $P=0,006$ ), bem como as taxas dos eventos cardiovasculares maiores (49,09 eventos vs. 56,29 eventos por 1000 pessoas-anos; taxa de risco, 0,87; IC 95%, 0,80 a 0,94;  $P<0,001$ ) e morte (39,28 eventos vs. 44,61 eventos por 1000 pessoas-anos; taxa de risco, 0,88; IC 95%, 0,82 a 0,95;  $P<0,001$ ). As taxas de eventos adversos sérios atribuídos a hipercalemia não foram significativamente maiores com o substituto do sal comparado ao sal comum (3,35 eventos vs. 3,30 eventos por 1000 pessoas-anos; taxa de risco, 1,04; IC 95%, 0,80 a 1,37;  $P=0,76$ ). Análise de subgrupos mostrou que os resultados foram semelhantes independente de raça, idade, sexo, nível educacional, diabetes, AVC prévio, valores de pressão arterial, uso de anti-hipertensivos, índice de massa corpórea. A magnitude do benefício é semelhante à predita num estudo de modelagem onde estimou-se que 365.000 AVCs, 461.000 mortes prematuras e 1.204.000 eventos vasculares poderiam ser evitados a cada ano com o uso populacional do substituto do sal na China.<sup>32</sup> Grandes benefícios podem ser alcançados em outros países na África, Ásia e América Latina, nos quais o consumo de sal está acima do recomendado.<sup>33</sup> Além disso, como são os indivíduos de baixa renda e as populações em

piores condições que adicionam maiores quantidades de sal no preparo das refeições,<sup>34</sup> a substituição de sal — uma intervenção prática, de baixo custo (cerca de \$1,62 por quilograma de substituto do sal vs. \$1,08 por quilograma do sal comum na China) — pode ter o potencial de reduzir as inequidades relacionadas à doença cardiovascular. Os autores concluíram que entre pessoas com história prévia de AVC ou com idade maior ou igual a 60 anos e portadoras de hipertensão arterial, as taxas de AVC, eventos cardiovasculares maiores e morte por qualquer causa foram menores com o substituto do sal do que com o sal comum.

## METANÁLISE POLYPILL (TIPS-3, HOPE-3, POLYIRAN)

Em estudos randomizados, as doses fixas de tratamentos combinados (ou polipílulas) demonstraram reduzir o desfecho composto de eventos cardiovasculares em pacientes em prevenção primária. No entanto, não se sabia se a aspirina poderia ser incluída na polipílula, além dos efeitos nos desfechos específicos e em subgrupos chave. Nessa metanálise foram avaliados os dados individuais de grandes estudos randomizados com mais de 1000 participantes e duração do seguimento superior a dois anos de doses fixas de combinação de tratamentos vs. controle na prevenção primária da doença cardiovascular.<sup>35</sup>

Foram incluídos estudos que avaliaram a combinação fixa de pelo menos duas drogas anti-hipertensivas combinadas a uma estatina (com ou sem aspirina), comparada a uma estratégia controle (placebo ou tratamento usual).<sup>36-38</sup> O desfecho primário foi composto do tempo para a ocorrência do primeiro evento de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC ou revascularização arterial. Eventos adicionais incluíram a ocorrência de cada um dos eventos cardiovasculares e de morte por qualquer causa. Os eventos também foram analisados em grupos estratificados pelo critério de inclusão da aspirina na estratégia de tratamento com dose fixa e a magnitude dos efeitos foi estimada em subgrupos pré-especificados com base nos fatores de risco. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e o modelo de regressão proporcional de Cox foram usados para comparar as estratégias. Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados na análise: TIPS-3, HOPE-3, e PolyIran, com um total de 18.162 participantes. A média da idade foi de 63 anos (desvio padrão, DP 7,1), e 9.038 (49,8%) participantes eram mulheres. A estimativa do risco cardiovascular em 10 anos foi de 17,7% (DP 8,7). Durante um seguimento de cinco anos o desfecho primário ocorreu em 276 (3,0%) dos participantes no grupo recebendo a estratégia de combinação de dose fixa comparado com 445 (4,9%) no grupo controle (hazard ratio, HR 0,62, IC 95% 0,53-0,73,  $p<0,0001$ ). Houve reduções nos componentes individuais do desfecho primário: infarto do miocárdio (HR 0,52, IC 95% 0,38-0,70), revascularização (HR 0,54, IC 95% 0,36-0,80), AVC (HR 0,59, IC 95% 0,45-0,78), e morte cardiovascular (HR 0,65, IC 95% 0,52-0,81). Reduções significativas no desfecho primário e seus componentes foram observadas nas análises de combinações de doses fixas com ou sem aspirina, com maiores reduções para as estratégias que incluíram aspirina. Os efeitos do tratamento foram semelhantes nos diferentes níveis lipídicos e de pressão arterial, e na presença ou ausência de diabetes, fumo,

ou obesidade. O sangramento gastrointestinal foi incomum, mas mais frequente no grupo que recebeu a combinação de dose fixa incluindo aspirina vs. o grupo controle (19 [0,4%] vs. 11 [0,2%],  $P=0,15$ ). As frequências de AVC hemorrágico (10 [0,2%] vs. 15 [0,3%]), sangramento fatal (2 [ $<0,1\%$ ] vs. 4 [0,1%]), e úlcera péptica (32 [0,7%] vs. 34 [0,8%]) foram baixas e não diferiram significativamente entre os grupos. Tonturas foram mais comuns com o tratamento de combinação em dose fixa (1060 [11,7%] vs. 834 [9,2%],  $P<0,0001$ ). Os autores concluíram que estratégias de combinação em dose fixa reduzem substancialmente a doença cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, revascularização e morte cardiovascular na prevenção primária da doença cardiovascular. Estes benefícios são consistentes, independente dos fatores de risco cardiometabólicos.

## DAPA-CKD

Estimativas mundiais indicam que cerca de 700 milhões de pessoas têm doença renal crônica (DRC).<sup>39</sup> A DRC é um importante contribuinte para morbidade, diminuição da qualidade de vida e menor expectativa de vida. A despeito da disponibilidade de exames laboratoriais simples para identificar pacientes com função renal comprometida, menos estudos clínicos têm sido conduzidos para doenças renais em relação a outras condições de saúde.<sup>40</sup> Até recentemente, as únicas classes de medicamentos que demonstraram um menor declínio da função renal foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina 2 (BRA); no entanto, a maior parte das evidências foi gerada em pacientes com diabetes.<sup>41-44</sup>

Os inibidores do cotransportador sódio/glicose 2 (SGLT2) reduzem a hemoglobina glicada e propiciam efeitos favoráveis nos desfechos cardiovasculares e renais em grandes ensaios clínicos envolvendo pacientes com diabetes tipo 2.<sup>45-47</sup> O estudo CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) mostrou que a administração de canagliflozina se associou a proteção renal e cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC.<sup>48</sup> Embora os mecanismos subjacentes não sejam completamente conhecidos, os benefícios dos inibidores de SGLT2 parecem ser independentes dos seus efeitos na glicemia e parecem mediados pela natriurese, levando a redução da pressão intra-glomerular.<sup>49-51</sup>

Esses efeitos hemodinâmicos favoráveis podem também preservar a função renal em pacientes com doenças renais por outras causas além do diabetes tipo 2. O estudo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de longo prazo do inibidor de SGLT2, dapagliflozina, em pacientes com DRC, com ou sem diabetes.<sup>52</sup> Foram randomizados 4.304 participantes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 25 a 75 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corpórea e uma relação albumina/creatinina (em mg/g de creatinina) de 200 a 5.000 para receber

dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo. O desfecho primário foi composto por declínio mantido da TFGe de pelo menos 50%, doença renal terminal, ou morte por causas renais ou cardiovasculares.<sup>52</sup> O estudo foi interrompido precocemente pelo comitê independente de monitoramento de dados devido a eficácia. Num período (mediana) de 2,4 anos, o desfecho primário ocorreu em 197 de 2.152 participantes (9,2%) no grupo recebendo dapagliflozina e em 312 de 2.152 participantes (14,5%) no grupo placebo (HR 0,61; IC 95% 0,51 a 0,72;  $P<0,001$ ; número necessário tratar para prevenir um evento primário, 19 (IC 95% 15 a 27)). O HR para o desfecho composto por declínio mantido na TFGe de pelo menos 50%, evolução para doença renal terminal, ou morte por causa renal foi 0,56 (IC 95% 0,45 a 0,68;  $P<0,001$ ), e o HR para o desfecho composto por morte de causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi de 0,71 (IC 95% 0,55 a 0,92;  $P=0,009$ ). Morte ocorreu em 101 participantes (4,7%) no grupo recebendo a dapagliflozina e em 146 participantes (6,8%) no grupo placebo (HR 0,69; IC 95% 0,53 a 0,88;  $P=0,004$ ). Os efeitos da dapagliflozina foram semelhantes em participantes com DM2 e naqueles sem DM2. O perfil de segurança já conhecido da dapagliflozina foi confirmado nesse estudo. Os autores concluíram que em pacientes com DRC, independente da presença ou ausência de diabetes, o risco do desfecho composto por declínio mantido na TFGe de pelo menos 50%, doença renal terminal, ou morte por causa renal ou cardiovascular foi significativamente menor com a dapagliflozina do que com o placebo.

## CONCLUSÃO

Estes estudos mostram a importância da prevenção em vários níveis e com intervenções nutricionais, medicamentosas, quer na prevenção primária, quer na secundária.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Francisco A. H. Fonseca: De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 102/2000 da Agência de Vigilância Sanitária, declaro que recebo patrocínio das seguintes empresas e instituições para atividades de consultoria, palestras ou estudos por iniciativa do investigador ou da companhia farmacêutica: Eli Lilly, Novo Nordisk, Amgen, Sanofi-Aventis, EMS, Novartis, Astra Zeneca, Libbs, Abbott, Aché, Takeda, Biolab, Bayer, Novartis, Marjan, Daiichi-Sankyo. Maria Cristina de Oliveira Izar: De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária, declaro que recebo patrocínio das seguintes empresas e instituições para atividades de pesquisas clínicas, congressos e palestras: Amgen, Amryt Pharma, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, EMS, Eurofarma, Novartis, Libbs, Abbott, Aché, NovoNordisk, Servier, PTC.

## REFERÊNCIAS

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.

3. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42:2455-67.
4. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. Disponível em: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en). Acesso em 25 Novembro 2021.
5. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
7. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
8. Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AA, Araújo DB. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. 2021. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-do-risco-cardiovascular-dislipidemia/>. DOI: 10.29327/540652.1-7. Acesso em 25 Novembro 2021.
9. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
10. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(2):2459-72.
11. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-39.
12. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial Medelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-61.
13. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Emerging Risk Factors, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-9.
14. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047-56.
15. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2220-8.
16. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495-506.
17. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: a study of cardiovascular events in diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018;198:135-44.
18. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225-34.
19. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: reduction of cardiovascular events with Icosapent ethyl-intervention trial. *Clin Cardiol*. 2017;40(3):138-48.
20. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol*. 2018;41(10):1281-88.
21. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs. Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-80.
22. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJP, Ridker PM, et al. Association between achieved omega-3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):1-8.
23. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo [SAMSON]; *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210-22.
24. Cogswell ME, Mugavero K, Bowman BA, Frieden TR. Dietary sodium and cardiovascular disease risk — measurement matters. *N Engl J Med*. 2016;375(6):580-6.
25. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346:f1378.
26. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meer-pohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
27. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;368:m315.
28. Filippini T, Naska A, Kasdagli M-I, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015719.
29. Greer RC, Marklund M, Anderson CAM, Cobb LK, Dalcin AT, Henry M, Appel LJ. Potassium-enriched salt substitutes as a means to lower blood pressure: benefits and risks. *Hypertension*. 2020;75(2):266-74.
30. Yin X, Liu H, Webster J, Trieu K, Huffman MD, Miranda JJ, et al. Availability, formulation, labeling, and price of low-sodium salt worldwide: environmental scan. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(7):e27423.
31. Neal B, Tian M, Li N, Elliott P, Yan LL, Labarthe DR, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Salt Substitute and Stroke Study (SSaSS) — a large-scale cluster randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2017;188:109-17.
32. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1067-77.
33. Marklund M, Singh G, Greer R, Cudhea F, Matsushita K, Micha R, et al. Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study. *BMJ*. 2020;369:m824.
34. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49.
35. Bhat S, Marklund M, Henry ME, Appel LA, Croft KD, Neal B, et al.

A systematic review of the sources of dietary salt around the world. *Adv Nutr.* 2020;11(3):677-86.

36. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kaman-gar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10199):672-683.
37. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398(10306):1133-46.
38. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, et al. Poly-pill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216-28.
39. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(21):2021-31.
40. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
41. Chatzimanouil MKT, Wilkens L, Anders HJ. Quantity and reporting quality of kidney research. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):13-22.
42. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999;354(9176):359-64.
43. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354(2):131-40.
44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
45. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
46. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Einatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
47. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099.
48. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
49. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
50. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Gafar AHA, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):582-93.
51. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39.
52. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020;97(1):202-12.
53. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.

# ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS EM PACIENTES COM DOENÇA VALVAR: A CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO RIVER

## *DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH VALVE DISEASE: THE CONTRIBUTION OF THE RIVER STUDY*

Otávio Berwanger<sup>1,2</sup>

1. Hospital Israelita Albert Einstein.  
Diretor da Academic Research  
Organization. São Paulo, SP, Brasil.  
2. SOCESP – Sociedade de  
Cardiologia do Estado de São Paulo.  
Coordenador do Projeto EPICO-  
SOCESP (Gestão 2020-2021).  
Presidente do Comitê Executivo do  
Estudo RIVER. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Otávio Berwanger  
Rua Inhambu, 635. São Paulo, SP,  
Brasil. 45020-012.  
otavioberwanger@gmail.com.

### POR QUE DISCUTIR O ESTUDO RIVER?

Como Presidente do Comitê Executivo do estudo RIVER, é um prazer discutir os resultados deste ensaio clínico randomizado, 100% brasileiro, apresentado na sessão de *Late Breaking Clinical Trials* do congresso da American Heart Association (AHA) 2020. Os resultados principais foram publicados no *New England Journal of Medicine*, o que demonstra a força e a maturidade da cardiologia brasileira em gerar resultados com impacto clínico internacional. O estudo RIVER avaliou o tratamento com rivaroxabana em pacientes com fibrilação atrial e bioprótese mitral. Este foi um projeto colaborativo, liderado por um Comitê Executivo acadêmico. O estudo nasceu na SOCESP e teve a égide e apoio científico desta sociedade para sua condução. As operações do estudo foram conduzidas pelo Instituto de Pesquisa do HCor. O estudo foi financiado pelo programa PROADI-SUS e pela Bayer.

### RACIONALIDADE PARA O ESTUDO RIVER

A doença cardíaca valvar afeta mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>1</sup> e representa um problema crescente por causa da alta incidência de doença cardíaca reumática em países em desenvolvimento e da crescente carga de doença valvar degenerativa na população de idosos em países de alta e média renda.<sup>2</sup>

A substituição da válvula nativa afetada por uma válvula protética continua sendo o único tratamento definitivo para muitos pacientes com doença cardíaca valvar.<sup>3</sup> Existem dois tipos principais de válvulas cardíacas protéticas: mecânica<sup>4</sup> e biológica (tecido).<sup>5</sup> Mais de quatro milhões de pessoas no mundo já receberam uma válvula cardíaca protética, e estima-se que 300.000 válvulas sejam implantadas a cada ano.

As válvulas cardíacas protéticas melhoram a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com doença valvar cardíaca grave, mas estão associadas a risco aumentado de eventos trombóticos.<sup>6,7</sup> Uma revisão sistemática mostrou taxas de trombose valvar de 1,8 por 100 pacientes/ano, embolia grave de 4,0 por 100 pacientes/ano e embolia total de 8,6 por 100 pacientes/ano.<sup>8</sup> O risco de tromboembolismo é menor com válvulas biológicas sem complicações do que com válvulas mecânicas. O risco de tromboembolismo é limitado principalmente aos três primeiros meses (que é o período de tempo estimado para a endotelização do anel protético) após a cirurgia em pacientes sem complicações com válvulas de tecido,<sup>9,10</sup> mas está indefinidamente presente em pacientes com fibrilação atrial.<sup>11</sup> Fração de ejeção baixa, átrio esquerdo aumentado, histórico de tromboembolismo venoso e presença de marcapasso também aumentam o risco de complicações tromboembólicas.<sup>12,13</sup>

Devido ao risco de eventos trombóticos, o uso de anticoagulantes orais pelo resto da vida é indicado a pacientes com válvulas protéticas mecânicas<sup>14,15</sup> e pacientes com válvulas biológicas<sup>16,17</sup> se eles tiverem fibrilação atrial, trombo atrial ou histórico de tromboembolismo.<sup>18,19</sup> A anticoagulação oral demonstrou ser efetiva e segura quando usada em uma INR alvo de 2,0-3,0 em pacientes com válvulas biológicas com base nos resultados de um estudo clínico randomizado,<sup>20</sup> que comparou duas intensidades de anticoagulação continuada por três meses para determinar a segurança e a eficácia de

**Descritores:** Válvula Mitral; Fibrilação Atrial; Rivaroxabana

**Keywords:** Mitral Valve; Atrial Fibrillation; Rivaroxaban

um regime menos intenso (INR 2,0-2,5) comparado com um regime anticoagulante padrão (INR 3,0-4,5) em pacientes após substituição valvar bioprotético. Não houve diferença na frequência de êmbolos sistêmicos graves (1,8% vs. 1,8%) entre os dois grupos de tratamento, mas houve um número significativamente menor de complicações hemorrágicas graves (0,0% vs. 4,5%;  $P=0,034$ ) e de complicações hemorrágicas totais (5,4% vs. 14,6%;  $P=0,042$ ) no grupo de baixa intensidade (INR 2,0-3,0) comparado ao grupo de alta intensidade, respectivamente. Uma INR 2,0-3,0 é recomendada pelas diretrizes atuais.<sup>3,21</sup> De forma geral, estudos de larga-escala como o ARISTOTLE e o ENGAGE tiveram poucos pacientes portadores de bioprótese (apenas 31 e 131 pacientes, respectivamente). Dessa forma, algumas análises de subgrupos foram conduzidas, mas os resultados obtidos eram insuficientes do ponto de vista de poder estatístico para serem extrapolados de forma abrangente.

Assim, quando o estudo RIVER foi desenhado, havia uma necessidade para anticoagulantes orais novos que podem ter menos interações droga-droga e alimento-droga, que não exijam monitoramento e que potencialmente tenham um perfil de segurança e/ou eficácia melhor. Devido a um efeito anticoagulante mais consistente, que seja menos influenciado pela ingestão de alimento ou droga concomitante, rivaroxabana tinha o potencial de ser pelo menos tão eficaz e seguro quanto a varfarina quando usado conforme recomendado nas diretrizes atuais. Os dados disponíveis de ensaios clínicos e pré-clínicos à época apoiavam a avaliação da rivaroxabana em pacientes com válvulas mitrais biológicas, havendo potencial para que essa medicação seja uma alternativa para o uso de antagonistas de vitamina K nessa população de pacientes.

## O DESENHO DO ESTUDO RIVER

O RIVER<sup>22</sup> foi um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, em paralelo, de não inferioridade, com alocação sigilosa e avaliação cega dos desfechos.

O objetivo primário do Estudo RIVER foi avaliar a eficácia e segurança da rivaroxabana em comparação com a varfarina durante um tratamento de 12 meses em desfecho combinado de (eventos clínicos maiores definidos por AVC, AIT, sangramento maior, mortalidade por todas as causas, trombose valvar e embolia sistêmica não relacionada ao sistema nervoso central) e hospitalização por insuficiência cardíaca. (Figura 1)

O estudo incluiu homens e mulheres com idade  $\geq 18$  anos no momento da inclusão, com fibrilação atrial paroxística, permanente ou persistente ou flutter e prótese biológica da valva mitral, com utilização planejada ou existente de anticoagulante oral para a profilaxia de tromboembolismo. O paciente deveria ser capaz de fornecer consentimento informado de acordo com as diretrizes do ICH GCP e a legislação e/ou regulações locais. Pacientes eram elegíveis para serem incluídos no estudo RIVER e qualquer período após 48h da cirurgia de valva mitral.

Os principais critérios de exclusão foram pacientes com alto risco de sangramento, contraindicação para uso de rivaroxabana ou varfarina e portadores de prótese valvar mecânica.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber terapia com rivaroxabana 20mg ao dia (ou 15mg ao dia em casos de *clearance* de creatinina entre 30-49) ou varfarina em dose ajustada para manter RNI entre 2,0-3,0. A alocação sigilosa ocorreu mediante um sistema automatizado de randomização, no qual a sequência de alocação será não previsível para os investigadores que estão incluindo pacientes no estudo.

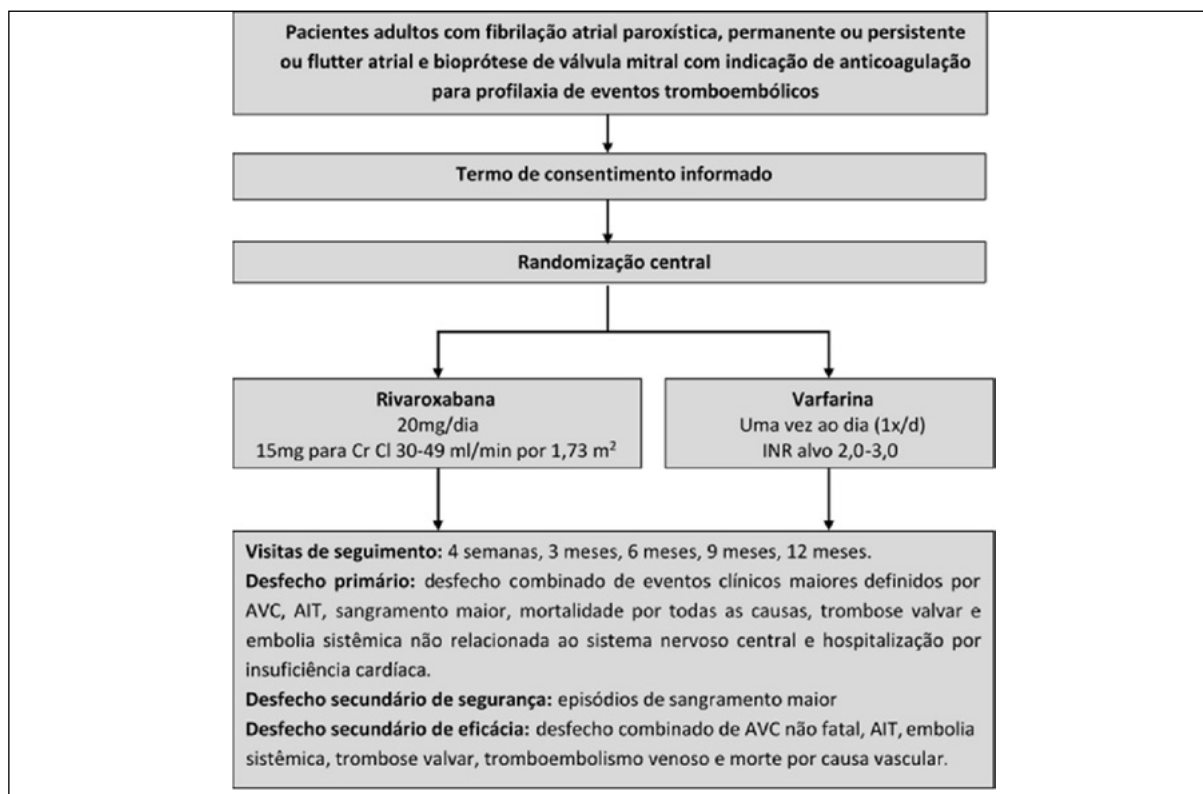


Figura 1. Desenho do Estudo RIVER.

O desfecho primário foi um composto de morte, evento cardiovascular maior (acidente vascular cerebral- AVC, ataque isquêmico transitório-AIT, embolia sistêmica, trombose valvar ou hospitalização por insuficiência cardíaca-IC) ou sangramento maior em 12 meses. O desfecho secundário-chave de eficácia foi um composto de AVC não fatal, AIT, tromboembolismo venoso, embolia sistêmica não relacionada ao sistema nervoso central, trombose valvar e morte vascular. Os desfechos secundários de segurança para este ensaio clínico consistiram nos eventos de sangramento.

Todos os desfechos foram adjudicados de forma cega e independente por um Comitê de Classificação de Eventos Clínicos (CEC) utilizando critérios padronizados. Os desfechos de eficácia e segurança foram adjudicados pelos mesmos critérios do estudo ROCKET-AF. Os desfechos de sangramento também foram adjudicados pelos critérios BARC e TIMI. O desfecho de trombose valvar também foi adjudicado pelo critério VARC.

As análises principais seguiram o princípio de intenção-de-tratar. A análise do desfecho primário utilizou uma técnica inovadora denominada *restricted mean survival time (RMST)*.

### OS PRINCIPAIS RESULTADOS DO ESTUDO RIVER

Um total de 1005 pacientes foi randomizados em 49 centros de todas as regiões do Brasil. O seguimento foi completo em 99.4% dos pacientes e nenhum paciente retirou consentimento ao longo do estudo. A randomização adequada garantiu que os grupos foram bem balanceados em relação a características basais. A média de idade foi de 59.3 anos, cerca de 60 eram mulheres e a maior parte dos pacientes possuía comorbidades. Neste sentido, 60.7% possuíam história de hipertensão, 38.8% tinham insuficiência cardíaca e 15.4% tinham história de doença cerebrovascular. Um total de 95.6% apresentava fibrilação atrial e, consequentemente, o restante apresentava flutter atrial.

O CHA2DS2-VASc médio foi de 2,5 e o HAS-BLED médio foi de 1,6. O intervalo entre a cirurgia de prótese valvar e a randomização foi de < 3 meses em 18%, de 3 meses a 1 ano em 16,8%, de uma cinco anos em 32,2% e > 5 anos em 30,6% dos casos. O TTR mediano no grupo varfarina foi de 65.5%.

O tempo médio livre do desfecho primário foi de 347.5 dias para pacientes do grupo rivaroxabana e 340.1 dias para pacientes do grupo varfarina (diferença de RMST, 7.4 dias; intervalo de confiança-IC 95% -1.4 a 16.3 dias; P<0.001 para não-inferioridade). (Figura 2) Nas análises de sensibilidade (por protocolo e *as-treated*), a rivaroxabana foi tanto não-inferior quanto superior à varfarina para o desfecho primário. No subgrupo pré-especificado de pacientes randomizados até três meses da cirurgia, a rivaroxabana foi superior à varfarina. (diferença de RMST difference, 35.1 dias; IC 95% 8.6 a 61.7 dias).

A Tabela 1 demonstra os desfechos secundários de eficácia. Neste sentido, comparando os grupos rivaroxabana e varfarina, vale destacar que mortalidade cardiovascular ou eventos tromboembólicos ocorreram em 3,4% vs. 5,1% (hazard ratio HR 0.65, IC95% de 0.35 a 1.20), qualquer tipo de AVC (0,6% vs. 2,4%, HR 0,25 com IC95% de 0.07 a 0.88), trombose valvar (1% vs. 0,6%), respectivamente.

A Tabela 2 demonstra os resultados sobre os desfechos

Tabela 1. Desfechos Secundários de Eficácia.

Desfecho	Rivaroxabana (n=500)	Varfarina (n=505)	Hazard Ratio (IC 95%)
Mortalidade cardiovascular ou eventos tromboembólicos, eventos/total (%)	17 (3.40)	26 (5.15)	0.65 (0.35–1.20)
Acidente vascular cerebral, eventos/total (%)	3 (0.60)	12 (2.38)	0.25 (0.07–0.88)
Mortalidade total, eventos/total (%)	20 (4.00)	20 (3.96)	1.01 (0.54–1.87)
Mortalidade cardiovascular causas, eventos/total (%)	11 (2.20)	13 (2.57)	0.85 (0.38–1.90)
Trombose de válvula, eventos/total (%)	5 (1.00)	3 (0.59)	1.68 (0.40–7.01)
Embolia sistêmica, eventos/total (%)	0 (0.00)	1 (0.20)	---
Hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos/total (%)	22 (4.40)	19 (3.76)	1.15 (0.62–2.13)

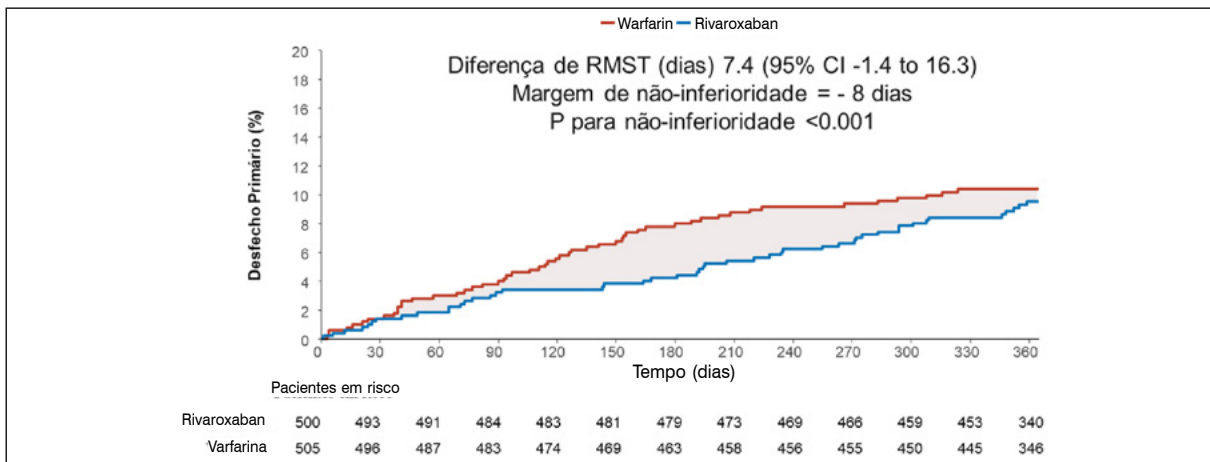


Figura 2. Desfecho Primário.

**Tabela 2.** Desfechos de Segurança (Sangramento).

Tipode sangramento	Rivaroxabana (n=500)	Varfarina (n=505)	Hazard Ratio (IC 95%)
<b>Critério ROCKET-AF</b>			
Maior, eventos/total (%)	7 (1.40)	13 (2.57)	0.54 (0.21 to1.35)
Intracraniano, eventos/total (%)	0 (0.00)	5 (0.99)	---
Fatal, eventos/total (%)	0 (0.00)	2 (0.40)	---
Não-maior, clinicamente relevante, eventos/total (%)	24 (4.80)	23 (4.55)	1.05 (0.60 to1.87)
Menor, eventos/total (%)	37 (7.40)	49 (9.70)	0.75 (0.49 to1.15)
Total, eventos/total (%)	65 (13.00)	78 (15.45)	0.83 (0.59 to1.15)

de segurança. A incidência de sangramento foi de 13% e 15,4% no grupo da rivaroxabana e varfarina respectivamente (0.83, 95% IC 0.59 a 1.15).

## CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES DO ESTUDO RIVER

Em pacientes com FA ou flutter e prótese valvar mitral biológica, o uso da rivaroxabana foi não-inferior ao tratamento com varfarina quanto a incidência de morte, eventos cardiovasculares maiores e sangramento em um ano. Estes resultados possuem alto impacto para a prática clínica e para diretrizes nacionais e internacionais.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540):1005-11.
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118(15):e523-e661.
4. David TE, Gott VL, Harker LA, GE Miller Jr., Naftel DC, Turpie AG. Mechanical valves. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62(5):1567-70.
5. Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS, Blit P, Ahn C, Munroe C, et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. *Cardiovasc Pathol*. 2003;12(3):119-39.
6. David TE, Ho WI, Christakis GT. Thromboembolism in patients with aortic porcine bioprostheses. *Ann Thorac Surg*. 1985;40(3):229-33.
7. Asopa S, Patel A, Dunning J. Is short-term anticoagulation necessary after mitral valve repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5(6):761-765.
8. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003464.
9. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(5):1111-9.
10. Larsen GL, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1977; 23(4):323-6.
11. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):84-92.
12. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1998;128(11):885-9.
13. Horstkotte D, Scharf RE, Schultheiss HP. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis*. 1995; 4(2):114-20.
14. Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J*. 1995; 130(3 Pt 1):547-52.
15. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995; 333(1):11-7.
16. Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2002; 23(16):1253-66.
17. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009; 374(9689):565-76.
18. Berkowitz SD. Antithrombotic therapy after prosthetic cardiac valve implantation: potential novel antithrombotic therapies. *Am Heart J*. 2001;142(1):7-13.
19. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 2001; 119(1 Suppl):220S-227S.
20. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988; 1(8597):1242-5.
21. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.
22. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020; 383(22):2117-26.



42<sup>o</sup>

CONGRESSO  
DA SOCIEDADE  
DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO



# O GIGANTE DE VOLTA EM 2022

16, 17 E 18 DE JUNHO



**SOCESP**

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

UM CONGRESSO QUE FICARÁ NA HISTÓRIA E NO  
CORAÇÃO DE TODOS!