

Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 34 • N. 1 • Janeiro/Março 2024

Estudos Clínicos que impactaram a prática clínica nos últimos dois anos

Editor Chefe

 Luís Henrique Wolff Gowdak

Coeditores

 Felix Jose Alvarez Ramires

 Renato Delascio Lopes



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



CONGRESSO SOCESP

em uma cidade
cheia de novidades
gigantes para você!



INSCREVA-SE

44^o

CONGRESSO
DA SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

SOCESP

30, 31 DE MAIO E 01 DE JUNHO DE 2024
TRANSAMERICA EXPO CENTER

EM UMA SITUAÇÃO DE **EMERGÊNCIA,** escolha estar preparado!

CONHEÇA NOSSOS CURSOS
E GARANTA SUA VAGA!

DESCONTOS EXCLUSIVOS
PARA O ASSOCIADO SOCESP

O SEU RELATO DE CASO NA REVISTA SOCESP

Saiba como ter seu relato
de caso publicado na
Revista digital da SOCESP



CENTRO DE TREINAMENTO
Emergências
Cardiovasculares



American Heart Association AUTHORIZED TRAINING CENTER

REVISTA



RESUMO

O funcionamento da valva mitral depende da portada e do ventriculo esquerdo. Qualquer alteração em algum desses quando diminui a distancia que acometem a valva mitral e em consequencia excessiva dos folhetos, produzindo valva mitral com retragido dos folhetos como no febre reumatica. A causa da valva mitral e a febre reumatica seguida do processo de inflamação na parede clinica e avaliação necropsicologica sempre preferindo-se a cirurgia baseando-se nos sintomas, na gravidade do comprometimento, o tratamento para a valva mitral e a valva mitral com alto re...

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), 4 (supl A)
2022, **32:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2023, **33:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2024, **34:** 1 (supl A),

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2024 -2025

Presidente

Maria Cristina de Oliveira Izar

Vice-Presidente

Valdir Ambrosio Moises

1ª Secretária

Lilia Nigro Maia

2ª Secretário

Marcelo Franken

1º Tesoureira

Salete Aparecida da Ponte Nacif

2º Tesoureiro

Alexandre Antonio C. Abizaid

Diretor de Publicações

Luis Henrique Wolff Gowdak

Diretor de Qualidade Assistencial

Renato Azevedo Júnior

Diretor Científico

Miguel Antonio Moretto

Diretor de Comunicação

Agnaldo Piscopo

Diretor de Relações Institucionais e Governamentais

Henry Abensur

Diretor de Regionais

Jorge Zarur Neto

Diretor de Promoção e Pesquisa

Andrei Carvalho Sposito

Diretor do Centro de Treinamento em Emergências

Elton Scuro

Coordenadores do Centro de Memórias

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Ronaldo Fernandes Rosa

Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca

Dirceu Rodrigues Almeida

João Manoel Rossi Neto

Múcio Tavares de Oliveira Junior

Coordenadores do Projeto Infarto

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

Pedro Ivo de Marqui Moraes

Roberta Saretta

Coordenadora do Projeto SOCESP Mulher

Auristela Isabel de Oliveira Ramos

Maria Teresa Nogueira Bombig

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2024 -2025

ABCDM

Coordenador Geral

José Alexandre da Silveira

Coordenador Científico

Fabio José Matheus

Coordenador Administrativo

Rogério Krakauer

ARAÇATUBA

Coordenadora Geral

Helena Cordeiro Barroso

Coordenador Científico

Márcio Coutinho da Silveira

Coordenador Administrativo

Richard Crevelaro

ARARAQUARA

Coordenadora Geral

Cecilia Meirelles Barros

Coordenador Científico

Flavio Magnani Lauand

Coordenadora Administrativa

Argenzia Mestria Bonfa

ARARAS

Coordenador Geral

Carlos Augusto Mauro

Coordenador Científico

José Luiz Ferreira dos Santos

Coordenador Administrativo

Victor Augusto Poncio

BAURU

Coordenador Geral

Gustavo Buosi Vidotti

Coordenadora Científica

Maria Fernanda Braggion Santos

Coordenador Administrativo

Alexandre Volney Villa

BOTUCATU

Coordenador Geral

Renato Teixeira

Coordenador Científico

Marcos Mitsuo Seki

Coordenadora Administrativa

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

CAMPINAS

Coordenador Geral

Sérgio Luiz Polydoro

Coordenadora Científica

Carla Patricia da Silva e Prado

Coordenador Administrativo

Roberto Abdalla Filho

FRANCA

Coordenador Geral

Ulisses Marquez Gianecchini

Coordenador Científico

Hélio Rubens Crialesi

Coordenador Administrativo

Ricardo Barbosa

JUNDIAÍ

Coordenador Geral

Dennys Marcel Sanches Martins

Coordenador Científico

Marco Antonio Dias

Coordenador Administrativo

Helder Jorge de Andrade Gomes

MARÍLIA

Coordenador Geral

Joao Carlos Moron Saes Braga

Coordenador Científico

Alexandre Rodrigues

Coordenador Administrativo

André dos Santos Moro

OSASCO

Coordenador Geral

André Dabarian

Coordenador Científico

Marcos Valério Coimbra de Resende

Coordenadora Administrativa

Valeria Fontenelle Angelim Pereira

PIRACICABA

Coordenadora Geral

Juliana Barbosa Previtalli

Coordenador Científico

Daniel de Araujo Collaco

Coordenador Administrativo

Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE

Coordenadora Geral

Nina Novaes Azevedo

Coordenador Científico

Carlos Eduardo C N Bosso

Coordenadora Administrativa

Charlene Troiani do Nascimento

RIBEIRÃO PRETO

Coordenador Geral

Thiago Florentino Lascala

Coordenadora Científica

Maria Teresa R. Lucena e Melo Pierini

Coordenador Administrativo

Andre Leonardo Fidelis de Moura

SANTOS

Coordenador Geral

Leonardo Martins Barroso

Coordenador Científico

Carlos Eduardo Mendonca Tome

Coordenador Administrativo

Marcelo Pilnik

SÃO CARLOS

Coordenadora Geral

Meliza Goi Roscani

Coordenador Científico

Rodrigo Santos Aguiar

Coordenador Administrativo

Carlos Alberto Rovina Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Coordenador Geral

Elzo Thiago Brito Mattar

Coordenador Científico

Thiago Bacilli Cury Megid

Coordenadora Administrativa

Elizabeth do Espirito Santo Cestario

SOROCABA

Coordenador Geral

Péricles Sidnei Salmazo

Coordenador Científico

Fábio Lourenço Moraes

Coordenadora Administrativa

Letícia Muniz Pereira Peres

VALE DO PARAÍBA

Coordenador Geral

Luiz Fernando Fagundes de Gouveia Filho

Coordenador Científico

Bruno Augusto Alcova Nogueira

Coordenador Administrativo

Andre Zeraik Lima Chammas



Luís Henrique Wolff
Gowdak
Diretor de Publicações

Olá, amigos

Dirijo-me a vocês pela primeira vez na qualidade de Diretor de Publicações da SOCESP na gestão da Dra. Maria Cristina Izar que, gentilmente, concedeu-me a honra de suceder ao Dr. Miguel Moretti nesta função. Aliado à alegria de poder contribuir como membro da Diretoria, veio o desafio de dar sequência à excelência do trabalho desenvolvido pelo Dr. Moretti e seus antecessores para que a Revista da SOCESP continue a servir às necessidades, não apenas dos nossos sócios, mas a todos aqueles que queiram se informar e atualizar nas inúmeras áreas de atuação da Cardiologia.

Trabalhando há mais de duas décadas na formação de alunos e residentes na Faculdade de Medicina da USP e no Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), respectivamente, espero trazer essa experiência na seleção de temas que possam ser do interesse dos leitores da Revista.

Manteremos a política editorial adotada de, a cada edição, abordar-se um grande tema da Cardiologia, contando sempre com a colaboração de coeditores especialistas e referências em suas áreas, para que o conteúdo da Revista atenda, de fato, às expectativas dos nossos leitores. Entendemos a Revista da SOCESP como um complemento a tantos outros instrumentos de atualização que a própria SOCESP oferece em outras plataformas, incluindo por certo nosso Congresso anual, as atividades de educação médica continuada (presenciais e online) e demais cursos.

Abrimos o ano de 2024 com a edição da Revista dedicada aos estudos clínicos que impactaram a prática clínica nos últimos dois anos. Provavelmente mais do que qualquer outra especialidade médica, a cardiologia procura, por meio de estudos clínicos rigorosamente conduzidos, as evidências que devem pautar nossas estratégias diagnósticas e terapêuticas. Nada mais adequado, assim, do que iniciarmos o ano pela leitura do que foi destaque em Congressos Internacionais e suas respectivas publicações, em estudos selecionados cuidadosamente pelos coeditores Dr. Felix Ramires e Dr. Renato Lopes.

A edição navega por temas os mais variados incluindo estudos sobre anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial subclínica (estudo ARTRESIA) ou reumática (estudo INVICTUS) e estudos de desfechos cardiovasculares em pacientes obesos diabéticos (estudo SELECT). Na área de insuficiência cardíaca, temos a discussão sobre a dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (estudo DELIVER) e uma análise crítica do estudo HEART-FID sobre o uso da carboximaltose férrica em pacientes com deficiência de ferro. As cardiomiopatias estão representadas pela discussão de dois estudos: o papel da inibição da miosina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva encaminhados para terapia de redução septal (estudo VALOR-HCM) e o tratamento com patisirana em pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina (Estudo APOLLO-B). Finalmente, temos uma apresentação sobre a eficácia e segurança de longo prazo da inclisirana em pacientes de alto risco cardiovascular e LDL-colesterol elevado (estudos ORION-1 e 3) e uma discussão dedicada a um estudo de intervenção percutânea em pacientes com disfunção ventricular esquerda isquêmica (Estudo REVIVED-BCIS2).

Os estudos selecionados transitando em tantas áreas da Cardiologia demonstram que nossa especialidade avança em múltiplas direções e em velocidade espantosa, tornando a incorporação de tais conhecimentos um desafio ao clínico. Daí a importância de uma edição que, de maneira sintética e objetiva, porém crítica e precisa, apresenta esses estudos ao nosso leitor.

É a Revista da SOCESP cumprindo seu papel de divulgação científica e instrumento de atualização.

Uma ótima leitura!

Estudos Clínicos que impactaram a prática clínica nos últimos dois anos

REVISÃO/REVIEW

- APIXABANA PARA PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA FIBRILAÇÃO ATRIAL SUBCLÍNICA – ESTUDO ARTESIA** 9
APIXABAN FOR STROKE PREVENTION IN SUBCLINICAL ATRIAL FIBRILLATION – THE ARTESIA TRIAL
Luciana V Armaganijan, Renato Delascio Lopes
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/202434019-11>
- SEMAGLUTIDA E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM OBESOS SEM DIABETES – ESTUDO SELECT** 12
SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN OBESITY WITHOUT DIABETES - SELECT
José Francisco Kerr Saraiva, Elaine dos Reis Coutinho
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340112-4>
- DAPAGLIFOZINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA OU PRESERVADA - DELIVER** 15
DAPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED OR PRESERVED EJECTION FRACTION – DELIVER TRIAL
João Manoel Rossi Neto
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340115-9>
- INIBIÇÃO DA MIOSINA EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA ENCAMINHADOS PARA TERAPIA DE REDUÇÃO SEPTAL - ESTUDO VALOR-HCM** 20
MYOSIN INHIBITION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY REFERRED FOR SEPTAL REDUCTION THERAPY - VALOR – HCM
Vagner Madrini Junior
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340120-3>
- INVESTIGAÇÃO DO TRATAMENTO DA FA REUMÁTICA COM ANTAGONISTAS DA VITAMINA K, RIVAROXABANA OU ASPIRINA - ESTUDO INVICTUS** 24
INVESTIGATION OF RHEUMATIC AF TREATMENT USING VITAMIN K ANTAGONISTS, RIVAROXABAN OR ASPIRIN STUDIES - INVICTUS TRIAL
Idelzuita Leandro Liporace, Andreia Dias Jeronimo, Cecília Maria Quaglio Barroso
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340124-31>
- CARBOSEMALTOSE DE FERRO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM DEFICIÊNCIA DE FERRO - HEART FIT: ANÁLISE CRÍTICA E APLICABILIDADE NA PRÁTICA CLÍNICA** 32
FERRIC CARBOXYMALTOSIDE IN HEART FAILURE WITH IRON DEFICIENCY - HEART-FID: CRITICAL APPRAISAL AND APPLICABILITY IN CLINICAL PRACTICE
Vanessa Simioni Faria, Ciro Mancilha Murad, Fabiana G. Marcondes-Braga
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340132-5>
- EFICÁCIA E SEGURANÇA DE LONGO PRAZO DA INCLISIRANA EM PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR E LDL-COLESTEROL ELEVADO (ORION-3): RESULTADOS DA EXTENSÃO ABERTA DE 4 ANOS DOS ESTUDOS ORION-1 E ORION-3** 36
LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF INCLISIRAN IN PATIENTS AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK AND HIGH LDL CHOLESTEROL (ORION-3): RESULTS FROM THE 4-YEAR OPEN-LABEL EXTENSION OF THE ORION-1 AND ORION-3 TRIALS
Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340136-42>
- TRATAMENTO COM PATISIRANA EM PACIENTES COM AMILOIDOSE CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA - APOLLO-B** 43
PATISIRAN TREATMENT IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS - APOLLO-B
Georgina del Cisne Jadán Luzuriaga, Fábio Fernandes, Natália de Melo Pereira, Cristhian Espinoza Romero, Suenia Freitas Carvalho, Thais Sousa Borges, Bruno Vaz Kerges Bueno
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340143-51>
- REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA PARA DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA ISQUÊMICA - REVIVED-BCIS2** 52
PERCUTANEOUS REVASCULARIZATION FOR ISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION - REVIVED-BCIS2
Líliã Nigro Maia, Pedro Ivo De Marqui Moraes, Marcelo Arruda Nakazono
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340152-5>

RELATO DE CASO/CASE REPORT

- HIPERTROFIAS MIOCÁRDICAS NA ATAXIA DE FREIDREICH** 56
MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN FREIDREICH ATAXIA
Mateus dos Santos Silva, Anna Luiza Guagliardi Domingues, Pamela Benetti, Vitor Roque Dini, Annie de Azeredo Coutinho, Murillo de Oliveira Antunes
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2024340156-8>

APIXABANA PARA PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA FIBRILAÇÃO ATRIAL SUBCLÍNICA – ESTUDO ARTESIA

APIXABAN FOR STROKE PREVENTION IN SUBCLINICAL ATRIAL FIBRILLATION – THE ARTESIA TRIAL

Luciana Vidal Armaganijan¹ 
Renato Delascio Lopes² 

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, USA.

Correspondência:
Luciana V Armaganijan
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av Dante Pazzanese, 500, São Paulo, SP, Brasil.
luciana_va@hotmail.com

RESUMO

A detecção de fibrilação atrial (FA) subclínica é um achado frequente em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis e associa-se a um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC). O estudo ARTESiA, publicado em 2023, teve como objetivo avaliar os efeitos da apixabana nesse grupo de pacientes. Após um seguimento médio de 3,5 anos, os autores reportaram menor incidência de AVC ou embolia sistêmica no grupo apixabana em comparação com o grupo aspirina (risco relativo: 0,63; IC 95%: 0,45–0,88; $p=0,007$) às custas de aumento nas taxas de sangramento não fatais e não ameaçadores à vida. Esses dados fornecem evidências de que a apixabana é uma opção de tratamento eficaz para pacientes com FA subclínica e pode ter impacto significativo na prática clínica e na gestão dessa população.

Descritores: Fibrilação Atrial; Anticoagulantes; Inibidores do Fator Xa.

ABSTRACT

The detection of subclinical atrial fibrillation (AF) is a frequent finding in patients with implantable electronic cardiac devices and is associated with an increased risk of stroke. The ARTESiA trial, published in 2023, evaluated the effects of apixaban in this group of patients. After a mean follow-up of 3.5 years, the authors reported a lower incidence of stroke or systemic embolism in the apixaban group compared to the aspirin group (relative risk: 0.63; 95% CI: 0.45–0.88; $p=0.007$) at the expense of an increase in non-fatal and non-life-threatening bleeding rates. These data provide evidence that apixaban is an effective treatment option for patients with subclinical AF and may have a significant impact on the clinical practice and management of this population.

Descriptors: Atrial Fibrillation; Anticoagulants; Factor Xa Inhibitors.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) associa-se a um aumento nas taxas de eventos adversos como acidente vascular cerebral (AVC), déficit cognitivo ou demência, infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e doença vascular periférica.¹

O diagnóstico de FA é fundamental, principalmente no grupo de pacientes de mais alto risco, considerando-se que a terapêutica anticoagulante oral reduz de forma significativa a ocorrência de fenômenos tromboembólicos.

Grande parcela dos portadores de FA, entretanto, é assintomática. A ausência de sintomas pode levar à subestimação do diagnóstico, mascarando um problema que, se não tratado, pode resultar em consequências cardiovasculares graves.

A detecção de FA subclínica é um achado frequente em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis

(DCEI) (marcapassos, cardiodesfibriladores, resincronizadores cardíacos e monitores de eventos) e associa-se a um risco aumentado de AVC. Feito o diagnóstico, o tratamento visava, até então, a redução de eventos cardiovasculares e prevenção de complicações com medidas como dieta balanceada, prática regular de exercícios físicos, controle do peso e cessação do tabagismo além do controle de fatores de risco como hipertensão arterial e diabetes mellitus. Nessa situação, até recentemente, a eficácia e a segurança do tratamento com anticoagulantes orais eram incertas.

ESTUDO ARTESIA

O estudo ARTESiA,² publicado em 2023, teve como objetivo avaliar os efeitos da apixabana nesse grupo de pacientes. Nesse ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo, 4.012 portadores de DCEI e FA com duração entre 6 a 24

horas (idade média de 76,8 anos, 36% mulheres) foram randomicamente divididos em dois grupos: apixabana 5 mg duas vezes ao dia (ou 2,5 mg quando indicado) ou aspirina 81 mg diariamente. O escore CHA2DS2-VASc médio da amostra foi de 3,9, indicando risco moderado de AVC. O medicamento do estudo era suspenso e a anticoagulação era iniciada de forma aberta se a FA subclínica ultrapassasse 24 horas ou se houvesse o diagnóstico de FA clínica.

O composto AVC ou embolia sistêmica constituiu o desfecho primário de eficácia enquanto que sangramento maior constituiu o desfecho primário de segurança do estudo.

Após um seguimento médio de 3,5 anos, os autores reportaram menor incidência de AVC ou embolia sistêmica no grupo apixabana (0,78% por paciente-ano) em comparação com o grupo aspirina (1,24% por paciente-ano) (risco relativo: 0,63; IC de 95%: 0,45-0,88; $p=0,007$). Entretanto, no grupo que recebeu tratamento (pelo menos uma dose do medicamento designado), as taxas de sangramento maior foram mais elevadas com apixabana (1,71% por paciente-ano vs 0,94% por paciente-ano) (risco relativo: 1,80; IC de 95%: 1,26-2,57; $p=0,001$). Ocorreram cinco mortes por sangramento no grupo apixabana e oito no grupo aspirina.

Importantemente, 45% dos AVCs nos pacientes que receberam aspirina foram fatais ou gravemente incapacitantes. A redução relativa de AVCs graves ou fatais nos pacientes randomizados para apixabana foi de 49% (razão de risco de 0,51, IC 95% de 0,29-0,88). No estudo, 85% dos sangramentos foram não fatais ou ameaçadores à vida.

Dessa forma, concluiu-se que a apixabana é mais eficaz que a aspirina na prevenção de AVC e embolia sistêmica e apresenta um perfil de segurança inferior à aspirina em pacientes com FA subclínica.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O estudo ARTESiA fornece evidências de que a apixabana é uma opção de tratamento eficaz para pacientes com FA subclínica. Esses dados podem trazer um impacto significativo na prática clínica e na gestão desse grupo de pacientes. As principais implicações do estudo incluem:

1. Mudança nas diretrizes de tratamento com o uso da apixabana como opção de primeira linha para pacientes com FA subclínica e alto risco de AVC.
2. Melhoria na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA subclínica.
3. Possível melhora na qualidade de vida desses pacientes em consequência da redução do risco de AVC, embolia sistêmica e mortalidade cardiovascular.
4. Maior acesso ao tratamento: O estudo ARTESiA forneceu mais evidências quanto à efetividade da apixabana na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com FA subclínica. Isso pode levar a um maior acesso ao tratamento com anticoagulantes nessa condição.
5. Possível redução dos custos de saúde decorrentes da prevenção de eventos cardiovasculares graves. Estudos de custo-efetividade em pacientes com FA subclínica são, entretanto, necessários para confirmar esses dados.

REFERÊNCIAS

1. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the

PREOCUPAÇÕES QUANTO AO RISCO DE SANGRAMENTO

As maiores taxas de sangramento observadas nos pacientes tratados com apixabana são um ponto de preocupação, especialmente para pacientes com alto risco de sangramento. No entanto, é importante considerar alguns fatores ao interpretar esses resultados:

1. Benefícios da apixabana: A apixabana reduziu significativamente o risco de AVC ou embolia sistêmica, que são eventos graves com alta mortalidade e morbidade. Os benefícios na prevenção de AVC podem superar o risco de sangramento em alguns pacientes, especialmente naqueles com alto risco de eventos tromboembólicos.

2. Fatores de risco associados a maior sangramento: É importante considerar os fatores de risco de individuais antes do início do tratamento. Pacientes com histórico de sangramento, uso concomitante de antiplaquetários e doenças associadas que aumentam o risco hemorrágico podem resultar em maiores taxas de sangramento com apixabana. Ajustes na dose podem ser necessários em pacientes de alto risco ou que apresentam eventos hemorrágicos durante o seguimento.

3. O ARTESiA incluiu pacientes com alto risco de AVC e seus resultados podem não ser generalizáveis para todos os pacientes com FA subclínica.

Em suma, as maiores taxas de sangramento com apixabana devem ser ponderadas com os benefícios na redução do risco de AVC. A escolha do tratamento ideal para FA subclínica deve ser individualizada e levar em consideração o perfil de risco de cada paciente.

OUTROS ESTUDOS

Os resultados do estudo ARTESiA são consistentes com aqueles demonstrados no estudo NOAH-AFNET-6³ que confirmou os benefícios da edoxabana em pacientes com FA detectada por DCEI. Recente metanálise⁴ de ambos os estudos (NOAH-AFNET 6 e ARTESiA) reportou redução do desfecho composto morte cardiovascular, AVC por todas as causas, embolia arterial periférica, infarto do miocárdio ou embolia pulmonar com o uso de anticoagulante oral sem redução em morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. As taxas de sangramento foram maiores no grupo de pacientes tratados com anticoagulação oral. A associação dos estudos fornece evidência de alta qualidade de que o uso de edoxabana ou apixabana reduz o risco de AVC e pacientes com FA diagnosticada por DCEI.

CONFLITOS DE INTERESSE

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


Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(1):109-279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017.
2. Healey J, Lopes R, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2024;390(2):107-17. doi:10.1056/NEJMoa2310234.
 3. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023;389:1167-79. doi:10.1056/NEJMoa2303062.
 4. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, Healey JS, Granger CB, Rivard L, et al. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESIA Trials. *Circulation*. 2023. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512.

SEMAGLUTIDA E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM OBESOS SEM DIABETES – ESTUDO SELECT

SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN OBESITY WITHOUT DIABETES - SELECT

José Francisco Kerr

Saraiva^{1,2,3} 

Elaine dos Reis Coutinho^{1,4,5} 

1. Faculdade de Medicina da PUC-Campinas. Disciplina de Cardiologia. Campinas, SP, Brasil.

2. Santa Casa de São Paulo. Divisão de Pesquisa. São Paulo, SP, Brasil.

3. Departamento de Aterosclerose da SBC. Presidente. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. INCOR-FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

5. PUC Campinas. Ambulatório de Dislipidemia e Prevenção Secundária. Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:

Elaine dos Reis Coutinho

Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Londres, Campinas, SP, Brasil. 13034-685. draelainercoutinho@gmail.com

RESUMO

Em um cenário em que obesidade tem se destacado como uma epidemia mundial, os análogos do GLP1 (ARGLP1) vêm desempenhando um papel fundamental para minimizar os danos da associação obesidade e doença cardiovascular. Os resultados do estudo Select demonstraram uma redução de 19% na mortalidade por todas as causas (IC 95% 0.71–0.93), redução de 28% em infarto do miocárdio não fatal (IC 95% 0.61–0.75), redução de 23% em procedimentos de revascularização do miocárdio (IC 95% 0.68–0.87), além de redução de 22% na progressão da nefropatia. Assim, a semaglutida demonstrou ser uma opção farmacológica eficaz para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em adultos sem diabetes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida.

Descritores: Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1.

ABSTRACT

Obesity has emerged as a global epidemic and GLP1 analogues (ARGLP1) have been playing a fundamental role reducing the harmful effects of obesity and cardiovascular diseases. Select trial results showed 19% reduction in all-cause mortality (95% CI 0.71–0.93), 28% reduction in non-fatal myocardial infarction (95% CI 0.61–0.75), 23% reduction in coronary artery bypass grafting procedures (95% CI 0.68–0.87), in addition to a 22% reduction in the progression of nephropathy. Thus, semaglutide is an effective pharmacological option to reduce cardiovascular risk in overweight or obese adults without diabetes and established cardiovascular disease.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Obesity; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor.

INTRODUÇÃO

Estamos diante de uma epidemia de sobrepeso e a obesidade no mundo. Estima-se que cerca de 70% da população adulta dos EUA e mais de 50% das pessoas em todo o mundo tenham sobrepeso ou obesidade.¹ No Brasil dados do vigitel de 2023 apontam para uma prevalência acima de 50% tanto em homens quanto mulheres.²

Isto se traduz em um problema de saúde pública, especialmente devido a associação estreita entre obesidade e risco cardiovascular. O ponto chave desta relação é determinado pela adiposidade visceral, que é considerada o principal gatilho para a maioria das complicações da obesidade como: resistência à insulina, à ativação neuro-hormonal, inflamação crônica, dislipidemia e hiperinsulinemia, que em conjunto causam o desenvolvimento da aterosclerose e doença cardiovascular (DCV).³

Neste contexto, apesar de existirem evidências de que intervenções como a cirurgia bariátrica mostrem benefício na redução de eventos cardiovasculares, observamos que nenhuma intervenção farmacológica até o momento havia trazido resultados definitivos na redução de desfechos

cardiovasculares e da mortalidade em populações com obesidade e DCV estabelecida.^{4,5}

Recentemente, um novo cenário se apresenta: os análogos do GLP1 (ARGLP1) vêm desempenhando papel fundamental para minimizar os danos da associação obesidade e doença cardiovascular. Desenvolvidos inicialmente com a finalidade do controle glicêmico na população diabética os ARGLP-1 reduzem efetivamente a HbA1C e o peso ao mesmo tempo em que apresentam baixo risco de hipoglicemia. Os arGLP-1 apresentam homologies de 50% a 97% com o GLP-1 humano, um hormônio incretínico liberado pelas células enteroendócrinas intestinais.⁶ Entre as principais ações biológicas do GLP-1 destaca-se seu efeito hipoglicemiante e de redução de apetite ao passo que estimulam a secreção de insulina pelas células β do pâncreas, reduz a secreção de glucagon de forma dependente da concentração de glicose e a indução da saciedade através da ação hipotalâmica.

Uma vez que os benefícios da medicação já eram bem conhecidos na população diabética^{7,8} o estudo SELECT (*Semaglutide in Obesity for Cardiovascular Outcomes*) publicado no NEJM em 2023 avaliou se estes benefícios poderiam

reduzir desfechos cardiovasculares em uma população sem diabetes. Este foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 41 países, incluindo o Brasil que teve importante contribuição com 607 indivíduos. Os objetivos do estudo SELECT foram: avaliar a eficácia da semaglutida na redução do risco de eventos cardiovasculares (MACE) em adultos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mas sem diabetes. Os desfechos primários incluíram morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. O segundo objetivo do estudo foi avaliar a segurança da semaglutida no contexto da amostra definida.⁸

Os critérios de inclusão para o estudo foram doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio ou doença arterial periférica sintomática com Índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m², Idade ≥ 45 anos; ausência de diabetes. Além disso, os principais critérios de exclusão foram pacientes com histórico de diabetes ou com hemoglobina glicada superior a 6.5%, ou tratamento com qualquer agente hiperglicêmico, insuficiência cardíaca prévia de classe funcional IV (NYHA), infarto do miocárdio, AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 60 dias. Outros critérios de exclusão foram revascularização do miocárdio planejada, pacientes em programa de diálise, pancreatite, tumores malignos, distúrbios psiquiátricos graves ou gravidez.

Um total de 17.604 pacientes foram incluídos; 8.803 foram designados para receber semaglutida e 8.801 para receber placebo. A duração média (\pm DP) da exposição à semaglutida ou placebo foi de 34,2 \pm 13,7 meses e a duração média do acompanhamento foi de 39,8 \pm 9, quatro meses. Em relação às características da população, a idade média foi de 61 anos, sendo 27 % mulheres. O índice de massa corporal (IMC) médio foi 33 kg/m², sendo que mais de 70% desses pacientes apresentavam IMC > 30 kg/m². 66% dos pacientes apresentaram HbA1C > 5,7, caracterizando alta incidência de pacientes com síndrome metabólica. Além disso, mais de 75% destes pacientes já haviam apresentado infarto prévio e cerca de 25% possuíam insuficiência cardíaca.

Em 569 dos 8.803 pacientes (6,5%) ocorreu um evento cardiovascular primário do grupo semaglutida e em 701 dos

8.801 pacientes (8,0%) do grupo placebo (taxa de risco, 0,80; intervalo de confiança de 95%, 0,72 a 0,90; $P < 0,001$). Eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do produto experimental ocorreram em 1.461 pacientes (16,6%) no grupo semaglutida e 718 pacientes (8,2%) no grupo placebo ($P < 0,001$), especialmente relacionados à sintomas do trato gastrointestinal. Não se observou aumento em casos de neoplasias como relacionados à vesícula biliar ou pâncreas, tampouco aumento de pancreatite aguda demonstrando a segurança do medicamento ao longo dos anos.

Em relação aos objetivos primários, a semaglutida proporcionou uma redução de 20% nos resultados combinados de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral não fatal ($p < 0,01$). (Figura 1) Em relação à mortalidade cardiovascular, houve redução não significativa de 15% ($p < 0,07$). Além disso, observou-se uma redução de 18% nos desfechos combinados de mortalidade cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca (IC 95% 0.71-0.96). (Figura 2)

Observou-se uma redução de 19% na mortalidade por todas as causas (IC 95% 0.71-0.93), redução de 28% de Infarto do miocárdio não fatal (IC 95% 0,61-0.75) e de 23% de procedimento de revascularização do miocárdio (IC 95% 0.68-0.87). Em relação aos desfechos renais observou-se uma redução de 22% na progressão da nefropatia (IC 95% 0.63-0.96).

Destacam-se três pontos: Não houve diferença nos desfechos em relação aos diferentes subgrupos analisados (sexo, idade, ou índice de massa corporal, valores de hemoglobina glicada). Em relação ao peso observou-se uma redução em torno de 10% no grupo da semaglutida que foi constante durante todo o estudo. E, sabendo que a proteína C reativa (PCR US) não é apenas um marcador inflamatório associado à obesidade, mas um importante fator de risco na fisiopatologia da aterosclerose,⁹ houve redução da PCR (US) na ordem de 37% no grupo que recebeu semaglutida quando comparado ao placebo.

Os resultados do estudo SELECT demonstram que a semaglutida é uma opção eficaz para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em adultos sem diabetes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida.

O impacto dos presentes resultados para a prática clínica

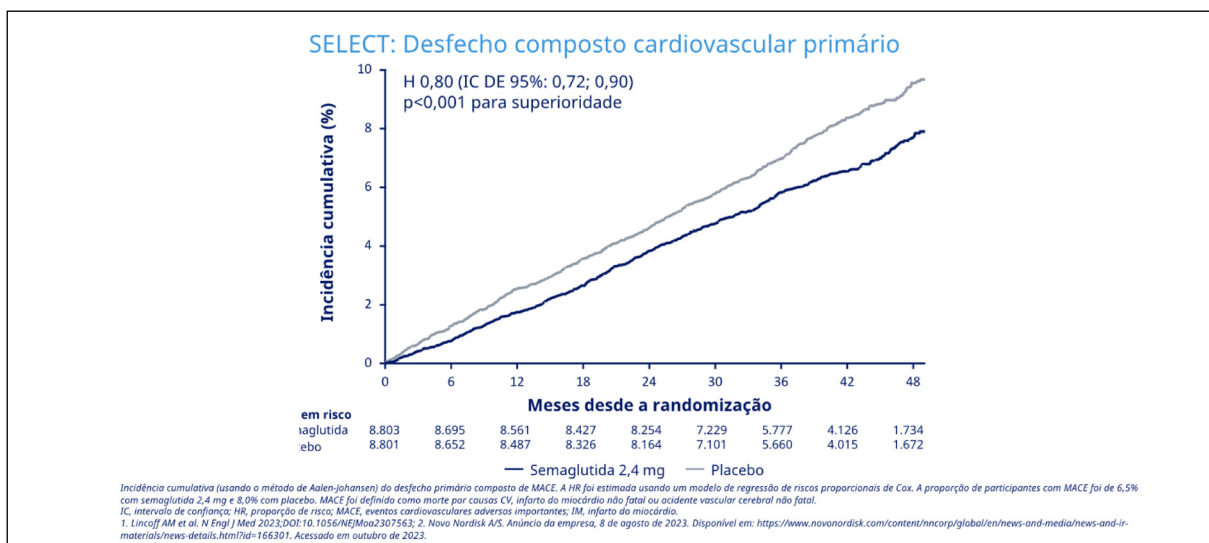
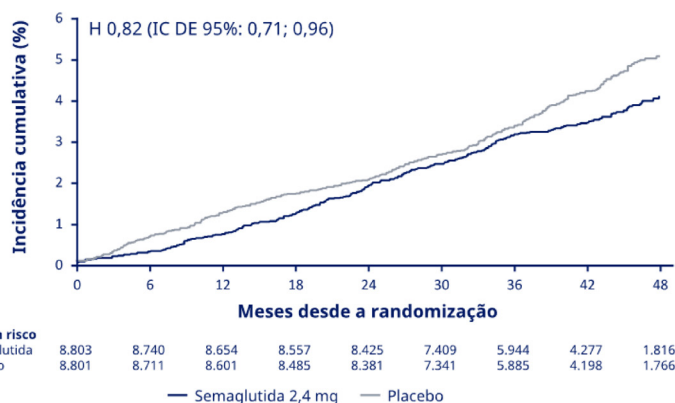


Figura 1. Incidência cumulativa de MACE.

SELECT: Segundo desfecho secundário confirmatório



Incidência cumulativa (usando o método de Aalen-johansen) dos desfechos secundários confirmatórios. A HR foi estimada usando um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. A proporção de participantes com eventos compostos de insuficiência cardíaca foi de 3,4% com semaglutida 2,4 mg e 4,1% com placebo. Os eventos compostos de insuficiência cardíaca incluíram hospitalização por IC, visita urgente de IC ou morte relacionada a eventos CV. *A diferença no risco de morte por causas CV não atendeu ao valor de p exigido para testes hierárquicos; portanto, o teste de superioridade para os desfechos secundários confirmatórios restantes não foi realizado. IC, intervalo de confiança; CV, cardiovascular; IC, insuficiência cardíaca; HR, proporção de risco. Lincoff AM et al. N Engl J Med 2023;DOI:10.1056/NEJMoa2307563.

Figura 2. Incidência cumulativa de eventos compostos de insuficiência cardíaca.

ficam evidentes quando projetamos esses dados para uma perspectiva populacional de indivíduos com sobrepeso obesidade e alto risco cardiovascular.

Atualmente, mais de 20 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm doença arterial coronariana, com a maioria tendo sobrepeso ou obesidade e apenas aproximadamente 30% tem diabetes concomitante.¹⁰ Acredita-se no Brasil esse número ultrapasse 10 milhões.¹¹ Ainda que possa se levar em consideração o adequado controle dos fatores de risco o risco residual de doença cardiovascular aterosclerótica nessas pessoas é inaceitavelmente elevado. Portanto há uma clara necessidade de redobrar esforços com o objetivo de reduzir o risco cardiometabólico relacionado à obesidade como uma estratégia para combater doenças cardiovasculares. É nesse cenário que os resultados do SELECT trazem a semaglutida 2,4 mg como uma opção de tratamento muito bem-vinda que pode ser estendida a milhões de pacientes com sobrepeso / obesidade e DCV. A redução de 20% de

desfechos combinados e a redução de 19% na mortalidade por todas as causas com um número necessário para prevenir um evento de 67 poderia prevenir dezenas de milhares de eventos cardiovasculares à essa população cada vez mais prevalente no Brasil e no mundo.

Em conclusão os resultados do SELECT aplicados à essa população dão um grande passo na redução do risco residual onde nas últimas décadas muitas opções terapêuticas não lograram sucesso. E, pela primeira vez na medicina comprovou-se uma intervenção farmacológica eficaz na redução de peso em indivíduos não diabéticos reduziu de maneira significativa a chance de eventos cardiovasculares.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. World Obesity Federation. World obesity atlas 2023. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications>.
2. Ministério da Saúde. Vigilatel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
3. Wilson PWF, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*. 2008;118(2):124-30.
4. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17.
5. The Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
6. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(10):990-1004.
7. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2023 Jan 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>.
8. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62.
9. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emersn SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
10. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. Correction to: GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:23. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0825-1>.
11. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-621.
12. Ministério da Saúde. IBGE: Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Rio de Janeiro: IBGE; 2019.

DAPAGLIFOZINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA OU PRESERVADA - DELIVER

DAPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED OR PRESERVED EJECTION FRACTION – DELIVER TRIAL

João Manoel Rossi Neto¹ 

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

Correspondência:
João Manoel Rossi Neto
Av Dante Pazzanese 500 - Ambulatório de Disfunção Ventricular e Transplante de Coração. São Paulo, SP, Brasil.
CEP 04012909. jmrossi@sti.com.br

RESUMO

Os resultados do estudo DELIVER indicam que a dapagliflozina foi superior ao placebo na melhora dos resultados de insuficiência cardíaca (IC) entre pacientes sintomáticos e estáveis com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) levemente reduzida ou preservada (FE > 40%), independentemente do status de diabetes, duração do uso de diurético basal para IC, níveis basais de NT-proBNP (*N-terminal pro b-type natriuretic peptide*), uso basal de betabloqueadores e entre pacientes com hipertensão aparentemente resistente ao tratamento. O benefício foi impulsionado principalmente pela redução das hospitalizações por IC e não pela mortalidade. O benefício foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; Inibidores do SGLT2

ABSTRACT

The results of the DELIVER trial indicate that dapagliflozin was superior to placebo in improving heart failure (HF) outcomes among patients with symptomatic stable mildly reduced or preserved left ventricular ejection fraction (LVEF; EF > 40%), irrespective of diabetes status, duration of HF baseline diuretic use, baseline N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, baseline beta-blocker use, and among patients with apparent treatment-resistant hypertension. Benefit was primarily driven by a reduction in HF hospitalizations, not mortality. The benefit was consistent across all pre-specified subgroups.

Keywords: Heart Failure; Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; SGLT2 Inhibitors.

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) foram rapidamente incorporados como uma terapia orientada por diretrizes em vários campos do espectro da medicina clínica. Esta adoção generalizada baseia-se numa base crescente de evidências provenientes de dados de ensaios clínicos randomizados, uma tendência que tem sido notada com maior intensidade na medicina cardiovascular (CV).¹

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) são uma família de proteínas de canal que intercedem no transporte de glicose, íons e aminoácidos. Existem dois receptores de interesse, SGLT1 e SGLT2. Os receptores SGLT1 são encontrados em todo o corpo, incluindo rins, intestino, coração, pulmões e músculo esquelético, enquanto os receptores SGLT2 estão confinados aos rins, células alfa pancreáticas e cerebelo. O receptor SGLT2 é uma proteína de alta afinidade/alta capacidade para transportar ativamente glicose e sódio em uma proporção de 1:1 contra um gradiente de concentração e é responsável por 80-90% da reabsorção de glicose do corpo em comparação com 10-20% facilitada por receptores SGLT1.²

MECANISMO DE AÇÃO

Apesar da sua infinidade de benefícios cardioprotetores comprovados, os mecanismos pelos quais exerce estes efeitos permanecem pouco compreendidos e vão além da promoção da glicosúria e da natriurese. Várias hipóteses surgiram ao longo dos anos, incluindo modificação do perfil de risco cardiovascular através da redução de peso, melhoria da homeostase da glicose, controle da pressão arterial e efeito natriurético; entretanto, esses mecanismos não explicam completamente os efeitos protetores deste medicamento demonstrados em estudos randomizados de grande escala.¹

Evidências demonstraram a eficácia da inibição do SGLT2 no tratamento da IC em todo o espectro da FEVE, independentemente do estado basal do diabetes. Particularmente, em relação aos mecanismos cardíacos, parece que os efeitos iSGLT2 são diretos e indiretos, como hemodinâmica cardíaca melhorada pelos efeitos natriuréticos, efeitos vasculares por redução da rigidez arterial, melhora da energética cardíaca e metabolismo cetônico, hemoconcentração e eritropoiese, modificação

do risco cardiovascular, redução dos efeitos anti-inflamatórios, homeostase de íons miocárdicos sendo a bomba Na⁺/H⁺ papel fundamental na manutenção da contratilidade cardíaca e na redução da oxidação nas mitocôndrias, efeitos antifibróticos e modulação da sinalização de privação de nutrientes e da autofagia (uma via de degradação mediada por lisossoma).¹

No Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2022 foi apresentado o estudo DELIVER (*Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*) mostrando que o objetivo primário havia sido atingido uma redução relativa de 18%.³

ESTUDO DELIVER⁴

Desenho do estudo

O estudo DELIVER foi projetado para testar a hipótese de que os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), dapagliflozina, reduziria o risco de piora da insuficiência

cardíaca (IC) ou morte cardiovascular (CV) entre pacientes com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr) ou fração de ejeção preservada (ICFEp).

Pacientes

De uma amostra inicial de 10.418 pacientes, foram randomizados 6.263 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda superior a 40% para receber dapagliflozina (na dose de 10 mg uma vez ao dia) ou placebo correspondente, além da terapia usual. Os critérios detalhados encontram-se na Tabela 1.

OBJETIVOS

O objetivo primário composto de piora da IC (definida como uma hospitalização não planejada por IC ou uma consulta urgente por IC) ou morte cardiovascular (CV), conforme avaliado em uma análise de tempo até o evento.

Tabela 1. Critérios detalhados de inclusão e exclusão.

Critério de inclusão	Critério de exclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Capacidade de dar consentimento informado por escrito. 2. Homens e mulheres com 40 anos ou mais. 3. Diagnóstico documentado de insuficiência cardíaca sintomática (<i>New York Heart Association [NYHA] classe II-IV</i>) na inclusão e um histórico médico de sintomas/sinais típicos de insuficiência cardíaca ≥ 6 semanas antes da inclusão com necessidade pelo menos de tratamento diurético intermitente (requerendo dosagem intermitente recorrente). 4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $> 40\%$ e evidência de doença cardíaca estrutural (ou seja, hipertrofia ventricular esquerda ou aumento do átrio esquerdo) documentada pelo ecocardiograma mais recente e/ou ressonância magnética cardíaca nos últimos 12 meses antes da inclusão. Para pacientes com eventos cardíacos agudos anteriores ou procedimentos que possam reduzir a FEVE, por ex. conforme definido no critério de exclusão, é necessária avaliação qualificada de imagens cardíacas pelo menos 12 semanas após o procedimento/evento. A doença cardíaca estrutural será definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do átrio esquerdo (AE) com pelo menos um dos seguintes: largura (diâmetro) do AE $\geq 3,8$ cm ou comprimento do AE $\geq 5,0$ cm, ou área do AE ≥ 20 cm, ou volume do AE ≥ 55 mL ou índice de volume do AE ≥ 29 mL/m. • Hipertrofia ventricular esquerda com espessura septal ou espessura da parede posterior $\geq 1,1$ cm 5. NT-pro BNP ≥ 300 pg/mL na Visita 1 para pacientes sem fibrilação/flutter atrial contínuo. Se fibrilação/flutter atrial contínuo na Visita 1, o NT-pro BNP deve ser ≥ 600 pg/mL. 6. Os pacientes podem estar ambulatoriais ou hospitalizados; os pacientes devem estar fora da terapia intravenosa para insuficiência cardíaca (incluindo diuréticos) por pelo menos 12 horas antes da inclusão e 24 horas antes da randomização. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Receber terapia com um inibidor de SGLT2 nas 4 semanas anteriores à randomização ou intolerância anterior a um inibidor de SGLT2. 2. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1. 3. TFGe < 25 mL/min/1,73 m² (fórmula CKD-EPI) na Visita 1. 4. Pressão arterial sistólica (PA) < 95 mmHg em 2 medições consecutivas em intervalos de 5 minutos, na Visita 1 ou na Visita 2. 5. PA sistólica ≥ 160 mmHg se não estiver em tratamento com ≥ 3 medicamentos para baixar a pressão arterial ou ≥ 180 mmHg independentemente dos tratamentos, em 2 medições consecutivas em intervalos de 5 minutos, na Visita 1 ou na Visita 2. 6. IM, angina instável, revascularização coronária (intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG)), ablação de flutter/fibrilação atrial, reparo/substituição de válvula dentro de 12 semanas antes da inclusão. Antes da inclusão, esses pacientes devem realizar ecocardiografia qualificada e/ou exame de ressonância magnética cardíaca pelo menos 12 semanas após o evento. 7. Revascularização coronária planejada, ablação de flutter/fibrilação atrial e reparo/substituição valvar. 8. AVC ou ataque isquêmico transitório nas 12 semanas anteriores à inclusão. 9. Prováveis diagnósticos alternativos ou concomitantes que, na opinião do investigador, podem ser responsáveis pelos sintomas e sinais de IC do paciente (por exemplo, anemia, hipotireoidismo). 10. Índice de massa corporal > 50 kg/m². 11. Hipertensão pulmonar do Grupo 1 da Organização Mundial da Saúde, embolia pulmonar crônica, doença pulmonar grave, incluindo DPOC (ou seja, necessidade de oxigênio domiciliar, terapia crônica por nebulização ou terapia crônica com esteróides orais, ou hospitalização por exacerbação de DPOC que requer assistência ventilatória nos 12 meses anteriores à inclusão). 12. Transplante cardíaco prévio ou doença cardíaca congênita complexa. Terapia planejada de ressincronização cardíaca. 13. Insuficiência cardíaca devido a qualquer um dos seguintes: cardiomiopatia infiltrativa conhecida (por exemplo, amiloide, sarcóide, linfoma, fibrose endomiocárdica), miocardite ativa, pericardite constritiva, tamponamento cardíaco, cardiomiopatia hipertrófica genética conhecida ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, cardiomiopatia/dislipasia arritmogênica do ventrículo direito ou não corrigido doença valvar primária. 14. Expectativa de vida inferior a 2 anos devido a qualquer condição não cardiovascular, com base no julgamento clínico do investigador

RESULTADOS

Durante uma mediana de 2,3 anos, o objetivo primário ocorreu em 512 pacientes (16,4%) no grupo dapagliflozina e em 610 pacientes (19,5%) no grupo placebo (HR 0,82; IC 95% [0,73–0,92]; $p < 0,001$). O principal benefício da dapagliflozina nesta população consistiu principalmente na redução do agravamento da IC, com um efeito não significativo na morte CV. (Figura 1)

SUBGRUPOS

O benefício foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo aqueles definidos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sem diminuição no grupo com FEVE mais elevada. A dapagliflozina foi eficaz em pacientes com hospitalização recente por IC e naqueles com FEVE previamente reduzida que melhorou para mais de 40%.⁴ (Figura 2)

SEGURANÇA

No geral, eventos adversos graves, incluindo morte, foram relatados em 1.361 pacientes (43,5%) no grupo dapagliflozina e em 1.423 pacientes (45,5%) no grupo placebo. Eventos adversos que levaram à descontinuação da dapagliflozina ou placebo foram relatados em 182 pacientes (5,8%) no grupo dapagliflozina e em 181 pacientes (5,8%) no grupo placebo.

LIMITAÇÕES

O uso de critérios específicos de inclusão e exclusão pode ter limitado a generalização dos nossos resultados. Menos de 5% dos pacientes inscritos eram negros, embora esse percentual fosse proporcional ao percentual da população regionalmente. Devido à pandemia de Covid-19, a avaliação da carga de sintomas foi limitada aos pacientes para os quais foi planejada ou realizada uma avaliação de oito meses antes de 11 de março de 2020, embora os resultados tenham sido semelhantes em todos os pacientes para os quais havia dados disponíveis. Dado que todos os subgrupos do ensaio DELIVER tinham pouco poder, os resultados dentro dos subgrupos devem ser interpretados com cautela.

CONCLUSÃO

A dapagliflozina reduziu o risco combinado de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular entre pacientes com insuficiência cardíaca e uma fração de ejeção levemente reduzida ou preservada.

Entre os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, a dapagliflozina resultou em menor risco do objetivo composto primário (agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular), em menos agravamento de eventos de insuficiência cardíaca e mortes cardiovasculares, e em menor

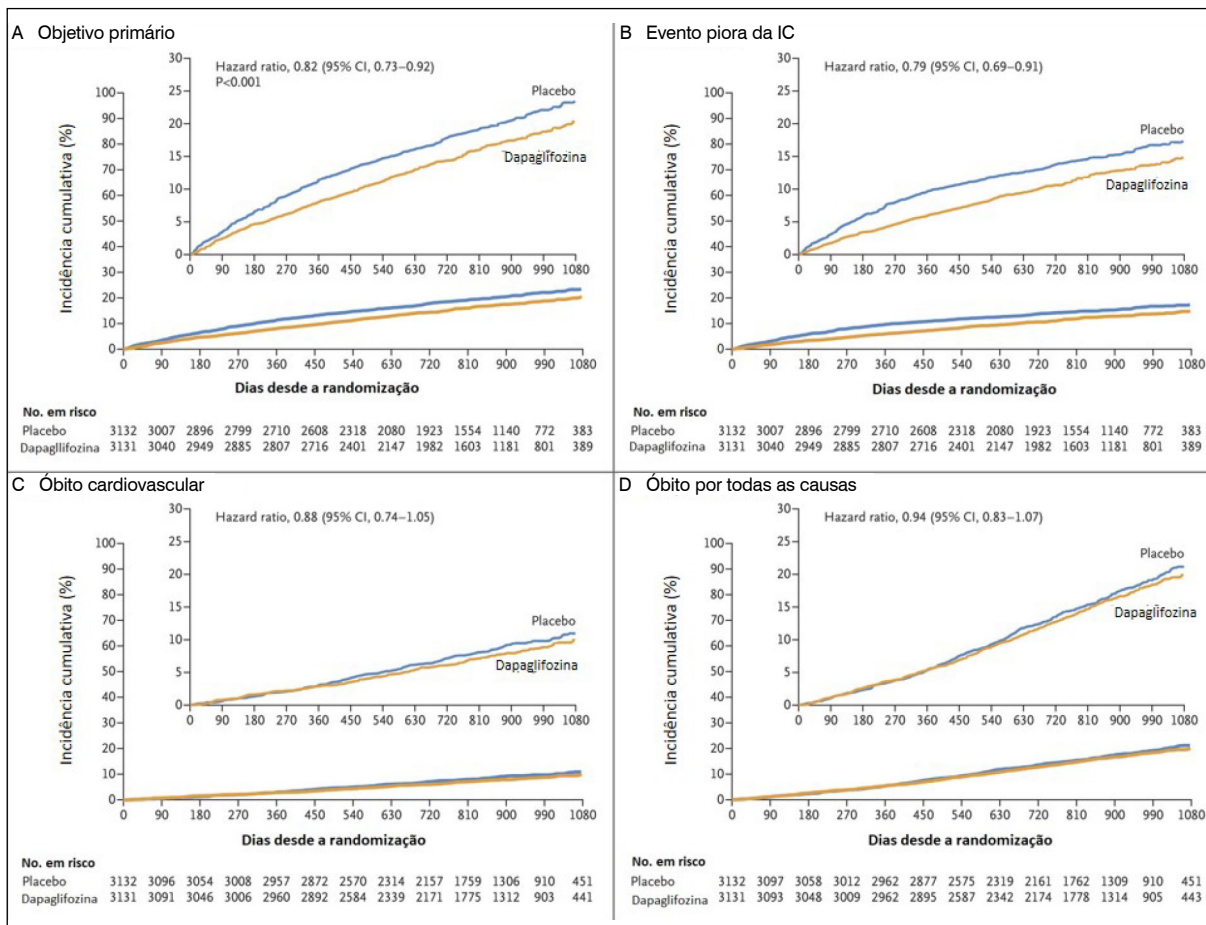


Figura 1. Resultados de eficácia na população geral.⁴

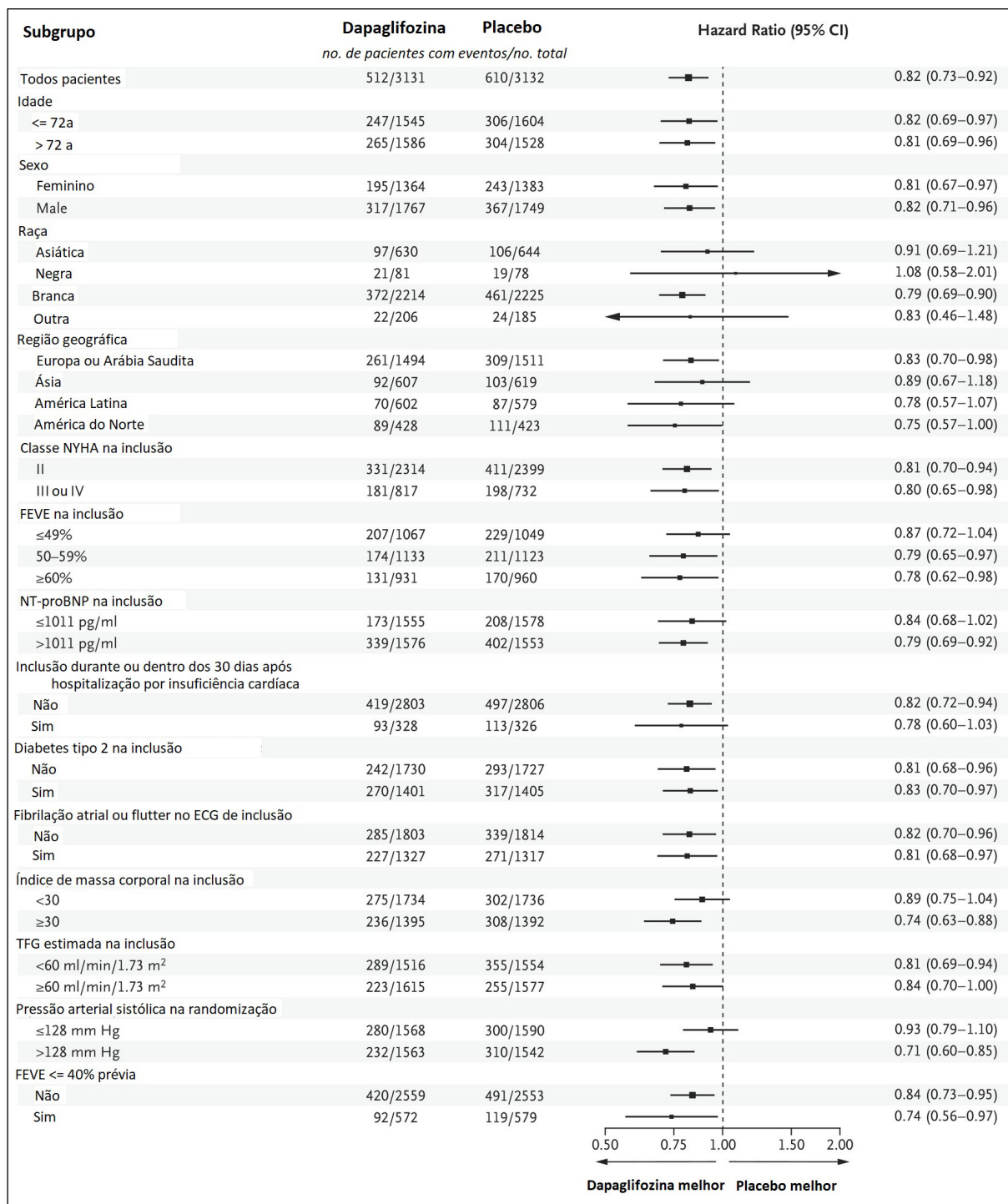


Figura 2. Objetivo primário em subgrupos pré-especificados.

carga de sintomas, sem excesso de eventos adversos. Os resultados foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo aqueles definidos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Estes dados fornecem evidências adicionais para apoiar o uso de um inibidor do SGLT2 como terapia essencial em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença ou ausência de diabetes *mellitus* tipo 2 ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Outros estudos publicados após o estudo DELIVER

A dapagliflozina reduziu de forma semelhante e segura o risco de agravamento da IC ou morte cardiovascular em pacientes com e sem histórico de hospitalização recente por IC. Os pesquisadores observaram que iniciar dapagliflozina durante ou logo após a hospitalização por IC em pacientes com FEVE preservada ou levemente reduzida pareceu ser seguro e eficaz.⁵

Análise secundária descobriu que eventos clínicos e sintomas não foram modificados pela fibrilação atrial (FA) no início do estudo, independentemente da definição ou tipo de FA, fornecendo evidências adicionais da dapagliflozina como uma nova opção de tratamento para pacientes com IC e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada.⁶

Análise pré-especificada com métodos não paramétricos validados com base na idade mostrou que a sobrevivência livre de eventos foi maior com a dapagliflozina do que com o placebo numa ampla faixa etária inicial e em 14 subgrupos. A sobrevida livre de eventos estimada para um indivíduo com 65 anos de idade foi de 12,1 anos com dapagliflozina e 9,7 anos com placebo, representando um ganho de sobrevida livre de eventos de 2,3 anos ($p=0,002$).⁷

Análise post-hoc avaliou o efeito do tratamento da dapagliflozina nos níveis basais de NT-proBNP e descobriu que níveis mais elevados de NT-proBNP estavam linearmente associados a um maior risco de morte cardiovascular ou agravamento de eventos. Os resultados foram consistentes independentemente do status de fibrilação atrial ou de flutter atrial. Além disso, os pesquisadores observaram que o benefício clínico da dapagliflozina estava presente independentemente da concentração basal de NT-proBNP e a redução absoluta do risco foi, portanto, maior com concentrações mais altas de NT-proBNP e que foi igualmente consistente em todos os quartis do NT-proBNP.⁸

Análise pré-especificada analisou a eficácia e segurança da dapagliflozina de acordo com a fragilidade em pacientes com IC e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, concluiu que o benefício da dapagliflozina foi consistente em toda a gama de fragilidade estudada e que as melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde com a dapagliflozina

ocorreram precocemente e foram maiores em pacientes com maior fragilidade.⁹

Meta-análise de cinco ensaios clínicos randomizados, incluindo DELIVER mostrou que os inibidores de SGLT2 reduziram o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC em uma ampla gama de pacientes com IC, apoiando sua papel como terapia fundamental para IC, independentemente da fração de ejeção ou do ambiente de tratamento.¹⁰

Análise pré-especificada entre os pacientes com ICFeI ou ICFeP tratados com dapagliflozina, um declínio inicial da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi frequente, mas não foi associado ao risco subsequente de eventos cardiovasculares ou renais, mostrando que o iSGLT2 não deve ser interrompido ou descontinuado em resposta a um declínio inicial da TFGe.¹¹

Estes resultados, somados às evidências do estudo DELIVER principal em pacientes com insuficiência cardíaca levemente reduzida ou preservada, fornecem evidências convincentes de benefício, sendo o principal benefício da dapagliflozina na redução do piora da IC, apesar dos mecanismos de ação não estarem elucidados e não explicarem completamente os efeitos potentes da droga demonstrados nos estudos randomizados de grande escala. Novos algoritmos já incorporam a dapagliflozina no tratamento da IC independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.^{12,13}

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Savage P, Dixon L, Grieve D, Watson C. SGLT2 Inhibition in Heart Failure: Clues to Cardiac Effects?. *Cardiol Rev*. 2024 .
- Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027-37.
- Bayes-Genis A. The DELIVER Trial: the Beginning of the End of Ejection Fraction Tyranny. *Eur Cardiol*. 2022;17:e30.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302-10.
- Butt JH, Kondo T, Jhund PS, Comin-Colet J, de Boer RA, Desai AS, et al. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(18):1705-17.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(19):1775-84.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Jhund PS, de Boer RA, et al. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(12):902-13.
- Butt, JH, Jhund OS, Belohlávek J, de Boer RA, Chiang CE, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation*. 2022;146(16):1210-24.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67.
- Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai A, Jhund P, Vardeny O, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate After Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;e234664.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032.

INIBIÇÃO DA MIOSINA EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA ENCAMINHADOS PARA TERAPIA DE REDUÇÃO SEPTAL - ESTUDO VALOR-HCM

MYOSIN INHIBITION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY REFERRED FOR SEPTAL REDUCTION THERAPY - VALOR-HCM

Vagner Madrini Junior^{1,2} 

1. Instituto do Coração – HCFMUSP. Departamento de Miocardiopatias e Doenças da Aorta. São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein. Pesquisador Academic Research Organization. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Vagner Madrini Junior
Instituto do Coração. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. Unidade de Miocardiopatias - Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. 05403-900. vagner.madrini@fm.usp.br

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença miocárdica primária que cursa com hipertrofia ventricular na ausência de pós-carga elevada ou doença sistêmica que justifique tal achado. A CMH é a cardiopatia genética mais comum. A apresentação clínica é variável. Cerca de dois terços dos pacientes com CMH vão apresentar a forma obstrutiva, conceituada com a presença de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) >30 mmHg. As opções de tratamento clínico são limitadas. Novas evidências trouxeram o mavacantem como uma opção a ser considerada para melhora dos sintomas e redução da indicação de terapia de redução de septo em pacientes adultos com CMH obstrutiva, sintomáticos em CF II ou III da NYHA, refratários ao tratamento clínico inicial. Esses estudos provavelmente incorporarão novos graus de recomendações nas próximas diretrizes.

Descritores: Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiopatias; terapia de redução de septo, mavacantem

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease that presents with ventricular hypertrophy in the absence of high afterload or systemic disease that justifies such finding. HCM is the most common genetic heart disease. The clinical presentation is variable. Approximately two thirds of patients with HCM present the obstructive form, defined as the presence of left ventricular outflow tract (LVOT) gradient >30 mmHg. Clinical treatment options are limited. New evidence has brought mavacantem as an option to be considered to improve symptoms and reduce the indication for septum reduction therapy in adult patients with obstructive HCM, symptomatic in NYHA CF II or III, refractory to initial clinical treatment. These studies will likely incorporate new grades of recommendations in future guidelines.

Keywords: Hypertrophic, Cardiomyopathy; Heart Disease; septum reduction therapy, mavacantem

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença miocárdica primária que cursa com hipertrofia ventricular, (Figura 1) na ausência de pós-carga elevada ou doença sistêmica que justifique tal achado.^{1,2} A prevalência na população geral é de 0,02 a 0,23% (1:200-1:500), sendo a maior causa de morte súbita em jovens e atletas.^{3,4}

A CMH é a cardiopatia genética mais comum. Em até 60% dos casos, é causada por mutações que codificam proteínas do sarcômero cardíaco.⁵ Mais de 20 genes, com cerca de 1000 mutações já foram associadas a CMH.⁶ As principais mutações genéticas associados na fisiopatologia da

CMH são: cadeia pesada β -miosina (MYH7), proteína C com ligação à miosina (MYBPC3), cadeia α -1 tropomiosina (TPM1) e troponina T (TNNT2).⁷

O diagnóstico é realizado através da identificação de espessamento da parede miocárdica ≥ 15 mm em um ou mais segmentos miocárdicos constatada por exame de imagem (ecocardiograma, ressonância cardíaca ou tomografia computadorizada) e não explicada por alterações em pós-carga ou outras doenças sistêmicas. Em caso de parente de primeiro grau portador de CMH, considera-se espessura ≥ 13 mm para o diagnóstico.^{8,9} Todos os pacientes portadores de CMH devem ser submetidos a aconselhamento genético com rastreamento nos parentes de primeiro grau.¹⁰

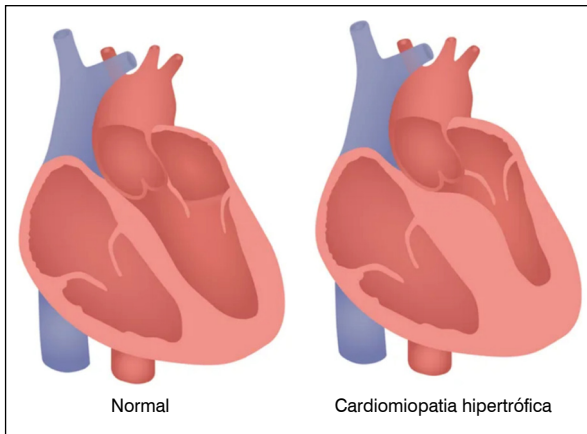


Figura 1. Hipertrofia ventricular na cardiomiopatia hipertrófica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica é variável. A grande maioria dos pacientes, cerca de 80%, permaneceram assintomáticos, com sobrevida maior que 70 anos, com mortalidade anual menor que 1%.¹¹ Por volta de 15-20% dos casos vão cursar com quadro de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, apresentando sintomas congestivos (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna) com ou sem associação com fibrilação atrial.^{12,13} Cerca de 5% dos casos vão evoluir para formas dilatadas, com disfunção ventricular importante e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40%.¹⁴ Cerca de dois terços dos pacientes como CMH vão apresentar a forma obstrutiva, conceituada com a presença de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) > 30 mmHg.¹⁵

A apresentação mais temida na CMH seria a morte súbita (MS). A estimativa do risco individual de MS é um grande desafio na prática médica. Existem calculadoras propostas pelas sociedades americana e europeia para tentar objetivar o risco de MS.¹⁶

As principais variáveis ponderadas para estimativa de risco são: idade; espessura do septo > 30 mm, valor do gradiente de via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) > 100mmhg; tamanho do átrio esquerdo; presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS); história familiar de MS e síncope inexplicada; percentual de fibrose > 15% quantificado pela ressonância magnética cardíaca; comportamento anormal de PA ou hipotensão durante exercício; presença de aneurisma apical e disfunção ventricular com FEVE < 50%,¹⁷ Com a avaliação das variáveis é ponderado a indicação do cardiodesfibrilador implantável para prevenção de MS.

TRATAMENTO CLÍNICO

As opções de tratamento clínico, até pouco tempo, limitavam-se ao uso de betabloqueador que atuam diminuindo frequência cardíaca, aumentando enchimento diastólico e reduzindo consumo miocárdico.¹⁸ Uma opção aos pacientes que não toleram os betabloqueadores são os bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos. Diuréticos podem ser considerados, com cautela, em pacientes hipervolêmicos e persistência de sintomas como dispneia. A anticoagulação é indicada para todos os pacientes portadores de FA/flutter independente do valor de CHA₂DS₂-VASc.¹⁹

Pacientes que apresentam a forma obstrutiva, que persistam com sintomas, com gradiente da VSVE acima de 50 mmHg e refratários ao tratamento clínico, uma opção adicional seria a terapia de redução de septo, através da intervenção cirúrgica com cardiomiectomia septal ou a intervenção percutânea pela hemodinâmica com a alcoolização septal.²⁰ O objetivo destas intervenções seriam desobstruir a VSVE com a redução de septo, levando a diminuição do gradiente na VSVE, melhorando as pressões de enchimento ventricular e consequente os sintomas.²¹

NOVOS TRIALS NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Depois de décadas conduzindo os pacientes com Cardiomiopatia hipertrófica com os mesmos arsenais terapêuticos, foi publicado em Junho de 2021 no *The Lancet* o ensaio clínico EXPLORER-HCM (*Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy*) que trouxe pela primeira vez a medicação mavacamten para o tratamento da CMH. Esta classe de medicação foi o primeiro inibidor seletivo de molécula da ATPase da miosina cardíaca, diminuindo, desta forma as interações de ponte cruzada de actina-miosina, reduzindo assim a hipercontratibilidade cardíaca e atuando na fisiopatologia da doença.²²

O estudo EXPLORER-HCM foi randomizado e placebo controlado. Foram incluídos 251 pacientes, com seguimento de 30 semanas. Todos os pacientes apresentavam CMH obstrutiva, com gradiente em VSVE > 50 mm Hg e estavam sintomáticos (classe funcional da NYHA de II-III), a despeito do tratamento clínico otimizado. O desfecho primário avaliado foi melhora no consumo de pico de oxigênio durante exercício (VO₂ pico) de 3,0 mL/kg por minuto sem piora na classe funcional da NYHA ou melhora do VO₂ pico de 1,5 mL/kg por minuto, acompanhado da melhora de pelo menos uma classe funcional da NYHA.^{22,23}

O desfecho primário foi encontrado em 37% dos pacientes em uso de mavacamten versus 17% dos pacientes do grupo placebo (p < 0,0001). O uso de mavacamten também reduziu de forma significativa o gradiente VSVE tanto ao repouso, quanto ao exercício, além de melhorar parâmetros da função diastólica de VE, incluindo índice do volume atrial, a razão E/e' e níveis de NT-pro BNP. Os pacientes apresentaram também melhora da classe funcional além de ter demonstrado bom perfil de segurança e tolerabilidade.^{22,23}

Após os benefícios clínicos encontrado no estudo EXPLORER-HCM, especialmente com redução importante do gradiente da VSVE e da melhora de classe funcional pela NYHA, a dúvida que surgiu seria, se esta nova medicação seria capaz de reduzir a indicação da terapia de redução de septo. Nesse contexto o estudo VALOR-HCM (*Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy*) foi realizado para tentar responder essa pergunta.^{23,24}

O estudo VALOR-HCM foi publicado no JACC (*Journal of The American College of Cardiology*) em Julho de 2022. Foram randomizados 112 pacientes com CMH obstrutiva, com gradiente em VSVE > 50 mm Hg, que tinham indicação de terapia de redução de septo baseada em recomendações da diretriz de CMH americana e europeia.²⁴

O desfecho primário avaliado pelo estudo, foi composto pela proporção de pacientes que foram submetidos a terapia

de redução septal (TRS) ou que mantiveram as indicações de TRS após 16 semanas de tratamento com mavacamten. Em última análise, o estudo avaliou a porcentagem de paciente que ainda se mantinham sintomáticos e com gradiente na VEVE > 50 mmHg, após o tratamento por 16 semanas com mavacamten, comparado ao placebo.²⁴

Mais de 90% dos pacientes randomizados estavam em classe funcional NYHA III-IV e com gradiente médio em VSVE ao repouso por volta de 50 mmHg e após manobra de valsalva de 75 mmHg. Após o seguimento de 16 semanas, dos 56 pacientes no grupo placebo, 43 pacientes (77%) mantinham os critérios para indicação de TRS segundo as diretrizes americana e europeia. No grupo que recebeu mavacamten, apenas 10 pacientes (18%) de 56 mantiveram as indicações para TRS.²⁴ (Figura 2)

Após o seguimento das 16 semanas o estudo manteve o acompanhamento dos participantes. Os pacientes que estavam em uso de mavacamten, mantiveram o uso desta medicação e aos pacientes que estavam em uso de placebo foi ofertada a possibilidade de realizar o *crossover* para começar a receber o mavacamten. Todos os pacientes foram acompanhados por mais 40 semanas, totalizando 56 semanas de seguimento. Os dados desta extensão de seguimento foram publicados no JAMA (*The Journal of the American Medical Association*) em Outubro de 2023, no artigo VALOR-HCM: Week 56 (*Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial*).^{24,25}

No trial de extensão de seguimento foram observados resultados consistentes com os estudos prévios. No estudo inicial com 16 semanas, 77% dos participantes do grupo placebo ainda apresentavam indicação de intervenção com TRS. Após o *crossover* e início da terapia com mavacamten e manutenção do seguimento por mais 40 semanas, apenas 19% dos participantes mantiveram indicação de intervenção de TRS. Benefícios adicionais foram encontrados no grupo em uso de mavacamten que mantiveram a medicação. Após 16 semanas, 18% dos pacientes mantiveram a indicação da TRS. Ao final das 56 semanas, apenas 9% dos pacientes permaneciam, segundo as diretrizes vigentes, com indicação de TRS.²⁵ (Figura 3)

De acordo com os resultados deste estudo o mavacamten foi capaz de reduzir o gradiente na VSVE, melhorar a classe funcional dos pacientes, reduzir níveis de NT-pró BNP e Troponina T, além de melhorar parâmetros ecocardiográficos relacionados a função diastólica. Estes benefícios estiveram associados com uma redução significativa da necessidade de TRS para este perfil de pacientes.²⁵

Uma preocupação na inicial na condução dos primeiros estudos e mesmo da extensão do seguimento dos pacientes em uso de mavacamten, seria relacionado a uma eventual redução da FEVE após a introdução da medicação, uma vez que está classe tem ação na inibição das pontes de actina-miosina. Este evento foi encontrado em poucos pacientes, e em todos após a suspensão da medicação a fração de ejeção retornou aos valores anteriores. Não foram observadas também maiores taxas de arritmias ventriculares, fibrilação atrial ou maiores taxas de descompensação de insuficiência cardíaca nos pacientes em uso de mavacamten, demonstrando um bom perfil de segurança para esta medicação.²³⁻²⁵

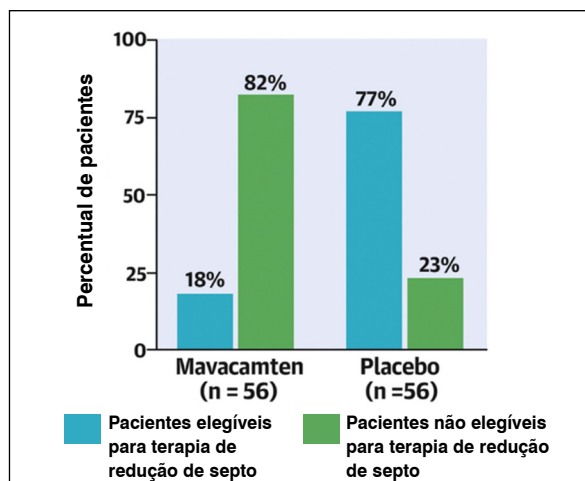


Figura 2. Elegibilidade para terapia de redução de septo.

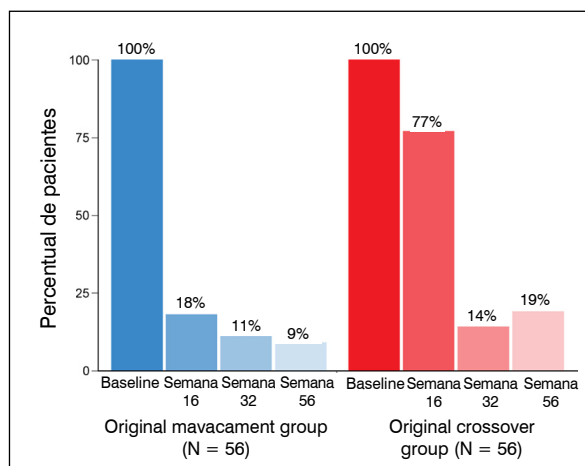


Figura 3. Elegibilidade para Terapia de Redução de Septo em 56 semanas.

Em Janeiro 2023 a ANVISA aprovou o uso de mavacamten no Brasil, para pacientes com CMH obstrutiva com sintomas, classe funcional II e III da NYHA. O embasamento científico para aplicação desta medicação na prática clínica está bem estabelecido. As próximas etapas serão de avaliação de custo-efetividade, dado o alto valor desta medicação.

Estas evidências colocaram o mavacamten como uma opção a ser considerado para melhora dos sintomas e redução da indicação de TRS, em pacientes adultos com CMH obstrutiva, sem disfunção ventricular, com gradiente na VSVE \geq 50 mmHg (em repouso ou após manobras provocativas), sintomáticos em CF II ou III da NYHA, refratário ao uso de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos. Estes estudos provavelmente incorporarão novos graus de recomendações nas próximas diretrizes.^{26,27}

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS



- Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):3022-55.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Arteaga-Fernandez E, Antunes MO. Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):532-3.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
- Olivetto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):839-48.
- Marsiglia JD, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes Mde O, de Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;166(4):775-82.
- Lopes LR, Brito D, Belo A, Cardim N, Portuguese Registry of Hypertrophic C. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy - An ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019;278:173-9.
- Antunes MO, Scudeler TL. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100503.
- Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriatti C, et al. Clinical Spectrum, Therapeutic Options, and Outcome of Advanced Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1014-21.
- Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;107(4):604-8.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68.
- Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):353-63.
- Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriatti C, et al. Clinical Spectrum, Therapeutic Options, and Outcome of Advanced Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1014-21.
- Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):234-41.
- Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e001002.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
- Dong Y, Yang W, Chen C, Ji J, Zheng W, Zhang F, et al. Validation of the 2020 AHA/ACC Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Chinese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:691653.
- Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazzeos JB, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017;189:137-45.
- Wilke I, Witzel K, Munch J, Pecha S, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. High Incidence of De Novo and Subclinical Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Rhythm Management Device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(7):779-84.
- Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108.
- Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128(3):209-16.
- Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
- Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivetto I, Saberi S, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10293):2467-75.
- Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108.
- Sharzehee M, Chang Y, Song JP, Han HC. Hemodynamic effects of myocardial bridging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(6):H1282-H91.
- Hidalgo LF, Naidu SS, Aronow WS. Pharmacological and non-pharmacological treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(1):21-6.
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414.

INVESTIGAÇÃO DO TRATAMENTO DA FA REUMÁTICA COM ANTAGONISTAS DA VITAMINA K, RIVAROXABANA OU ASPIRINA - ESTUDO INVICTUS

INVESTIGATION OF RHEUMATIC AF TREATMENT USING VITAMIN K ANTAGONISTS, RIVAROXABAN OR ASPIRIN STUDIES - INVICTUS TRIAL



Clique para acessar o Podcast

Idelzuita Leandro Liporace¹ 
Andreia Dias Jeronimo¹ 
Cecília Maria Quaglio Barroso² 

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Pesquisadora independente. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Idelzuita Leandro Liporace. Setor de Anticoagulação Oral, Seção Clínica de Doenças Valvares do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, São Paulo, SP, Brasil.
idel.liporace@gmail.com

RESUMO

A doença cardíaca reumática (DCR) é endêmica em países em desenvolvimento. Os estudos com anticoagulantes de ação direta (*direct-acting oral anticoagulants* — DOAC) para a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com fibrilação atrial (FA) associada a DCR têm sido limitados. O estudo INVICTUS avaliou dados de 4.531 pacientes com FA e DCR que apresentavam: escore $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, área valvar mitral ≤ 2 cm², e presença de contraste espontâneo ou trombo no átrio esquerdo. Os pacientes foram randomizados para receber rivaroxabana 20 ou 15 mg ou antagonista da vitamina K (AVK). O desfecho primário de eficácia foi um composto de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte por causas vasculares (cardíacas ou não cardíacas) ou desconhecidas. O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. A duração média de seguimento foi de $3,1 \pm 1,2$ anos. A média de idade dos pacientes foi de 50,5 anos, e 72,3% eram mulheres. Na análise por intenção de tratar, o desfecho primário ocorreu em 560 pacientes (8,21%) no grupo rivaroxabana e 446 pacientes (6,5%) no grupo AVK (HR, 1,25; IC 95%, 1,1–1,4; $P < 0,001$). Ocorreu uma incidência de 23% a mais de morte no grupo rivaroxabana do que no grupo AVK (HR, 1,23; IC 95%, 1,09–1,40). Não houve diferença entre os grupos na taxa de sangramento maior. Em conclusão, entre os pacientes com FA associada a DCR, a terapia com AVK apresentou uma taxa mais baixa de eventos cardiovasculares ou morte do que a terapia com rivaroxabana, sem aumento na taxa de sangramento.

Descritores: Fibrilação Atrial; Cardiopatia Reumática; Anticoagulação Oral.

ABSTRACT

Rheumatic heart disease (RHD) is endemic in developing countries. Studies with direct-acting oral anticoagulants (DOAC) for the prevention of cardiovascular events in patients with RHD-associated atrial fibrillation (AF) has been limited. The INVICTUS trial evaluated data from 4,531 patients with AF and RHD who had: CHA_2DS_2VASc score ≥ 2 , mitral-valve area ≤ 2 cm², left atrial spontaneous echo contrast, or left atrial thrombus. Patients were randomly selected to receive rivaroxaban 20 or 15 mg or vitamin K antagonist (VKA). The primary efficacy outcome was a composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or death from vascular (cardiac or noncardiac) or unknown causes. The primary safety outcome was major bleeding. The average follow-up duration was 3.1 ± 1.2 years. The mean age of the patients was 50.5 years, and 72.3% were women. In the intention-to-treat analysis, the primary-outcome event occurred in 560 patients (8.21%) in the rivaroxaban group and 446 patients (6.5%) in the VKA group (HR, 1.25; 95% CI, 1.1–1.4; $P < 0.001$). A higher incidence of death occurred in the rivaroxaban group than in the VKA group (HR, 1.23; 95% CI, 1.09–1.40). No significant between-group difference in the rate of major bleeding was noted. In conclusion, among patients with RHD-associated AF, VKA therapy led to a lower rate of a composite of cardiovascular events or death than the rivaroxaban therapy, without a higher rate of bleeding.

Keywords: Atrial Fibrillation; Rheumatic Heart Disease; Oral Anticoagulation.

INTRODUÇÃO

A doença cardíaca reumática (DCR) está presente em 0,4% da população mundial.¹ Estima-se que a patologia seja responsável por até 1,4 milhões de mortes por ano em países em desenvolvimento, onde a doença é endêmica.²⁻⁴

É uma causa significativa de fibrilação atrial (FA) na África, China, Oriente Médio e Índia estando presente em quase um terço dos pacientes com essa arritmia.^{2,5} A prevalência de FA na DCR aumenta com a idade e varia de 7,6% em crianças e adolescentes a 39,7% em adultos.²

Dados históricos relataram que em pacientes com estenose mitral e FA, o risco de acidente vascular cerebral (AVC) foi quase dezoito vezes maior do que em uma população pareada por idade, sexo e hipertensão sem FA.⁶

Os pacientes com FA causada por DRC são mais jovens, do sexo feminino e geralmente apresentam doença valvar avançada.⁷ As diretrizes internacionais existentes para o manejo da FA fornecem recomendações limitadas no manejo dessa arritmia associada à doença reumática.⁶⁻⁸

Historicamente pacientes com estenose mitral moderada a importante e próteses valvares mecânicas foram excluídos dos estudos pivotais que avaliaram os anticoagulantes de ação direta (DOACs) na prevenção de AVC isquêmico e

embolia sistêmica em pacientes com FA. Estas duas condições quando associadas à FA, definem atualmente a chamada FA “valvar”, em que há em um risco incremental de tromboembolismo.^{8,9} Dadas a heterogeneidade de definições anteriores e a confusão gerada pela classificação de FA valvar e não valvar para o uso de DOACs em outras doenças valvares, as últimas diretrizes para o manejo dessa arritmia recomendam que essa terminologia seja abandonada.^{6,10}

O substrato morfológico da arritmia, os mecanismos e características das tromboembolismos que ocorrem na FA associada à estenose mitral reumática tem características diferentes em comparação a outras etiologias de FA.^{11,12}

A propensão à trombose devido à presença dos componentes da tríade de Virchow (lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade) está potencializada na estenose mitral reumática em decorrência da inflamação crônica e fibrose atrial, turbilhonamento do sangue induzindo a ativação plaquetária, bem como, dilatação do átrio esquerdo gerando maior estase sanguínea.^{12,13} (Figura 1)

Nesse contexto, observam-se trombos maiores, um risco elevado de tromboembolismo, prevalência de localização do trombo no corpo e não no apêndice atrial esquerdo, além de uma propensão proporcionalmente maior para

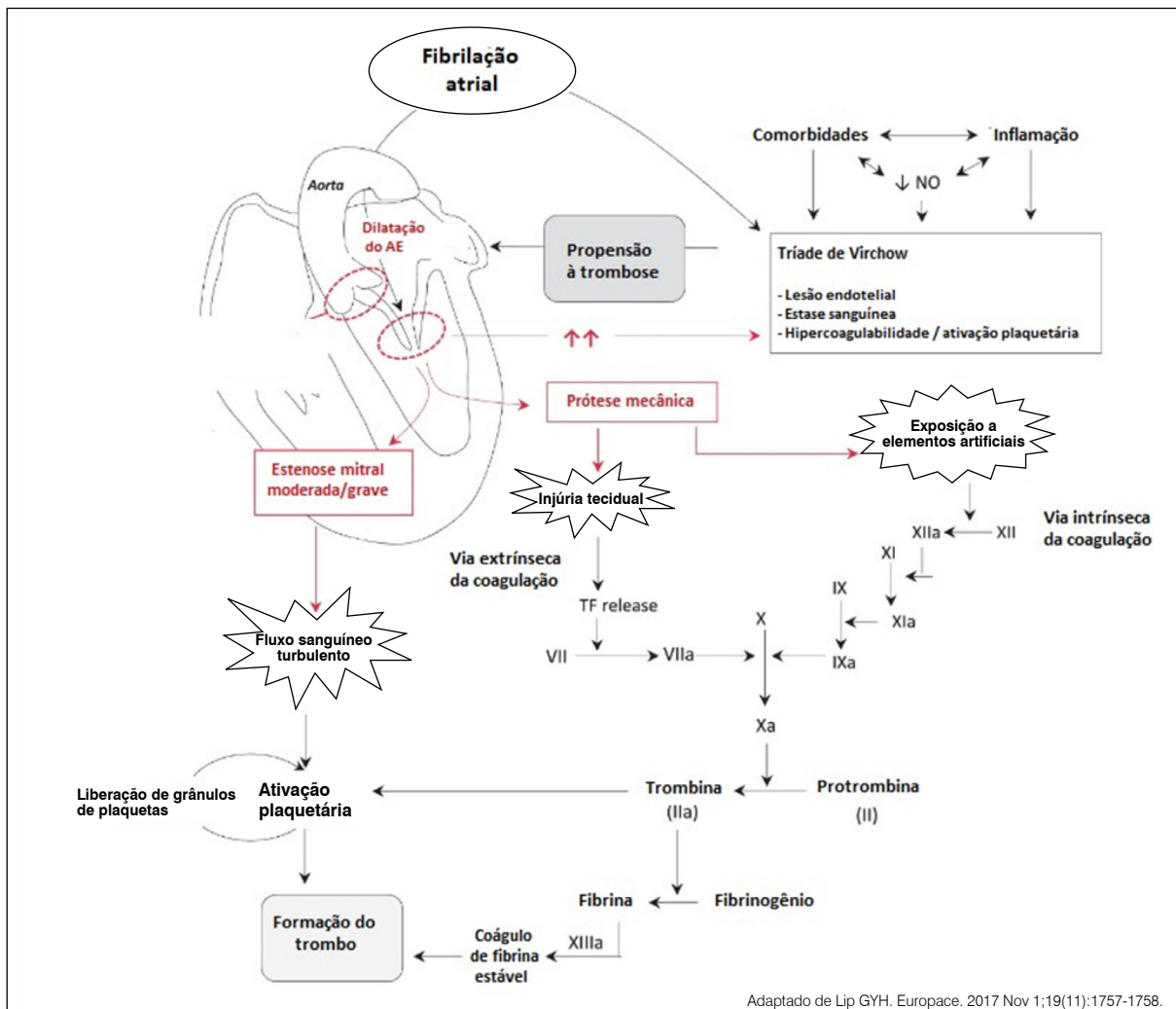


Figura 1. Fisiopatologia da trombogênese na fibrilação atrial relacionada à prótese valvar mecânica e estenose mitral.

tromboembolismo não cerebral em comparação com a FA causada por outras etiologias.^{2,13}

Mesmo diante da magnitude da DCR e da sua consequente morbidade e mortalidade em indivíduos jovens em idade produtiva, a doença é negligenciada, existindo poucos ensaios clínicos ou registros conduzidos nessa população.⁶⁻⁸

Nesse sentido, o programa INVICTUS (*The Investigation of Rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies*), uma iniciativa multinacional e colaborativa foi pioneira e consistiu em registro com mais de 17.000 pacientes para documentar o curso clínico contemporâneo da DCR, além de um ensaio clínico randomizado em pacientes com FA e DCR.^{7,14}

MÉTODOS DO ESTUDO⁷

O ensaio clínico INVICTUS comparou rivaroxabana com antagonistas da vitamina K (AVK) em pacientes com FA e DCR documentada ecocardiograficamente que apresentavam qualquer um dos seguintes critérios: idade ≥ 18 anos, pontuação $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, área valvar mitral $\leq 2\text{cm}^2$, presença de contraste espontâneo ou trombo no átrio esquerdo.^{7,14}

Os principais critérios de exclusão foram presença de uma prótese valvar mecânica ou a probabilidade de recebê-la nos próximos seis meses, uso de terapia antiplaquetária dupla, tratamento com inibidores fortes da CYP3A4 ou glicoproteína P, presença de insuficiência renal grave, ou seja, taxa de filtração glomerular (TFG) $< 15\text{ml}/\text{minuto}$, grávidas e mulheres em idade fértil sem utilizar um método de contracepção efetivo.

A rivaroxabana foi administrada em uma dose diária de 20mg em pacientes com $\text{TFG} \geq 50\text{ml}/\text{min}$ ou na dose de 15mg/dia em pacientes com $\text{TFG} < 50\text{ml}/\text{min}$.

Pacientes que foram atribuídos ao grupo AVK receberam qualquer tipo de AVK aprovado localmente (varfarina, acenocumarol ou femprocumona), e o ajuste da dose realizado por meio da medida do tempo de protrombina (TP) expresso em relação normalizada internacional (RNI) com objetivo de manter a faixa terapêutica entre 2,0 e 3,0.

O estudo foi aberto, mas com avaliação cega dos resultados. Os pacientes foram acompanhados após um mês da randomização e seguidos a cada seis meses.

DESFECHOS CLÍNICOS⁷

No desenho original do estudo INVICTUS, o desfecho de eficácia primário era um composto de AVC total ou embolia sistêmica e os desfechos secundários infarto do miocárdio e morte por causa vascular (cardíacas ou não cardíacas).

O estudo foi desenhado por eventos e esperava-se que continuasse até a ocorrência de 254 desfechos primários. Entretanto, durante o seguimento, observou-se que a taxa global de AVC se encontrava substancialmente menor do que o esperado e a de mortalidade muito acima do aguardado, ficando claro que não seria prático aguardar a ocorrência de todos os eventos em um período razoável para que o estudo obtivesse o poder estatístico planejado.

Com base em uma revisão cega, o comitê diretor decidiu adotar o desfecho primário e a margem de não-inferioridade do estudo ACTIVE W (clopidogrel mais aspirina versus AVK em pacientes com FA), em que o desfecho primário era um composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte de causas vasculares.^{15,16} A morte por causas

desconhecidas foi adicionada ao desfecho primário composto pois os investigadores consideraram que a maioria das mortes ocorreria por uma causa vascular. Permaneceram como desfechos secundários a ocorrência de AVC ou embolia sistêmica

O desfecho primário de segurança foi mantido como sangramento maior de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH). Os desfechos de eficácia e segurança foram julgados independentemente.

A adesão à terapia com rivaroxabana foi avaliada por comparação do número de comprimidos dispensados aos pacientes com a contagem de comprimidos realizada nas visitas subsequentes.

RESULTADOS

O estudo foi realizado em 138 centros, de 24 países da África, Ásia e América Latina, sendo 14 centros no Brasil. A análise por intenção de tratar incluiu 4.531 pacientes: 2.275 no grupo rivaroxabana e 2.256 no grupo AVK, porém 136 pacientes foram perdidos no seguimento e 16 retiraram o consentimento.⁷ Finalmente, foram conhecidos os dados de 4.379 pacientes (2.194 no grupo rivaroxabana e 2.185 no grupo AVK).

Os pacientes foram acompanhados de agosto de 2016 a setembro de 2019, com uma duração média de seguimento de $3,1 \pm 1,2$ anos. As características clínicas basais dos pacientes foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. (Tabela 1) A idade média foi de 50,5 anos, sendo a maioria mulheres (72,3%). Estenose mitral moderada a grave (área valvar $\leq 2,0\text{cm}^2$) esteve presente em 81,9% dos participantes e quase metade obteve uma pontuação $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 2$.

No grupo AVK, a varfarina foi o cumarínico mais utilizado (em 79 a 85% dos pacientes), seguida pelo acenocumarol. Apenas 33,2% dos pacientes encontravam-se com RNI na faixa terapêutica (2,0 a 3,0) imediatamente antes da inscrição no estudo. Essa taxa subiu nas visitas subsequentes para 56,1% aos 6 meses, 59,0% em um ano, 65,3% em dois anos, 65,1% aos três anos e 64,1% aos quatro anos.

A porcentagem de pacientes com descontinuação permanente da medicação foi maior no grupo em uso de rivaroxabana e as principais razões foram hospitalização para cirurgia valvar e decisão do paciente. Dos 513 pacientes que descontinuaram a rivaroxabana permanentemente, 161 (31,4%) interromperam devido a indicação para cirurgia de troca valvar. Muitos pacientes que descontinuaram a rivaroxabana receberam um AVK na sequência, enquanto aqueles que descontinuaram o AVK não utilizaram outro anticoagulante posteriormente.

DESFECHOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA⁷

Um desfecho primário (AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte por causas vasculares ou desconhecidas) ocorreu mais frequentemente no grupo rivaroxabana, 560 dos 2.275 pacientes, do que no grupo AVK, 446 de 2.256 pacientes (1,25; IC 95%, 1,10 a 1,41). (Tabela 2 e Figura 2) Mais pacientes no grupo rivaroxabana do que no grupo AVK tiveram AVC isquêmico (90 vs. 65).

A mortalidade foi maior no grupo em uso de rivaroxabana

Tabela 1. Características basais dos pacientes.

Características	Global (N= 4531)	Rivaroxabana (N= 2275)	Antagonista Vit K (N= 2256)
Idade - anos	50.5±14.6	50.7±14.8	50.3±14.4
Sexo feminino - no. (%)	3274 (72.3)	1648 (72.4)	1626 (72.1)
Pressão arterial sistólica - mmHg	115.7±17.5	116.0±17.7	115.5±17.4
Índice de massa corporal†	24.5±5.9	24.4±5.7	24.6±6.1
Clearance de creatinina- ml/min	80.6±30.4	80.0±30.2	81.1±30.7
Insuficiência cardíaca - no. (%)	1745 (38.5)	879 (38.6)	866 (38.4)
Hipertensão arterial - no. (%)	1057 (23.3)	522 (22.9)	535 (23.7)
Diabetes mellitus - no. (%)	290 (6.4)	158 (6.9)	132 (5.9)
AVC - no. (%)	505 (11.1)	248 (10.9)	257 (11.4)
Ataque isquêmico transitório - no. (%)	147 (3.2)	75 (3.3)	72 (3.2)
Doença arterial coronária - no. (%)	52 (1.1)	32 (1.4)	20 (0.9)
Valvotomia percutânea - no. (%)	506 (11.2)	265 (11.6)	241 (10.7)
Reparo da Válvula Mitral - no. (%)	155 (3.4)	75 (3.3)	80 (3.5)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC‡	1.9±1.4	2.0±1.4	1.9±1.4
Critérios de inclusão - no. (%)			
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2	2557 (56.4)	1295 (56.9)	1262 (55.9)
Estenose mitral moderada a grave§	3711 (81.9)	1871 (82.2)	1840 (81.6)
Contraste espontâneo em átrio esquerdo	527 (11.6)	278 (12.2)	249 (11.0)
Trombo em átrio esquerdo no ecocardiograma	304 (6.7)	151 (6.6)	153 (6.8)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2 como único critério	697 (15.4)	342 (15.0)	355 (15.7)
Estenose mitral moderada a grave como único critério	1657 (36.6)	827 (36.4)	830 (36.8)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2 e estenose mitral moderada a grave	1788 (39.5)	916 (40.3)	872 (38.7)
Achados ecocardiográficos - no/total no. (%)			
Estenose mitral			
Ausente	647/4489 (14.4)	324/2255 (14.4)	323/2234 (14.5)
Presente	3830/4489 (85.3)	1927/2255 (85.5)	1903/2234 (85.2)
Área Valvar <1.0 cm ²	1042/3830 (27.2)	506/1927 (26.3)	536/1903 (28.2)
Insuficiência mitral			
Ausente	766/4489 (17.1)	390/2255 (17.3)	376/2234 (16.8)
Presente	3709/4489 (82.6)	1860/2255 (82.5)	1849/2234 (82.8)
Moderada	1317/3709 (35.5)	667/1860 (35.9)	650/1849 (35.2)
Grave	831/3709 (22.4)	421/1860 (22.6)	410/1849 (22.2)
Fármacos em uso - no. (%)			
Qualquer antagonista da vitamina K	2394 (52.8)	1218 (53.5)	1176 (52.1)
Profilaxia de febre reumática	1445 (31.9)	715 (31.4)	730 (32.4)
Betabloqueador	3276 (72.3)	1612 (70.9)	1664 (73.8)
Inibidor da ECA ou BRA	1283 (28.3)	651 (28.6)	632 (28.0)
Digoxina	1925 (42.5)	991 (43.6)	934 (41.4)
Antagonista do canal de cálcio	267 (5.9)	136 (6.0)	131 (5.8)
Diuréticos	3825 (84.4)	1931 (84.9)	1894 (84.0)
Tratamento HIV ou AIDS	58 (1.3)	25 (1.1)	33 (1.5)

Nota de rodapé: AVC = acidente vascular cerebral; ECA= enzima de conversão da angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina. Adaptado de Connolly SJ et al. N Engl J Med 2022;387:978-88⁷

em relação ao grupo em uso de AVK (552 vs. 442; diferença em tempo médio de sobrevivência, -72 dias; IC 95%, -117 a -28). A diferença na mortalidade foi quase inteiramente devido a taxas mais baixas de morte súbita e de morte devido à falência de assistência mecânica ou por falha de bomba no grupo AVK do que no grupo rivaroxabana. (Figura 3) Não houve diferença entre os grupos na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca. As taxas de cirurgia para troca valvar ou valvoplastia mitral não diferiu significativamente entre os dois grupos. As diferenças entre os grupos nas taxas de AVC e morte foram semelhantes nas análises por intenção de tratar e de tratamento real. (Tabela 3)

As taxas de sangramento maior não diferiram significativamente entre os grupos. (Tabela 3) No entanto, a taxa de sangramento fatal foi menor com rivaroxabana do que com AVK.

DISCUSSÃO

Apesar da incidência de doença cardíaca reumática (DCR) ter diminuído consideravelmente na maioria dos países industrializados, em consequência da melhora das condições socioeconômicas, e da utilização e propagação do uso de penicilinas, ela continua altamente prevalente e endêmica em muitos países de regiões em desenvolvimento e subdesenvolvidas, tais como África, sul da Ásia e Oceania.^{17,18} De fato, essa doença ainda representa um problema de saúde pública significativo, com alta morbimortalidade, atingindo aproximadamente 40 milhões de indivíduos em todo o mundo.^{18,19}

Os pacientes com DCR apresentam alta prevalência (aproximadamente 32,8%) de FA, que aumenta gradativamente de acordo com a gravidade da doença cardíaca.¹⁹ Devido ao acometimento pela DCR em indivíduos mais

Tabela 2. Desfecho primário (acidente vascular cerebral, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte por causas vasculares ou desconhecidas).

Desfecho	Rivaroxabana (N = 2275)			Antagonistas Vitamina K (N = 2256)			Hazards Ratio proporcional (95% CI)	Diferença TMSR (95% IC) Dias	Valor P
	No- pacientes	Taxa %/ano	TMSR Dias	No- pacientes	Taxa %/ano	TMSR Dias			
AVC, embolia sistêmica, IAM, ou morte de causa vascular ou causas desconhecidas	560	8,21	1599	446	6,49	1675	1.25 (1.10 to 1.41)	-76 (-121 to -31)	<0.001
AVC	90	1.32	1929	65	0.94	1950	1.37 (1.00 to 1.89)	-21 (-40 to -2)	
AVC isquêmico	74	1.08	1941	48	0.70	1963	1.53 (1.06 to 2.20)	-23 (-40 to -6)	
AVC hemorrágico	7	0.10	1995	7	0.10	1994	1.00 (0.35 to 2.86)	0.3 (-6 to 6)	
AVC de causa desconhecida	12	0.17	1991	10	0.14	1993	1.21 (0.52 to 2.79)	-1 (-8 to 5)	
Embolia sistêmica	6	0.09	1995	10	0.14	1992	0.59 (0.22 to 1.63)	4 (-3 to 10)	
AVC ou embolia sistêmica	94	1.38	1926	75	1.09	1942	1.24 (0.92 to 1.68)	-16 (-36 to 4)	
Infarto do Miocárdio	5	0.07	1996	3	0.04	1998	1.67 (0.40 to 6.97)	-1 (-5 to 3)	
Morte	552	7.95	1608	442	6.35	1680	1.23 (1.09 to 1.40)	-72 (-117 to -28)	
Morte de causa vascular†	439	6.33	1683	337	4.84	1751	1.29 (1.12 to 1.49)	-68 (-110 to -26)	
Morte súbita cardíaca	141	2.03	1894	94	1.35	1929	1.51 (1.16 to 1.96)	-36 (-58 to -13)	
Morte por falência de assistência	237	3.42	1817	174	2.50	1862	1.35 (1.11 to 1.64)	-45 (-83 to -8)	
Morte de causa não vascular	46	0.66	1962	36	0.52	1971	1.26 (0.81 to 1.94)	-9 (-25 to 7)	
Morte de causa desconhecida	67	0.97	1941	69	0.99	1946	0.96 (0.69 to 1.35)	-4 (-26 to 17)	
Qualquer hospitalização	687	11.71	1432	622	10.44	1467	1.08 (0.97 to 1.21)	-36 (-80 to 9)	
Hospitalização por IC	240	3.61	1779	219	3.28	1794	1.08 (0.89 to 1.29)	-16 (-47 to 16)	
Cirurgia valvar	187	2.85	1852	157	2.36	1873	1.19 (0.97 to 1.48)	-21 (-50 to 9)	
Cirurgia valvar ou valvoplastia	205	3.14	1838	175	2.65	1859	1.17 (0.95 to 1.43)	-21 (-52 to 10)	

Nota de rodapé: AVC = acidente vascular cerebral; TMSR: tempo médio de sobrevida restrito; IAM = infarto do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca. Adaptado de Connolly SJ et al. N Engl J Med 2022;387:978-88⁷

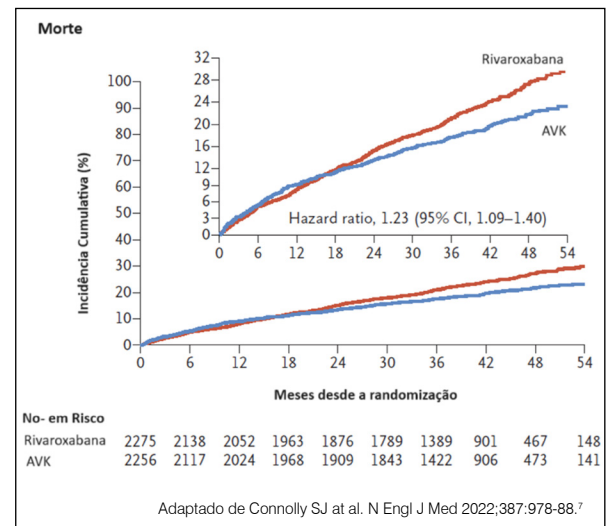
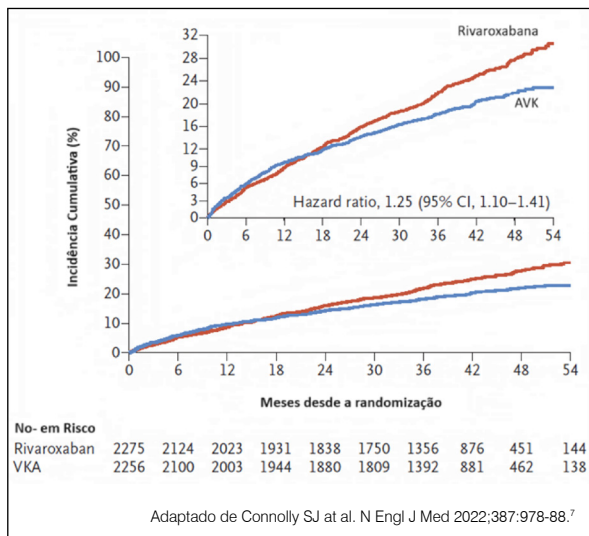


Figura 2. Incidência cumulativa do composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte por causas vasculares ou desconhecidas (desfecho primário).

Figura 3. Incidência cumulativa de morte.

jovens, existe uma preocupação ainda maior em relação a prevenção das principais complicações da FA, que são os eventos tromboembólicos, principalmente representados pelo AVC e embolia sistêmica, a insuficiência cardíaca e a morte prematura.^{19,20}

Especificamente em relação a estenose mitral reumática, em comparação com outras etiologias valvares degenerativas, os indivíduos mais jovens também são mais acometidos e com predomínio do sexo feminino¹⁸. A explicação

fisiopatológica para maior ocorrência de AVC nessa população é a presença de fusão comissural, encurtamento e fusão das cordas tendíneas, espessamento e calcificação dos folhetos mitrais limitando o seu movimento.^{18,20} Com a evolução da doença, ocorre o aumento progressivo e remodelação do átrio esquerdo levando a fibrose e disfunção elétrica. Ao mesmo tempo, a estase sanguínea aumenta o risco de formação de trombos não somente no apêndice atrial, mas também no átrio esquerdo.¹⁷ (Figura 1) Todo esse processo leva ao surgimento da fibrilação atrial (FA), hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e morte prematura.¹⁸

Tabela 3. Análise por tratamento recebido dos desfechos de segurança e eficácia.

Desfecho	Rivaroxabana (N = 2265)			Antagonistas Vitamina K (N = 2251)			Hazards Ratio proporcional (95% CI)	Diferença TMSR (95% IC) Dias	Valor P
	No- pacientes	Taxa %/ano	TMSR Dias	No- pacientes	Taxa %/ano	TMSR Dias			
Desfechos Segurança									
Sangramento Maior	40	0.67	1965	56	0.83	1954	0.76 (0.51 to 1.15)	11 (-5 a 28)	0.18
Sangramento fatal	4	0.07	1996	15	0.22	1988	0.29 (0.10 to 0.88)	8 (1 a 16)	
Sangramento em área crítica ou órgão	2	0.03	1998	4	0.06	1997	0.52 (0.09 to 2.81)	2 (-3 a 6)	
Hemorragia intracraniana	8	0.13	1993	14	0.21	1989	0.63 (0.26 to 1.50)	4 (-3 a 12)	
Sangramento com risco de morte	22	0.36	1981	31	0.46	1975	0.77 (0.44 to 1.32)	6 (-6 a 18)	
Sangramento não maior clínica/e significativo	65	1.09	1943	71	1.06	1942	0.96 (0.68 to 1.34)	1 (-18 a 20)	
Sangramento maior ou não maior clinicamente significativo	102	1.72	1912	120	1.81	1901	0.89 (0.68 to 1.16)	10 (-14 to 35)	
Desfechos Selecionados de Eficácia									
AVC, embolia sistêmica, IAM, ou morte de causa vascular ou	481	8.06	1619	426	6.33	1686	1.26 (1.10 to 1.43)	-67 (-110 to -24)	0.002
AVC	83	1.39	1926	59	0.87	1955	1.54 (1.10 to 2.16)	-29 (-49 to -9)	
Embolia sistêmica	6	0.10	1995	9	0.13	1993	0.71 (0.25 to 2.01)	2 (-4 to 9)	
Infarto do miocárdio	5	0.08	1996	3	0.04	1998	1.85 (0.44 to 7.77)	-2 (-6 to 3)	
Morte de causa vascular	362	5.98	1712	319	4.68	1761	1.26 (1.08 to 1.47)	-49 (-87 to -10)	
Morte de causa desconhecida	58	0.96	1941	65	0.95	1948	1.00 (0.70 to 1.42)	-7 (-30 to 16)	
Morte	459	7.58	1638	416	6.10	1694	1.23 (1.08 to 1.40)	-57 (-98 to -15)	
Qualquer hospitalização	627	11.49	1447	606	10.35	1473	1.06 (0.95 to 1.19)	-26 (-71 to 19)	
Hospitalização por IC	222	3.80	1775	214	3.27	1795	1.09 (0.90 to 1.32)	-20 (-52 to 13)	
Cirurgia valvar ou valvoplastia	172	2.87	1853	173	2.67	1858	1.06 (0.86 to 1.31)	-5 (-36 to 26)	

Nota de rodapé: AVC = acidente vascular cerebral; TMSR: tempo médio de sobrevivência restrito; IAM = infarto do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca. Adaptado de Connolly SJ et al. N Engl J Med 2022;387:978-88⁷

Portanto, a presença de FA em pacientes com estenose mitral requer imediatamente o uso de anticoagulantes orais para prevenção de AVC.³ Sem anticoagulação, cerca de 25% dos pacientes com estenose mitral moderada a grave podem morrer de embolia sistêmica. Quando esta ocorre, a taxa de recorrência varia entre 15 e 40 eventos por 100 pacientes/meses, que é a maior taxa relatada de tromboembolismo em pacientes com FA.²¹

Atualmente, a anticoagulação com AVK é a base da terapia para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA e estenose mitral moderada a grave.^{19,21} No entanto, o monitoramento dos pacientes em uso desses fármacos continua sendo um desafio na prática clínica, principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, devido às suas conhecidas limitações, como necessidade de coletas regulares de sangue, manutenção rigorosa do RNI na faixa terapêutica (entre 2 e 3), interações medicamentosas e dietéticas e manejo perioperatório.¹⁹

A rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa, demonstrou ser não inferior à varfarina na prevenção de AVC em pacientes com FA sem estenose mitral moderada a grave ou próteses mecânicas. O risco de sangramento maior foi similar e houve uma menor incidência de sangramento

intracraniano. Como essa classe de medicamentos não requer monitoramento rigoroso, apresenta posologia fixa, poucas interações medicamentosas e nenhuma interação com alimentos, poderia representar uma alternativa potencial aos pacientes com FA e DCR.¹⁹

Neste sentido, o estudo INVICTUS foi o primeiro e maior estudo randomizado, multicêntrico, internacional, realizado em pacientes com FA e DCR, que avaliou a não-inferioridade da rivaroxabana em comparação com AVK na prevenção de AVC.^{7,19}

Os pacientes randomizados para o estudo tinham um escore CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (56%), área valvar mitral ≤ 2 cm² (82%), contraste espontâneo atrial esquerdo (11%) ou trombo atrial esquerdo (7%). A idade média foi de 50,5 anos e 72,3% eram do sexo feminino e o seguimento médio foi de 3,1 anos.⁷

No protocolo inicial do estudo, o desfecho primário de eficácia era um composto de AVC e embolia sistêmica, com uma margem para não inferioridade de 1,46. Entretanto, no decorrer do estudo, a ocorrência de AVC foi substancialmente inferior ao esperado e a taxa de mortalidade foi acima do aguardado, e devido à demora em se atingir o número de eventos isquêmicos necessários (resultado baseado em eventos – *event driven*), tanto o desfecho primário quanto a margem de inferioridade foram modificadas de acordo com

as do estudo ACTIVE-W.^{7,15-17}

O desfecho primário ocorreu em 560 pacientes (8,21%) no grupo rivaroxabana e 446 pacientes (6,5%) no grupo AVK (HR, 1,25; IC 95%, 1,1–1,4; P < 0,001).^{7,17} Ou seja, os pacientes que fizeram uso de rivaroxabana tiveram um aumento de 25% no risco de apresentar o desfecho primário (composto de AVC, infarto agudo do miocárdio, morte de causa vascular ou desconhecida), sendo que a maior parte dessa diferença foi devido a mortalidade.^{7,19} Estes resultados foram inesperados e diferentes daqueles encontrados no estudo RIVER (*Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve*) que comparou rivaroxabana versus varfarina em pacientes com FA e prótese biológica mitral, onde os dados revelaram um menor risco de AVC com rivaroxabana em um ano de acompanhamento e sem diferença na mortalidade.²²

Apesar da rivaroxabana ter mostrado eficácia na prevenção de AVC em pacientes com FA não-valvar e naqueles com biopróteses mitral, em pacientes com FA e estenose mitral, este fármaco levou a uma maior taxa de eventos cardiovasculares no estudo INVICTUS.^{17,19} O risco de AVC isquêmico e morte também foi menor no grupo AVK. No entanto, a diferença na mortalidade foi inteiramente devido a taxas mais baixas de morte cardíaca súbita e morte devido à falência mecânica ou falha de bomba, responsável por cerca de 64,9% de todos os eventos.^{19,23}

A análise de alguns dados pode representar possíveis hipóteses para explicar em parte, os resultados do estudo:

- Os pacientes em uso de AVK tiveram visitas regulares de acompanhamento e monitoramento do RNI, o que ocasionou uma melhora do número de pacientes dentro da faixa terapêutica ao longo do seguimento do estudo. De fato, somente um terço dos pacientes estavam com RNI na faixa terapêutica no primeiro ano; em dois anos um RNI estável foi encontrado em cerca de 2/3 dos pacientes e o benefício do uso do AVK em comparação com rivaroxabana foi observado após 18 a 24 meses do seguimento. Além disso, essas visitas regulares também podem ter contribuído com um melhor controle inclusive da insuficiência cardíaca e a melhor adesão ao tratamento no grupo AVK comparado com o grupo rivaroxabana.²³ Apesar de não ter tido diferenças nos fármacos prescritos para o tratamento da IC, não há dados sobre ajustes de dose durante o seguimento do estudo.²³

- O risco tromboembólico foi baixo em 43,6% dos pacientes randomizados ($CHA_2DS_2-VASc \leq 2$) e, houve uma taxa de eventos isquêmicos de apenas 0,9% ao ano o que pode se

teorizar de que talvez a preservação da função ventricular seja um fator mais importante nessa população de pacientes mais jovens, do que a prevenção do AVC.^{18,23}

- Houve uma maior descontinuação do uso de rivaroxabana comparado com o AVK (23% versus 6%) e aproximadamente 1/3 dos pacientes que descontinuaram rivaroxabana passaram a usar o AVK.²³ Entretanto, este fato não parece explicar o benefício observado no grupo AVK, pois na análise por tratamento real, que excluiu quaisquer eventos que ocorreram mais de cinco dias após a descontinuação do tratamento experimental, demonstraram resultados quase idênticos aos da análise de intenção de tratar.⁷

- Os pesquisadores do estudo declaram que as taxas mais baixas de morte súbita e por falência mecânica ou de bomba dos pacientes do grupo AVK não são facilmente explicadas pela prevenção de AVC, sangramento ou deterioração valvar, pois a incidência dos eventos e o número de cirurgias valvares foram semelhantes nos dois grupos. Especulam ainda, que a terapia com AVK reduziria o risco de morte por causas vasculares em pacientes com DCR e que este efeito seria independente da prevenção de doenças relacionadas à FA, mas um efeito direto sobre o processo da doença cardíaca reumática.⁷

Diante do exposto, apesar de à primeira vista, os resultados do INVICTUS parecerem intrigantes e inesperados, seus dados preencheram lacunas de conhecimento em indivíduos com FA e doença reumática, mostrando que a rivaroxabana em comparação com AVK menos eficaz na prevenção do composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou morte por causas vasculares (cardíacas ou não cardíacas) ou desconhecidas.^{7,18,19}

Dois estudos menores (DAVID-MS e ERTEMIS) com dabigatrana e edoxabana, respectivamente, estão em andamento e podem contribuir com mais dados sobre o uso dos DOACs nesta população de pacientes.^{18,21,24,25}

Concluindo, as evidências geradas até o momento, não apoiam o uso dos DOACs em pacientes com FA e estenose mitral reumática moderada a grave e os AVK devem permanecer como padrão de tratamento nesses pacientes conforme as diretrizes atuais.^{18,19}

CONFLITOS DE INTERESSE

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




REFERÊNCIAS

1. Silva RMFL. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Associated with Mitral Stenosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022;20(3):172-4.
2. Shenthath J. Management of atrial fibrillation in rheumatic heart disease. *Heart Rhythm O2*. 2022;3(6 Part B):752-9.
3. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1397-416.
4. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115-22a.
5. Noubiap JJ, Nyaga UF, Ndoadoumgué AL, Nkeck JR, Ngouo A, Bigna JJ. Meta-Analysis of the Incidence, Prevalence, and Correlates of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease. *Glob Heart*. 2020;15(1):38.
6. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.
7. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(11):978-88.

8. Potpara TS, Lip GY, Larsen TB, Madrid A, Dobreanu D, Jędrzejczyk-Patej E, et al. Stroke prevention strategies in patients with atrial fibrillation and heart valve abnormalities: perceptions of 'valvular' atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2016;18(10):1593-8.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
12. Fanaroff AC, Vora AN, Lopes RD. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl A):A19-A31.
13. Blustin JM, McBane RD, Ketha SS, Wysokinski WE. Distribution of thromboembolism in valvular versus non-valvular atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(10):1129-32.
14. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(11):1757-8.
15. Karthikeyan G, Connolly SJ, Ntsekhe M, Benz A, Rangarajan S, Lewis G, et al. The INVICTUS rheumatic heart disease research program: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin K antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2020;225:69-77.
16. Connolly S, Yusuf S, Budaj A, Camm J, Chrolavicius S, Commerford PJ, et al. Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J*. 2006;151(6):1187-93.
17. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
18. Rochira C, Capodanno D. DOACs and rheumatic valvulopathy: always a red light?. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B41-5.
19. Verma R, Latter DA. Anticoagulation for rheumatic mitral stenosis, INVICTUS in perspective. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38(2):55-60.
20. Kotit S. INVICTUS: Vitamin K antagonists remain the standard of care for rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. *Global Cardiol Sci Pract*. 2023;2023(1)6:e202306.
21. Peters F, Karthikeyan G, Abrams J, Muhwava L, Zühlke L. Rheumatic heart disease: current status of diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):305-15.
22. Al Rawahi MN, Al-Maqbali JS, Al Noumani J, Al Alawi AM, Essebag V. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Moderate to Severe Mitral Stenosis: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33222.
23. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2117-26.
24. Hammer A, Niessner A, Sulzgruber P. Rivaroxaban in Valvular Atrial Fibrillation - a Critical Appraisal of the INVICTUS Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023. doi:10.1007/s10557-023-07470-z.
25. Zhou M, Chan EW, Hai JJ, Wong CK, Lau YM, Huang D, et al. Protocol, rationale and design of DABigatran for Stroke PreVENTion In Atrial Fibrillation in MoDerate or Severe Mitral Stenosis (DAVID-MS): a randomised, open-label study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e038194.
26. Kim SH. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Atrial Fibrillation and Mitral Stenosis (ERTEMIS). *ClinicalTrials.gov*. NCT05540587.

CARBOSEMALTOSE DE FERRO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM DEFICIÊNCIA DE FERRO - HEART FIT: ANÁLISE CRÍTICA E APLICABILIDADE NA PRÁTICA CLÍNICA

FERRIC CARBOXYMALTOSE IN HEART FAILURE WITH IRON DEFICIENCY - HEART-FID: CRITICAL APPRAISAL AND APPLICABILITY IN CLINICAL PRACTICE

Vanessa Simioni Faria¹ 
Ciro Mancilha Murad² 
Fabiana G.
Marcondes-Braga¹ 

1. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
Fabiana G. Marcondes-Braga
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar 44 -
2º andar. São Paulo, SP, Brasil.
fgmarcondes@yahoo.com.br

RESUMO

Até 50% dos pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida podem apresentar deficiência de ferro. Em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, a prevalência pode alcançar 80%. A deficiência de ferro é um preditor de pior capacidade funcional e sobrevivência, independentemente da presença de anemia. Diversos estudos já demonstraram que a suplementação endovenosa de ferro tem impacto em melhora de capacidade funcional, qualidade de vida e possível redução de internações hospitalares por insuficiência cardíaca descompensada. Em 2023, publicou-se o estudo HEART-FID, ensaio clínico randomizado duplo-cego multicêntrico placebo-controlado, com um grande número de pacientes (n=3065). Faremos aqui uma análise crítica deste estudo, contextualizando seus resultados com a evidência pré-existente sobre reposição de ferro na insuficiência cardíaca.

Descritores: Deficiência de Ferro; Insuficiência Cardíaca; Anemia.

ABSTRACT

Up to 50% of outpatients with heart failure with reduced ejection fraction may have iron deficiency. In patients with acute heart failure, the prevalence can reach 80%. Iron deficiency is a predictor of worse functional capacity and survival, regardless of the presence of anemia. Several studies have shown that intravenous iron supplementation has an impact on improving functional capacity, quality of life and a potential reduction in heart failure hospitalizations. In 2023, the study HEART-FID, a randomized double-blind multicenter placebo-controlled clinical trial with a large number of patients (n=3065) was published. In this article, we present a critical appraisal of this study, comparing its results with pre-existing evidence on iron replacement in heart failure.

Keywords: Iron Deficiency; Heart Failure; Anemia.

INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é uma das comorbidades mais prevalentes na insuficiência cardíaca (IC), e está associada a pior prognóstico mesmo na ausência de anemia.¹ Está presente em até 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sendo sua a prevalência ainda maior em pacientes descompensados. Fatores como ativação neuro-hormonal, uso de antiplaquetários, doença renal crônica, baixa ingestão e baixa absorção devido a edema de mucosa intestinal são alguns dos fatores implicados na patogênese da deficiência de ferro na IC.^{2,3} Nesta população, o conceito de deficiência define-se por valores de ferritina < 100 ng/mL ou ferritina entre 100-299 ng/mL associada a saturação de transferrina < 20%.⁴

O ferro desempenha um papel fundamental na captação, transporte e armazenamento de oxigênio, bem como

no metabolismo oxidativo no músculo esquelético; estando também envolvido na eritropoiese.⁵ Com a depleção gradual dos estoques de ferro, menor absorção e menor disponibilidade em sua reciclagem no sistema reticuloendotelial, os pacientes com IC possuem seu desempenho aeróbico atenuado, resultando em fadiga e intolerância ao exercício.^{6,7} Além disso, anemia propriamente dita está presente em até um terço dos pacientes portadores de IC, agravando ainda mais o prognóstico. Uma de suas principais etiologias é a deficiência de ferro.⁸

Neste sentido, as principais diretrizes de insuficiência cardíaca sugerem a avaliação da cinética de ferro e, em caso de deficiência, a reposição intravenosa de carboximaltose férrica mesmo na ausência de anemia, a fim de aumentar capacidade de exercício, qualidade de vida e reduzir hospitalizações por IC descompensada. (Tabela 1)⁴ Tal recomendação abrange

Tabela 1. Recomendações para uso de ferro intravenoso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Recomendação	Classe / NE
Reposição EV de CMF em pacientes com ICFEr e deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia para aumentar capacidade para o exercício, qualidade de vida e reduzir a hospitalização.	Ila / A
Reposição EV de CMF em pacientes com ICFEr admitidos por IC descompensada com deficiência de ferro, após a estabilização clínica para reduzir readmissão hospitalar.	Ila / B

IC: Insuficiência Cardíaca; ICFEr: Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção reduzida; EV: Endovenosa / CMF: Carboximaltose Férrica (Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(6):1174-212).

inclusive pacientes admitidos por IC descompensada, após estabilização clínica.

Faremos aqui uma análise crítica do recente estudo HEART-FID (*Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency*) contextualizando seus resultados com a evidência pré-existente sobre reposição de ferro na IC.⁹ Também discutiremos a aplicabilidade dos seus resultados na prática clínica.

O QUE SABÍAMOS SOBRE REPOSIÇÃO DE FERRO NA IC ANTES DO ESTUDO HEART-FID?

Diante da associação de ferropenia com pior prognóstico na IC, e devido a sua elevada prevalência, a reposição de ferro é alvo de interesse terapêutico há vários anos. No estudo IRONOUT HF, 225 pacientes com ICFER foram randomizados para receber ferro oral versus placebo. Não houve diferença no VO₂ pico ou na distância percorrida em 6 minutos entre os dois grupos com 16 semanas.¹⁰ Devido a congestão luminal e o baixo fluxo sanguíneo, apenas 5% do ferro oral é absorvido. Além disso, em decorrência do aumento da hepcidina, os transportadores luminiais de ferro são reduzidos e o transporte de ferro do intestino é inibido na IC. Portanto, a reposição oral de ferro, apesar de simples e barata, não se mostrou benéfica frente ao placebo, mesmo sob altas doses.

O estudo IRON-HF tentou comparar a reposição de ferro oral versus endovenoso, mas foi encerrado por falta de financiamento. Vinte e três pacientes foram randomizados para receber sacarose de ferro endovenoso, sulfato ferroso oral ou placebo, mas os dados de acompanhamento só estiveram disponíveis em 18 pacientes. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas (possivelmente por falta de poder do estudo), mas o grupo que recebeu sacarose de ferro endovenosa teve maior VO₂ de pico.¹¹ Na sequência, foram realizados quatro grandes estudos randomizados avaliando o impacto da reposição de ferro endovenoso na IC.

FAIR-HF foi um estudo randomizado e duplo-cego, que incluiu 459 pacientes apresentando ferropenia, hemoglobina 9,5–13,5 dg/L, classe II de NYHA com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40% ou classe III com FEVE < 45%. O grupo que recebeu carboximaltose férrica (CMF) apresentou melhora de qualidade de vida, classe funcional e aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 min (TC6). Não houve diferença em mortalidade ou eventos adversos.¹²

O estudo multicêntrico e duplo-cego CONFIRM-HF randomizou 304 pacientes apresentando ferropenia com Hb < 15 g/dL, FEVE < 45% em classe II-III da NYHA para receberem CMF ou placebo. Houve aumento significativo na distância percorrida no TC6 (desfecho primário) e redução de hospitalizações por IC (desfecho secundário; HR 0.39, IC 95%: 0.19–0.82).¹³

A seguir, foram realizados estudos com maior número de pacientes, a fim de avaliar o real impacto da reposição de ferro endovenoso em desfechos duros, como morte e hospitalizações por IC descompensada. AFFIRM-AHF foi um estudo multicêntrico, duplo-cego que avaliou 1.132 pacientes hospitalizados apresentando deficiência de ferro e FEVE < 50%. Os pacientes foram randomizados para receberem CMF ou placebo repetidos com 6 e 12 semanas. O desfecho primário de morte cardiovascular e hospitalizações por IC foi neutro com tendência de benefício no grupo CMB (RR = 0,79; IC 95% 0,62-1,01) Houve redução no desfecho secundário de hospitalizações por IC (RR = 0,74; IC 95% 0,58-0,94). Não houve diferença nos desfechos de morte por todas as causas ou cardiovascular.¹⁴ Mais recentemente, um outro grande estudo randomizado IRONMAN com 1137 pacientes (FEVE ≤ 45%), testou a derisomaltose férrica endovenosa comparada ao placebo.¹⁵ O desfecho primário de internações hospitalares recorrentes por IC e morte cardiovascular foi neutro com uma tendência de benefício (RR 0,82 IC 95% 0,66-1,02). Foi realizada uma análise de sensibilidade pré-especificada, devido ao efeito a pandemia do coronavírus-2019. Nesta análise a redução no desfecho primário foi estatisticamente significativa (p = 0,047). Também não houve diferença entre os grupos em relação aos desfechos de morte por todas as causas ou cardiovascular.¹⁵ A Tabela 2 resume os principais estudos que avaliaram o impacto da reposição de ferro endovenoso na redução de morte e hospitalizações por IC.

Diante das evidências aqui descritas, as últimas diretrizes internacionais e nacional recomendam a reposição de ferro endovenosa com carboximaltose férrica para pacientes com ICFER descompensada como classe IIa.⁴

ANÁLISE DO ESTUDO HEART-FID

Trata-se de estudo duplo cego, multicêntrico, randomizado. Foram incluídos 3065 pacientes, sendo, portanto, o maior estudo que avaliou reposição de ferro endovenoso na IC.⁹ Os principais critérios de inclusão foram: presença de ICFER ambulatorial, peptídeos natriuréticos elevados ou hospitalização por IC nos últimos 12 meses, FEVE ≤ 40% com Hb 9-13.5g/dL (mulheres) e 9-15g/dL (homens) e deficiência de ferro. O critério de deficiência de ferro utilizado foi o mesmo dos demais estudos: ferritina < 100 ng/mL ou ferritina sérica entre 100-299 ng/mL associada a saturação de transferrina < 20%. CMF ou placebo foram realizados a cada seis meses baseados nos níveis de ferro e hemoglobina, e o seguimento, feito a cada três meses. A dose da CMF foi baseada no peso, e a administração foi dividida em duas aplicações em um intervalo de sete dias. O desfecho primário foi um composto hierárquico de morte nos primeiros 12 meses após randomização, hospitalização por IC nos primeiros 12 meses após a randomização e modificação no teste de caminhada de 6-minutos da data da randomização aos seis meses. O desfecho primário foi avaliado através da

Tabela 2. Desfechos e resultados estatísticos dos principais ensaios clínicos do uso de ferro endovenoso na ICFeR e/ou ICFeI.

Ensaio	Desfecho primário	Resultado	Outros desfechos relevantes	Resultado
CONFIRM-HF (FE ≤45%)	Mudança na Distância percorrida no Teste de caminhada 6 min	36+11 m, P < 0.001	Hospitalizações por IC	HR 0.39 (IC 95% 0.19–0.82)
AFFIRM-AHF (FE ≤50%)	Hospitalizações por IC e morte cardiovascular	RR 0.79 (IC 95% 0.62–1.01)	Hospitalizações por IC	RR 0.74 (IC 95% 0.58–0.94)
IRONMAN (FE ≤45%)	Hospitalizações por IC e morte cardiovascular	RR 0.82 (IC 95% 0.66– 1.02)	Hospitalizações por IC	HR 0.76 (IC 95% 0.56–1.03)
HEART-FID (FE ≤40%)	Hierárquico de morte, hospitalização por IC, alteração teste caminhada 6 min	Win ratio 1.10; (IC 99% 0.99 to 1.23)	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC	HR 0.93 (IC 95% 0.81–1.06)

metodologia *win ratio* não pareada.^{16,17} Principais desfechos secundários foram: um composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por IC no decorrer do seguimento, analisados como tempo até o primeiro evento; modificação no teste de caminhada de 6-minutos do valor basal até 12 meses; um composto de morte CV ou necessidade de intervenção por piora da IC durante o seguimento; um composto de morte CV ou hospitalização por causa CV no seguimento e morte CV durante o seguimento. O estudo foi desenhado e analisado para obter um poder de 90% e um nível de significância de 0,01; portanto mais rigoroso que os valores utilizados na maioria dos estudos, respectivamente de 80% e 0,05.

Em relação à população do estudo, a média de idade foi de 68±11 anos, a maioria do sexo masculino (77%), em classe II/III da NYHA (98%), com média de FEVE de 30+7% e valores de NTproBNP em torno de 1400 pg/mL. Quanto ao tratamento medicamentoso da população, 93% estava em uso de betabloqueador; 89% em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina II ou bloqueadores dos receptores de angiotensina ou sacubitril-valsartana, 56% antagonista mineralocorticoide e 7% inibidores de SGLT2.

A mediana do tempo de seguimento dos pacientes randomizados foi de 1.9 anos (1.3-3.0). O valor de *win ratio* não pareado para o desfecho primário (morte por todas as causas; hospitalização por IC e alteração da distância percorrida no teste de caminhada de 6 min) foi de 1.10 (IC 99%: 0.99 a 1.23) com valor de p = 0.02, portanto sem significância estatística. Para os principais desfechos secundários, também não houve diferença estatística entre os grupos. O aumento da capacidade de esforço medido pelo teste de caminhada de 6 minutos também foi surpreendentemente baixo: acréscimo de 5±71 m e 4±72 m do valor basal até os seis meses nos grupos CMF e placebo respectivamente.

Podemos considerar HEART-FID um estudo metodologicamente rigoroso: randomizado, duplo cego e analisado por intenção de tratar. Os pacientes incluídos apresentam características basais semelhantes nos grupos CMF e placebo e são representativos da prática clínica, como podemos ver na tabela 1 do estudo original. A taxa de perda de seguimento também foi extremamente baixa em ambos os grupos (inferior a 1%). Portanto, trata-se de estudo de baixo risco de viés. Todavia, a ausência de diferença aparente entre os grupos CMF e placebo em relação ao desfecho primário chama atenção, principalmente considerando os resultados dos estudos prévios. Uma das hipóteses que poderiam explicar estes resultados foi a escolha dos autores de um nível de

significância muito rigoroso (valor de p de 0,01 e intervalo de confiança de 99%).² Estes valores foram escolhidos conforme protocolo da FDA para documentação de evidência clínica robusta de um tratamento, baseado em um único estudo.² Nesse sentido, o desfecho primário sinaliza um potencial de benefício, principalmente se considerado no contexto do nível de significância de 0,05 usado na maioria dos estudos (*win ratio* 1,10; IC 99% 0,99 a 1,23; valor de p=0,02).²

Mais recentemente tem se questionado o próprio conceito de deficiência de ferro na IC. Alguns trabalhos sugerem que a melhora de desfechos com a reposição de ferro endovenoso estaria mais relacionada a níveis basais de IST <20% e não em critérios baseados em níveis de ferritina.¹⁸ No estudo HEART-FID a média dos valores de IST foi maior comparada a estudos prévios, e mais da metade da população apresentava níveis de IST >20%, valores que não se encaixam no conceito de deficiência de ferro funcional.¹⁹ Além disso, os investigadores usaram como critérios para suspender a medicação, os mesmos critérios usados para o diagnóstico de deficiência de ferro no início do estudo (Ferritina <100 µg/L ou 100 - 300 µg/L com IST <20%). Conseqüentemente, mais de 80% dos pacientes não receberam doses adicionais de CMF do 6º ao 36º mês. Outros estudos foram bem mais liberais com os critérios usados para interromper a reposição de ferro, como hemoglobina > 15g/dL¹⁴; IST >25% ou ferritina >400 µg/L¹⁵; ferritina >800 µg/L ou hemoglobina > 16g/dL.¹²

MENSAGENS FINAIS

Em suma, HEART-FID foi o maior estudo randomizado a avaliar a eficácia da reposição de ferro endovenoso na IC. O número de pacientes randomizados foi praticamente o triplo do estudo AFFIRM-AHF, sendo também superior aos estudos AFFIRM-AHF e IRONMAN somados. A aparente divergência de seus resultados com a evidência pré-existente chamou a atenção da comunidade científica. Todavia, acreditamos que os resultados na verdade são complementares. Como podemos ver na tabela 2, os principais estudos apontam para uma tendência de benefício no sentido de redução de hospitalizações. Entretanto, a presença resultados que atingiram significância estatística marginal e intervalos de confiança com limite superior próximo de 1,0 sugere que existe um grau de incerteza em relação ao tamanho do efeito do tratamento, que pode não ser tão relevante do ponto de vista clínico. Uma meta-análise publicada recentemente, com dados individuais de pacientes dos estudos AFFIRM-AHF, CONFIRM e HEART-FID exemplifica nosso ponto de vista.²⁰

Para o desfecho de hospitalizações por IC o resultado foi uma redução do risco relativo de 16% (RR 0.84 IC 0.71 – 0.98). Todavia, considerando o intervalo de confiança, essa redução pode variar entre 29% a 2%. Para os desfechos de morte por todas as causas ou cardiovasculares, não houve diferença entre os grupos. Neste sentido, pensamos ser fundamental a individualização, inclusive levando em conta valores e preferências de cada paciente. Por exemplo: indivíduos com maior grau de ferropenia e com internações mais frequentes provavelmente terão maior benefício líquido da reposição de ferro endovenoso. Por outro lado, sabemos que a reposição de CMF ainda tem custo elevado no

país, não estando disponível em todos os serviços ou para todos os pacientes. Por estes motivos, acreditamos que a recomendação condicional classe II-A proposta pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca em 2021 para reposição de CMF segue apropriada, mesmo após a publicação do estudo HEART-FID.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS



- Del Pinto R, Ferri C. Iron deficiency in heart failure: diagnosis and clinical implications. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl I):196-9. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac080.
- Martens P, Mullens W. Treating Iron Deficiency in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2023;389(11):1041-2. doi:10.1056/nejme2308305.
- Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail.* 2004;10(1):S5-S9. doi:10.1016/j.cardfail.2004.01.004.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi:10.36660/abc.20210367.
- Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17(2):93-100. doi:10.1016/j.tcb.2006.12.003.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2485-9. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.034.
- Haas JD, Brownlie T. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J Nutr.* 2001;131(2):676S-90S. doi:10.1093/jn/131.2.676S.
- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi:10.5935/abc.20180190.
- Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(11):975-86. doi:10.1056/nejmoa2304968.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency. *JAMA.* 2017;317(19):1958-66. doi:10.1001/jama.2017.5427.
- Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barreto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3439-42. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.181.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/nejmoa0908355.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10369):2199-209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
- Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, Lewis GD, Butler J, Wong YW, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: Rationale and Design. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e008100. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008100.
- Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: A new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012;33(2):176-82. doi:10.1093/eurheartj/ehr352.
- Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):341-51. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.039.
- Anker SD, Filippatos G, Anker MS. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2108-10. doi:10.1056/NEJMc2311874.
- Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, van Veldhuisen D, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5077-91. doi:10.1093/eurheartj/ehad586.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE LONGO PRAZO DA INCLISIRANA EM PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR E LDL-COLESTEROL ELEVADO (ORION-3): RESULTADOS DA EXTENSÃO ABERTA DE 4 ANOS DOS ESTUDOS ORION-1 E ORION-3

LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF INCLISIRAN IN PATIENTS AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK AND HIGH LDL CHOLESTEROL (ORION-3): RESULTS FROM THE 4-YEAR OPEN-LABEL EXTENSION OF THE ORION-1 AND ORION-3 TRIALS



Clique para acessar
o Podcast

Maria Cristina de Oliveira Izar^{1,2} 
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca¹ 

1. Universidade Federal de São Paulo. Disciplina de Cardiologia Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

2. Rede Brasileira de Colaboração e Avanço no Conhecimento em Hipertrigliceridemias Graves - Rede Hipertri Brasil, Casa dos Raros. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência:

Maria Cristina de Oliveira Izar.
Endereço: Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular. Rua José de Magalhães, 340 – Térreo. Vila Clementino. São Paulo, SP, CEP – 04026-090.
cristina.izar@unifesp.br;
mcoizar@cardiol.br

RESUMO

A redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-c) é prática muito bem estabelecida, segura e efetiva para redução do risco de doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV). Sob tratamento com estatinas em monoterapia, apenas 20–40% dos pacientes de muito alto risco alcançam as novas metas de LDL-c <55 mg/dL, o que significa que aqueles que estão fora das metas não apenas precisam receber terapias adicionais, mas também manter adesão ao tratamento. A inclisirana é um pequeno RNA interferente (si-RNA) de fita dupla que suprime a tradução da PCSK9 no fígado e com isso reduz as concentrações circulantes de LDL-c. O estudo ORION-3 avaliou pela primeira vez a durabilidade do efeito de longo prazo e a segurança de uma terapia baseada em si-RNA, promovendo reduções significativas de LDL-c com um esquema posológico conveniente. Métodos: Os pacientes foram oriundos do estudo ORION-1 para definição de doses e esquemas terapêuticos e, aqueles que concordaram, participaram da fase de extensão aberta. O grupo que recebeu apenas inclisirana (100 mg, 200 mg, ou 300 mg em duas doses ou 200 mg, 300 mg, ou 500 mg em dose única) no ORION-1 passou a receber 300 mg de inclisirana sódica (equivalente a 284 mg de inclisirana) por via subcutânea duas vezes ao ano durante todo o ORION-3 (braço inclisirana apenas). Os pacientes que receberam placebo no ORION-1 passaram a receber 140 mg de evolocumabe por via subcutânea (a cada duas semanas) por até um ano e então foram transicionados para 300 mg de inclisirana sódica (equivalente a 284 mg de inclisirana) pelo período restante do estudo (*switching arm*), com troca em estágios (dia 336, dose final de evolocumabe; dia 360, primeira dose de inclisirana) ou troca concorrente (dia 360, dose final de evolocumabe e primeira dose de inclisirana na visita clínica). Resultados: A inclisirana administrada duas vezes ao ano promoveu redução sustentada das concentrações de PCSK9 circulante de 76,4%, resultando em redução de LDL-c de 47,5%, e as reduções foram semelhantes nos dois braços do estudo. Já o evolocumabe promoveu redução de 61% no LDL-c, porém com duas injeções mensais. O estudo ORION-3 confirmou ainda a durabilidade da redução de outros lipídeos e lipoproteínas aterogênicas como o não-HDL-colesterol e a apo B ao longo de 4 anos. Conclusão: Este estudo de extensão de longo prazo mostra que duas injeções ao ano de um pequeno RNA interferente com alvo na síntese hepática de PCSK9 é uma opção terapêutica possível para obter redução sustentada do LDL-colesterol.

Descritores: Hipercolesterolemia; Alto risco cardiovascular; Pequenos RNAs interferentes; LDL-colesterol

ABSTRACT

LDL-cholesterol (LDL-c) reduction is a very well established safe and effective strategy to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Under monotherapy with statins, only 20–40% of patients at high cardiovascular risk achieve the new target of LDL-c < 55 mg/dL, meaning that for those not reaching the goals, not only additional

therapies are required, but also they have to be adherent to the medication. Inclisiran is a small double strand interference RNA that suppresses the translation of PCSK9 in the liver, thus reducing LDL-c levels. The ORION-3 study evaluated, for the first time, the durability of the long term effect of a si-RNA-based therapy promoting significant reductions in LDL-c with a convenient therapeutic approach. Methods: Patients were recruited from ORION-1 study, for dose finding and therapeutic schedule, and agreed to participate in the open-label extension. Inclisiran-only arm received (100 mg, 200 mg, or 300 mg in two doses, or 200 mg, 300 mg, or 500 mg in single dose) in the ORION-1 study, and were assigned to receive, twice a year, 300 mg of inclisiran subcutaneously (equivalent to 284 mg inclisiran) over the 4-year ORION-3 duration (inclisiran-only arm). Patients on the placebo arm in ORION-1 were assigned to 140 mg of evolocumab, subcutaneously, every two weeks for one year and were then transitioned to sodium inclisiran 300 mg (equivalent to 284 mg inclisiran) for the remaining period (switching arm), in stages (day 336, final dose of evolocumab; day 360, first dose of inclisiran) or under a concurrent regime (day 360, final dose of evolocumab and first dose of inclisiran on the clinical visit). Results: Inclisiran administered twice a year promoted a sustained 76.4% reduction of circulating PCSK9, resulting in an LDL-c reduction of 47.5%, and the reductions were similar among the study arms. Evolocumab promoted a 61% reduction in LDL-c, with two monthly injections. ORION-3 confirmed the durability of reduction in other lipids and atherogenic lipoproteins, such as non-HDL cholesterol and apoB over the period of 4 years. Conclusion: This long term extension study shows that two-year injections of a small interfering RNA targeting hepatic synthesis of PCSK9 is a feasible therapeutic option to promote sustained reduction in LDL-cholesterol.

Keywords: Hypercholesterolemia; High cardiovascular risk; Small interfering RNA; LDL-cholesterol

INTRODUÇÃO

A redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-c) é prática muito bem estabelecida, segura e efetiva para redução do risco de doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV).¹⁻³ As principais diretrizes recomendam alvos de LDL-c baseados em risco com o objetivo de manter valores baixos de LDL-c em longo prazo para aqueles pacientes sob alto risco de futuros eventos ateroscleróticos cardiovasculares. Sob tratamento com estatinas em monoterapia, apenas 20-40% dos pacientes de muito alto risco alcançam as novas metas de LDL-c < 55 mg/dL, o que significa que aqueles que estão fora das metas não apenas precisam receber terapias adicionais, mas também manter adesão ao tratamento.^{1,3}

Novas terapêuticas injetáveis, tendo como alvo a pró-proteína convertase subutilisina kexina tipo 9 (PCSK9), reduzem adicionalmente as concentrações de LDL-c e, hoje dispomos de duas estratégias, como os anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9 (mAbs) e os pequenos RNAs interferentes (do inglês, *small interfering RNA* ou si-RNA).⁴ Os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 ligam-se à PCSK9 circulante e requerem aplicações quinzenais (140 mg de evolocumabe, ou 75 a 150 mg de alirocumabe), ou mensais (420 mg, ou 3 unidades de 140 mg de evolocumabe) por via subcutânea, o que significa cerca de 26 a 39 injeções ao ano. Essa classe de fármacos foi bastante estudada mostrando reduções de LDL-c da ordem de 40-60%,⁵⁻⁸ além de segurança e eficácia na redução de eventos cardiovasculares em longo prazo de cerca de 15%.^{9,10}

Uma outra molécula, a inclisirana, surge como alternativa aos inibidores da PCSK9. Usa a tecnologia de pequeno RNA interferente contra a PCSK9, impedindo a tradução da proteína no hepatócito, não havendo produção da mesma. A inclisirana é um pequeno RNA interferente de fita dupla que

suprime a tradução da PCSK9 no fígado e com isso reduz as concentrações circulantes de LDL-c.⁴ Um ligante denominado N-acetilgalactosamina (GalNac) é conjugado à fita sentido ou *sense* da inclisirana, que permite a entrega do fármaco especificamente à superfície das células hepáticas, por sua alta afinidade pelo receptor asialoglicoproteína, facilitando a sua entrada nos hepatócitos.^{4,11} Nestes, a fita antisentido da inclisirana utiliza o mecanismo natural de RNA de interferência e induz a clivagem catalítica do RNA mensageiro da PCSK9. Ao reduzir a produção hepática da PCSK9, há um aumento da reciclagem e expressão dos receptores de LDL (LDLR) na superfície dos hepatócitos, o que faz aumentar a captação e diminuir os níveis séricos de LDL-c. Após uma única administração de 284 mg da inclisirana por via subcutânea, há redução de LDL-c 14 dias após a dose. Observaram-se reduções de 49-51% de LDL 30 a 60 dias após a aplicação do fármaco. No dia 180, os níveis de LDL-c sofreram uma redução de aproximadamente 53%. Como a inclisirana inibe a produção hepática da PCSK9 e não age sobre seus níveis circulantes é necessária uma dose de “carregamento” (do inglês, *loading dose*) para manter a redução de LDL-c e, a partir da segunda dose, as doses subsequentes devem ocorrer a cada seis meses. Essa dose de carregamento se explica pois a inclisirana inibe a síntese de PCSK9, mas não atua sobre a PCSK9 já sintetizada e circulante. A grande vantagem desse fármaco é seu uso em duas injeções ao ano, garantindo melhor adesão ao tratamento^{4,11} e demonstrou ser bem tolerada até 18 meses em estudos controlados por placebo, como o ORION-9, ORION-10, e ORION-11, em pacientes de alto risco cardiovascular ou com hipercolesterolemia familiar¹². Estes estudos, no entanto, acompanharam os pacientes por até 18 meses, o que representou quatro injeções de inclisiram.¹²⁻¹⁴

ORION-1 E ORION-3

O estudo ORION-1, foi um estudo cego, controlado por placebo, de fase 2, para identificação de doses e do melhor esquema terapêutico da inclisirana por um período de um ano¹⁵ e serviu como base para o estudo aberto de extensão de longo prazo de quatro anos (ORION-3).¹⁶ O objetivo primário do ORION-3 foi avaliar se duas injeções anuais de inclisirana seriam capazes de promover reduções sustentadas de LDL-c no dia 210. Os objetivos secundários avaliaram se as reduções de LDL-c seriam mantidas até o ano-4, a variação percentual nos níveis de PCSK9 durante os quatro anos e se a exposição repetida a uma terapêutica baseada em si-RNA dirigida ao hepatócito teria um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável em pacientes com risco aumentado de doença cardiovascular e que apresentavam concentrações de LDL-c elevadas.¹⁶ Os desfechos exploratórios incluíram a avaliação do segundo braço para a eficácia e segurança de mudar de uma terapêutica redutora da PCSK9 para outra, ou seja, pacientes que recebiam anticorpo monoclonal anti-PCSK9 (evolocumabe) duas vezes por mês seriam transicionados para si-RNA (inclisirana) duas vezes por ano.

MÉTODOS DO ESTUDO

O ORION-3 é um estudo aberto, multicêntrico, de extensão de longo prazo (quatro anos) do estudo ORION-1, de um ano, conduzido em 52 centros em cinco países. O ORION-1 foi um estudo de fase 2, multicêntrico, com um ano de duração, duplo-cego, controlado por placebo, para definição de dose da inclisirana, administrada como injeção por via subcutânea em pacientes de alto risco de DASCV apresentando LDL-c elevado. A inclisirana sódica foi administrada como dose única de 200 mg, 300 mg, ou 500 mg no dia 1, ou em duas doses de 100 mg, 200 mg, ou 300 mg no dia 1 e no dia 90.¹⁵ O ORION-3 foi conduzido de acordo com o protocolo do estudo e seguiu os princípios da declaração de Helsinki e do *International Council for Harmonization Good Clinical Practice*, além de receber aprovação dos Comitês de Ética dos centros envolvidos. Todos os participantes preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos com DASCV manifesta, ou de alto risco para DASCV (definida pela presença de diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar, ou risco de eventos cardiovasculares calculado em 10-anos >20%), e com LDL-c ≥ 70 mg/dL para aqueles com DASCV manifesta ou ≥ 100 mg/dL para aqueles sob alto risco de DASCV em prevenção primária, a despeito de tratamento com estatinas de alta intensidade na dose máxima tolerada e/ou outros hipolipemiantes, ou com intolerância documentada a estatinas, que completaram a fase 1 do estudo ORION-1. Estes foram então convidados a participar do estudo de extensão ORION-3.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com condições não controladas, ou condições médicas ou cirúrgicas sérias, que poderiam reduzir a expectativa de vida, ou sob tratamento prévio ou atual com mAb anti-PCSK9. Mulheres grávidas ou lactantes também foram excluídas. Todos os pacientes deveriam

consentir com a participação da extensão do ORION-3. O ORION-3 foi um estudo aberto que incluiu dois braços de tratamento: inclisirana apenas e o chamado *switching arm*.

PROCEDIMENTOS

Os pacientes do grupo que recebeu apenas inclisirana (100 mg, 200 mg, ou 300 mg em duas doses ou 200 mg, 300 mg, ou 500 mg em dose única) no ORION-1 receberam 300 mg por via subcutânea de inclisirana sódica (equivalente a 284 mg de inclisirana; duas vezes ao ano por via subcutânea) durante todo o ORION-3 (braço inclisirana apenas). Pacientes no braço inclisirana apenas receberam inclisirana nos dias 1, 180, 360, 540, 720, 810*, 990, 1170, e 1350, sendo a dose do dia 810 *per protocol*. Os pacientes que receberam placebo no ORION-1 passaram a receber 140 mg de evolocumabe por via subcutânea (a cada duas semanas) por até um ano e então foram transicionados para inclisirana sódica 300 mg (equivalente a 284 mg de inclisirana) pelo período restante do estudo (*switching arm*). Nesse braço, os pacientes foram randomizados para troca em estágios (dia 336, dose final de evolocumabe; dia 360, primeira dose de inclisirana) ou troca concorrente (dia 360, dose final de evolocumabe e primeira dose de inclisirana na visita clínica). Após a primeira dose de inclisirana (dia 360), as doses subsequentes foram administradas 90 dias mais tarde (ou seja, no dia 450) e a partir daí a cada seis meses nos dias 630, 810*, 990, 1170, e 1350. Todos os pacientes receberam os tratamentos para os quais foram alocados de forma aberta num período de seguimento de quatro anos. (Figura 1)

A inclisirana foi administrada nos centros enquanto as doses de evolocumabe foram entregues e administradas pelos próprios pacientes ou cuidadores. As dosagens de LDL-c em jejum foram feitas por ultracentrifugação e as de PCSK9 por ELISA.

DESFECHOS

O desfecho primário foi a mudança percentual do LDL-c do dia 1 do ORION-1 ao dia 210 do braço inclisirana, para o braço inclisirana- apenas, ou seja, cerca de 570 dias após a primeira injeção. Desfechos secundários incluíram a variação percentual e a mudança absoluta do período basal do ORION-1 ao longo do tempo no LDL-c e na PCSK9, e a variação percentual e absoluta nos outros lípidos e lipoproteínas; as respostas individuais à inclisirana definidas como o número de pacientes alcançando valores de LDL-c < 25mg/dL, <50 mg/dL, <70 mg/dL e <100 mg/dL em qualquer momento no braço inclisirana- apenas, além dos desfechos de segurança com a inclisirana (eventos adversos, anormalidades laboratoriais, eventos adversos sérios, determinando-se a severidade e a relação com o tratamento) foram avaliados.

No braço de transição de evolocumabe para inclisirana, os pacientes vieram do grupo placebo durante o ORION-1, assim o período basal do ORION-3 foi definido como a última ocasião antes da primeira administração de evolocumabe no ORION-3, para fins de avaliar as mudanças no LDL-c, PCSK9 e demais parâmetros de eficácia. Um desfecho exploratório adicional foi a segurança de se transicionar do mAb evolocumabe para o si-RNA inclisirana na visita do dia 360. Em análise *post-hoc* foi avaliada a variação percentual do LDL-c para cada ano de extensão aberta.

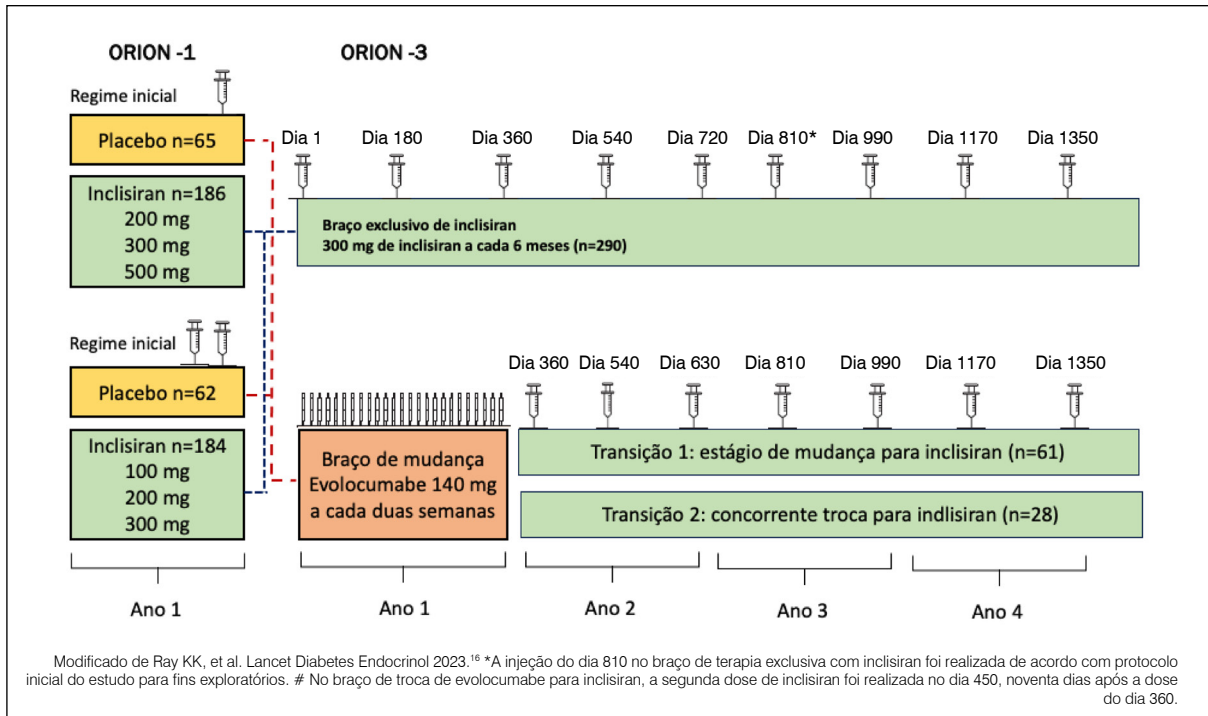


Figura 1. Desenho do estudo ORION 3.

Os dados foram analisados por intenção de tratar (ITT), para aqueles que tinham informação do período basal de LDL-c e do dia 210 no ORION-1 e no braço inclisirana- apenas, durante os quatro anos de seguimento e em cada ano do seguimento de quatro anos do ORION-3. Para o braço que transicionou do evolocumabe para inclisirana no ORION-3, foi considerado o período basal para o ano 1, e o período de três anos do ano 2 até o ano 4. Para a análise de segurança, todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de inclisirana foram analisados.

RESULTADOS DO ESTUDO

Na fase cega do ORION-1, 370 pacientes receberam inclisirana e 127 receberam placebo. Entre os que receberam inclisirana, 290 concordaram em participar da extensão aberta, passando a receber inclisirana 300 mg (equivalente a 284 mg de inclisirana) duas vezes por ano de forma aberta durante quatro anos. No braço placebo, 92 dos 127 pacientes aceitaram participar da fase de extensão aberta e receberam evolocumabe 140 mg por via subcutânea duas vezes por mês durante um ano, mudando para inclisirana 300 mg duas vezes por ano até completar três anos (*switching arm*). Desses, 233 (80%) no braço inclisirana- apenas e 80 (87%) do *switching arm* completaram o período observacional de quatro anos. A população avaliada por intenção de tratar (do inglês, ITT, ou *intention to treat*) compreendeu 382 pacientes, sendo que para o ITT modificado (mITT) participaram 287 pacientes do grupo inclisirana- apenas e 88 do *switching arm*. Houve descontinuações principalmente por retirada de consentimento, independente do braço terapêutico (em 25 pacientes do grupo inclisirana- apenas e 12 no *switching arm*).

Os dados demográficos dos pacientes eram comparáveis nos dois grupos. A média da idade foi de 63 anos, 64% eram do sexo masculino, 94% brancos, 4% negros ou

afro-americanos, 1% ameríndios ou nativos do Alaska e 1% asiáticos. O LDL-c basal no grupo inclisirana apenas foi de 130 mg/dL e no *switching arm* de 123 mg/dL. Durante os quatro anos de seguimento houve 1045,5 pacientes-ano expostos à inclisirana no braço inclisirana- apenas e, considerando-se a exposição desde o início do ORION-1 até o término do ORION-3 a exposição cumulativa à inclisirana foi de 1209,6 pacientes-ano, enquanto no *switching arm* a exposição à inclisirana foi de 250,2 pacientes-ano. No braço inclisirana- apenas houve redução de 61 mg/dL (47,5%) no dia 210 (cerca de 570 dias após a primeira exposição à inclisirana no ORION-1). Durante os quatro anos de extensão aberta as médias da variação percentual e da variação absoluta nas concentrações de LDL-c foram de -34,3% a -53,8%, e -44,1 mg/dL a -68,6 mg/dL, respectivamente. Duas injeções por ano de inclisirana promoveram redução média anual no LDL-c de 42,5%, 44,5%, 49,4%, e 45,4% em cada ano da extensão aberta, e uma redução nos quatro anos de 44,2% com 9 injeções. (Figura 2) As reduções percentuais na PCSK9 no período de quatro anos variaram de -62,2% a -77,8% no braço inclisirana- apenas. Houve reduções de não-HDL-colesterol (-41,7% a -30,0%), apo B (-40,4% a -26,5%), ao longo do estudo e as mudanças foram precoces e mantidas ao longo do estudo. Houve reduções de lipoproteína(a), VLDL e VLDL medido diretamente. No braço inclisirana- apenas, 93% dos pacientes alcançaram meta de LDL-c <100 mg/dL, 79% < 70 mg/dL e 62% < 50 mg/dL.

No *switching-arm*, o tratamento com evolocumabe, resultou em redução de LDL-c variando entre 47,8% a 65,7% e uma redução média no período de um ano de 61% (Figura 2) (IC, intervalo de confiança de 95%: 64,5% a 57,4%) com 25 injeções do fármaco. Após a troca pela inclisirana as reduções de LDL-c em cada ano foram de 47,9% (-51,8 a -44%), 45,4% (-50,8 a -40,1%) e 43,9% (-49,7 a -40,9%), (Figura 2)

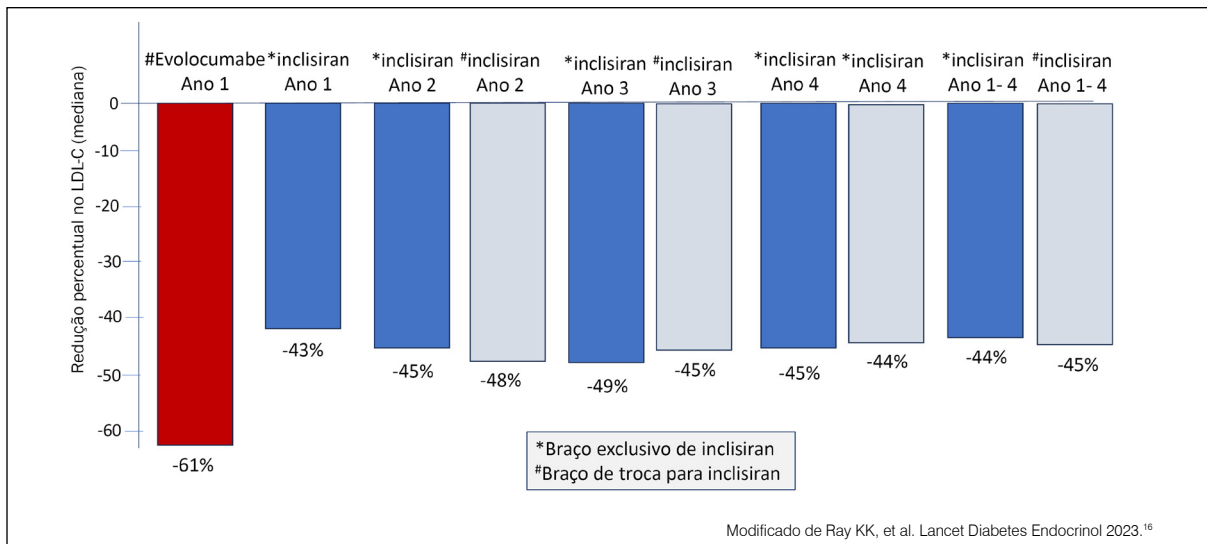


Figura 2. Reduções percentuais no LDL-C no braço exclusivo de inclisiran ou de troca de evolocumabe para inclisiran no primeiro ano, nos anos 2 a 4 e os valores obtidos com 1-4 anos de exposição ao tratamento (mínimos quadrados).

com sete injeções. Independente do momento da troca do evolocumabe para inclisirana, as reduções nas concentrações de LDL-c e de PCSK9 foram semelhantes no seguimento de dois a quatro anos.

ASPECTOS DE SEGURANÇA

Eventos adversos foram reportados em 275 (97%) de 284 pacientes no braço inclisirana-*apenas* e em 80 (92%) de 87 pacientes no *switching arm*. A maioria era de intensidade leve a moderada, e autolimitados. O evento adverso emergente ao tratamento mais comum foi nasofaringite (19%) no braço inclisirana-*apenas* e hipertensão (20%) no *switching-arm*. As reações no local da injeção (dor, hiperemia, reação local) ocorreram no braço inclisirana-*apenas* e no *switching-arm*, com a inclisirana. Houve alteração de enzimas hepáticas em 3% dos pacientes no *switching-arm* e nenhum caso de Hy's-Law. Não houve nenhum evento adverso novo ou inesperado com a inclisirana.

DISCUSSÃO

O estudo ORION-3 avaliou pela primeira vez a durabilidade do efeito de longo prazo e a segurança de uma terapia baseada em si-RNA, promovendo reduções significativas de LDL-c com um esquema posológico conveniente. No dia 210, a inclisirana administrada por um profissional de saúde duas vezes ao ano promoveu redução sustentada das concentrações de PCSK9 circulante de 76,4%, resultando em redução de LDL-c de 47,5%. O estudo ORION-3 confirmou a durabilidade da redução de outros lípidos e lipoproteínas aterogênicas como o não-HDL colesterol e a apo B ao longo de 4 anos, comparado às reduções observadas ao longo de seis meses e 18 meses em estudos prévios.^{12,15,17} Assim, este estudo de extensão de longo prazo mostra que duas injeções ao ano de um pequeno RNA interferente com alvo na síntese hepática de PCSK9 é uma opção terapêutica possível para obter redução sustentada do LDL-colesterol. Em quatro anos de exposição estendida ao fármaco, os eventos adversos mais comuns no braço inclisirana-*apenas* foram nasofaringite, reportada em 19% dos pacientes e reações adversas no local

de injeção em 14% dos pacientes. Nos estudos de fase 3 com 3600 pacientes, nasofaringite e reações no local de injeção foram reportadas em 7,6% e 5,0%, respectivamente, no braço inclisirana no seguimento de 18 meses, sendo as reações no local de injeção comuns durante os oito meses de tratamento nos estudos de fase 2 (3,8–6,5%).¹²

No desenho desse estudo de extensão foram necessárias várias nuances, levando em conta o mecanismo de ação da droga, a longa duração do efeito da inclisirana e o que se sabia da inclisirana quando esse estudo foi concebido. No braço inclisirana-*apenas* foi difícil estabelecer um real valor basal de LDL-c, já que os pacientes receberam no ORION-1 doses e esquemas posológicos diferentes (uma ou duas aplicações de inclisirana em doses diferentes). Assim, as comparações foram feitas no dia 210 do ORION-3 com o período basal do ORION-1, quando os pacientes eram inclisirana-*naïve*.

Um grande desafio nos tratamentos de longo prazo é com relação à adesão a qualquer tratamento farmacológico, sendo que a má adesão impacta adversamente nos desfechos cardiovasculares.¹⁸ Medicamentos de primeira linha e drogas orais de adição que requerem uso diário têm a vantagem de, quando um evento adverso emergente à uma terapia ocorre, poder se resolver rapidamente, com a descontinuação da medicação. Com a complexidade do metabolismo do colesterol, novas terapias com novos mecanismos de ação, que permitem doses menos frequentes, têm surgido.

Inicialmente, os inibidores de PCSK9 foram revolucionários ao permitir auto-injeção de evolocumabe uma ou duas vezes ao mês, ou alirocumabe duas vezes ao mês. Seguros e eficazes, reduzem o LDL-c em cerca de 60% comparado ao placebo.^{6,19-20} Estes tratamentos inibem a PCSK9 circulante, incluindo as fontes hepática e não-hepática, sem perda de eficácia nos estudos de longo prazo.²¹

No *switching-arm*, durante a fase aberta com evolocumabe, houve redução de 61% no LDL-c em um ano com 25 injeções. Após troca pela inclisirana, no ano 2 e nos anos subsequentes, as concentrações de LDL-c foram maiores com uma redução ajustada ao tempo de cerca de 45% em três anos e sete injeções, semelhante ao observado no braço inclisirana-*apenas*.

Isto sugere que a exposição prévia ao evolocumabe não afetou a eficácia da inclisirana. Duas formas de transição foram propostas no estudo: escalada ou concorrente, sem diferenças nas respostas lipídicas. Estes achados foram suportados pela biologia, onde um anticorpo monoclonal é circulante, mas um si-RNA conjugado a GalNac é rapidamente captado pelo fígado. Quando o complexo anticorpo monoclonal-PCSK9 é removido da circulação e o efeito do inibidor de PCSK9 diminui, os pacientes foram transicionados para menores concentrações de PCSK9 pela inibição hepática da síntese de PCSK9. A exposição repetida à inclisirana, que é captada pelo complexo silenciador endógeno de RNA (complexo Risk) nos hepatócitos, resultou em redução sustentada da PCSK9 circulante com efeitos variando de 62,2% a 77,8% em quatro anos, sem evidências de fenômenos compensatórios, com perda de eficácia na redução do LDL-c. Os eventos adversos no sítio de injeção foram leves a moderados, resolvendo-se sem sequelas, e sem piora no longo prazo. Segurança hepática foi demonstrada também no longo prazo, confirmando as observações de estudos de menor duração. Os dados de longo prazo permitem afirmar que a inclisirana é uma estratégia hipolipemiante conveniente para reduzir de maneira sustentada o LDL-c, assim como tem sido demonstrado com outros alvos utilizando si-RNA, como a Lp(a).²²

Diretrizes atuais preconizam metas cada vez mais baixas de LDL-c e os sistemas de saúde e pacientes poderiam ser melhor servidos se houvesse disponibilidade para terapias injetáveis como adjuvante às terapias orais para melhor controle do LDL-c.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo possui limitações. Como um estudo de

extensão, os pacientes entraram voluntariamente, e só aqueles que concluíram o ORION-1 foram elegíveis para participar. Essa inclusão pode ter introduzido um viés de seleção. Os pacientes que toleraram a fase cega podem ter sido melhor aderentes no longo prazo. A ausência de um placebo na fase de extensão é outro viés e o estudo também não randomizou para evolocumabe ou inclisirana, mas propôs a troca; aí seriam necessários três braços. No braço inclisirana- apenas, a última dose do ORION-1 ocorreu nove meses a um ano antes, e os mesmos não receberam a dose de 90 dias. Embora esteja aprovada para reduzir o LDL-c, dados sobre a inclisirana em estudos de desfechos cardiovasculares ainda não foram concluídos e os estudos ORION-4 (NCT03705234) e VICTORION-2 Prevent (NCT05030428) devem responder estas questões.

CONCLUSÃO

A inclisirana administrada duas vezes ao ano por via subcutânea foi bem tolerada e resultou em redução sustentada e efetiva nas concentrações de LDL-c e PCSK9 ao longo de 4 anos de exposição. Os achados do ORION-3 permitem assegurar que terapias baseadas em si-RNA são seguras e têm o potencial de uma estratégia conveniente no controle de fatores de risco por longo prazo, como o manejo do LDL-c elevado.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS


1. Vallejo-Vaz AJ, Bray S, Villa G, Brandts J, Kiru G, Murphy J, et al. Implications of ACC/AHA versus ESC/EAS LDL-C recommendations for residual risk reduction in ASCVD: a simulation study from DA VINCI. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;37(5):941-53. doi:10.1007/s10557-022-07343-x.
2. 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: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.
3. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-89.
4. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics - a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med.* 2017;376(1):4-7.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
6. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1809-19. doi:10.1056/NEJMoa131622.
7. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(6):565-74. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.020.
8. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1317-27. doi:10.1056/NEJMoa2019910.
9. 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.
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
11. Rogula S, Blazejowska E, Gasecka A, Szarpak L, Jaguszewski MJ, Mazurek T, et al. Inclisiran—silencing the cholesterol, speaking up the prognosis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2467. doi:10.3390/jcm10112467.
12. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of Inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182-93.
13. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19.
15. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-40.
16. Ray KK, Troquay RTP, Visseren FLJ, Leiter LA, Wright RS,

-
- Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(12):109-19.
17. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1. *Circulation.* 2018;138(13):1304-16.
18. Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, et al. Association of a combined measure of adherence and treatment intensity with cardiovascular outcomes in patients with atherosclerosis or other cardiovascular risk factors treated with statins and/or ezetimibe. *JAMA Netw Open.* 2018;1(8):e185554.
19. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2531-40.
20. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(18):1870-82.
21. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109-19.
22. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022;327(17):1679-87.

TRATAMENTO COM PATISIRANA EM PACIENTES COM AMILOIDOSE CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA - APOLLO-B


PATISIRAN TREATMENT IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS - APOLLO-B


Georgina del Cisne Jadán


Luzuriaga¹ 


Fábio Fernandes¹ 

Natália de Melo Pereira¹ 

Cristhian Espinoza Romero¹ 

Suenia Freitas Carvalhal¹ 

Thais Sousa Borges¹ 

Bruno Vaz Kerges Bueno¹ 

1. Instituto do Coração do Hospital
das Clínicas da Universidade de São
Paulo. Unidade de Miocardiopatias.
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Fábio Fernandes

Instituto do Coração do Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo - Av.
Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 -
Cerqueira César. CEP 05403-900,
São Paulo, SP - Brasil.
fabio.fernandes@incor.usp.br

RESUMO

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é uma doença associada ao acúmulo de depósito de fragmentos desta proteína, comumente associada a cardiomiopatia progressiva (CM-ATTR). A patisirana, um agente terapêutico de interferência no RNA, inibe a produção hepática da TTR. Métodos. Estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3, que incluiu pacientes com CM-ATTR variante ou selvagem, numa razão 1:1, para receber patisirana (0,3 mg/kg) ou placebo uma vez a cada três semanas por 12 meses. O desfecho primário avaliou a diferença entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) na triagem e após 12 meses. Os desfechos secundários foram, em ordem hierárquica, a mudança na pontuação do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-OS) (com pontuações mais altas indicando melhor estado de saúde); um desfecho composto de morte por qualquer causa, eventos cardiovasculares e mudança na distância percorrida no TC6M inicial e após 12 meses; e um desfecho composto de morte por qualquer causa, hospitalizações por qualquer causa e consultas urgentes por insuficiência cardíaca (IC). Resultados. Foram randomizados 360 pacientes (181 receberam patisirana e 179 receberam placebo). O grupo patisirana demonstrou menor redução na distância percorrida no TC6M que o grupo placebo (mediana 14,69 m; IC 95%, 0,69 a 28,69, $p=0,02$); a pontuação do KCCQ-OS aumentou no grupo patisirana e diminuiu no grupo placebo ($p=0,04$). Não foram observados benefícios significativos para o segundo desfecho secundário. Reações relacionadas à infusão, artralgia e espasmos musculares foram mais relatados no grupo patisirana. Conclusões. A administração de patisirana resultou na preservação da capacidade funcional na CM-ATTR.

Descritores: Interferência de RNA; Amiloidose; Pré-albumina; Cardiomiopatia; Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a disease associated with the accumulation of amyloid deposits of fragments of this protein, commonly associated with progressive cardiomyopathy (CM-ATTR). Patisiran, an RNA interference therapeutic agent, inhibits hepatic TTR production. Methods. Randomized, double-blind, phase 3 study that enrolled patients with variant or wild-type CM-ATTR, in a 1:1 ratio to receive patisiran (0.3 mg/kg) or placebo once every 3 weeks for 12 months. The primary outcome was the difference between the distance covered in the 6-minute walk test (6MWT) at baseline and after 12 months. The secondary outcomes were, in hierarchical order, change in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS) score (with higher scores indicating better health status); composite outcome of death from any cause, cardiovascular events and change in distance covered in the baseline 6MWT and after 12 months; and composite outcome of death from any cause, hospitalizations from any cause and emergency consultations due to HF. Results. 360 patients were randomized (181 received patisiran and 179 received placebo). The patisiran group demonstrated a smaller reduction in distance covered in the 6MWT than the placebo group (median 14.69 m; 95% CI, 0.69 to 28.69, $p=0.02$); the KCCQ-OS score increased in the patisiran group and decreased in the placebo group ($p=0.04$). No significant benefits were observed for the second secondary outcome. Infusion-related reactions, arthralgia, and muscle spasms were reported more commonly in the patisiran group. Conclusion. Administration of patisiran resulted in preservation of functional capacity in CM-ATTR.

Keywords: RNA Interference; Amyloidosis; Prealbumin; Cardiomyopathy; Heart Failure.

INTRODUÇÃO

Amiloidose refere-se a um conjunto de doenças ocasionada pela deposição patogênica de fragmentos protéicos no espaço extracelular de órgãos e tecidos. Estas proteínas sofrem alterações conformacionais, adotando uma configuração altamente estável, que se depositam na forma de fibrilas insolúveis. De acordo com o tipo de polímero de órgão acometido, tem-se diferentes tipos de doença, sendo descritas 42 até o momento.¹

O coração é órgão comumente acometido, assim como rins, nervos, trato gastrointestinal e tecidos musculoesqueléticos.² A deposição de fragmentos da transtirretina (TTR), proteína produzida no fígado, carreadora principalmente do retinol, e secundariamente da tiroxina, é a principal causa de cardiomiopatia por amiloidose (CM-ATTR). A doença é progressiva, debilitante e fatal, com arsenal terapêutico disponível escasso, não havendo cura até o momento.

Sua deposição pode ser determinada por mutações no gene TTR, a forma variante da doença (ATTRv), que pode se manifestar como cardiomiopatia, polineuropatia ou os dois fenótipos combinados em graus variados; ou por depósito ao longo dos anos, na sua forma selvagem ("wild type", ATTRwt), previamente chamada de senil.³

A deposição contínua de TTR progride para uma cardiomiopatia restritiva, com insuficiência cardíaca, arritmias e distúrbios de condução.⁴ Se não tratada, a mediana de sobrevida nos pacientes com CM-ATTR varia de dois a seis anos, dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico.⁵

Por sua produção ser predominantemente hepática, o único tratamento disponível era o transplante de fígado, realizado predominantemente da metade da década de 90 até cerca de 2010. Com o surgimento da primeira classe de drogas específica para a doença, os estabilizadores cinéticos da transtirretina,⁶ sua realização caiu drasticamente. A primeira droga desta classe, o Tafamidis, foi associado a reduções na mortalidade por qualquer causa e internações relacionadas a doenças cardiovasculares após 30 meses em comparação com placebo no ensaio ATTR-ACT; no entanto observou-se que ainda assim havia perda progressiva de capacidade funcional e qualidade de vida entre pacientes tratados com tafamidis.⁷

A patisirana é um agente terapêutico de interferência do RNA mensageiro da TTR hepática, que reduz os níveis circulantes da proteína tanto nas formas variante quanto selvagem.⁸ A medicação já havia sido aprovada para o tratamento da ATTRv em pacientes com polineuropatia, com base nos dados do estudo APOLLO, onde observou-se interrupção ou reversão da progressão da neuropatia e melhora qualidade de vida.^{9,10}

Análise do subgrupo de pacientes com evidência de envolvimento cardíaco no início do estudo sugeriu melhora funcional e estrutural.¹¹ Tais dados apoiaram a hipótese que uma redução na transtirretina amiloidogênicas poderia levar a benefício terapêutico também em pacientes com CM-ATTR. Assim elaborou-se o estudo APOLLO-B, com análise de eficácia e segurança da patisirana em pacientes com cardiomiopatia secundária à amiloidose por TTR (CM-ATTR), tanto variante quanto selvagem.¹²

MÉTODOLOGIA

Foi um estudo internacional de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, da patisirana em pacientes com CM-TTR variante ou selvagem.

PACIENTES

Os pacientes incluídos tinham entre 18 e 85 anos, evidência de CM-ATTR (confirmada por biópsia cardíaca ou preenchimento de todos os critérios necessários para diagnóstico de ATTR cardíaca sem biópsia); evidência de espessura diastólica final do septo interventricular > 12 mm ao ecocardiograma e história prévia de insuficiência cardíaca (IC). Alguns pacientes incluídos já se encontravam em tratamento com tafamidis, com a dose que fosse aprovada em seu país de origem.

Foram excluídos os pacientes em classe III da New York Heart Association (NYHA) e estágio 3 de amiloidose por TTR (definido por NT-proBNP > 3000pg/mL e taxa de filtração glomerular < 45 ml/1,73m²); classe IV da NYHA, performance no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) < 150 m, escore de incapacidade pela polineuropatia maior que II e a presença de outras cardiomiopatias.

DESENHO DO ESTUDO

Os pacientes foram randomizados, numa razão 1:1, para receber patisirana 0,3 mg/kg (dose máxima 30 mg) ou placebo, uma vez a cada três semanas, por via intravenosa, durante 12 meses. A randomização foi estratificada conforme uso ou não de tafamidis na triagem, forma variante ou selvagem e classe funcional NYHA. Todos receberam pré-medicação para reduzir os efeitos colaterais relacionados à infusão (anti-histamínico e corticosteroides). Como a transtirretina é o principal carreador da vitamina A, os pacientes receberam suplementação oral de vitamina A durante o estudo.

Após o término dos 12 meses, os pacientes eram elegíveis para serem incluídos no seguimento de longo prazo do estudo (APOLLO-B OLE).

DESFECHOS

O desfecho primário do estudo foi a mudança na capacidade funcional, mensurada pela distância percorrida no TC6M.

Houve três desfechos secundários, em ordem hierárquica: (1) a mudança na autopercepção do estado de saúde e na qualidade de vida, medido pela pontuação do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS) (as pontuações variam de 0 a 100; de 0 a 24: qualidade de vida muito ruim a ruim, 25 a 49: ruim a regular, 50 a 74: regular a boa, e 75 a 100: boa a excelente); (2) um desfecho composto de morte por qualquer causa, eventos cardiovasculares e mudança da distância na distância percorrida no TC6M basal e após 12 meses; e (3) desfecho composto de morte por qualquer causa, hospitalizações por qualquer causa e consultas urgentes por IC durante 12 meses.

Foram desenhados também desfechos exploratórios, que incluíram as mudanças no NT-proBNP e troponina I, índice de massa corporal modificado e medidas ecocardiográficas estruturais e funcionais basais e após 12 meses. O efeito da redução da TTR circulante foi avaliado pela medição nos níveis séricos desde o início até o mês 12.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Supondo-se uma diferença de aproximadamente 29 metros no TC6M, com desvio padrão de 75 m, entre os grupos patisiran e placebo, comparando-se o teste no momento da randomização e após 12 meses, estimou-se uma amostra de 300 pacientes para que o estudo tivesse pelo menos 90% de poder para detectar um erro alfa de 0,05. O desfecho primário foi analisado com o uso de o teste estratificado de Wilcoxon e a estratificação Hodges-Lehmann para estimar a mediana da diferença, com estratificação de acordo com uso ou não de tafamidis no momento da randomização. Para controlar erro tipo I, os desfechos primário e o secundários foram testados numa ordem hierárquica pré-especificado.

Para a análise de mortes (apenas análise de eficácia), transplante cardíaco e implante de dispositivos de assistência de ventrículo esquerdo foram computados como mortes. Por ter ocorrido durante a pandemia de Covid-19, as mortes ocorridas em decorrência do coronavírus não foram contadas como eventos na análise de eficácia.

A eficácia e a segurança foram analisadas no conjunto de análise completo, que incluiu todos os pacientes submetidos à randomização e que receberam qualquer dose de patisiran ou placebo.

As análises de farmacodinâmica foram realizadas em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose completa de patisiran ou placebo e que tiveram níveis de transtirretina sérica analisáveis na randomização e pelo menos uma vez após início do estudo.

RESULTADOS

Características dos pacientes

No período de outubro de 2019 a maio de 2021 foram incluídos 360 pacientes de 69 centros de pesquisa de 21 países, randomizando-se 181 do grupo patisiran e 179 no grupo placebo. Um total de 172 pacientes do grupo patisiran e 167 do grupo placebo completaram o seguimento de 12 meses. As características clínicas e demográficas foram balanceadas entre os grupos e consideradas representativas da população mundial de CM-ATTR. (Tabela 1)

Dos pacientes com ATTRv foram encontradas 16 diferentes mutações, sendo 29 pacientes (41%) portadores da Val142Ile.

Em nosso serviço participamos do estudo Apollo-B, com inclusão de 16 pacientes, mantendo-se acompanhamento no seguimento de longo prazo do estudo.

Desfecho primário

Na avaliação de mudança da capacidade funcional, o declínio da distância percorrida no TC6M foi menor no grupo patisiran do que no grupo placebo, com uma mediana de -8,15 m (IC 95%, -16,42 a 1,50m) no grupo patisiran e -21,35 m (IC 95%, -34,05 a -7,52) no grupo placebo. Estimou-se uma mediana de diferença de 14,69 m (IC 95%, 0,69 a 28,69 m; $p = 0,02$). (Figura 1A)

A diferença na performance no TC6M foi também observada de forma consistente nos subgrupos pré-especificados, incluindo ATTRv e ATTRwt. Análise post hoc dos resultados do TC6M nos 205 pacientes que não apresentavam limitações por polineuropatia também foram consistentes com os achados.

Desfechos secundários

A pontuação do KCCQ-OS diminuiu 3,4 pontos no grupo placebo (95% IC, -5,9 a -0,9) e aumentou discretamente no grupo patisiran, 0,3 pontos (95% IC, 0,2 a 7,2), resultando em uma diferença de 3,7 pontos (95% IC, 0,2 a 7,2; $p = 0,04$). A diferença também foi consistente nos subgrupos pré-especificados. (Figura 1B)

No desfecho composto de morte por qualquer causa, eventos cardiovasculares e alteração da distância basal percorrida de TC6M e após 12 meses, a taxa de ganho durante o período duplo-cego de 12 meses foi de 1,27 (95% IC, 0,99 a 1,61), não sendo significativa.

No desfecho de morte por qualquer causa, hospitalizações e consultas urgentes por IC durante 12 meses, a razão de risco foi de 0,88 (IC 95%, 0,58 a 1,34) na população geral do ensaio e 0,10 (IC 95%, 0,62 a 1,60) nos pacientes que não estavam recebendo tafamidis no início do estudo.

No período duplo cego de 12 meses ocorreram quatro mortes no grupo patisiran (2,2%) e 10 no grupo placebo (5,6%), com uma razão de risco de 0,36 (95% IC, 0,11 a 1,14) a favor da patisiran, mas não sendo significativa.

Desfechos exploratórios

Após 12 meses a mediana da diferença dos níveis de NT-proBNP foi de 131 pg/ml (intervalo interquartil (IQR) -280 a 817) no grupo patisiran e 518 pg/ml (IQR 51 a 1544) no grupo placebo. A mediana de diferença na dosagem de troponina I foi de 3,8 pg/ml (IQR -7,1 a 19,9) no grupo patisiran e 14,5 pg/ml (IQR 0,0 a 32,2) no grupo placebo. As proporções (patisiran vs placebo) do aumento da média geométrica ajustada nos níveis de NT-proBNP e troponina I foram 0,80 (95% IC, 0,73 a 0,89) e 0,87 (95% IC, 0,80 a 0,95), respectivamente. (Figuras 2A e 2B)

Na análise ecocardiográfica observou-se alteração da massa ventricular esquerda foi de -1,00 g (IC 95%, -7,31 a 5,32) no grupo patisiran e 8,45 g (IC 95%, 2,02 a 14,89) no grupo placebo. A modificação na análise de deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo foi de 0,36 pontos percentuais (95% IC, 0,01 a 0,71) no grupo patisiran e de 0,90 no grupo placebo (95% IC, 0,55 a 1,26) na análise regressiva, com uma diferença média de 0,54 pontos entre os grupos (95% IC, -1,04 a -0,05). A alteração no volume sistólico do VE foi de 0,48 ml (IC 95%, -1,19 a 2,15) no grupo patisiran e -2,52 ml (IC 95%, -4,21 a -0,82) no grupo placebo, com uma diferença entre os grupos de 3,0 ml (95% IC, 0,61 a 5,38).

Farmacodinâmica

Houve uma redução rápida e persistente no nível sérico de TTR no grupo patisiran, com uma redução percentual média de $86,8 \pm 13,6\%$ aos 12 meses. (Figura 1C) A redução foi similar nos diferentes subgrupos, independente do uso ou não de tafamidis ($83,7 \pm 16,3\%$ x $87,9 \pm 16,5\%$) e entre pacientes com ATTRv (redução de $85,2 \pm 12,7\%$) e ATTRwt (redução de $87,2 \pm 13,9\%$).

Segurança

Foram observados eventos adversos em 91% dos pacientes do grupo patisiran e 94% no grupo placebo, sendo em sua maioria leve a moderados. A frequência de eventos

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do estudo.*

Característica	Patisirana (N=181)	Placebo (N=178)
Idade mediana na triagem (intervalo) - ano	76 (47-85)	76 (41-85)
Sexo masculino - n (%)	161 (89)	160 (90)
Raça - n (%) †		
Branco	138/180 (77)	140/174 (80)
Asiático	23/180 (13)	15/174 (9)
Preto	16/180 (9)	15/174 (9)
Outro	3/180 (2)	4/174 (2)
ATTR de tipo selvagem - n (%)	144 (80)	144 (81)
Tempo médio desde o diagnóstico de amiloidose ATTR (intervalo) — ano	0,8 (0,0-6,0)	0,4 (0,0-10,0)
Tratamento com tafamidis — n (%)		
Na linha de base	46 (25)	45 (25)
Iniciado durante um período duplo-cego de 12 meses	5 (3)	3 (2)
Estágio de amiloidose ATTR - n (%) ‡		
Estágio 1	124 (69)	120 (67)
Estágio 2	46 (25)	45 (25)
Estágio 3	11 (6)	13 (7)
Pontuação de incapacidade de polineuropatia - n (%)		
0: sem prejuízo	96 (53)	109 (61)
I: marcha preservada, distúrbios sensoriais	63 (35)	55 (31)
II: marcha prejudicada sem necessidade de bengala ou muletas	22 (12)	14 (8)
NYHA - n (%)		
Classe I	10 (6)	15 (8)
Classe II	156 (86)	150 (84)
Classe III	15 (8)	13 (7)
Distância média de caminhada de 6 minutos (IQR) — m	358,0 (295,0-420,0)	367,7 (300,0-444,3)
Pontuação no KCCQ-OS	69,8±21,2	70,3±20,7
Valores laboratoriais		
Nível mediano de NT-proBNP (IQR) — pg/ml	2008,0 (1135,0-2921,0)	1813,0 (952,0-3079,0)
Nível médio de troponina I de alta sensibilidade (IQR) — pg/ml ¶	64,0 (38,6-92,0)	60,2 (38,2-103,1)
IMC médio (IQR) _	1147,0 (988,4-1273,8)	1134,0 (1018,7-1259,1)
Mediana da TFGe (IQR) — ml/min/1,73 m ²	71 (58-83)	67 (51-84)
Creatinina mediana (IQR) — mg/dl	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,4)
Condições coexistentes - n (%)		
Diabetes mellitus	30 (17)	25 (14)
Hipertensão	84 (46)	101 (57)
Medicação concomitante - n (%)		
Diurético	168 (93)	164 (92)
Antagonista do receptor mineralocorticoide	92 (51)	74 (42)
Betabloqueador	73 (40)	77 (43)
IECA, BRA ou ARNI	82 (45)	71 (40)
Inibidor de SGLT2	8 (4)	7 (4)

* Os valores mais-menos são médias ±DP. As porcentagens podem não totalizar 100 devido a arredondamentos. IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina, ARNI: inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina, ATTR: amiloidose mediada por transtirretina, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, IQR: intervalo interquartil, NYHA: New York Heart Association, SGLT2: cotransportador de sódio-glicose. † A raça foi relatada pelos pacientes. ‡ A estratificação de risco foi baseada nos níveis dos biomarcadores séricos NT-proBNP e TFGe. O estágio 1 (risco mais baixo) foi definido por um nível de NT-proBNP de 3.000 pg/ml ou menos e TFGe de pelo menos 45 ml/min/1,73 m². O estágio 2 (risco intermediário) incluiu todos os pacientes que não atendiam aos critérios dos estágios 1 ou 3. O estágio 3 (risco mais alto) foi definido por um NT-proBNP superior a 3.000 pg/ml e uma TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m². ¶ Os níveis de troponina I foram avaliados no início do estudo num total de 174 pacientes no grupo patisirana e em 172 pacientes no grupo placebo. I O índice de massa corporal modificado (IMCm) foi calculado como o IMC convencional (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) multiplicado pelo nível de albumina sérica em gramas por litro.

adversos sérios e graves foi semelhante nos dois grupos. Os eventos adversos mais comuns no grupo patisirana foram os relacionados à infusão da intravenosa, artralgia e espasmos musculares. (Tabela 2)

Os eventos sérios ocorreram em 2% dos pacientes de ambos os grupos, sendo insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular total e síncope os principais, com cinco mortes no grupo patisirana (3%) e oito no grupo placebo (4%).

DISCUSSÃO

Durante o período duplo-cego de 12 meses o estudo mostrou melhora dos níveis circulantes de TTR, preservação da capacidade funcional, do estado de saúde e da qualidade de vida, com diferenças entre os grupos começando por volta dos seis a nove meses.

Também foram observadas algumas limitações. Pela dimensão do estudo, houve dificuldade para avaliação da eficácia em determinados subgrupos, tais como os doentes que receberam

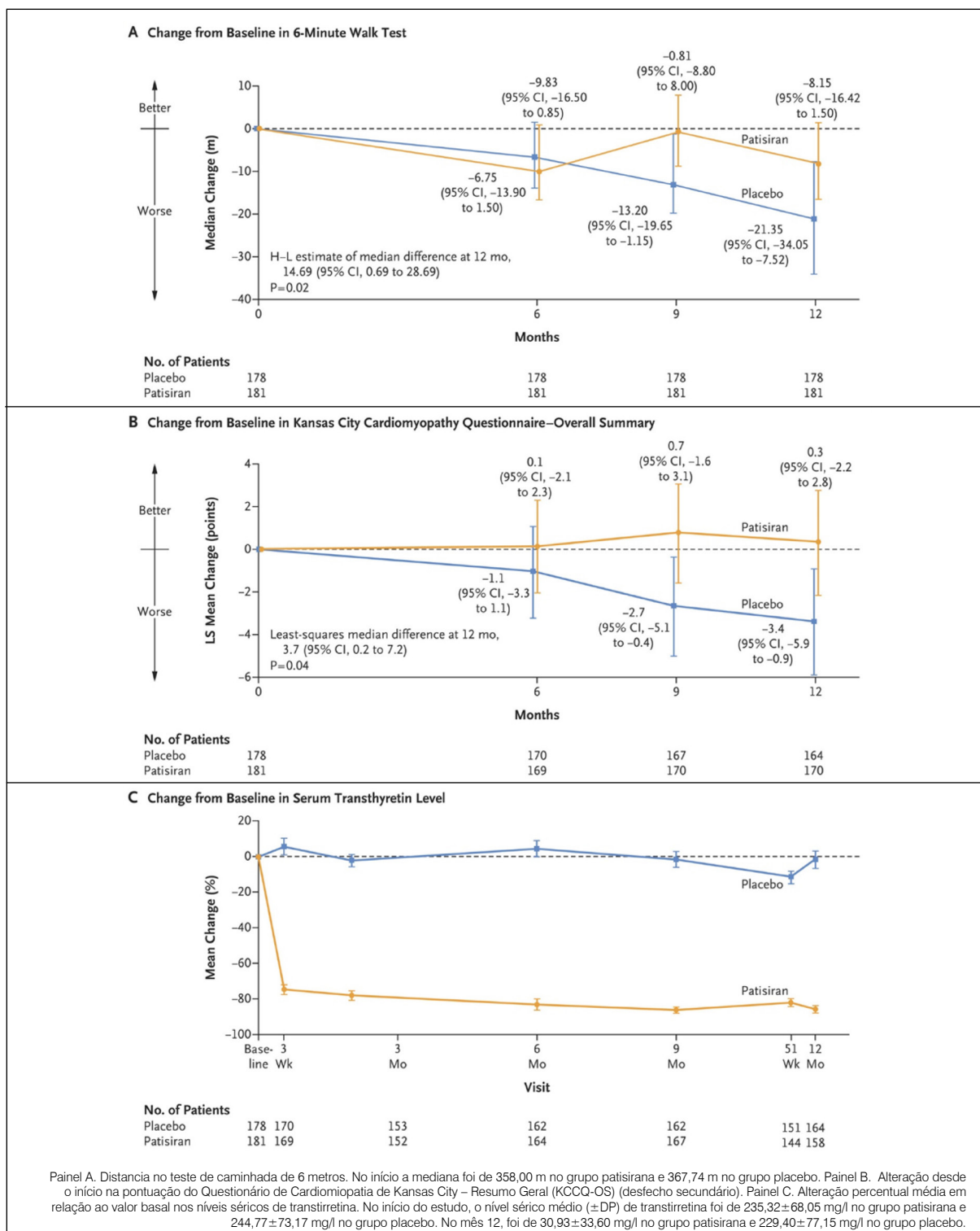


Figura 1. Modificação na distância percorrida do TC6M, pontuação no KCCQ-OS e nível sérico de transtirretina entre o grupo patisirana e o grupo placebo.

tafamidis no início do estudo. O estudo também excluiu pacientes que são mais gravemente afetados pela ATTR. A população deste estudo pode ser mais representativa das características demográficas atuais dos pacientes do que a população de estudos anteriores, dificultando a comparação dos resultados. Outra limitação, é o período de ensaio de 12 meses impedindo

avaliar o efeito do tratamento nos desfechos relacionados à mortalidade e à hospitalização. Finalmente, a melhora ou piora da polineuropatia pode influenciar o desempenho no TC6M.

Apesar de se tratar de uma doença progressiva, patisirana preservou a capacidade funcional, o estado de saúde e a qualidade de vida.

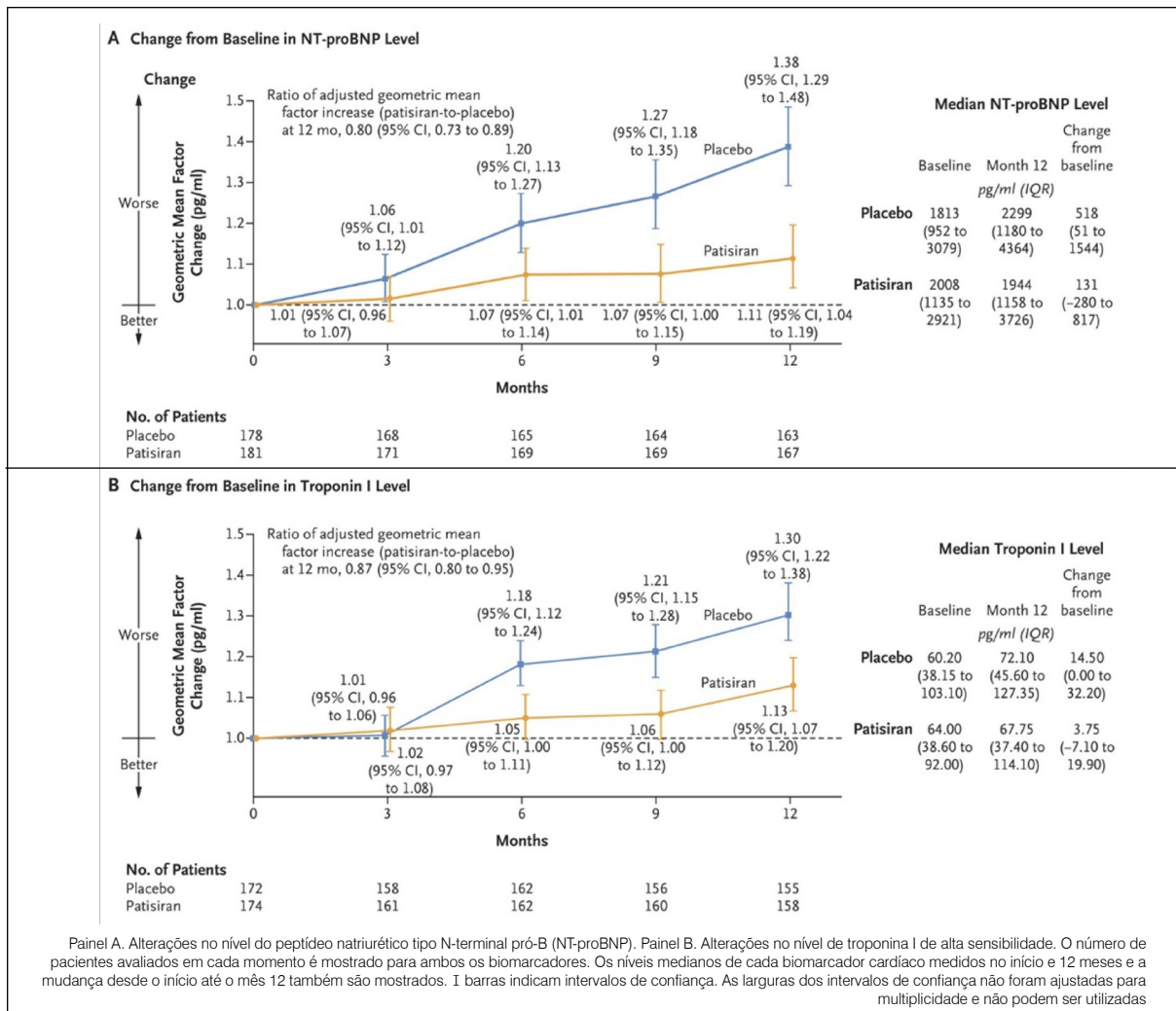


Figura 2. Mudanças nos níveis de biomarcadores cardíacos (desfechos exploratórios).

IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

As terapias atuais para a amiloidose por transtirretina são baseadas na interrupção da formação do material amiloide. A primeira droga aprovada para o tratamento da neuropatia e da cardiomiopatia por transtirretina foi o tafamidis, um estabilizador cinético da transtirretina, que evita a dissociação e formação das fibrilas amiloides. No estudo ATTR-ACT, que incluiu pacientes em estágios mais avançados da doença, a droga demonstrou aumento na sobrevivência dos pacientes, quando comparado ao placebo. No seguimento a longo prazo, com mediana de 58,5 meses, 44,9% dos pacientes que receberam tafamidis desde o início do estudo faleceram, contra 62% no grupo placebo inicial, que recebeu tafamidis na fase aberta do estudo.^{4,7} Apesar da diferença observada, a mortalidade ainda foi alta, sendo necessário outras opções terapêuticas.

As novas terapias que emergiram se basearam no silenciamento gênico da transtirretina utilizando-se RNA interferentes (siRNA) ou oligonucleotídeo anti-sense, e foram aprovadas para a forma variante da neuropatia amiloidótica por TTR. Porém os efeitos da terapia com siRNA era incerta, até os resultados do Apollo-B serem apresentados.¹²

O estudo demonstrou uma rápida e sustentada redução nos níveis séricos de transtirretina circulante; significativa

preservação da capacidade funcional, avaliada pelo TC6M; e melhora na autopercepção de seu estado de saúde do paciente e da qualidade de vida, analisadas pelo KCCQ-OS.

Os resultados de mudança nos biomarcadores e no ecocardiograma foram condizentes com a estabilização funcional. Contudo os desfechos compostos de eventos cardiovasculares não diferiram de forma significativa entre os dois grupos em 12 meses, de forma que o FDA (Food and Drug Administration) não aprovou o uso da medicação para a CM-ATTR nos Estados Unidos.¹⁴

Deve-se ressaltar que foi demonstrado no estudo que a rápida, persistente e significativa queda dos precursores amiloidogênicos se traduz em benefício clínico substancial na amiloidose cardíaca ATTR. A patisirana reduziu o nível de transtirretina circulante em 80 a 90% na maioria dos pacientes, sendo possível que os restantes 10 a 20% da TTR ainda produzida possa ser responsável pela manutenção e progressão da doença. Durante o ensaio clínico cerca de um quarto dos pacientes receberam tafamidis, não podendo se excluir um possível efeito sinérgico com a patisirana, ao estabilizar a transtirretina residual. Infelizmente, o tamanho do ensaio impediu a avaliação deste efeito.

Também é importante considerar que com o diagnóstico

Tabela 2. Segurança durante o período de tratamento duplo-cego de 12 meses.

Evento	Patisirana (N=181)	Placebo (N=178)
	n (%)	
Qualquer evento adverso	165 (91)	168 (94)
Eventos adversos ocorrendo em ≥10% dos pacientes em qualquer grupo		
Insuficiência cardíaca	54 (30)	68 (38)
Reação relacionada à infusão	22 (12)	16 (9)
Constipação	20 (11)	19 (11)
Fibrilação atrial	16 (9)	26 (15)
COVID-19 *	16 (9)	25 (14)
Eventos adversos que ocorrem em ≥5% dos pacientes tratados com patisirana e pelo menos 3 pontos percentuais mais comuns no grupo de patisirana		
Reação relacionada à infusão	22 (12)	16 (9)
Artralgia	14 (8)	8 (4)
Espasmo muscular	12 (7)	4 (2)
Qualquer evento adverso sério †	61 (34)	63 (35)
Qualquer evento adverso grave ‡	47 (26)	52 (29)
Eventos adversos graves ocorrendo em ≥2% dos pacientes em qualquer grupo		
Insuficiência cardíaca	15 (8)	13 (7)
Fibrilação atrial	5 (3)	4 (2)
Bloqueio atrioventricular completo	2 (1)	4 (2)
Amiloidose ‡	1 (1)	4 (2)
Síncope	2 (1)	4 (2)
Eventos adversos cardíacos §	82 (45)	100 (56)
Eventos adversos cardíacos graves §	32 (18)	28 (16)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do tratamento	5 (3)	5 (3)
Morte: análise de segurança ¶	5 (3)	8 (4)

* Incluídos todos os pacientes com Covid-19 de qualquer gravidade, incluindo dois pacientes do grupo patisirana que tiveram Covid-19 assintomático. † Eventos adversos sérios foram definidos quando resultaram em morte, foram fatais, resultaram em hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente, resultaram em incapacidade ou incapacidade persistente ou clinicamente significativa, foram uma anomalia congênita ou defeito congênito, ou foram importantes para a saúde, eventos determinados pelos investigadores. Todos os eventos adversos (incluindo eventos adversos graves) foram classificados quanto à gravidade. Eventos graves foram definidos como eventos para os quais foi recebida mais do que intervenção mínima, local ou não invasiva; que teve um efeito grave na limitação das atividades de autocuidado da vida diária; ou que tinham potencial para consequências potencialmente fatais ou morte. ‡ Amiloidose inclui eventos adversos que foram relatados como agravamento da amiloidose, progressão da doença ATTR, agravamento da polineuropatia e amiloidose na bexiga. § Eventos adversos cardíacos e eventos adversos graves incluíram todos os eventos selecionados de acordo com o *Dicionário Médico para Atividades Regulatórias*, versão 23.0, classe de sistemas de órgãos: Distúrbios cardíacos. ¶ A morte no grupo patisirana incluiu morte cardíaca súbita (1 paciente) e morte por insuficiência cardíaca, pancreatite, Covid-19 e causa indeterminada (1 paciente cada). A morte no grupo placebo incluiu morte por insuficiência cardíaca (3 pacientes), causa indeterminada (2 pacientes) e colangite, infecção e câncer de pâncreas (1 paciente cada). Embora o transplante cardíaco e a implantação de dispositivos de assistência ventricular esquerda tenham sido contabilizados como mortes na análise de eficácia, não foram contabilizados como mortes na análise de segurança.

cada vez mais precoce da doença e maior arsenal terapêutico de suporte para estes pacientes, formas mais leves têm sido incluídas nos estudos, limitando a análise de desfechos cardiovasculares. Seriam necessários estudos maiores e com períodos de acompanhamento mais longos, que são difíceis de alcançar em doenças raras. O TC6M reflete tanto a função cardíaca quanto a polineuropatia, o que dificulta a interpretação dos resultados em pacientes com fenótipos mistos. É importante notar que neste estudo, as alterações nos biomarcadores cardíacos precederam as alterações funcionais em três a seis meses.

Os dados apresentados pela Alnylam do seguimento estendido do Apollo-B, após 24 meses (Apollo-B OLE), foram consistentes com os dados iniciais. Manteve-se a diferença significativa no TC6M e no KCCQ-OS, (figura 3), sem observar-se modificação nos desfechos combinados cardiovasculares.¹⁵

Outras terapias estão em estudo, algumas com dados recém-publicados, incluindo o estabilizador de transtirretina

acoramidis e os silenciadores gênicos vutrisiran e eplontersen. Uma nova linha terapêutica é a edição gênica pela técnica CRISPR/Cas9, resultando na modificação permanente do DNA genômico, com aparente segurança e eficácia no estudo de fase 1.¹⁶ Anticorpos anti-TTR também estão em estudo.

Com o avanço no desenvolvimento destas novas drogas, possibilidades de sinergismo terapêutico podem ser vislumbradas. Aliado à disseminação do conhecimento sobre a doença, não raro como se imaginava previamente, poderemos oferecer maior suporte aos pacientes acometidos, propiciando melhora na qualidade de vida e sobrevida, mudando-se o paradigma da doença.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

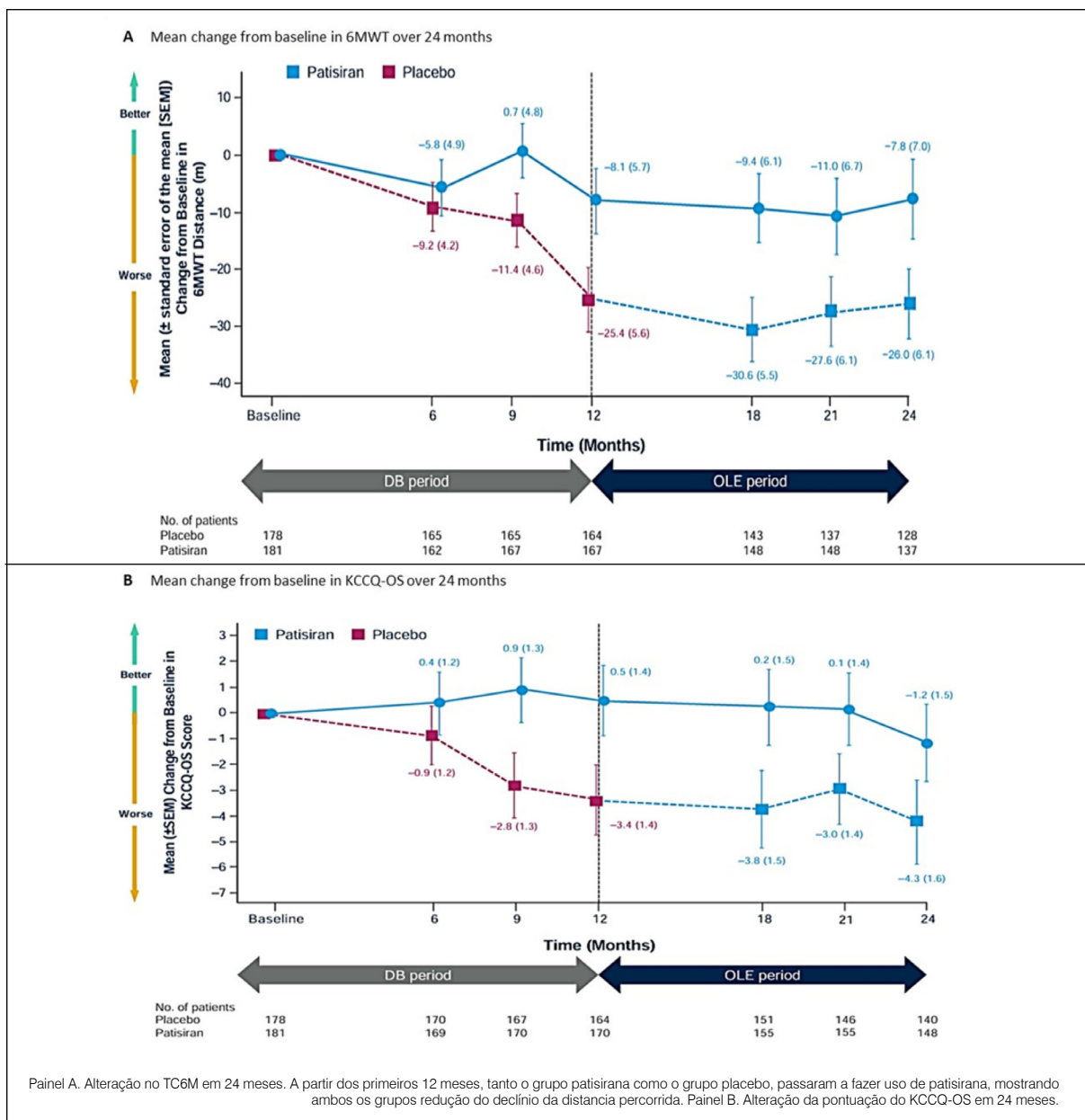


Figura 3. Modificações no seguimento de 24 meses do TC6M e pontuação no KCCQ-OS.

REFERÊNCIAS

- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the international society of amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213-9.
- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
- Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. Natural history, and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3875-84.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.
- Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369(9):819-29.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary

- transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21.
10. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HHJ, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid.* 2020;27(3):153-62.
 11. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019;139(4):431-43.
 12. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berck JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1553-65.
 13. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DL, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022;15(1):e008193.
 14. Merlini G. A Step Forward in Solving Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1615-17.
 15. Maurer MS, Berk JL, Hanna M, Gilmore JD, Schwartzmann PV, Lairez O, et al. Primary Results from APOLLO-B Open-label Extension Study of Patisiran in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. In: Heart Failure Society of America (HFSA) Annual Scientific Meeting; 2023 October 6-9; Cleveland, OH, USA. Available at: <https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2023/10/Primary-Results-from-APOLLO-B-Open-label-Extension-Study-of-Patisiran-in-Patients-with-Transthyretin-Cardiac-Amyloidosis.pdf>.
 16. Gilmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385:493-502.

REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA PARA DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA ISQUÊMICA - REVIVED-BCIS2

PERCUTANEOUS REVASCULARIZATION FOR ISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION - REVIVED-BCIS2

Líliá Nigro Maia^{1,2} 
Pedro Ivo De Marqui
Moraes³ 
Marcelo Arruda Nakazone^{1,2} 

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto, SP, Brasil.
2. Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (HB-FUNFARME). São José do Rio Preto, SP, Brasil.
3. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Líliá Nigro Maia
Av. Brigadeiro Faria Lima nº 5544, 2º andar, Vila São Pedro, São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP: 15090-000.
lilianigromaia@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O REVIVED-BCIS2 foi um ensaio clínico randomizado que buscou avaliar se a revascularização por intervenção coronária percutânea (ICP) poderia melhorar a sobrevivência livre de eventos e a função ventricular esquerda em pacientes com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo de etiologia isquêmica e doença arterial coronariana (DAC) extensa, em comparação com a terapia medicamentosa otimizada (TMO) isolada. **Métodos:** Trata-se de um estudo multicêntrico do Reino Unido que randomizou pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$, DAC extensa passível de abordagem por ICP e comprovação de miocárdio viável para comparação entre dois grupos: ICP associada à TMO (grupo ICP) versus TMO isolada (grupo TMO). O desfecho primário foi composto por morte por qualquer causa ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os principais desfechos secundários foram mudança na FEVE aos 6 e 12 meses e escores de qualidade de vida. **Resultados:** Foram randomizados 700 pacientes, sendo 347 no grupo ICP e 353 no grupo TMO. Em um seguimento mediano de 41 meses, o desfecho primário ocorreu em 129 pacientes (37,2%) no grupo ICP e em 134 pacientes (38,0%) no grupo TMO (Hazard Ratio 0,99; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,78 a 1,27; $P = 0,96$). A FEVE foi semelhante nos dois grupos aos 6 meses (diferença média -1,6%; IC 95% -3,7 a 0,5%) e aos 12 meses (diferença média 0,9%; IC 95% -1,7 a 3,4%). Os escores de qualidade de vida aos 6 e 12 meses apresentaram tendência a superioridade ao grupo ICP, mas a diferença diminuiu e foi neutra em 24 meses. **Conclusão:** Em pacientes com disfunção sistólica grave de ventrículo esquerdo de etiologia isquêmica e DAC extensa, a revascularização por ICP não resultou em menor incidência de morte por qualquer causa ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Descritores: Revascularização Miocárdica; Disfunção Ventricular Esquerda; Isquemia Miocárdica.

ABSTRACT

Objective: REVIVED-BCIS2 was a randomized clinical trial designed to assess whether revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI) could enhance event-free survival and left ventricular function in patients with severe ischemic left ventricular systolic dysfunction and extensive coronary artery disease (CAD), compared to optimal medical therapy (OMT) alone. **Methods:** This multicenter study conducted in the United Kingdom randomly assigned patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, extensive CAD amenable to PCI, and demonstrable myocardial viability to two groups: PCI plus OMT (PCI group) versus OMT alone (OMT group). The primary composite outcome was death from any cause or hospitalization for heart failure. Main secondary outcomes included changes in LVEF at 6 and 12 months and quality-of-life scores. **Results:** A total of 700 patients underwent randomization, with 347 in the PCI group and 353 in the OMT group. Over a median of 41 months, a primary outcome occurred in 129 patients (37.2%) in the PCI group and 134 patients (38.0%) in the OMT group (Hazard Ratio 0.99; 95% Confidence Interval [CI] 0.78 to 1.27; $P = 0.96$). LVEF was similar in both groups at 6 months (mean difference -1.6%; 95% CI -3.7 to 0.5%) and at 12 months (mean difference 0.9%; 95% CI -1.7 to 3.4%). Quality-of-life scores at 6 and 12 months seemed to favor the PCI group, but the difference decreased and was neutral at 24 months. **Conclusion:** Among patients with severe ischemic left ventricular systolic dysfunction and extensive CAD, revascularization by PCI did not result in a lower incidence of death from any cause or hospitalization for heart failure.

Keywords: Myocardial Revascularization; Ventricular Dysfunction, Left; Myocardial Ischemia.

INTRODUÇÃO

Já foi bem demonstrado que a disfunção ventricular esquerda devido a doença arterial coronariana está associada a alta morbidade e mortalidade com aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita. A disfunção isquêmica do ventrículo esquerdo pode ser causada por hibernação, uma condição em que o suprimento miocárdico por uma artéria coronária estenótica leva à redução crônica da contratilidade, mas as células isquêmicas permanecem viáveis.

O conceito de miocárdio hibernante surgiu há mais de 30 anos, após relatos de que alguns pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda grave apresentaram melhora da função sistólica após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).^{1,2}

A recuperação parcial ou total da função miocárdica, com consequente melhora prognóstica após CRM, foi também demonstrada em estudos observacionais utilizando uma variedade de metodologias não invasivas na avaliação da viabilidade miocárdica. Na maioria dos estudos observacionais, quanto maior a quantidade de miocárdio hibernante, maior era a chance de recuperação funcional após a revascularização.³⁻⁵

Uma meta-análise de estudos observacionais mostrou redução de 80% na mortalidade (3,2% versus 16,0%) na comparação entre CRM e tratamento clínico em pacientes com miocárdio predominantemente hibernante. Por outro lado, pacientes com miocárdio predominantemente inviável, não demonstraram qualquer benefício com a estratégia de revascularização.⁶

O primeiro estudo metodologicamente adequado que avaliou o efeito da revascularização miocárdica na sobrevivência de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e fração de ejeção reduzida foi o estudo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*).⁷ Neste estudo, 1212 pacientes com fração de ejeção $\leq 35\%$ e doença arterial coronariana (DAC) passível de CRM foram randomizados para tratamento clínico isolado (602 pacientes) ou tratamento clínico associado à revascularização miocárdica (610 pacientes). O desfecho primário foi a taxa de mortalidade por qualquer causa. Ao final de cinco anos, a incidência de morte por qualquer causa foi semelhante entre os pacientes submetidos à CRM e aqueles que haviam recebido tratamento clínico isoladamente. Uma das possibilidades levantadas pelos autores do STICH para justificar esse resultado foi o risco precoce ao qual os pacientes revascularizados foram submetidos. Um dado que fortalece esta hipótese é que o número total de óbitos no STICH foi maior no grupo cirúrgico do que no grupo de tratamento exclusivamente clínico, particularmente nos dois primeiros anos após a randomização. No entanto, após 10 anos de seguimento, notamos no STICHES⁸ que os pacientes submetidos à CRM apresentaram uma taxa de sobrevivência maior do que aqueles que receberam apenas tratamento clínico.

O REVIVED-BCIS2⁹ foi um ensaio clínico delineado com o objetivo de avaliar se a intervenção coronária percutânea (ICP) poderia ser benéfica para pacientes com DAC e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, uma vez que esse perfil de paciente foi comumente excluído dos estudos que compararam os dois métodos de revascularização miocárdica. O racional do REVIVED-BCIS2 pautava-se na premissa de que o benefício obtido pela recuperação da função miocárdica após a revascularização seria mais provável com a ICP, uma vez que não haveria o risco precoce associado à CRM.

A principal hipótese testada no estudo REVIVED-BCIS2 foi se a revascularização com ICP associada à otimização da terapia médica para insuficiência cardíaca, em comparação ao tratamento clínico isolado, melhoraria a sobrevida livre de eventos em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda de etiologia isquêmica e comprovada viabilidade miocárdica.⁹

MÉTODOS

O REVIVED-BCIS2 (ClinicalTrials.gov NCT01920048) foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, aberto, envolvendo pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda de etiologia isquêmica, financiado pelo *National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment Program* e coordenado pelo *King's College London*.

Os critérios de inclusão foram pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 35\%$ avaliado por ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca, DAC extensa definida pelo escore *British Cardiovascular Intervention Society jeopardy* ≥ 6 e viabilidade demonstrável em pelo menos quatro segmentos miocárdicos passíveis de revascularização com ICP. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos, infarto agudo do miocárdio nas últimas quatro semanas, insuficiência cardíaca descompensada, arritmia ventricular sustentada nas últimas 72 horas e doença valvar com necessidade de intervenção de urgência. A randomização foi 1:1 e, no grupo ICP, o protocolo de tratamento requeria que os operadores tentassem revascularização em todos os vasos com doença proximal. A terapia medicamentosa para insuficiência cardíaca foi iniciada antes da inclusão e otimizada individualmente.

O desfecho primário foi composto de morte por qualquer causa ou hospitalização por insuficiência cardíaca durante um período mínimo de acompanhamento de 24 meses. Os principais desfechos secundários foram mudança de FEVE aos 6 e 12 meses e qualidade de vida pontuada conforme os questionários de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) e *EuroQol*.

Os autores estimaram que uma amostra de 700 pacientes, com 300 eventos do desfecho primário, forneceria ao estudo pelo menos 85% de poder para detectar uma taxa de risco para um evento de desfecho primário de 0,70 com um nível de significância de 5%. Hazard ratio (taxa de risco) com intervalo de confiança de 95% foi calculado pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. E a proporcionalidade foi avaliada com o uso de gráficos de Nelson-Aalen de acordo com o grupo experimental.

RESULTADOS

De agosto de 2013 a março de 2020, 700 pacientes foram randomizados para o Grupo ICP (347 pacientes) ou terapia médica otimizada (TMO) isolada (353) em 40 centros no Reino Unido. As características demográficas basais se mostraram balanceadas entre os grupos. (Tabela 1)

No grupo intervenção, 334 (96,3%) pacientes foram submetidos à ICP com mediana de 35 dias (intervalo interquartil 15 a 57 dias) após randomização. A pontuação média no escore *British Cardiovascular Intervention Society jeopardy* foi de 9,3 antes da ICP e 2,7 após ICP (variação -6,6 pontos IC 95% -6,9 a -6,2), o que corresponde a um índice de revascularização anatômica de 71% (IC 95% 67 a 74). Dados do desfecho primário foram completados em 99,1%

Tabela 1. Características clínico-demográficas basais.

	ICP + TMO (N = 347)	TMO isolada (N = 353)
Idade (anos)	70,0 ± 9,0	68,8 ± 9,1
Sexo masculino	302 (87%)	312 (88%)
Etnia branca	306 (88%)	328 (93%)
Índice de massa corporal	28,4 ± 5,5	28,7 ± 5,4
Hipertensão Arterial Sistêmica	184 (53%)	207 (59%)
Diabetes Mellitus	136 (39%)	153 (43%)
Tabagismo (atual ou prévio)	243 (70%)	267 (76%)
IAM prévio	175 (50%)	197 (56%)
ICP prévia	66 (19%)	76 (22%)
CRM prévia	12 (3%)	22 (6%)
Classe funcional (NYHA)		
I ou II	265/345 (77%)	248/350 (71%)
III ou IV	80/345 (23%)	102/350 (29%)
Histórico de angina de peito		
Sem angina	228 (66%)	236 (67%)
CCS I ou II	111 (32%)	107 (30%)
CCS III	7 (2%)	8 (2%)
Fração de ejeção VE (%)	27,0 ± 6,6	27,0 ± 6,9
Características da DAC		
Mediana escore BCIS jeopardy	10 (8–12)	10 (8–12)
Lesão de TCE	50 (14%)	45 (13%)
DAC triarterial	133 (38%)	148 (42%)
DAC biarterial	178 (51%)	166 (47%)

BCIS: *British Cardiovascular Intervention Society*; CCS: *Canadian Cardiology Society*; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; NYHA: *New York Heart Association*; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; TCE: tronco de coronária esquerda; TMO: terapia medicamentosa otimizada; VE: ventricular esquerda.

dos casos em um seguimento mediano de 41 meses (intervalo interquartil de 28 a 60 meses).

O desfecho primário ocorreu em 129 pacientes (37,2%) no grupo ICP e em 134 pacientes (38,0%) no grupo TMO (*hazard ratio* 0,99 intervalo de confiança [IC] 95% 0,78 a 1,27 $P = 0,96$) (Tabela 2). O efeito do tratamento em relação ao resultado primário foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados. A FEVE foi semelhante nos dois grupos aos seis meses (diferença média -1,6% IC 95% -3,7 a 0,5%) e aos 12 meses (diferença média 0,9% IC 95% -1,7 a 3,4%).

A pontuação de qualidade de vida pelo escore KCCQ favoreceu o grupo ICP aos seis meses (diferença em pontuação média 6,5 pontos; IC 95% 3,5 a 9,5) e aos 12 meses (diferença nas pontuações médias 4,5 pontos IC 95% 1,4 a 7,7). Porém, essa diferença tornou-se neutra aos 24 meses, à medida que as pontuações no grupo de TMO isolada aumentaram ao longo do tempo (diferença entre os grupos aos 24 meses foi de 2,6 pontos com IC 95% -0,7 a 5,8).

CONCLUSÃO

Neste estudo envolvendo pacientes com disfunção ventricular esquerda grave, doença arterial coronariana extensa e miocárdio viável, a adição de revascularização por ICP não resultou em menor incidência de morte por qualquer causa, hospitalização por insuficiência cardíaca, melhora da fração de ejeção de ventrículo esquerdo ou diferença sustentada na qualidade de vida durante um seguimento mediano de três, quatro anos.

Tabela 2. Desfechos primário e secundários.

	ICP + TMO (N = 347)	TMO (N = 353)	Efeito do Tratamento (IC 95%)
Desfecho primário			
Morte por qualquer causa e internação por insuficiência cardíaca	129 (37,2%)	134 (38,0%)	0,99 (0,78 – 1,27)
Desfechos secundários			
Morte por todas as causas	110 (31,7%)	115 (32,6%)	0,98 (0,75 – 1,27)
Internação por insuficiência cardíaca	51 (14,7%)	54 (15,3%)	0,97 (0,66 – 1,43)
Morte cardiovascular	76 (21,9%)	88 (24,9%)	0,88 (0,65 – 1,20)
IAM	37 (10,7%)	38 (10,8%)	1,01 (0,64 – 1,60)
Periprocedimento	14 (3,8%)	0	
Espontâneo	18 (4,8%)	33 (8,6%)	
Morte súbita	5 (1,3%)	5 (1,2%)	
Revascularização não-planejada	10 (2,9%)	37 (10,5%)	0,27 (0,13 – 0,53)
ICP	9 (90,0%)	29 (78,4%)	
CRM	1 (10,0%)	8 (21,6%)	
Sangramento maior			
Em 1 ano	10/319 (3,1%)	2/316 (0,6%)	4,95 (1,09 – 22,43)
Em 2 anos	10/292 (3,4%)	7/290 (2,4%)	1,42 (0,55 – 3,68)

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; ICP: intervenção coronariana percutânea; TMO: terapia medicamentosa otimizada.

CONSIDERAÇÕES E PERSPECTIVAS À PRÁTICA CLÍNICA

O estudo REVIVED-BCIS2 demonstrou que a estratégia de revascularização por ICP, associada à terapia médica otimizada, não foi capaz de reduzir o desfecho primário composto por óbito global e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia isquêmica grave e viabilidade miocárdica. E, embora apresente méritos indiscutíveis e seja cientificamente interessante, algumas de suas considerações merecem ser destacadas:

1. O estudo foi inicialmente delineado considerando um tamanho amostral de 700 indivíduos para detectar um *Hazard Ratio* de 0,70 no desfecho composto primário, com um poder estatístico de 85% e um nível de significância de 5%, o que permitiria uma perda de seguimento de até 5%. No entanto, o estudo alcançou 37 eventos a menos que os 300 desfechos inicialmente previstos. E, embora seja baixa a probabilidade de ocorrência do erro β , devemos nos atentar que o poder estatístico do estudo foi reduzido para 82% diante da taxa de eventos atingida.¹⁰

2. O seu protocolo não considerou a obrigatoriedade de testes fisiológicos invasivos que pudessem correlacionar, com adequada precisão, as artérias coronárias submetidas à ICP e os segmentos miocárdicos viáveis. Dessa maneira, os autores não puderam determinar se os testes de viabilidade prediziam alterações na função segmentar contrátil após

terapia médica ou revascularização percutânea ou mesmo se tais mudanças estariam associadas aos desfechos clínicos.¹¹

3. Também não há descrição detalhada sobre a extensão da DAC e a localização anatômica das lesões ateroscleróticas coronarianas constatadas nos pacientes randomizados ao REVIVED-BCIS2. E, como praticamente metade da casuística (49%) apresentava doença significativa em apenas dois leitos coronarianos maiores, a ausência de testes fisiológicos impossibilitou a determinação do impacto da DAC na gravidade da cardiomiopatia isquêmica desses pacientes.¹⁰

4. Diante da consideração das diretrizes para a estratégia cirúrgica em pacientes com DAC multiarterial e disfunção ventricular significativa, principalmente àqueles com diabetes mellitus, não podemos desconsiderar que este perfil de indivíduos possa ter sido prioritariamente referenciado à revascularização miocárdica cirúrgica, consequentemente influenciando a seleção amostral deste estudo.

5. Embora os estudos REVIVED-BCIS2 e STICH tenham avaliado as estratégias de revascularização percutânea e cirúrgica, respectivamente, no cenário da cardiomiopatia isquêmica grave, não é cientificamente adequado confrontá-las quanto à eficácia e segurança neste perfil de pacientes. Devemos nos lembrar que ambos os estudos se propuseram a compará-las com o tratamento médico otimizado, e não confrontaram as estratégias de revascularização entre si.

6. Além dessas limitações, podemos notar que o estudo REVIVED-BCIS2 incluiu uma população mais assintomática (66,6% sem angina de peito) e com média de idade mais elevada (70 anos) que a casuística do STICH (26,5% sem angina e 60 anos), apresentando também maior proporção de pacientes individualmente otimizados com cardiodesfibriladores implantáveis (50,6 e 16,7%, respectivamente)

e fármacos contemporaneamente recomendados no cenário da cardiomiopatia isquêmica, como os inibidores da neprilisina associados ao receptor da angiotensina (34,4% e 0, respectivamente).

7. Os resultados de ambos os estudos reforçam a importância da aderência ao tratamento orientado pelas diretrizes vigentes e destacam o impacto clínico que pode ser alcançado com a rigorosa otimização terapêutica pelo paciente com cardiomiopatia isquêmica, a despeito da estratégia de revascularização miocárdica.

8. Embora o REVIVED-BCIS2 não tenha demonstrado benefício à ICP na redução da mortalidade global ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e viabilidade miocárdica, em um seguimento mediano de 3,4 anos, sabemos que é fundamental estabelecer um seguimento tardio para este tipo de estudo. Só assim constataremos, em longo prazo, se há algum potencial benefício da abordagem percutânea associada à TMO, nos principais desfechos clínicos destes pacientes.

9. Necessitamos de estudos clínicos que visem estabelecer uma rigorosa avaliação anatômica e funcional das lesões coronarianas, conjuntamente analisada a uma acurada correlação entre isquemia e disfunção ventricular esquerda, para que possamos definitivamente esclarecer o real impacto das terapias farmacológicas e das estratégias de revascularização miocárdica no cenário da cardiomiopatia isquêmica.¹⁰

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1993;Suppl A:22-6.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1467-70
- D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, de Kemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(9):1060-8.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
- Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur A-C, Philips T, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):825-35.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi H, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.
- Perera D, Clayton T, O'Kane P, Greenwood JP, Weerackody P, Ryan M, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1351-60.
- Sant'Anna FM, Sant'Anna LB. Comentários sobre o REVIVED-BCIS2 Trial. *J Transcat Intervent*. 2022;30:eA202209.
- Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHeD up, or about to be REVIVED?. *Eur Heart J*. 2022;43(2):118-26.

HIPERTROFIAS MIOCÁRDICAS NA ATAXIA DE FREIDREICH

MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN FREIDREICH ATAXIA



Clique para acessar
o Podcast

Mateus dos Santos Silva¹
Anna Luiza Guagliardi
Domingues¹
Pamela Benetti¹
Vitor Roque Dini¹
Annie de Azeredo Coutinho¹
Murillo de Oliveira
Antunes^{1,2}

1. Hospital Universitário São Francisco
na Providência de Deus (HUSF).
Bragança Paulista, SP, Brasil.
2. Universidade São Francisco (USF).
Bragança Paulista, SP, Brasil.

Correspondência:
Mateus dos Santos Silva
Avenida São Francisco de Assis, 260,
Bragança Paulista, SP, Brasil.
mateusds@outlook.com

RESUMO

A Ataxia de Friedreich é uma ataxia autossômica recessiva em que há envolvimento do sistema nervoso periférico, do sistema nervoso central e cardíaco. Este último ocorre em 2/3 dos doentes e é caracterizado pela presença de hipertrofia ventricular concêntrica. Objetivou-se neste trabalho apresentar o caso clínico de um paciente masculino, 18 anos, que procura ajuda médica com queixa de vertigem e perda de equilíbrio, associado à dispnéia aos esforços extra-habituais. Ao ecocardiograma, evidenciada acentuada hipertrofia simétrica de ventrículo esquerdo. Teste genético confirmou positividade para Ataxia de Friedreich, esta então associada a cardiomiopatia hipertrófica, alvo de discussão neste relato de caso.

Descritores: Ataxia de Friedreich; Cardiomiopatia Hipertrófica; Insuficiência Cardíaca; Arritmias Cardíacas.

ABSTRACT

Friedreich's Ataxia is an autosomal recessive ataxia that involves the peripheral nervous system, central nervous system, and the heart. The latter occurs in 2/3 of patients and is characterized by concentric ventricular hypertrophy. The objective of this study is to present the clinical case of an 18-year-old male patient who sought medical help with complaints of dizziness and loss of balance, associated with exertional dyspnea. Echocardiography revealed significant symmetric hypertrophy of the left ventricle. Genetic testing confirmed a positive result for Friedreich's Ataxia, which was associated with hypertrophic cardiomyopathy, the subject of discussion in this case report.

Keywords: Friedreich Ataxia; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Heart Failure; Arrhythmias, Cardiac.

INTRODUÇÃO

A Ataxia de Friedreich trata-se de uma desordem da via espinocerebelar, sendo a ataxia hereditária autossômica recessiva mais comum.¹ Resulta da síntese anormal da frataxina, proteína abundante em mitocôndrias e relacionada com a produção de energia. Os sintomas podem surgir entre 10 e 16 anos, e a ataxia mista é resultado de um processo de neuropatia sensorial periférica, degeneração do trato espinocelular e patologia cerebelar.² Dentre os sintomas estão a ataxia de marcha e membros, disartria, arreflexia, disfunção vibratória e de posição, e fraqueza muscular. Já as manifestações não neurológicas incluem diabetes *mellitus*, escoliose, e uma das mais importantes: cardiomiopatia (dentre elas, a hipertrófica de forma mais frequente).³

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a mais prevalente das cardiopatias de origem genética, com transmissão autossômica dominante. Possui expressão fenotípica e genética diversificada e complexa, assim como seu curso clínico, e é distribuída em todo o mundo afetando ambos os sexos e diversas raças, culturas e etnias.⁴ Estima-se que no Brasil, com uma população em torno de 200 milhões de habitantes,

teríamos cerca de 400.000 portadores da doença. É caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que pode ser simétrica ou na maioria das vezes assimétrica.⁵

Objetivou-se descrever um caso de paciente em investigação de ataxia de Friedreich e achados ecocardiográficos de hipertrofia miocárdica.

RELATO DE CASO

F.B.S.S., sexo masculino, 18 anos. Procura ajuda médica devido à queixa de vertigem e perda de equilíbrio há cerca de um ano, com evolução progressiva no período. Associado ao quadro, relata também dispnéia relacionada aos grandes esforços e com melhora ao repouso. Nega precordialgia, palpitações, ortopneia, síncope e edema de membros inferiores. Nega qualquer sintoma antes deste período.

Ao exame físico observou-se ataxia leve de marcha, disartria, força muscular grau III em membros superiores e grau V em membros inferiores. Apresentava também pressão arterial 130x80 mmHg sentado e 150x90 mmHg em ortostase, frequência cardíaca 99 bpm, saturação de O₂ 98% em ar ambiente, bulhas rítmicas normofonéticas em dois tempos sem sopros.

Ao ecocardiograma: aorta 24mm; átrio esquerdo 35mm; septo 15mm; parede 15mm; fração de ejeção 77%; acentuada hipertrofia simétrica do ventrículo esquerdo, sem gradiente patológico em via de saída do ventrículo esquerdo em repouso, conforme Figuras 1 e 2.

Paciente já havia dado início a seguimento com equipe de neurologia para investigação de ataxia de Friedreich e realizou teste genético, na época aguardando resultado de exame que posteriormente mostrou-se positivo e confirmando o diagnóstico de Ataxia de Friedreich. Em respeito ao acometimento cardiovascular, apresentava-se em classe funcional II (de acordo com Classificação *New York Heart Association - NYHA*) e portanto, optado por manter tratamento conservador e seguimento cardiológico periódico para acompanhamento.

DISCUSSÃO

A CMH é caracterizada pela presença de HVE, que pode ser simétrica ou na maioria das vezes assimétrica e localizada no septo interventricular (90% dos casos).⁵ Dentre as alterações hemodinâmicas mais associadas, estão a disfunção diastólica precoce e a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Os pacientes portadores desta condição em sua maioria apresentam expectativa de vida normal, com nenhuma ou poucas complicações, e sem a necessidade de alguma intervenção terapêutica importante. Apesar disso, morte súbita, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial são possíveis complicações que podem surgir no curso da doença.⁵

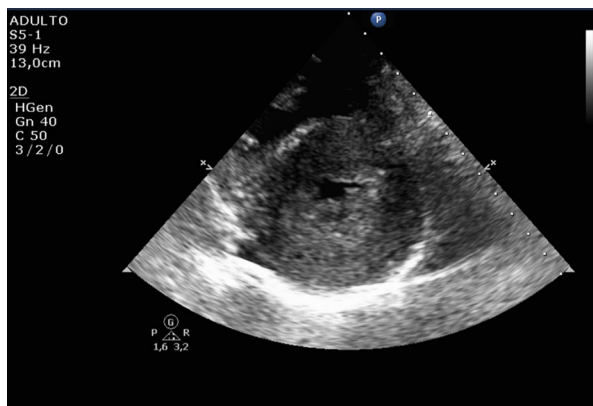


Figura 1. Janela paraesternal eixo curto: corte transversal do VE na sístole evidenciando a marcada hipertrofia.



Figura 2. Janela paraesternal longitudinal: acentuada hipertrofia do septo interventricular e parede posterior do VE.

Acerca do diagnóstico, o ecocardiograma constitui o principal método, permitindo estabelecer o diagnóstico, a localização e o grau de hipertrofia.⁵ Além disso, a ressonância magnética cardíaca deve ser considerada na avaliação inicial, se os recursos locais permitirem. Vale lembrar ainda que atualmente, o diagnóstico da CMH se baseia em apenas uma das características da doença, o aumento da espessura da parede do VE, quando a doença também evolui um desarranjo miocárdico, fibrose intersticial, remodelamento microvascular e disfunção microcirculatória. Portanto, técnicas de imagem emergentes, capazes de abordar a histologia virtual, podem ofertar alternativas não invasivas, permitindo um diagnóstico mais preciso da CMH no futuro.⁶

Sobre o tratamento da CMH, esta busca pelo alívio dos sintomas e prevenção das complicações da doença.⁷ Está reservado a pacientes sintomáticos, sendo o tratamento farmacológico constituído, por exemplo, por beta-bloqueadores, bloqueadores canal de cálcio, anticoagulantes, entre outros. Já os pacientes com sintomas refratários a medicamentos podem se beneficiar de intervenções invasivas, como a terapia de redução septal. Destas, tanto a cardiomiectomia septal quanto a ablação septal com álcool são opções razoáveis, sendo que a primeira pode ser preferida quando uma intervenção adicional no músculo papilar ou na válvula mitral pode ser realizada, e a segunda nos pacientes com risco cirúrgico elevado.⁸ Vale lembrar ainda do implante do cardiodesfibrilador implantável (CDI) como prevenção de morte súbita. Já os pacientes assintomáticos apresentam evolução benigna e não devem receber nenhum tratamento.⁹

Por fim, o diagnóstico diferencial das cardiomiopatias que se apresentam com hipertrofia ventricular é geralmente desafiador. Destaca-se a doença de Pompe no período neonatal como causa de CMH. Nas crianças e adolescentes, a doença de Fabry e ataxia de Friedreich são as mais encontradas. Já nos adultos, podemos citar a cardiopatia hipertensiva e a doença de Fabry (na quarta década de vida), e nos idosos a amiloidose.¹⁰ Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos complementares, a alta suspeição clínica continua sendo a principal ferramenta neste processo.

CONCLUSÃO

O acometimento cardíaco é referido como efeito cardinal na ataxia de Friedreich, bem como a sua variabilidade clínica e apresentação elétrica, sendo essas últimas, aparentemente não paralelas à gravidade de outros achados da doença, como a ataxia e fraqueza.¹¹ As manifestações clínicas mais frequentes e indicativas de um envolvimento cardíaco são distúrbios de ritmo e insuficiência cardíaca, mas em geral, os pacientes não exibem qualquer sintomatologia. Apesar disso, o seguimento cardiológico ambulatorial se faz imprescindível para acompanhar evolução da doença e eventuais complicações hemodinâmicas.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Araujo CB, Teixeira CA, Galvão BP, Tan BC, Nogueira CN, Pesquero BO, et al. Ataxias Hereditárias Autossômicas Recessivas: Uma Revisão Narrativa. *JPP*. 2022;23(1):01-09.
2. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull*. 2017;124(1):19-30. doi:10.1093/bmb/ldx034.
3. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(12):1215-28. doi:10.1080/14737175.2020.1821654.
4. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.021.
5. Magalhães CC, Junior CVS, Colombo FMC, Nobre F, Fonseca FAH, Ferreira JFM. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 3rd ed. São Paulo: Manole Ltda; 2015.
6. Toste A. Advances in hypertrophic cardiomyopathy: What the cardiologist needs to know. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(6):499-509. doi:10.1016/j.repc.2021.05.015.
7. Maltês S, Lopes LR. New perspectives in the pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(2):99-109. doi:10.1016/j.repc.2019.03.008.
8. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):228-40. doi:10.1002/ejhf.1715.
9. Santos ECL, Figuiha FCR, Lima AGS, Henares BB, Mastrocola F. *Manual da Cardiologia Cardiopapers*. São Paulo: Atheneu; 2013.
10. Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC, Magalhães MJL, Filho RB, Francisco YA. Diagnóstico Diferencial das Cardiomiopatias que Cursam com Hipertrofia Ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2021;31(2):171-80.
11. Albano LMJ, Nishioka SAD, Moysés RL, Wagenführ J, Bertola D, Sugayama SMM, et al. Ataxia de Friedreich. Avaliação cardíaca de 25 pacientes com diagnóstico clínico e revisão de literatura. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):444-7.

30 de maio a 1 de junho de 2024

Transamerica Expo Center • São Paulo, SP

VAGAS LIMITADAS!

**ARENA DE INOVAÇÃO
E TECNOLOGIA**

No 44º Congresso, a Arena de Inovação e tecnologia é um espaço amplo e moderno, específico para inovações médicas. Com uma programação baseada nas mais recentes novidades tecnológicas, teremos palestras e debates ao vivo.

**HANDS ON
PRÁTICA NAS SUAS MÃOS**

Aulas práticas com muito conteúdo e interação para que suas dúvidas sejam sanadas, suas habilidades sejam atualizadas e seu conhecimento seja acrescentado. Atendendo à grande quantidade de pedidos, trazemos para você novas oficinas!

PARTICIPE!



INSCREVA-SE AGORA MESMO!

Consulte a Programação Preliminar no Site:

www.socesp2024.com.br