



Os 3 artigos finalistas da 9.ª edição do Prémio AIDFM-CETERA

Nas páginas seguintes, publicam-se os resumos dos artigos selecionados pelo Júri do Prémio AIDFM-CETERA. Os primeiros autores serão premiados com 3000 euros, valor assim distribuído: 1.º - 1750 €, 2.º - 750 €, 3.º - 500 €. Aquele que tiver sido considerado o melhor artigo publicado em 2025 na área cardiovascular será conhecido durante o XVI Congresso Novas Fronteiras.

Dapagliflozina com e sem espironolactona na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: o ensaio SOGALDI-PEF



JOÃO PEDRO FERREIRA*
INTERNISTA, PH.D. RISE-HEALTH, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO; UNIVERSITÉ DE LORRAINE, INSERM, CHRU DE NANCY; ULS DE SÃO JOÃO



FRANCISCO VASQUES NÔVOA*
INTERNISTA, RISE-HEALTH, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO; SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA, ULS DE SÃO JOÃO

* ESTES AUTORES CONTRIBUÍRAM DE IGUAL FORMA COMO PRIMEIROS AUTORES.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada continua a ser uma área onde, apesar de avanços recentes, persistem dúvidas práticas sobre como combinar terapêuticas. Os inibidores SGLT2 e os antagonistas do receptor mineralocorticoide têm evidência robusta de benefício nesta população, mas a combinação das duas classes não tinha ainda sido testada de forma randomizada. Falta clarificar se existe benefício incremental mensurável e qual o preço em termos de segurança.

Cada doente completou dois períodos terapêuticos de 12 semanas, comparando dapagliflozina 10 mg/dia isoladamente com dapagliflozina associada a espironolactona, com dose desta última ajustada à função renal e ao potássio.

O SOGALDI-PEF foi desenhado para responder a esta lacuna. Trata-se de um ensaio prospetivo, randomizado, aberto, com adjudicação independente e cega dos endpoints, e desenho cross-over, realizado em dois centros. Cada doente completou dois períodos terapêuticos de 12 semanas, comparando dapagliflozina 10 mg/dia isoladamente com dapagliflozina associada a espironolactona, com dose desta última ajustada à função renal e ao potássio.

Foram incluídos 108 doentes ambulatoriais, com idade igual ou superior a 50 anos, sintomáticos (NYHA II a IV), FEVE superior a 40% e evidência de doença estrutural, com peptídeos natriuréticos elevados, TFGe igual ou superior a 30 mL/min/1,73 m² e potássio igual ou inferior a 5,5 mmol/L. Doentes previamente tratados com SGLT2 ou com antagonista do receptor mineralocorticoide não eram elegíveis. O endpoint primá-

rio foi a diferença entre estratégias nos níveis de NT-proBNP transformados em log (LogNT-proBNP).

A população incluída era maioritariamente idosa e com elevada carga de comorbilidades, com mediana de 76 anos, 57% mulheres, fibrilhação auricular em 56%, diabetes em 45%, TFGe mediana 72 mL/min/1,73 m² e NT-proBNP mediano 746 pg/mL.

Em termos de eficácia, a associação dapagliflozina mais espironolactona reduziu o LogNT-proBNP mais do que a dapagliflozina isolada, com uma diferença de -0,11 unidades log (IC 95% -0,22 a -0,01; p=0,035), equivalente a cerca de 11% de redução relativa. A combinação aumentou também a probabilidade de atingir uma redução de pelo menos 20% no NT-proBNP (OR 2,27; IC 95% 1,16 a 4,44; p=0,016).

Para além do biomarcador, a combinação produziu um efeito mais pronunciado em parâmetros adicionais, com redução superior da pressão arterial sistólica (-5,2 mmHg) e redução da albuminúria (LogUACR -0,32). No entanto, este perfil veio acompanhado por uma descida superior da TFGe (-6,4 mL/min/1,73 m²) e por aumento do potássio sérico (+0,32 mmol/L).

No que toca à segurança, com a associação, observaram-se mais episódios de hipercaliemia, hipotensão e agravamento da função renal, em comparação com dapagliflozina isolada. Potássio superior a 5,5 mmol/L ocorreu em 4,8% com a combinação versus 0,9% com dapagliflozina; uma redução de TFGe igual ou superior a 30% ocorreu em 20,0% versus 6,7%. Episódios de PAS inferior a 100 mmHg foram também mais frequentes com a combinação (8,6% vs 3,8%). As suspensões de espironolactona ocorreram sobretudo por hipercaliemia e agravamento da função renal.

Em síntese, o SOGALDI-PEF demonstra, com dados randomizados e desenho cross-over, que a combinação dapagliflozina com espironolactona leva a uma redução adicional de NT-proBNP e reforça efeitos em pressão arterial e albuminúria, mas à custa de maior redução do débito de filtração glomerular e elevação de potássio sérico. O estudo clarifica que o benefício biológico incremental existe, mas exige seleção criteriosa e monitorização apertada, e reforça a necessidade de ensaios dedicados a endpoints clínicos para perceber se este ganho em biomarcadores se traduz em redução de eventos.

Referência:

- Ferreira JP & Vasques Nôvoa F, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor With and Without

an Aldosterone Antagonist for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The SOGALDI-PEF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(5):220-233. doi:10.1016/j.jacc.2025.05.033.

Nota: O artigo "Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor With and Without an Aldosterone Antagonist for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction" foi publicado na revista *Journal of the American College of Cardiology*.

CDAUTORES:

FRANCISCA SARAIVA, ANA C. OLIVEIRA, JORGE ALMEIDA, ANA BEATRIZ BATISTA, ARSÊNIO BARBOSA, ANA FILIPA FERREIRA, CÁTIA COSTA, SILVIA D. DIAZ, DIOGO SANTOS FERREIRA, FERNANDO FRÍOES, CÂNDIDA GONÇALVES, JOÃO TIAGO GUIMARÃES, MARTA LEITE, PEDRO MARGUES, JOANA MASCARENHAS, MARIA INÊS MATOS, CATARINA PEREIRA, PEDRO RODRIGUES, ABHINAV SHARMA, GUALTER SILVA, INÊS PEREIRA SOUSA, CARLA SOUSA, FAIEZ ZANNAD, JOANA PIMENTA, RICARDO FONTES CARVALHO, ADELINO LEITE MOREIRA



FH-PeDS: um score pediátrico proposto para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar



BEATRIZ MIRANDA
MSc, ASSISTENTE DE INVESTIGAÇÃO, CENTRO CARDIOVASCULAR DA UNIVERSIDADE DE LISBOA E INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOCTOR RICARDO JORGE

A hipercolesterolemia familiar (FH) é uma doença hereditária do metabolismo dos lipídios, causada por variantes patogénicas nos genes LDLR, APOB e PCSK9. Nos indivíduos com FH, os níveis de colesterol LDL encontram-se elevados desde o nascimento, o que aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica precoce. Apesar de uma prevalência estimada de 1 em cada 300 indivíduos, a FH continua amplamente subdiagnosticada a nível mundial, sendo a maioria dos casos identificada tardiamente (em idade adulta, por volta dos 40 anos) e frequentemente apenas após um primeiro evento cardiovascular.

Embora seja essencial detetar a FH durante a infância – para prevenir complicações cardiovasculares futuras e iniciar precocemente modificações no estilo de vida e terapêutica hipolipemiantes –, a maioria dos critérios clínicos disponíveis para diagnóstico foi desenvolvida para adultos e carece de validação sistemática em populações pediátricas.

Por isso, o artigo “Proposal of a Familial Hypercholesterolemia Pediatric Diagnostic Score (FH-PeDS)”, publicado na *European Journal of Preventive Cardiology*, teve como objetivo avaliar o desempenho (em crianças e adolescen-

tes) de cinco sistemas diagnósticos atualmente utilizados e desenvolver duas novas ferramentas adaptadas à idade pediátrica: um score clínico semiquantitativo (FH-PeDS) e um modelo de aprendizagem automática (ML-FH-PeDS).

Trata-se de um estudo transversal que analisou duas coortes de crianças e adolescentes com suspeita clínica de hipercolesterolemia: uma coorte eslovena, integrada num programa nacional de rastreio universal de FH (1360 participantes), e uma coorte portuguesa, baseada em referência clínica no âmbito do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar – EPHF (340 participantes). Após a determinação do perfil lipídico e a realização do estudo genético em ambas as coortes, as crianças foram classificadas segundo cinco conjuntos de critérios clínicos: Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), Simon Broome (versão para adultos e crianças), critérios pediátricos da EAS, Definição Canadiana Simplificada e critérios da Sociedade Japonesa de Aterosclerose.

A análise revelou que apenas 47% dos casos com FH confirmada geneticamente eram identificados pelos critérios clínicos utilizados (desenvolvidos para adultos) e que 11% não seriam detetados por nenhum deles – evidenciando a limitação destes sistemas quando aplicados à população infantil e a necessidade de desenvolver instrumentos diagnósticos específicos para esta faixa etária.

Com esse objetivo, o FH-PeDS foi desenvolvido a partir da coorte eslovena e validado externamente na coorte portuguesa, integrando a categorização de variáveis contínuas e pesos derivados por regressão logística. Na prática, é um score semiquantitativo que atribui pontos com base em parâmetros como valores lipídicos, índice de massa corporal, sexo, idade e antecedentes familiares de hipercolesterolemia ou doença cardiovascular. A aplicação do FH-PeDS em ambas as populações mostrou um desempenho superior ao dos critérios tradicionais, com bom equilíbrio entre sensibilidade (identificação correta de casos positivos) e especificidade (minimização de falsos positivos).

Foi ainda desenvolvido um modelo de inteligência artificial (ML-FH-PeDS) com base nas mesmas variáveis, mas utilizando uma integração de dados mais complexa. O modelo foi treinado e testado na coorte eslovena e validado externamente na coorte portuguesa, sendo concebido para ser facilmente interpretável e aplicável em contexto clínico.

O ML-FH-PeDS demonstrou desempenho robusto e excelente capacidade preditiva (AUC = 0,932 na coorte de treino; AUC = 0,904 na de teste), mesmo perante diferenças entre os dois

países no perfil lipídico e idade. A sua elevada especificidade (~98%) e elevado valor preditivo positivo (87,7%) reforçam o potencial do modelo como ferramenta de triagem para identificação e encaminhamento prioritário de crianças com forte suspeita de FH, especialmente em contextos com recursos limitados para diagnóstico genético.

A colaboração entre Portugal e a Eslovénia permitiu propor o FH-PeDS como uma ferramenta com potencial para melhorar significativamente a deteção precoce de FH em idade pediátrica a nível global. Este trabalho representa um contributo relevante para a prevenção da doença cardiovascular, ao disponibilizar instrumentos clínicos fáceis que facilitam a identificação e posterior acompanhamento atempado de crianças com FH – favorecendo uma intervenção clínica precoce e eficaz, capaz de reduzir o risco cardiovascular ao longo da vida.

Nota: O artigo “Proposal of a Familial Hypercholesterolemia Pediatric Diagnostic Score (FH-PeDS)” foi publicado na revista *European Journal of Preventive Cardiology*.

COAUTORES:

JAN KAFOL ^{1,2,3}, ROK SIKONJA ^{1,2}, JAKA SIKONJA ^{1,2,3}, ALBERT WIEGMAN ^{1,2}, ANA MARGARIDA MEDEIROS ^{1,2,3}, ANA CATARINA ALVES ^{1,2,3}, TOMAS FREIBERGER ^{1,2}, BARBARA A. HUTTEN ^{1,2,3}, MATEJ MLINARIC ^{1,2,3}, FH-PEDS COLLABORATORS, STEVE E. HUMPHRIES ^{4,5,6,7}, MAFALDA BOURBON ^{1,2,3}, URH GROSELJ ^{1,2,3,4,5,6,7}

(¹ *W co-first author*, [² *Lead authors*])
(1) Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia; (2) Department of Vascular Diseases, Division of Internal Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; (3) Lestica-Pilar Al, Zurich 2005, Switzerland; (4) Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Division of Internal Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; (5) Department of Pediatrics, Amsterdam University Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands; (6) Grupo de Investigação Cardiovascular, Unidade IQD Departamento de Promoção de Saúde e Ciências Clínicas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal; (7) BGG – Biostatistics and Integrative Sciences Institute, Faculty of Sciences, University of Lisbon, Portugal; (8) Centre for Cardiovascular Surgery and Transplantation, and Medical Faculty, Masaryk University Brno, Czech Republic; (9) Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands; (10) Department of Epidemiology and Data Science, Amsterdam University Medical Centre, The Netherlands; (11) Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; (12) Institute of Cardiovascular Science, Faculty of Population Health, University College London, London, UK

A cirurgia cardíaca com circulação extracorporeal induz uma assinatura metabólica distinta, marcada pelo aumento do metabolismo proteico, que emerge como elo crítico entre o stress cirúrgico e a disfunção renal



TIAGO VELHO
MORFOD, CIRURGIÃO CARDÍACO, ULS DE SANTA MARIA, GROUP LEADER CARDIOTHORACIC SURGERY RESEARCH UNIT, COUL, FMUL, PROFESSOR AUXILIAR CONVIGADO FMUL

A cirurgia cardíaca desempenha um papel fundamental no tratamento das doenças cardiovasculares, que continuam a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que cerca de um terço dos doentes com patologia cardiovascular necessite de uma intervenção cirúrgica ao longo da vida, e o número de cirurgias cardíacas realizadas tem vindo a aumentar de forma consistente.

Apesar dos avanços técnicos, o período pós-operatório é frequentemente marcado por uma resposta inflamatória sistémica significativa, que contribui para a ocorrência de lesão de órgão. Embora a caracterização molecular deste processo tenha evoluído, permanece pouco compreendido o papel das alterações metabólicas no stress cirúrgico e a forma como assinaturas metabólicas específicas se associam à disfunção de órgãos pós-operatória. Com o objetivo de aprofundar es-

tes mecanismos, este estudo procurou caracterizar o perfil metabólico associado ao stress cirúrgico induzido por cirurgia cardiovascular *major* e avaliar a sua relação com disfunção de órgão pós-operatória.

Foram incluídos 53 doentes submetidos a cirurgia cardiovascular *major*, distribuídos em 3 grupos: 1) cirurgia cardíaca com circulação extracorporeal (CEC) (n=33); 2) cirurgia cardíaca sem CEC (n=10); e 3) cirurgia vascular *major* (n=10). Amostras de sangue foram colhidas no pré-operatório e às 6h e 24h após a cirurgia para avaliação por metabolómica. Dados clínicos, incluindo complicações e disfunção de órgão pós-operatória, foram igualmente recolhidos.

A metabolómica não direcionada identificou até 8668 metabolitos por amostra. A análise multivariada identificou alterações temporais dinâmicas. Nos doentes submetidos a cirurgia com CEC, 772 metabolitos apresentaram alterações relevantes até às 24h, destacando-se 5 vias metabólicas significativas, todas relacionadas com o metabolismo proteico. No grupo sem CEC, observou-se um número menor de metabolitos alterados, com apenas 3 vias significativas identificadas. Já no grupo de doentes com cirurgia vascular *major*, apenas 63 metabolitos sofreram alterações relevantes, sem vias metabólicas significativamente enriquecidas.

A comparação entre grupos mostrou que a cirurgia cardíaca com CEC induz um impacto metabólico mais pronunciado, seguida da cirurgia sem CEC, enquanto a cirurgia vascular *major* apresentou um efeito substancialmente menor. O aumento do metabolismo proteico destacou-se como a assinatura metabólica dominante na cirurgia com CEC.

Dada a relevância do metabolismo proteico para a função renal, os investigadores analisaram a sua associação com lesão renal aguda (LRA) pós-operatória. Nas amostras pré-operatórias dos doentes que desenvolveram LRA, identificaram-se vias metabólicas relacionadas com catabolismo proteico, incluindo transferência de grupos acetil para a mitocôndria, degradação de aminoácidos como a valina, leucina e isoleucina e metabolismo dos corpos cetónicos. Até às 24h após a cirurgia, 101 metabolitos mostraram alterações significativas nos doentes com LRA pós-operatória.

A análise das vias metabólicas destacou o ciclo do ácido cítrico como a via mais afetada, com níveis elevados de vários dos seus intermediários em doentes com LRA pós-operatória. Entre os metabolitos identificados encontravam-se 7 acilcarnitinas, cujos níveis estavam consistentemente aumentados nos doentes que desenvolveram LRA pós-operatória. Notavelmente, o nível pré-operatório de

um desses compostos (L-3-metilglutarilcarnitina) revelou elevado valor preditivo para LRA pós-operatória (área debaixo da curva 90,7%).

Este estudo demonstra, pela primeira vez, que a cirurgia cardíaca com CEC induz um perfil metabólico pós-operatório específico, caracterizado por aumento do metabolismo proteico. Algumas das vias identificadas estão implicadas na ativação de populações imunitárias, sugerindo um papel relevante na resposta ao stress cirúrgico. Adicionalmente, a associação entre catabolismo proteico pós-operatório e LRA pós-operatória aponta para novas oportunidades terapêuticas. Estes resultados ajudam também a explicar achados recentes de um ensaio clínico randomizado que demonstrou que a administração intravenosa de aminoácidos em doentes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC reduz a incidência de LRA pós-operatória.

Por fim, a alteração dos níveis de acilcarnitinas observada nos doentes com LRA pós-operatória reforça o seu papel no eixo coração-rim e na fisiopatologia da LRA pós-operatória. Os achados abrem caminho para intervenções cardiometabólicas inovadoras destinadas a modular o metabolismo sistémico e melhorar o prognóstico de doentes submetidos a cirurgia cardiovascular *major*.

Nota: O artigo “Role of major cardiovascular surgery-induced metabolic reprogramming in acute kidney injury in critical care” foi publicado na revista *Intensive Care Medicine*.

AUTORES:

TIAGO R VELHO ^{1,2,3}, FRANCISCO PINTO ^{1,2}, RICARDO FERREIRA ^{1,2,3}, RAFAEL MANIÉS PEREIRA ^{1,2,3}, ANTONIO QUARTE ^{1,2}, MAKOTO HARADA ^{1,2}, KATHARINA WILLMANN ^{1,2,3}, DORA PEDROSO ^{1,2,3}, TIAGO PAIXÃO ^{1,2,3}, NUNO CARVALHO GUERRA ^{1,2}, ANA NEVES-COSTA ^{1,2}, ISA SANTOS ^{1,2}, RYAN GOLVEIA E-MELO ^{1,2}, DULCE BRITO ^{1,2,3}, ANA G ALMEIDA ^{1,2,3}, ÂNGELO NOBRE ^{1,2}, RUI WANG-SATTLER ^{1,2}, THOMAS KOCHER ^{1,2}, LUÍS MENDES PEDRO ^{1,2}, FAUSTO PINTO ^{1,2,3}, LUÍS FERREIRA MORTA ^{1,2}

(1) Cardiothoracic Surgery, Department, USLIS (2) Cardiothoracic Surgery Research Unit, COUL, FMUL (3) Center for Disease Mechanisms Research, FMUL (4) Faculdade de Ciências de UL (5) Cardiothoracic Surgery Department, USLIS (6) COULRISGE, FMUL (7) Cardiothoracic Surgery Research Unit, COULRISGE, FMUL (8) Escola Superior de Saúde de Cruz Vermelha Portuguesa (9) Vascular Surgery Department, USLIS (10) Institute of Translational Genomics, Helmholtz Zentrum München - German Research Centre for Environmental Health, Neuberger, Germany (11) Center for Disease Mechanisms Research, FMUL (12) SIMM - Galician Institute for Vascular Medicine (13) Department of Cardiology, USLIS (14) Vienna BioCenter Core Facilities GmbH, Vienna, Austria (15) Center for Disease Mechanisms Research, FMUL