



Prevalência e significado do padrão de preservação apical relativa na estenose valvular aórtica: estudo por ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca de doentes referenciados para cirurgia de substituição valvular



JOÃO ABECASIS

CARDIOLOGISTA, ASSISTENTE HOSPITALAR, H. DE SANTA CRUZ, ULS DE LISBOA OCIDENTAL, HOSPITAL LUSÍADAS LISBOA. PHD STUDENT, NOVA MEDICAL SCHOOL

As indicações atuais para o tratamento, cirúrgico ou percutâneo, da estenose valvular aórtica (EAo) grave são o aparecimento de sintomas ou, em caso de doentes assintomáticos, o compromisso da fração de ejeção ventricular esquerda. Estas recomendações decorrem do balanço existente entre o risco da intervenção terapêutica e a expectativa da completa reversão do processo patológico no contexto da sobrecarga crónica de pressão. Contudo, a adaptação miocárdica do ventrículo esquerdo (VE), no que respeita a hipertrofia, aos volumes e à função ventricular (remodelagem), é heterogênea em doentes com EAo grave e as mesmas indicações para intervenção.

Para além disso, a regressão desta adaptação após o tratamento não ocorre em todos os doentes, sendo provável que doentes com a mesma indicação clínica para a intervenção estejam em fases distintas de remodelagem do VE. Tal como noutras doenças valvulares, a adaptação ventricular é definidora do prognóstico, sendo estes os elementos determinan-

tes para uma abordagem contemporânea dos doentes, centrada na caracterização valvular detalhada e simultaneamente focada no miocárdio.

No âmbito do programa de Doutoramento em Medicina da Nova Medical School, foi desenvolvido um projeto de investigação dedicado ao estudo da *Adaptação morfofuncional do VE em doentes com estenose valvular aórtica grave: correlação entre metodologias de imagem e achados de histomorfologia (n.º 61/2018/CEFCM)*. Num protocolo prospetivo foram incluídos 158 doentes com EAo grave sintomática, maioritariamente com o fenótipo clássico: *gradiente transvalvular elevado, fluxo sistólico e fração de ejeção VE normais*, referenciados para cirurgia de substituição valvular (SV) no Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Todos os doentes efetuaram uma avaliação pré-operatória combinada de ecocardiografia transtorácica (ETT) e ressonância magnética cardíaca (RMC), especificamente dedicada à caracterização funcional e tecidual do VE. Durante a SV foi efetuada biópsia endomiocárdica septal para o estudo de correlação com a caracterização tecidual não invasiva, centrado na adaptação, interstício e fibrose do miocárdio. Os doentes realizaram novamente ETT e RMC entre o 3.º e o 6.º mês após a SV, com o intuito de avaliar a remodelagem reversa após a intervenção e, deste modo, identificar preditores imagiológicos da mesma no estudo pré-operatório.

Na edição de julho de 2023 do *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (DOI: 10.1093/ehjci/jeado32)*, publicámos uma análise de parte dos dados do protocolo, especificamente centrada no estudo da função ventricular esquerda para além da fração de ejeção. Avaliámos o padrão e o significado da deformação miocárdica por *strain* longitudinal bidimensional (2DS) obtido por ETT antes e após a SV.

Embora a coorte estudada seja composta por doentes de baixo risco cirúrgico (mediana de idades de 73 anos, estenose aórtica “clássica” com predomínio de fração de ejeção VE normal, reduzida prevalência de comorbilidades), demonstrámos que existe um compromisso pré-operatório da contratilidade miocárdica, avaliada por 2DS, com melhoria após tratamento cirúrgico. Em 15% dos doentes identificámos o padrão de deformação com preservação apical relativa (“*relative apical sparing*”, RASP), por maior compromisso da deformação longitudinal dos segmentos basais e médio-ventriculares.

Este grupo em particular compunha-se de doentes com remodelagem ventricular mais avançada (diferenças significativas no que respeita a maior massa ventricular esquerda, pior fração de ejeção VE, doseamentos mais elevados de

NT-proBNP) e maior lesão miocárdica (valores mais elevados de troponina sérica em avaliação ambulatoria e maior massa de realce tardio quantificada no estudo de RMC pré-operatória).

Embora o padrão de RASP pudesse fazer suspeitar o diagnóstico concomitante de amiloidose cardíaca, tal como sugerido previamente em doentes idosos com hipertrofia ventricular esquerda, demonstrámos que neste contexto tal não se verifica: I) o estudo por RMC não tinha sinais de infiltração miocárdica; II) o estudo histoquímico da biópsia endomiocárdica destes doentes recorrendo a coloração com *Vermelho do Congo* e *Sodium Alcian Blue* foi negativo; III) houve desaparecimento/reversibilidade deste padrão de deformação em todos os doentes exceto dois no ETT após SV.

Os nossos resultados estão na mesma linha de evidência científica, reconhecendo poder de identificação de doentes com maior gravidade clínica, independentemente da fração de ejeção VE, e o valor adicional deste parâmetro na estratificação da lesão cardíaca global neste contexto. O estudo de deformação miocárdica por 2DS, uma ferramenta acessível e de uso rotineiro nos laboratórios de ecocardiografia, pode ser útil na identificação de doentes com EAo grave sintomática e doença ventricular esquerda mais avançada. Isto mesmo para doentes com fenótipo semelhante no que respeita o gradiente transvalvular, a condição de fluxo e a fração de ejeção. Para além disso, e de acordo com o sugerido numa abordagem diagnóstica multiparamétrica, não deveremos centrar a suspeita da presença concomitante de amiloidose cardíaca perante o padrão de deformação RASP nestes doentes.

Em conclusão, este estudo demonstrou que o padrão de deformação longitudinal com preservação apical relativa (RASP) em doentes com EAo grave sintomáticos submetidos a SV não se associa à presença de amiloidose cardíaca, tal como sugerido pelo estudo de RMC pré-operatória e confirmado por biópsia miocárdica. Contudo, este padrão de deformação ocorre em doentes com piores índices de remodelagem VE e fibrose miocárdica, o que provavelmente reflete um estágio mais avançado da doença valvular.

COAUTORES:

PEDRO LOPES⁽¹⁾, RITA REIS SANTOS⁽²⁾, SÉRGIO MALTÊS⁽³⁾, SARA GUERREIRO⁽⁴⁾, ANTÓNIO FERREIRA⁽⁵⁾, PEDRO FREITAS⁽⁶⁾, REGINA RIBEIRAS⁽⁷⁾, MARIA JOÃO ANDRADE⁽⁸⁾, RITA THEIAS MANSO⁽⁹⁾, SÂNCIA RAMOS⁽¹⁰⁾, VICTOR GIL⁽²⁾, PIER GIORGIO MASCI⁽³⁾, NUNO CARDIM⁽⁴⁾

(1) HOSPITAL DE SANTA CRUZ, ULS DE LISBOA OCIDENTAL
(2) UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA. (3) KING'S COLLEGE LONDON (4) NOVA MEDICAL SCHOOL



Combinação de arGLP1 com iSGLT2 para redução do risco cardiovascular na diabetes tipo 2



JOÃO SÉRGIO NEVES

SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DA ULS DE SÃO JOÃO. UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO CARDIOVASCULAR (UNIC@RISE), FMUP

A diabetes tipo 2 (DM2) associa-se a um elevado risco de eventos cardiovasculares adversos, em doentes com DM2 e história de doença cardiovascular aterosclerótica prévia este risco está marcadamente elevado. Até ao momento, duas classes de antidiabéticos demonstraram reduzir o risco de eventos ateroscleróticos na diabetes tipo 2: os agonistas dos recetores do GLP-1 (arGLP1) e os inibidores SGLT2 (iSGLT2).

O estudo “*GLP1 Receptor Agonist Therapy with and without SGLT2 inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes*”, publicado no *Journal of American College of Cardiology*, em agosto de 2023, teve por objetivo avaliar o impacto da combinação terapêutica de arGLP1 com iSGLT2. Previamente a este estudo, os dados relativos aos efeitos da combinação de arGLP1 com iSGLT2 eram escassos.

A ausência de dados robustos sobre esta combinação está relacionada com o processo de desenvolvimento e execução dos ensaios clínicos nestas duas classes terapêuticas.

A maioria dos fármacos das duas classes terapêuticas foi avaliada em ensaios clínicos que decorreram no mesmo período temporal, o que levou a que o número de participantes incluídos nestes estudos que estivessem simultaneamente tratados com iSGLT2 e arGLP1 fosse reduzido.

Apenas dois estudos, pelo período temporal em que os ensaios clínicos foram realizados, incluíram um número considerável de doentes tratados simultaneamente com os 2 fármacos: “*Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes*” (AMPLITUDE-O) e “*Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*” (HARMONY Outcomes), que avaliaram os efeitos cardiovasculares na DM2 dos arGLP1 efglenatide e albiglutide, respetivamente. Em conjunto, os dois estudos incluíram 13.538 participantes, dos quais mais de mil (1193, 8,8%) participantes estavam tratados com iSGLT2.

Comparativamente ao placebo, o tratamento com arGLP1 reduziu o risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular de forma independente da terapêutica com iSGLT2. Resultados similares foram observados para a redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. O facto de a redução do risco de eventos cardiovasculares ocorrer quer na ausência, quer na presença de terapêutica prévia com iSGLT2 sugere que a combinação de arGLP1 com iSGLT2 permite reduzir de forma adicional o risco de eventos cardiovasculares.

Estes resultados são clinicamente relevantes atendendo ao elevado risco remanescente de eventos cardiovasculares adversos em doentes com DM2 e alto risco cardiovascular, mesmo

Estes resultados são clinicamente relevantes atendendo ao elevado risco remanescente de eventos cardiovasculares adversos em doentes com DM2 e alto risco cardiovascular, mesmo após terapêutica com iSGLT2.

após terapêutica com iSGLT2. A adição de terapêutica com arGLP1 permite, neste grupo de doentes, um benefício clínico adicional. Estes resul-

tados ajudam a suportar as recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, publicadas no final de 2023, que recomendam em todos os doentes com DM2 e eventos cardiovascular ateroscleróticos prévios a utilização em combinação da terapêutica com iSGLT2 e arGLP1.

Em resumo, o estudo “*GLP1 Receptor Agonist Therapy with and without SGLT2 inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes*” sugere que a adição de arGLP1 a doentes com DM2 medicados com iSGLT2 permite uma redução adicional do risco cardiovascular, o que suporta que a maioria dos doentes com DM2 e alto risco cardiovascular devam ser tratados com esta combinação terapêutica.

COAUTORES:

MARTA BORGES-CANHA ⁽¹⁾, FRANCISCO VASQUES-NÓVOA ⁽²⁾, JENNIFER B GREEN ⁽³⁾, LAWRENCE A LEITER ⁽⁴⁾, CHRISTOPHER B GRANGER ⁽⁵⁾, DAVIDE CARVALHO ⁽⁵⁾, ADELINO LEITE-MOREIRA ⁽⁶⁾, ADRIAN F HERNANDEZ ⁽⁸⁾, STEFANO DEL PRATO ⁽⁷⁾, JOHN J V MCMURRAY ⁽⁹⁾, JOÃO PEDRO FERREIRA ⁽⁹⁾

(1) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA DA FMUP; SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DA ULS DE SÃO JOÃO. (2) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA DA FMUP; SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA DA ULS DE SÃO JOÃO. (3) DUKE CLINICAL RESEARCH INSTITUTE, DUKE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, DURHAM, NORTH CAROLINA, USA. (4) LI KA SHING KNOWLEDGE INSTITUTE, ST MICHAEL'S HOSPITAL, UNIVERSITY OF TORONTO, TORONTO, ONTARIO, CANADA. (5) SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DA ULS DE SÃO JOÃO; FMUP; INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DO PORTO. (6) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA DA FMUP; SERVIÇO DE CIRURGIA CARDIOTORÁCICA DA ULS DE SÃO JOÃO. (7) DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. (8) BRITISH HEART FOUNDATION GLASGOW CARDIOVASCULAR RESEARCH CENTRE, UNIVERSITY OF GLASGOW, GLASGOW, UNITED KINGDOM. (9) CARDIOVASCULAR R&D CENTRE-UNIC@RISE, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA DA FMUP; UNIVERSITÉ DE LORRAINE, INSERM, CENTRE D'INVESTIGATIONS CLINIQUES PLURITHÉMATIQUE 14-33, AND INSERM U1116, CHRU NANCY, NANCY, F-CRIN INI-CRCT (CARDIOVASCULAR AND RENAL CLINICAL TRIALISTS), NANCY, FRANCE.



Os 3 artigos finalistas da 7.^a edição

Nestas páginas, publicam-se os resumos dos artigos selecionados pelo Júri do Prémio AIDFM-CETERA. Os primeiros autores serão premiados com 3000 euros, assim distribuído: 1.º - 1750 €, 2.º - 750 €, 3.º - 500 €. Aquele que tiver sido considerado o melhor artigo publicado em 2023 na área cardiovascular será conhecido durante o XIV Congresso Novas Fronteiras.

Caracterização de variantes raras no gene LDLR através de microscopia de alto rendimento



RAFAEL GRAÇA
GENETICISTA MOLECULAR NA GENOMED -
DIAGNÓSTICOS DE MEDICINA MOLECULAR, SA

Quando, em 2017, iniciei o meu projeto de doutoramento no grupo de investigação da Doutora Mafalda Bourbon, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) já decorria há 18 anos. Contudo, e apesar de se tratar de um estudo já maior de idade, esta doença era-me, tal como para a generalidade da população, completamente desconhecida.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a doença genética e hereditária mais comum do metabolismo lipídico, com uma prevalência estimada de 1:250 na maioria das populações europeias. Aplicando esta prevalência a Portugal, teremos cerca de 40 mil casos. No entanto, apenas 2,5% destes casos estão identificados no EPHF. Estamos, por-

tanto, na presença de uma doença altamente subdiagnosticada e subtratada. Clinicamente, a HF é caracterizada por elevados níveis de colesterol desde o nascimento, levando ao aparecimento de aterosclerose e de doenças cardiovasculares precoces. Em crianças, a HF deve ser considerada quando o colesterol LDL é ≥ 160 mg/dl e nos adultos quando o colesterol LDL é ≥ 190 mg/dl. Frequentemente subvalorizado, o aumento do colesterol LDL é admitido como normal, menosprezando o seu efeito a longo prazo na doença cardiovascular.

O diagnóstico definitivo de HF é alcançado com a identificação de uma variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos três genes causadores da doença – LDLR, APOB e PCSK9 –, estando mais de 90% dos casos de doença associados ao gene LDLR, o principal responsável pela remoção do LDL circulante. O número de variantes genéticas identificadas neste gene está em constante crescimento, estando, até ao momento, descritas mais de 3500. O elevado número de variantes de significado clínico incerto, que não devem ser usadas para tomada de decisão clínica, é um dos maiores obstáculos para se alcançar um diagnóstico definitivo de HF, sendo este diagnóstico, juntamente com um tratamento adequado, o mecanismo chave para a redução do risco cardíaco acumulado característico dos doentes de HF.

Foi neste contexto de necessidade que surgiu o presente artigo, cujo objetivo foi estabelecer e otimizar uma metodologia de alto rendimento que permita a caracterização funcional de variantes no gene LDLR de forma expedita e eficaz. Neste artigo⁽¹⁾, publicado na revista *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*, a metodologia proposta apresenta um método económico e rápido de caracterização funcional de variantes raras de interesse, ajudando a diferenciar variantes raras que são clinicamente relevantes daquelas que são benignas, um dos grandes desafios da genética contemporânea.

Para isso, juntámos o melhor de dois mundos, unindo numa nova e elegante metodologia os melhores atributos de duas metodologias distintas: a velocidade da microscopia de alto rendimento e o

sistema biológico “limpo” utilizado nos ensaios tradicionais de caracterização de LDLR. Foram caracterizados dois grupos de variantes: (1) grupo de controlo, com 27 variantes, onde nenhuma variante foi erroneamente classificada; (2) grupo de teste, com 19 novas variantes funcionalmente caracterizadas pela primeira vez – 11 exibindo função anormal, cinco exibindo função normal e três para as quais não foi possível chegar a uma classificação final.

Os testes genéticos desempenham um papel preponderante na avaliação clínica e no tratamento de pessoas com HF e respetivas famílias. Contudo, em muitos casos, a análise genética e um diagnóstico definitivo de HF esbarram na identificação de variantes de significado clínico incerto. Aqui, propomos uma metodologia que permite caracterizar rapidamente o perfil funcional de um elevado número de variantes, ajudando a ultrapassar um dos maiores obstáculos no diagnóstico desta doença. Se aplicado corretamente, o trabalho levado a cabo neste artigo será uma ferramenta valiosa para a caracterização funcional sistemática de variantes no gene LDLR, com potencial para ajudar inúmeras pessoas em todo o mundo a alcançar um diagnóstico definitivo de HF, levando à otimização dos seus tratamentos e a um melhor prognóstico.

Referência:

1. *High-Throughput Microscopy Characterization of Rare LDLR Variants. JACC Basic Transl Sci. 2023 Jun 28;8(8):1010-1021. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.03.013.*

COAUTORES:

ANA C. ALVES^[1,2], MAGDALENA ZIMON^[3,4], RAINER PEPPERKOK^[4,5], MAFALDA BOURBON^[1,2]

[1] UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO, GRUPO DE INVESTIGAÇÃO CARDIOVASCULAR, DEPARTAMENTO DE PROMOÇÃO DA SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS, INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, LISBOA. [2] BIOSI - BIOSYSTEMS AND INTEGRATIVE SCIENCES INSTITUTE, FACULDADE DE CIÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE LISBOA. [3] ROCHE DIABETES CARE GMBH, MANNHEIM. [4] CELL BIOLOGY AND CELL BIOPHYSICS UNIT, EMBL HEIDELBERG, HEIDELBERG. [5] ADVANCED LIGHT MICROSCOPY FACILITY, EMBL HEIDELBERG, HEIDELBERG.