

**EFEITOS DA ESTATINA ALTA-DOSE PRÉ-REVASCULARIZAÇÃO EM
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA: ANÁLISE POST-HOC DO SECURE-PCI
TRIAL**

Dissertação de Mestrado

Gabriela Felipetto Pozzobon

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**EFEITOS DA ESTATINA ALTA-DOSE PRÉ-REVASCLARIZAÇÃO EM
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA: ANÁLISE POST-HOC DO SECURE-PCI TRIAL**

Autora: Gabriela Felipetto Pozzobon

Orientadora: Carisi Anne Polanczyk

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

FELIPETTO POZZOBON, GABRIELA
EFEITOS DA ESTATINA ALTA-DOSE PRÉ-REVASCULARIZAÇÃO
EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA: ANÁLISE POST-HOC DO SECURE-PCI
TRIAL / GABRIELA FELIPETTO POZZOBON. -- 2022.
48 f.
Orientadora: CARISI ANNE POLANCZYK.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. DOENÇA ISQUÊMICA DO CORAÇÃO. 2. ATROSCLEROSE.
3. DIABETES MELLITUS. 4. ANGIOPLASTIA. 5.
ATORVASTATINA. I. POLANCZYK, CARISI ANNE, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradeço:

A minha família pelo incansável investimento em educação e por sempre acreditar no meu potencial;

Ao meu amor, Maurício, pelo enérgico apoio emocional e imprescindível apoio intelectual;

A minha orientadora, professora Dra. Carisi, pelas orientações e liberdade com que permitiu produzir esta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	6
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1. <i>Intervenção Coronariana Percutânea e Síndrome Coronariana Aguda</i>	8
2.2. <i>Efeitos pleiotrópicos e estatinas</i>	10
2.3. <i>Uso de estatinas em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana</i>	10
2.4. <i>Evidências de Ensaios Clínicos Randomizados e Análises Sistemáticas para uso de estatinas pré-procedimento</i>	14
3. JUSTIFICATIVA	16
4. OBJETIVOS.....	17
4.1. <i>Objetivo Geral</i>	17
4.2. <i>Objetivos Específicos</i>	18
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	18
6. ARTIGO	22
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
CK-MB	Creatina fosfoquinase fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Mellitus
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronária percutânea
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCASSST	Síndrome Coronariana Aguda Sem Supra do Segmento ST
SCACSST	Síndrome Coronariana Aguda Com Supra do Segmento ST
MACE	Major Adverse Cardiovascular Eventos - eventos cardiovasculares adversos maiores

RESUMO

Os efeitos das doses de ataque de estatinas nos resultados clínicos em pacientes com diabetes e síndrome coronariana aguda (SCA) e intervenção coronariana percutânea (ICP) planejada permanecem incertos. O objetivo deste estudo é investigar se a dose de ataque de atorvastatina periprocedimento diminui eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em 30 dias e um ano em pacientes com diabetes e SCA. É uma análise de subgrupo de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. Dos 1326 pacientes com diabetes, 49,2% receberam 2 doses de ataque de 80 mg de atorvastatina ou placebo antes e 24 horas após uma ICP. Em um ano, 15,3% dos pacientes no grupo atorvastatina e 15,2% no grupo placebo tiveram um MACE (HR 1,01; IC 95%, 0,77-1,33; $p = 0,94$). Entre os pacientes com diabetes e SCA com intervenção coronariana planejada, a dose de ataque de atorvastatina periprocedimento não reduziu a taxa de MACE em 30 dias e um ano.

Palavras-chave: atorvastatina, doença isquêmica do coração, aterosclerose, diabetes mellitus, síndrome coronariana aguda, angioplastia

ABSTRACT

The effects of loading doses of statins on clinical outcomes in diabetic patients with acute coronary syndrome (ACS) and planned invasive management remain uncertain. The aim of this study was to investigate if periprocedural loading doses of atorvastatin decrease 30-day and one-year major adverse cardiovascular events (MACE) in diabetic patients with ACS and planned invasive management. This is a subgroup analysis of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Of the 1326 diabetic patients, 49.2% received 2 loading doses of 80mg of atorvastatin or matching placebo before and 24 hours after the PCI. At one year, 15.3% of patients in the atorvastatin group and 15.2% in the placebo group had a MACE (hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.77-1.33; $P = 0.94$). Among diabetic patients with ACS and planned invasive management, periprocedural loading doses of atorvastatin did not reduce the rate of MACE at 30 days and one-year.

Keywords: atorvastatin, myocardial ischemia, atherosclerosis, diabetes mellitus, acute coronary syndrome, angioplasty

1. INTRODUÇÃO

Estudos prévios evidenciaram os benefícios em desfechos cardiovasculares da dose de ataque de atorvastatina em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP).¹⁻⁶ Os possíveis efeitos protetores deste pré-tratamento se devem à redução da cascata inflamatória e atividade antitrombótica e ao aumento da estabilidade da placa aterosclerótica coronariana.⁷⁻¹⁰

Ao mesmo tempo, não está claro se o pré-tratamento com altas doses de atorvastatina reduz a mortalidade ou reinfarto em pacientes com diabetes mellitus (DM) com síndrome coronariana aguda submetidos a ICP. Numerosos estudos demonstraram que pacientes com DM apresentam maior risco de mortalidade por doença isquêmica do coração do que indivíduos sem diabetes.^{11,12} Comparados aos pacientes sem DM, os pacientes sem a doença apresentam maior carga de placa, maior quantidade de núcleo necrótico e fibroateromas de capa fina.^{13,14} Pesquisas anteriores mostraram os benefícios cardiovasculares subjacentes à terapia com estatinas em longo prazo e a importância de atingir as metas de LDL em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana (DAC).^{7,15-18} No entanto, não há dados de ensaios clínicos sobre redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE) com dose de ataque de atorvastatina em pacientes com DM com evento coronariano agudo e intervenção coronariana planejada.

Considerando que o efeito potencial da dose de ataque de atorvastatina na melhora da função endotelial e da circulação miocárdica pode levar vários meses, estender as análises para longo prazo é de suma importância. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os resultados de 1 ano de dose de ataque de atorvastatina em pacientes com diabetes submetidos à ICP após um evento coronariano agudo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Intervenção Coronariana Percutânea e a Síndrome Coronariana Aguda

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo.¹⁹ O restabelecimento do fluxo do vaso culpado é primordial para o controle de danos, redução das complicações mecânicas e da disfunção ventricular. Ao longo dos anos houve importante evolução nas terapias de reperfusão com o uso dos stents na

intervenção coronária percutânea (ICP) e também no tratamento farmacológico dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), o que reduziu a taxa de morbimortalidade e complicações pós infarto.²⁰

Apesar disso, após a realização de uma ICP ainda se observa uma incidência significativa de IAM pós-procedimento, variando de 5 a 20% dos casos. Baseado na quarta definição universal de infarto, o IAM Tipo 4a, periprocedimento intervencionista, requer uma elevação dos valores de troponina maiores do que cinco vezes o percentil 99 do valor de referência em pacientes com valores basais normais ou um aumento de 20% em relação ao valor antes da angioplastia para aqueles com marcadores de lesão miocárdica alterados na linha de base. Associado a isso deve haver evidência de nova isquemia miocárdica, seja pela presença de alterações de ECG, de exame de imagem ou de complicações relacionadas ao procedimento associadas a redução do fluxo sanguíneo coronário.²¹

A incidência variável está provavelmente atrelada à complexidade anatômica do paciente. Na maioria dos casos, o IAM periprocedimento pode ocorrer sem a manifestação de sintomas de angina ou alterações eletrocardiográficas definitivas. A relevância da mensuração desse desfecho reside no fato de que estudos observacionais têm sugerido uma associação independente desse evento com mortalidade cardiovascular e por todas as causas.²² No estudo IMPACT-II foi observada uma associação entre o aumento da CK-MB após revascularização por ICP ou cirurgia cardíaca com o aumento de eventos cardiovasculares maiores (MACE).²³

A fisiopatologia do IAM periprocedimento está relacionada à extensão do dano endotelial causado pelo procedimento, que propicia a ocorrência de complicações embólicas e mecânicas, como oclusão de ramos secundários e dissecação distal do vaso. A patogênese da aterosclerose envolve mecanismos inflamatórios que causam lesão endotelial e predispõe à instabilidade da placa e sua consequente ruptura. A busca por estratégias que tornem essas placas mais estáveis tem sido objeto de extensas pesquisas clínicas e o papel da estatina tem importante relevância no controle da placa, atribuída por vários autores aos seus efeitos pleiotrópicos.

2.2 Efeitos pleiotrópicos de estatinas

As estatinas são conhecidas principalmente por sua ação na redução do nível sérico de colesterol, embora seus efeitos benéficos vão além dessa redução. A proteção miocárdica ocorre por meio da inibição da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A redutase, bloqueando a formação do mevalonato (precursor do colesterol) e promovendo os chamados efeitos pleiotrópicos.^{24,25} Tais efeitos beneficiam diretamente a função endotelial através da regulação de síntese de óxido nítrico, estabilizando placas vulneráveis a partir da diminuição da atividade das metaloproteinases. Além disso, reduzem as moléculas de adesão intercelular e diminuem os marcadores bioquímicos pró-inflamatórios circulantes, como a Proteína C.²⁶ Do ponto de vista molecular, Henn, V. *et al* demonstraram que pacientes com SCA apresentam elevados níveis plasmáticos de ligante de CD40 de citocina protrombótica (sCD40L), molécula pró-inflamatória associada a recorrência de eventos cardiovasculares.²⁷ O estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) evidenciou que a terapia precoce com atorvastatina em pacientes com SCA neutralizou o risco associado ao sCD40L elevado.²⁸

Baseado nisso, a administração desta droga em dose de ataque, por via oral, antes da angioplastia com implante de stent poderia proporcionar atenuação da cascata inflamatória, atuando na redução da reatividade e aumentando a estabilidade da estenose alvo, benefício que se estende a outras estenoses com potencial de vulnerabilidade e consequente ruptura, estabilizando o quadro clínico e, potencialmente, reduzir os eventos cardiovasculares em curto e longo prazo.

2.3 Uso de estatinas em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana

Uma proporção considerável de indivíduos com diagnóstico de doença arterial coronariana tem diabetes mellitus (DM) ou pré-diabetes. Estudos anteriores demonstraram que 6-30% dos pacientes com SCACSST são diagnosticados com diabetes na admissão ao hospital. Ademais, os pacientes com diabetes mellitus têm um risco 2–3 vezes maior de mortalidade devido à doença cardíaca isquêmica do que indivíduos sem diabetes.¹¹ O diabetes pode permanecer não detectado por um longo período de tempo e a implementação tardia do tratamento, já com complicações microvasculares e doença vascular difusa é um fator de mau prognóstico em pacientes cardiopatas.²⁹

Os pacientes com diabetes mellitus que são submetidos a ICP com stents convencionais ou eluidos apresentam evidências clínicas e angiográficas de reestenose significativamente mais frequente do que os indivíduos sem DM.³⁰ Os stents farmacológicos têm se mostrado mais seguros e eficazes do que os convencionais, e seu implante em pacientes com diabetes resulta em menores taxas de nova revascularização da mesma lesão.¹¹

Em comparação com pacientes sem DM, os pacientes com a doença apresentam maior carga de placa, maior quantidade de núcleo necrótico e fibroateromas de capa fina mais frequentes.^{13,14} As complicações trombóticas coronarianas frequentemente resultam da ruptura dessas placas instáveis.³¹

Além da glicemia elevada, a dislipidemia é um contribuinte importante para o aumento do risco de DAC nesse grupo de pacientes.³² A redução dos níveis de LDL-c com estatinas demonstrou reduções significativas nos eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes e doença coronariana.¹⁷ Em 1998, Haffner et al. mostraram em um estudo transversal que pacientes com diabetes tipo 2 que não tiveram infarto do miocárdio apresentam risco de infarto semelhante ao de pacientes sem diabetes que tiveram infarto do miocárdio prévio. Esta observação sugere que todas as pessoas com diabetes devem ser tratadas com terapia intensiva de redução de colesterol como se tivessem doença cardíaca coronariana prévia.³³ Em contrapartida e mais recentemente, Schaan et al, no estudo REACT (*Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country*), um registro multicêntrico realizado no Brasil e publicado em 2017, evidenciou que o diabetes confere alto risco de MACE, mas menos do que quem teve um evento cardiovascular prévio.¹² Embora existam essas divergências na literatura, é consensual que o diabetes confere risco cardiovascular subjacente e maior morbimortalidade quando comparado a pacientes sem a doença. A doença microvascular e subclínica são os fatores que contribuem para os piores desfechos em pacientes com DM, além de ser preditiva de eventos cardiovasculares.^{34,35} Em um estudo que comparou a reserva de fluxo coronariano por tomografia por emissão de pósitrons em pacientes diabéticos e não diabéticos, os autores observaram que "entre os pacientes com diabetes sem DAC, aqueles com reserva de fluxo coronariano prejudicada têm taxas de eventos similares àquelas de pacientes com DAC prévia, enquanto aqueles com reserva preservada têm taxas de eventos comparáveis àquelas sem diabetes."³⁶ Esta ferramenta é relevante por fornecer estratificação de risco

incremental além das medidas rotineiras de risco clínico, podendo sugerir quais pacientes precisam de tratamento mais intensivo do ponto de vista glicêmico e da dislipidemia.

De acordo com as diretrizes, os diabéticos com alto ou muito alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica têm indicação classe I nível de evidência A de terapia com estatina de alta intensidade (definida como redução $\geq 50\%$ em LDL-C do seu nível basal).^{37,38} A relevância desta terapia foi observada por uma metanálise em que cada redução de 1 mmol/L no LDL-c foi associada a uma redução de 21% nos eventos cardiovasculares maiores e 9% de mortalidade total.³⁹ Ainda, alguns estudos indicaram que o tratamento intensivo com estatina reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC e DM em comparação com a dose padrão de estatina.^{7,40,41}

Nos últimos anos, várias pesquisas relataram que o pré-tratamento com atorvastatina em altas doses melhora os resultados cardiovasculares após ICP em pacientes com SCA. Estudos sugeriram que os possíveis efeitos protetores do pré-tratamento com altas doses de atorvastatina em pacientes com SCA reduzem a cascata inflamatória e a atividade trombótica e aumentam a estabilidade da placa aterosclerótica coronariana.^{8,9,42} Sabemos que a disfunção endotelial causada pelo diabetes contribui para uma ampla gama de complicações e exerce efeitos desfavoráveis na regulação da microcirculação. A disfunção da microvasculatura, a qual precede as mudanças morfológicas, aumenta significativamente a mortalidade.⁴³ No estudo RESIST-ACS (*Does Pre-Treatment with High Dose Atorvastatin Prevent Microvascular Dysfunction after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome?*), o pré-tratamento com atorvastatina em altas doses reduziu a disfunção microvascular peri-procedimento verificada pelo índice de resistência microcirculatória pós-ICP, além de exercer um efeito anti-inflamatório imediato em pacientes com SCASSST.¹⁰ No entanto, o subgrupo de pacientes com diabetes não foi estudado e não está claro se o pré-tratamento com atorvastatina em altas doses é benéfico nessa população quando se apresenta com síndrome coronariana aguda e plano de ICP.

O estudo PROVE IT-TIMI 22 (*Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial?*) comparou atorvastatina em dose alta com pravastatina em dose padrão em pacientes com e sem DM. Foi observada melhora nos desfechos clínicos em ambos os grupos, mas uma vez que os pacientes com diabetes estavam em maior risco, mais eventos cardíacos agudos (morte, IAM ou angina instável) foram evitados com terapia intensiva em pacientes com DM (55 vs. 40 por 1000 pacientes tratados sem DM).

Devido às suas taxas de eventos mais altas, a redução absoluta de risco no desfecho combinado (morte, IAM ou angina instável) de 5,5% em diabéticos foi maior em magnitude do que a redução de 4,0% em pacientes sem diabetes. Assim, embora os pacientes com DM tenham um perfil dislipidêmico dominado por triglicérides altos e HDL-C baixo, o foco em direcionar o LDL-C para níveis muito baixos permanece central para esses pacientes.⁴⁰

Diversos estudos demonstraram o benefício de estatinas em pacientes com que se apresentam com SCA, sugerindo que o uso precoce e em doses elevadas iniciados no contexto de placa de ateroma instável e mantido no longo prazo reduzem a mortalidade cardiovascular e melhoram o prognóstico. Como exemplo, no estudo *CARE (Cardiovascular Events and Their Reduction With Pravastatin in Diabetic and Glucose-Intolerant Myocardial Infarction Survivors With Average Cholesterol Levels)*, pacientes com diabetes e angina ou infarto do miocárdio tratados com estatina padrão vs. placebo têm uma redução absoluta de risco de 8,1% dos eventos cardiovasculares (para morte por doença cardíaca coronária, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronária transluminal percutânea)¹⁵. No mesmo ano, uma subanálise do Ensaio clínico *4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)* intitulada *Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease*, após 5,4 anos de acompanhamento, foi registrada redução do risco relativo de 55% para eventos cardiovasculares maiores em pacientes diabéticos com uso de sinvastatina dose padrão vs. placebo.¹⁸

Em 2003, o estudo *Heart Protection Study* fundamentou o que hoje temos consolidado em diretrizes: indivíduos com diabetes estão em maior risco CV em relação aos que não tem a doença, mesmo com níveis de colesterol LDL similares entre os dois grupos. Foi observado então, redução em 22% de ocorrência de primeiro evento cardiovascular naqueles tratados com sinvastatina quando comparados com placebo.¹⁷ Uma vez consolidado o benefício da estatina e dose padrão, o estudo *TNT (Treating to New Targets)* comprovou que a terapia com dose elevada de estatina promove benefício cardiovascular adicional: a diferença no LDL-C de 22 mg/dL com terapia intensiva vs. terapia padrão (atorvastatina 80mg vs. 10 mg) foi associada a uma Redução do Risco Relativo (RRR) de 25% em eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC e DM estáveis.⁷

Os estudos supracitados, entretanto, analisaram o efeito da terapia de longa duração com doses mais elevadas de estatina. Até então não há pesquisas especificamente na

subpopulação de pacientes com diabetes que avaliem o benefício da dose de ataque de estatinas antes de procedimentos de intervenção coronariana.

2.4 Evidências de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para uso de estatinas pré-procedimento

Diversos estudos comprovam os benefícios das terapias hipolipemiantes para prevenção de eventos em paciente com doença coronariana estabelecida.⁴⁴ Recentemente as metas de colesterol LDL recomendadas pela *Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose* reduziram os níveis de LDL-alvo para valores mais estritos, menores que 50mg/dL no longo prazo.^{45,46} Dessa forma, desde que não seja contraindicada, recomenda-se o início da terapia redutora de lípidos desde a hospitalização por síndrome coronariana aguda (SCA).

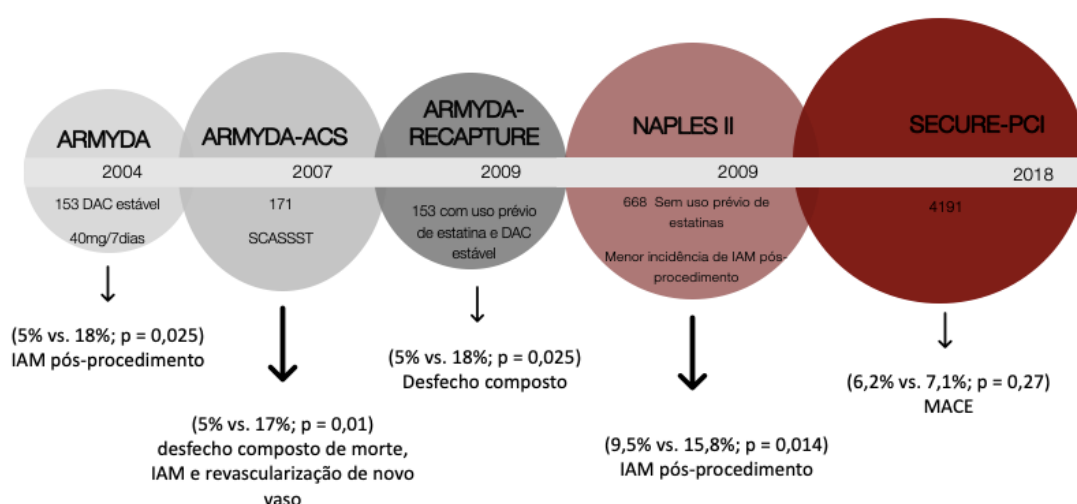
Ao longo dos anos e com a evolução do conhecimento sobre estatinas, houve o questionamento do benefício em possível redução de mortalidade, reinfarto e estabilidade de placa de ateroma com a administração sistemática de uma dose de ataque de estatina pré-procedimento. O estudo ARMYDA (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty*) foi o primeiro ensaio clínico randomizado abordando esta questão. Neste estudo foram recrutados 153 pacientes sem uso prévio de estatina e que foram submetidos a ICP com implante de stent para tratamento de doença coronariana estável. Os pacientes foram randomizados para receber atorvastatina 40mg ou placebo 7 dias antes do procedimento. Ao final da análise de 30 dias, aqueles que foram pré-tratados com estatina apresentaram uma redução significativa no desfecho composto de morte, IAM e nova revascularização de vaso-alvo (5% vs. 18%; $p = 0,025$).¹ Posteriormente, os mesmos autores desenvolveram o ensaio clínico ARMYDA-ACS, a fim de avaliar esses resultados no contexto da SCA. Na randomização, os pacientes foram alocados em dois grupos, para receber placebo ou estatina, no esquema de atorvastatina 80mg 12 horas antes do procedimento associada a uma dose adicional de 40mg 2 horas antes da ICP. De modo semelhante, foram observados benefícios na redução do mesmo desfecho composto (5% vs. 17%; $p = 0,01$). A incidência de IAM após o procedimento foi de 5% vs. 15% ($p = 0,04$) para o tratamento vs. placebo, respectivamente.² Dois anos após e de pesquisadores diferentes, o estudo NAPLES II (*Novel approaches for preventing or limiting event*) também observou que pacientes sem uso prévio de estatinas que receberam

80mg de atorvastatina antes da ICP com implante de stent apresentaram menor incidência de IAM pós-procedimento (9,5% vs. 15,8%; $p = 0,014$).³

Uma vez que essas evidências foram estabelecidas, passou-se a pesquisar o potencial benefício de administrar uma dose de ataque mais alta de estatinas, comparando usuários prévios desta classe de drogas com não usuários. Entre os usuários de estatina do ensaio ARMYDA-RECAPTURE, uma dose de 80 mg de atorvastatina 12 horas antes da ICP planejada seguida por outra dose de 40 mg 2 horas após a ICP também reduziu a ocorrência dessa complicação, medida pela soma da ocorrência de eventos adversos em 30 dias (9,4% vs. 3,7%; $p = 0,037$), quando comparados aos pacientes do grupo placebo. É importante enfatizar que, neste estudo, o benefício da segunda dose de atorvastatina foi mais evidente em pacientes submetidos ao procedimento intervencionista durante uma síndrome coronariana aguda sem supra do segmento ST (SCASSST).⁴

O SECURE-PCI trial foi o último e maior artigo publicado sobre o tema.⁴⁷ Nesse estudo, pacientes com SCA com ou sem supra do segmento ST foram randomizados para receber duas doses de ataque de 80 mg de atorvastatina ou placebo antes de uma ICP planejada e também 24 horas após. Todos os pacientes receberam atorvastatina dose moderada após a segunda dose da medicação por 30 dias. Ao longo de 30 dias, contrariamente às evidências anteriores, não houve redução de MACE com a terapia proposta (RR 0,88; IC 95% 0,69-1,11; $p = 0,27$).

A figura abaixo sumariza, em linha do tempo de publicação, os principais artigos citados no corpo do texto:



Uma análise *post hoc* do ensaio SECURE-PCI mostrou que os pacientes no subgrupo com síndrome coronariana aguda com supra do segmento ST (SCACSSST) que foram

submetidos a ICP tiveram menor MACE em 30 dias no grupo de atorvastatina em comparação com o placebo (7,2% vs. 12,9% HR, 0,54; 95% CI, 0,35-0,84; p = 0,01).⁴⁸ Há poucas evidências sobre o assunto em pacientes com SCACSST. O estudo STATIN STEMI (*Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction*), publicado em 2012, avaliou 171 pacientes virgens de estatina com SCACSST, nos quais uma dose de ataque (atorvastatina 80mg) administrada no pronto-socorro mostrou não ser capaz de reduzir eventos cardiovasculares maiores após 30 dias quando comparados com pacientes que receberam uma dose menor do mesmo medicamento (10mg). No entanto, uma melhora no fluxo coronariano foi observada após a angioplastia naqueles que receberam a dose mais alta de atorvastatina.⁴⁹

Com o intuito de sumarizar os achados da literatura, uma meta-análise recente com 4991 indivíduos e 6 estudos, dentre eles o SECURE-PCI trial, resumiu a evidência da administração de atorvastatina pré-procedimento em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a ICP.⁶ A revisão sistemática avaliou mortalidade por todas as causas, MACE e IAM em 30 dias. A dose de ataque de atorvastatina foi associada a uma redução relativa de 27% em IAM (OR: 0,73, 95% CI, 0,56–0,94, p = 0,015) e de 20% em MACE (OR: 0,80, 95% CI, 0,66–0,97, p = 0,026). No entanto, não houve diferença significativa na taxa de mortalidade por todas as causas em 30 dias, o que pode ser devido ao período limitado avaliado nesses estudos, uma vez que o efeito de melhorar a função endotelial e a circulação miocárdica seria de longo prazo.

Considerando que este efeito pode levar vários meses para ocorrer, é necessário estender as análises para longo prazo para observar o desfecho. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os resultados de 30 dias e também 1 ano após alta dose de ataque de atorvastatina em pacientes com diabetes submetidos a ICP em contexto de SCA. Os dados foram analisados tendo como base a subpopulação de diabéticos do estudo SECURE-PCI, que publicou resultados de 30 dias de acompanhamento no *Journal of The American Medical Association (JAMA)* em 2018.

3. JUSTIFICATIVA

O Diabetes Mellitus (DM) é um fator de risco cardiovascular independente considerado equivalente à doença arterial coronariana em termos de prognóstico. A manifestação de uma instabilização coronariana é um forte preditor de outro evento

coronariano, e complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em pacientes com diabetes. Muitos estudos demonstraram o benefício potencial da terapia intensiva com estatina nesses pacientes, mas ainda não está claro se em pacientes com SCA e diabetes com tratamento invasivo planejado, uma dose de ataque periprocedimento de estatina reduz a taxa de MACE.

Pacientes com DM tendem a apresentar doença arterial coronariana difusa e multivascular, com maior carga de placa e fibroateromas de capa fina mais frequentes. Complicações trombóticas coronarianas geralmente resultam da ruptura dessas placas instáveis gerando maior taxa de eventos adversos e mortalidade.

Nos últimos anos, alguns estudos comprovaram o benefício em desfechos cardiovasculares com a administração de doses de ataque de atorvastatina em pacientes com SCA submetidos a intervenção coronariana.^{1,23-26} Os possíveis efeitos protetores do pré-tratamento com altas doses de atorvastatina se relacionam à redução da cascata inflamatória e à atividade antitrombótica além de aumentar a estabilidade da placa aterosclerótica coronariana

A hipótese nula deste estudo é que atorvastatina em dose de ataque não modifica desfechos cardiovasculares em pacientes com DM. Sabendo que este subgrupo de pacientes está em maior risco de complicações relacionadas à doença coronariana, a hipótese alternativa do presente estudo é que este subgrupo quando se apresenta com SCA apresenta menor taxa de MACE em 30 dias e após 1 ano com administração de dose de ataque de atorvastatina.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo geral desta dissertação é investigar se uma dose de ataque 80mg de atorvastatina em pacientes com diabetes e SCA com ICP planejada reduz eventos cardiovasculares intra-hospitalares e em 30 dias e 1 ano de seguimento. O desfecho primário é a presença de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em 30 dias e 1 ano, que foi definido como a composição de todas as causas de mortalidade, Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e Revascularização não planejada. O desfecho secundário inclui os componentes individuais de MACE.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito da dose de ataque de atorvastatina em pacientes com diabetes e sem diabetes na mortalidade geral.
- Avaliar o efeito da dose de ataque de atorvastatina em pacientes com diabetes e sem diabetes em relação a óbito cardiovascular, reinfarto, AVC, nova revascularização coronariana.
- Avaliar se a dose de ataque de atorvastatina modifica efeito da diabetes na mortalidade por desfecho primário e secundário (interação entre atorvastatina vs. diabetes)

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Pasceri, V. *et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* **110**, 674–678 (2004).
2. Patti, G. *et al.* Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 1272–1278 (2007).
3. Briguori, C. *et al.* Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 2157–2163 (2009).
4. Di Sciascio, G. *et al.* Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 558–565 (2009).
5. Winchester, D. E., Wen, X., Xie, L. & Bavry, A. A. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 1099–1109 (2010).
6. Ma, M. *et al.* Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials. *Drug Des. Devel. Ther.* **13**, 1233–1240 (2019).
7. Shepherd, J. *et al.* Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* **29**, 1220–1226 (2006).
8. Subramanian, S. *et al.* High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2382–2391 (2013).
9. Gavazzoni, M. *et al.* High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des. Devel. Ther.* **11**, 3425–3434 (2017).
10. Lee, B.-K. *et al.* Does Pre-Treatment with High Dose Atorvastatin Prevent Microvascular Dysfunction after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with

- Acute Coronary Syndrome? *Korean Circ. J.* **46**, 472–480 (2016).
11. Bednarska, J., Bednarska-Chabowska, D. & Adamiec-Mroczek, J. Coronary artery disease: New Insights into revascularization treatment of diabetic patients. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* **26**, 1163–1167 (2017).
 12. Schaan, B. D. *et al.* Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **127**, 275–284 (2017).
 13. Nasu, K. *et al.* Plaque characterisation by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart Br. Card. Soc.* **94**, 429–433 (2008).
 14. Zheng, M. *et al.* The Relationship Between Volumetric Plaque Components and Classical Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome. *JACC Cardiovasc. Interv.* **4**, 503–510 (2011).
 15. Goldberg, R. B. *et al.* Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* **98**, 2513–2519 (1998).
 16. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1349–1357 (1998).
 17. Collins, R. *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **361**, 2005–2016 (2003).
 18. Pyörälä, K. *et al.* Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* **20**, 614–620 (1997).
 19. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond. Engl.* **385**, 117–171 (2015).
 20. Gao, C. *et al.* The year in review: coronary interventions. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **15**, 1534–1547 (2020).
 21. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000617>.
 22. Stone, G. W. *et al.* Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* **104**, 642–647 (2001).
 23. Tardiff, B. E. *et al.* Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *J. Am. Coll. Cardiol.* **33**, 88–96 (1999).
 24. Igel, M., Sudhop, T. & Bergmann, K. von. Pharmacology of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins), Including Rosuvastatin and Pitavastatin. *J. Clin. Pharmacol.* **42**, 835–845 (2002).
 25. Nohria, A. *et al.* Statins Inhibit Rho Kinase Activity in Patients with Atherosclerosis. *Atherosclerosis* **205**, 517–521 (2009).
 26. Wang, C.-Y., Liu, P.-Y. & Liao, J. K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol. Med.* **14**, 37–44 (2008).
 27. Henn, V. *et al.* CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory

- reaction of endothelial cells. *Nature* **391**, 591–594 (1998).
28. Kinlay, S. *et al.* Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* **110**, 386–391 (2004).
 29. Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C. & Panton, U. H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc. Diabetol.* **17**, 83 (2018).
 30. Paramasivam, G. *et al.* In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol. J. Cardiol.* **23**, 28–34 (2020).
 31. Libby Peter & Theroux Pierre. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* **111**, 3481–3488 (2005).
 32. Haffner, S. M. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 160–178 (1998).
 33. Haffner, S. M., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K. & Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **339**, 229–234 (1998).
 34. Aronson, D., Bloomgarden, Z. & Rayfield, E. J. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27**, 528–535 (1996).
 35. Mathew, V. *et al.* Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* **109**, 476–480 (2004).
 36. Murthy, V. L. *et al.* Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* **126**, 1858–1868 (2012).
 37. Stone Neil J. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* **129**, S1–S45 (2014).
 38. Cosentino, F. *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* **41**, 255–323 (2020).
 39. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 581–590 (2012).
 40. Ahmed, S., Cannon, C. P., Murphy, S. A. & Braunwald, E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.* **27**, 2323–2329 (2006).
 41. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group *et al.* Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **376**, 1658–1669 (2010).
 42. Hougaard, M. *et al.* Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv.* **18**, 110–117 (2017).
 43. Kibel, A. *et al.* Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J. Int. Med. Res.* **45**, 1901–1929 (2017).

44. Cannon, C. P. *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1495–1504 (2004).
45. Nicolau, J. C. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* **117**, 181–264.
46. Faludi, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq. Bras. Cardiol.* **109**, 1–76 (2017).
47. Berwanger, O. *et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* **319**, 1331–1340 (2018).
48. Lopes, R. D. *et al.* Timing of Loading Dose of Atorvastatin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes: Insights From the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* **3**, 1113–1118 (2018).
49. Kim, J.-S. *et al.* Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* **3**, 332–339 (2010).

6. ARTIGO CIENTÍFICO

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com diabetes mellitus têm um risco 2–3 vezes maior de mortalidade devido à doença cardíaca isquêmica do que indivíduos sem diabetes, além de apresentarem maiores taxas de reestenose intrastent e doença microvascular que a população em geral. Sabendo que este subgrupo de pacientes está em maior risco de complicações relacionadas à doença coronariana e tendo como base os efeitos pleiotrópicos das estatinas, o presente estudo procurou investigar se os diabéticos que se apresentam com SCA possuem menor taxa de MACE em 30 dias e após 1 ano com administração de dose de ataque de atorvastatina pré intervenção coronariana percutânea (ICP).

Foi realizada uma análise post-hoc do SECURE-PCI, um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo realizado em 53 centros no Brasil. Dos 4.191 pacientes com SCA e ICP planejada, 1.326 (31,6%) eram pacientes com diabetes mellitus. Em pacientes com diabetes com SCA submetidos a intervenção percutânea, as doses de ataque periprocedimento de atorvastatina não foram associadas à redução de MACE em 30 dias ou em 1 ano. Portanto, os resultados não apoiam o uso rotineiro de uma dose de ataque neste subgrupo de pacientes.

Uma limitação importante do estudo está associada ao fato de ser uma análise post-hoc de um subgrupo de pacientes. No entanto, essa análise foi pré-especificada e teve uma regressão de Cox para identificar e remover as variáveis independentes que poderiam estar contribuindo para os resultados. Como a literatura sobre o assunto é escassa e trata-se de uma subanálise, mais estudos são necessários para elucidar esta questão.