



Atero News N° 22

Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

O Congresso do DA está com data nova, dias 15 e 16 de outubro. Já estamos preparando uma grade científica a altura do nosso departamento. Prepare seu tema livre, pois sua contribuição é muito importante para o sucesso do nosso evento. Estamos também preparando a estrutura para que seja adequada ao momento pelo qual estamos passando. Em breve teremos mais notícias no nosso site e nas redes sociais.

Cuidem-se,

Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente do Departamento de Aterosclerose

Destaque do Departamento:

Imagem da placa coronária para identificação do paciente vulnerável: onde estamos?

Resumo por: Fernando Cesena, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP

A edição de setembro de 2020 do European Heart Journal - Cardiovascular Imaging traz um documento sobre imagem da placa coronária e identificação do paciente vulnerável, elaborado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e pela Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (EACVI).¹ O texto proporciona algumas reflexões sobre o processo aterosclerótico, cujo conhecimento obteve substancial avanço nos últimos anos com a publicação de estudos envolvendo diferentes métodos de imagem para analisar o comportamento da placa aterosclerótica.

1. Placa adversa em vez de placa vulnerável ou placa de alto risco

Há muito tempo sabemos que algumas características histológicas se associam a maior risco de ruptura da placa e desencadeamento de síndrome coronária aguda. Os fatores mais comumente implicados são: inflamação, grande núcleo necrótico, capa fibrosa fina, microcalcificação, hemorragia da placa e remodelamento positivo. Na presença destas características, frequentemente constituindo o chamado fibroateroma de capa fina, convencionou-se usar termos como placa vulnerável ou placa de alto risco.

Estas denominações podem dar a falsa impressão de risco iminente de evento coronário. No entanto, embora se reconheça que as características mencionadas

umentem o risco de evento, é nítido que o valor preditivo positivo da presença de tais achados é baixo. Placas com pelo menos uma característica adversa são relativamente comuns, e de muitas placas adversas detectadas em exame de imagem, apenas uma minoria culmina em infarto do miocárdio em um seguimento de alguns anos.²⁻⁴

Além disso, nem toda ruptura de placa leva a síndrome coronária aguda. Evidências recentes sugerem ser comum o rompimento da placa com formação de trombo não-oclusivo, sem ocorrência de isquemia aguda ou sintomas. Neste caso, ocorre um processo de cicatrização com crescimento subclínico da placa.⁵ Através da tomografia de coerência óptica, por exemplo, é possível identificar camadas de diferentes densidades ópticas no interior da placa aterosclerótica, indicando instabilizações prévias seguidas por cicatrização.⁶

Diante destas observações, o documento da ESC/EACVI sugere que o termo placa adversa possa ser mais apropriado do que placa vulnerável ou placa de alto risco.¹

2. As placas ateroscleróticas são dinâmicas

Além da cicatrização da placa, os exames de imagem também revelaram que o fenótipo da placa pode mudar ao longo do tempo, seja espontaneamente, seja após o uso de medicamentos.¹ Em um estudo com ultrassom intravascular, 75% dos fibroateromas de capa fina “estabilizaram” após 12 meses, ou seja, tornaram-se placas fibróticas ou com capa fibrosa espessa.⁷ Estatina de alta potência em dose alta é capaz de reduzir significativamente o conteúdo lipídico da placa coronária obstrutiva em um período de tempo tão curto quanto 7 semanas.⁸ Mais recentemente, o etil icosapente (derivado de ácido graxo ômega-3) reduziu o volume de placa com baixa atenuação (marcador do núcleo necrótico) em 17%, enquanto que no grupo placebo observou-se aumento de 109%.⁹ Estes dados argumentam a favor do tratamento medicamentoso, em contraposição às terapêuticas intervencionistas, como forma de modificar favoravelmente o prognóstico na presença de placas adversas.

3. Conceito de *carga de placa adversa* (e não apenas *carga de placa*) como fator preditivo de evento coronário

De forma geral, os métodos de imagem de placa adversa não têm mostrado superioridade consistente, em relação à análise mais simples de carga de placa (exemplo: escore de cálcio coronário), quanto à capacidade de prever eventos cardiovasculares. Desta forma, no momento, não se justifica a avaliação rotineira do tipo de placa na prática clínica.¹

Por outro lado, com a crescente sofisticação dos exames de imagem, existe a possibilidade de que uma análise mais abrangente e pormenorizada das placas possa vir a trazer informação prognóstica incremental. Neste sentido, o documento da ESC/EACVI sugere que a consideração de diferentes características adversas das múltiplas placas coronárias em um indivíduo, ou seja, a carga de placa adversa, possa melhorar a capacidade de identificar o paciente vulnerável. A localização de placas adversas e a avaliação da atividade da doença aterosclerótica também podem ter papel na predição do risco.¹

4. Imagem da placa coronária e implicações para o tratamento

Se a caracterização fenotípica da placa se mostrar útil para refinar a estratificação de risco, ela eventualmente também poderá ser utilizada para guiar a conduta médica, seja orientando uma intensificação do tratamento (exemplo: uso de inibidores de PCSK9) em pacientes de risco mais elevado, seja direcionando para um tratamento mais brando em pacientes de risco mais baixo. Com base nesta premissa, o documento da ESC/EACVI conclui afirmando a necessidade de grandes estudos observacionais multicêntricos e ensaios controlados randomizados para estabelecer a utilidade clínica da avaliação da placa coronária por métodos de imagem.¹

Referências

1. Dweck MR, Maurovich-Horvat P, Leiner T, et al. Contemporary rationale for non-invasive imaging of adverse coronary plaque features to identify the vulnerable patient: a Position Paper from the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020.
2. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(2):144-152.
3. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226-35.
4. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(3):291-301.
5. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):56.
6. Russo M, Fracassi F, Kurihara O, et al. Healed Plaques in Patients With Stable Angina Pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(6):1587-1597.
7. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(15):1590-7.
8. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(1):21-9.
9. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020.

Destaque do Departamento 2:

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empaglifozin in Heart Failure (EMPEROR-reduced trial)

Revisão: Thiago Vicente Pereira (1), Viviane Zorzaneli Rocha Giraldez(1)

1) Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) recentemente surgiram como mais uma opção para o arsenal terapêutico do diabetes mellitus. No entanto, além de serem fármacos glicosúricos úteis no controle glicêmico, observou-se em estudos de segurança cardiovascular que o seu benefício se estendia para além do diabetes, sendo potencialmente eficazes também no tratamento da doença renal crônica e da insuficiência cardíaca.

Durante o Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) em 2019, o estudo DAPA-HF (1) mudou a forma como entendemos a insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) ao mostrar que a Dapaglifozina, um inibidor de SGLT2, reduziu em 26% a incidência de morte cardiovascular ou piora dos sintomas de IC em pacientes com ou sem diabetes mellitus. A partir daí surgiu outra dúvida: será que este benefício seria um efeito de classe?

O estudo EMPEROR-reduced(2), apresentado também no ESC neste ano, tentou responder a esta questão ao comparar outro inibidor de SGLT2, a Empaglifozina, com placebo em pacientes com ICFER grave. Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com cerca de 1860 pacientes em cada grupo, com mediana de seguimento de 16 meses e cuja análise se deu por intenção de tratar. Os critérios de inclusão foram pacientes com: 1) idade ≥ 18 anos, 2) classe funcional (NYHA) II, III ou IV, 3) terapia médica otimizada para ICFER e 4) fração de ejeção $\leq 40\%$. No estudo EMPEROR, houve limitação ao número de pacientes com FE $> 30\%$, requerendo-se história de hospitalização por IC nos últimos 12 meses ou um nível especificamente elevado de NT-pro-BNP para cada faixa de fração de ejeção. Essas características o diferem do DAPA-HF na medida em que foram incluídos pacientes mais graves e com terapia farmacológica ainda mais otimizada.

Por exemplo, a fração de ejeção média foi de aproximadamente 27% (vs 31% no DAPA-HF) e a porcentagem de pacientes em uso de Sacubitril-Valsartana foi de cerca de 20% (vs 11% no DAPA-HF). Além disso, embora o estudo não tenha se restringido a pacientes diabéticos, estes corresponderam a 50% da população estudada. A etiologia da ICFEr foi isquêmica na maioria dos pacientes (52%) e quase a totalidade deles (95%) estava em uso de beta-bloqueadores.

O desfecho primário analisado foi um evento composto por morte cardiovascular ou hospitalização por IC, que se mostrou cerca de 25% menor no grupo da Empaglifozina, com um número necessário para tratar (NNT) de 19 (figura 1). Esse resultado se deu principalmente pela redução nas hospitalizações por IC, sem redução significativa da mortalidade cardiovascular, diferentemente do que foi demonstrado no DAPA-HF em que a mortalidade cardiovascular também apresentou queda. Além disso, o declínio da taxa de filtração glomerular também foi menor no grupo que recebeu Empaglifozina em comparação com placebo (figura 2).

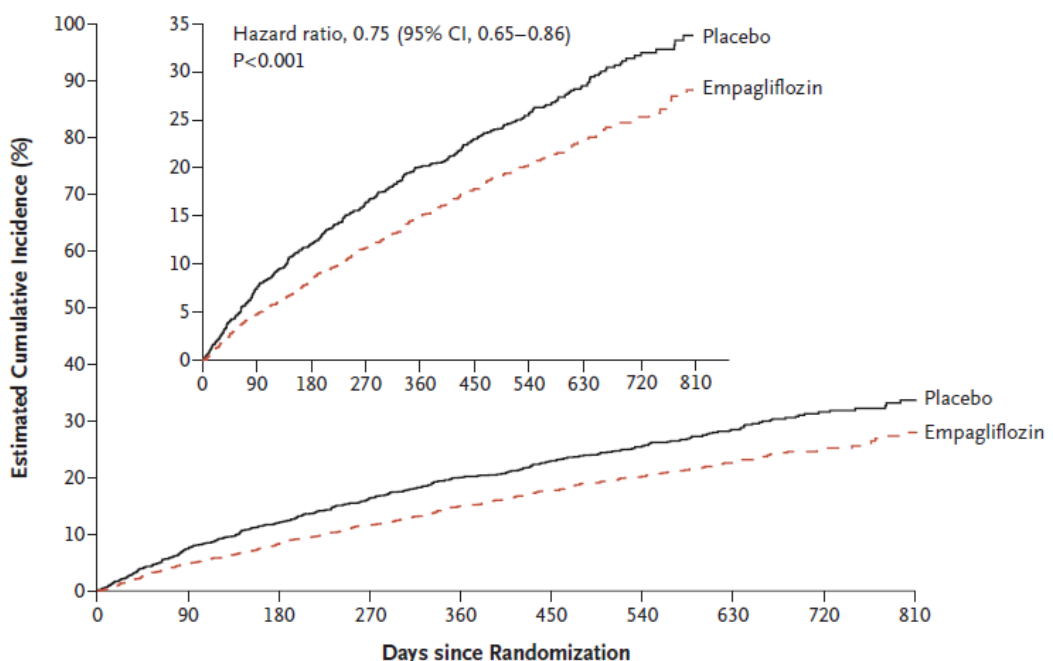
Em relação a efeitos adversos, a Empaglifozina apresentou perfil de segurança favorável, não sendo significativa a incidência de hipotensão, desidratação, infecções de trato urinário complicadas ou cetoacidose em relação ao grupo placebo. Apenas o número de infecções genitais foi significativamente maior nos pacientes que fizeram uso da droga.

Dessa forma, podemos concluir que os benefícios dos inibidores de SGLT2 em pacientes com ICFEr parecem ser um efeito de classe, apesar das diferenças entre os dois estudos, DAPA-HF e EMPEROR. Em ambos os trials, foi demonstrada a redução de desfechos cardiovasculares, sobretudo às custas de hospitalização por IC em pacientes com ICFEr, muitos dos quais não apresentavam diabetes. Entretanto os mecanismos fisiopatológicos que explicam estes achados ainda precisam ser melhor compreendidos.

Referências:

- 1) McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. DAPA-HF Trial Committees and Investigators . N Engl J Med. 2019;381(21):1995.
- 2) Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020 Aug 29; [e-pub].

A Primary Outcome



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Figura 1: Incidência do desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalizações por IC) ao longo do tempo nos grupos intervenção e placebo.

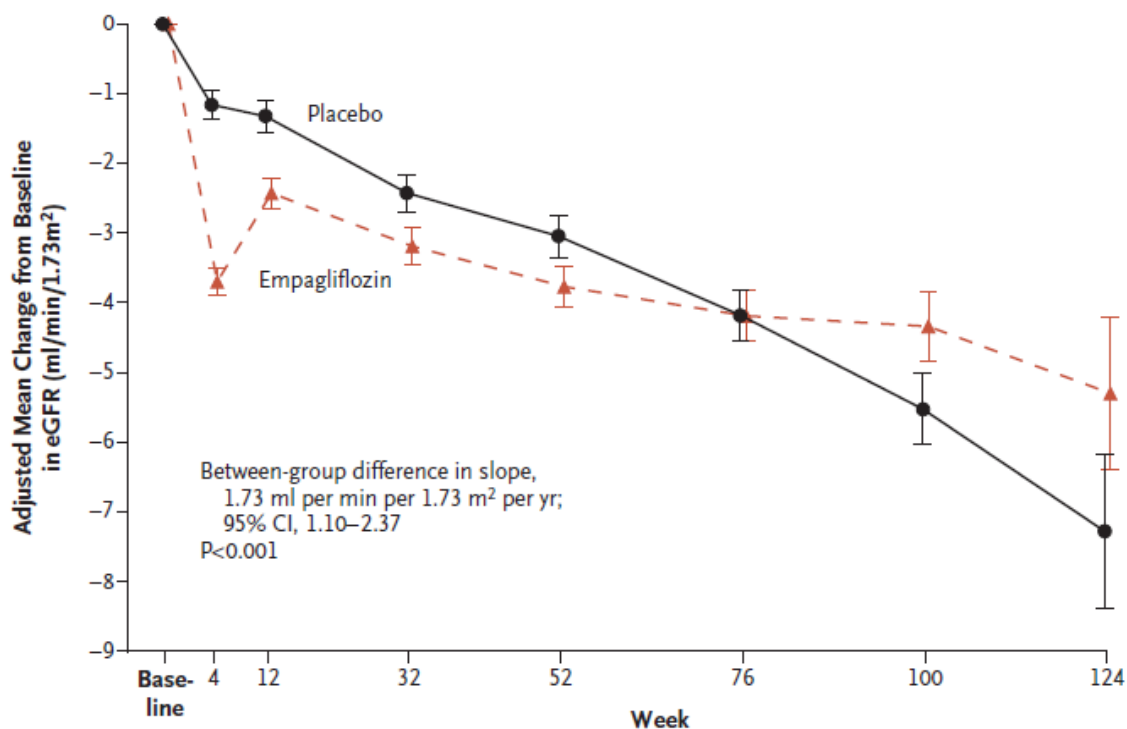


Figura 2: Queda no ritmo de filtração glomerular em relação ao valor basal ao longo do tempo nos grupos intervenção e placebo.

Eventos Sugeridos:

Round DA + UERJ

Data: 26/03 às 20h

Tema: A doença Aterosclerótica Multivascular: abordagem e terapêutica

Palestrante: Prof. Dr. Sérgio Emanuel Kaiser

Coordenador: Dr. Henrique Tria Bianco

Link do Zoom: <https://sbc.zoom.us/j/6273274456>

Mantenha seu cadastro atualizado para receber nossos informes e envie suas dúvidas e sugestões para

sbc-da@cardiol.br

SBC/DA - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Facebook



Youtube



Instagram



Twitter

Se você não deseja mais receber nossos e-mails, cancele a sua inscrição aqui.