



# Atero News N° 21

## Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

O Departamento de Aterosclerose, continua com seus eventos on-line. No último dia 27 de fevereiro tivemos um evento internacional, sobre o aspecto translacional e prático da aterosclerose. Pudemos contar com a participação dos Professores Peter Libby - Harvard Medical School, Anatol Kontush - Sorbonne University, Børge G. Nordestgaard - University of Copenhagen e Cynthia St. Hilaire - University of Pittsburgh. Quem não assistiu ao vivo terá a oportunidade de assistir à gravação do curso, disponível em nosso canal no Youtube e em nosso site. Convido a todos a participarem e prestigiarem as atividades do DA. Boa leitura a todos.

Um abraço,

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

## Destaque do Departamento:

### Revisão de artigo

#### **Long-Term Follow-Up in Patients With Stable Angina and Unobstructed Coronary Arteries Undergoing Intracoronary Acetylcholine Testing(1)**

Autores do resumo: Rômulo Fonseca de Moraes, Eduardo Bello Martins, Fabiana Hanna Rached, Eduardo Gomes Lima, Carlos Vicente Serrano Junior.  
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Departamento de Aterosclerose.

Pacientes com sinais e sintomas de isquemia miocárdica, mas com artérias coronárias sem lesões obstrutivas (NOCA – non obstructive coronary arteries) são comuns e ainda representam um desafio diagnóstico e terapêutico importante para o cardiologista. O diagnóstico de desordens vasomotoras coronarianas tem se mostrado cada vez mais elevado entre pacientes com NOCA, com estudos mostrando prevalências de até 62%(2). O trabalho que iremos discutir foi recentemente publicado no Journal of the American College of Cardiology e avaliou prospectivamente o prognóstico de pacientes com NOCA e teste provocativo com acetilcolina (ACh) positivo ou negativo.

Foi um trabalho observacional e prospectivo realizado em um único centro em Stuttgart, Alemanha, com seguimento médio de 7,2 anos em uma população de 857 pacientes consecutivos que realizaram coronariografia com NOCA (definida como obstrução <50%) e foram submetidos ao teste com ACh, podendo o resultado ser positivo (58,7%), inconclusivo (12,6%) ou negativo (28.7%). Entre os positivos ainda

eram diferenciados os pacientes com espasmo epicárdico (33,6%), definido como redução  $\geq 75\%$  do diâmetro da coronária, e espasmo microvascular (25,1%), aqueles que apresentaram sintomas isquêmicos com alteração eletrocardiográfica, mas sem espasmo epicárdico conforme definido anteriormente.

Os desfechos primários foram morte por todas as causas e mortalidade cardiovascular e os secundários foram infarto não fatal, angina ou dispneia recorrente, nova angiografia, revascularização, AVC, alterações psicológicas, doença de Raynaud e enxaqueca.

Os resultados vieram em concordância com a literatura(3,4) ao demonstrar um prognóstico favorável para essa população com mortalidade por todas as causas de 7,5%, morte cardíaca de 0,9% e taxas semelhantes desses eventos entre os grupos (teste de Ach positivo vs negativo vs inconclusivo) e  $p=0,508$  e  $p=0,465$ , respectivamente. No desfecho secundário (figura central) o espasmo epicárdico esteve associado a maiores taxas de infarto do miocárdio (HR: 14,4 IC 95%: 1,7-120,6,  $p=0,014$ ) e realização de nova angiografia (HR 1,7 IC 95%: 1,06-2,73,  $p=0,027$ ) e espasmo microvascular associado com angina recorrente (HR: 1,31 IC 95% 1,01-1,69,  $p=0,039$ ). Também foram comparados os desfechos para os pacientes com teste ACh alterado vs normal e alteração epicárdica vs microvascular, ambos sem diferença para o desfecho primário, mas com pacientes com teste alterado apresentando mais angina e pior qualidade de vida que os pacientes com teste normal. Por último, o espasmo epicárdico em comparação com o espasmo microvascular teve uma tendência para maior ocorrência de infarto do miocárdio ( $p=0,057$ ) e uma maior realização de nova cineangiocoronariografia no seguimento ( $p=0,017$ ) e os com espasmo microvascular apresentaram maiores taxas de acidente vascular cerebral ( $p=0,031$ ) (**figura central**).

Os resultados do estudo são limitados pela baixa taxa de eventos, alta perda de seguimento (34%), a não realização de testes funcionais como FFR para determinar se pacientes com NOCA incluídos não apresentavam de fato lesões isquêmicas funcionais e, além disso, os pacientes ao longo do seguimento não tinham seu tratamento clínico otimizado o que pode ter alterado a carga de angina e os resultados sobre qualidade de vida observados no estudo.

## CENTRAL ILLUSTRATION: Long-Term Prognosis of Epicardial and Microvascular Spasm

### DESIGN

847 patients with angina + unobstructed coronary arteries

Intracoronary acetylcholine spasm provocation testing

Long-term follow-up: 7.2 (6.5-7.9) years

### MAIN RESULTS

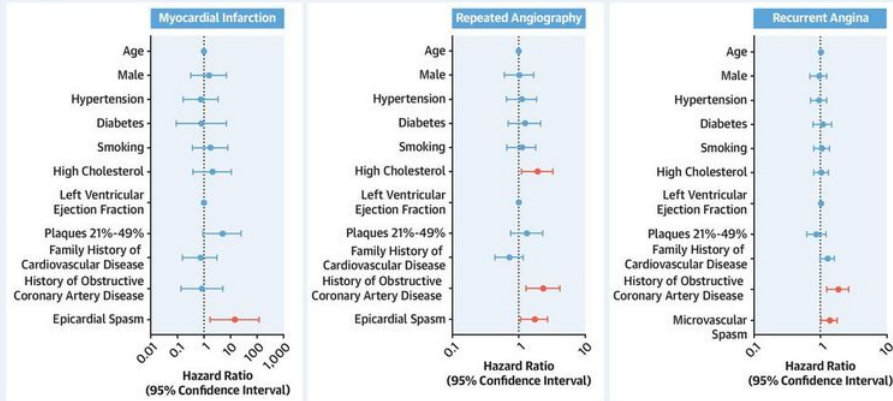
#### Mortality

All-Cause Mortality  
7.5% in 7 years  
(=1.0% per year)

Cardiac Mortality  
0.9% in 7 years  
(=0.1% per year)

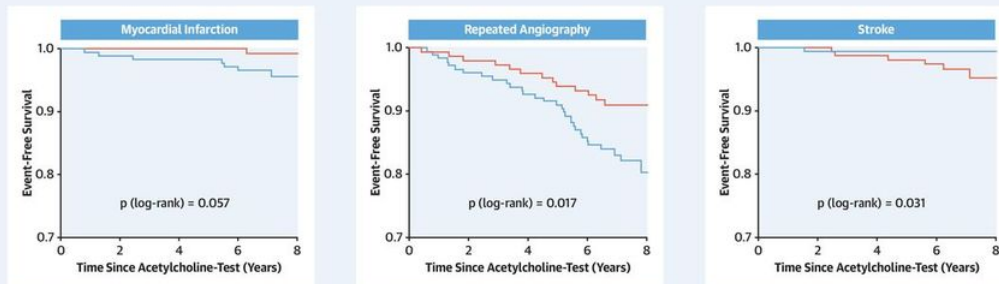
Low Mortality  
independent of  
coronary spasm

#### Predictors of Morbidity



### EXPLORATORY RESULTS

#### Epicardial Spasm (—) vs. Microvascular Spasm (—)



### Referências:

- 1) Seitz A, Gardezy J, Pirozzolo G, et al. Long-Term Follow-Up in Patients With Stable Angina and Unobstructed Coronary Arteries Undergoing Intracoronary Acetylcholine Testing. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2020 Aug, 13 (16) 1865-1876.
- 2) Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal Coronary Vasomotion in Patients With Stable Angina and Unobstructed Coronary Arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 655-62.
- 3) AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, et al. Impact of abnormal coronary reactivity on longterm clinical outcomes in women. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:684-93.
- 4) Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2020;41:347-56.

### Destaque do Departamento 2:

#### EVAPORATE trial

#### Revisores:

Vinícius Machado Correia

Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez

## Introdução:

As estatinas já se provaram eficazes na redução do risco cardiovascular e da progressão da doença aterosclerótica. Entretanto, o risco cardiovascular permanece elevado em pacientes com hipertrigliceridemia, mesmo com estatinas já em doses máximas toleradas. Nesse contexto, o uso de icosapent etil (IPE), que consiste em um ácido graxo poli-insaturado ômega 3, evidenciou redução de desfechos cardiovasculares em 32% no estudo REDUCE-IT, além de redução de triglicérides, sem aumento de LDL. Com isso, surgiu a hipótese do IPE apresentar efeito na redução da placa coronariana, que poderia explicar, em parte, os achados do estudo.

## Objetivo do estudo:

Avaliar o efeito na progressão da placa coronariana em 18 meses do IPE 4g por dia, associado a dieta e estatina em pacientes com hipertrigliceridemia.

## Desenho de estudo (Figura 1)

Os pacientes elegíveis foram randomizados de forma 1: 1 para icosapent etil 4 g / dia (n = 40) ou placebo (n = 40). Todos os pacientes realizavam uma angiotomografia de coronárias basal (AngioTC) e, em seguida, aos 9 e 18 meses, a fim de se avaliar a progressão das placas coronarianas.

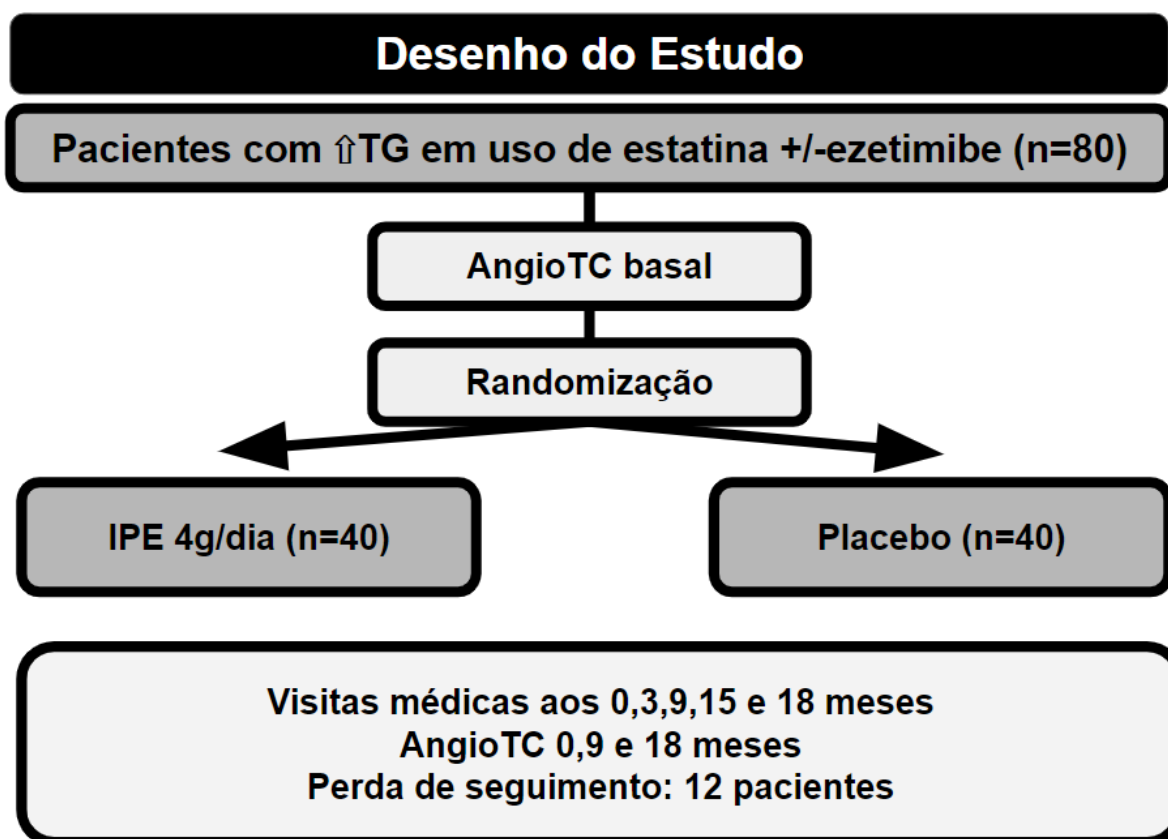


Figura 1- Desenho do Estudo

Outros dados relevantes do desenho do estudo estão sumarizados na tabela abaixo:

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, análise intention-to-treat
Número de pacientes	80
Tempo de seguimento	18 meses
Critérios de inclusão	-30-85 anos de idade -Triglicerídeos: 135-499 mg / dl - LDL: 40-115 mg / dl (com estatina) - Paciente com dieta, atividade física e estatina -1 ou mais lesões coronarianas ≥20% por angiotomografia computadorizada -Sem história de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou arritmia com risco de vida nos 6 meses anteriores -Sem história de cirurgia de revascularização do miocárdio
Critérios de exclusão	-Medicações que alteram os lípidos -IMC>40 -História de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou arritmia com risco de vida nos 6 meses anteriores -Gestantes -Dislipidemias familiares
Desfecho primário	Mudança no volume da placa de baixa atenuação (AngioTC)
Desfecho secundário	Outros tipos de placas, marcadores inflamatórios, perfil lipídico

### Características basais da população:

Abaixo, a tabela original do estudo (Figura 2), resumindo as características basais da população do estudo.

	Total	IPE	Placebo	P
	68	31	37	
	Mean or count (SD/%)	Mean or count (SD/%)	Mean or count (SD/%)	P
Age, years	57.4 (8.7)	56.5 (8.9)	58.3 (8.6)	0.394 <sup>a</sup>
Gender, male	37 (54.4%)	17 (54.8%)	20 (54.1%)	0.948 <sup>b</sup>
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	33.7 (6.7)	34.1 (6.5)	33.3 (6.9)	0.632 <sup>a</sup>
Time between Visit 1 and 5	17.8 (3.8)	17.2 (4.0)	18.2 (3.6)	0.275 <sup>a</sup>
Ethnicity, Hispanic	37 (54.4%)	18 (58.1%)	19 (51.4%)	0.580 <sup>b</sup>
Race, White	56 (82.4%)	28 (90.3%)	28 (75.7%)	0.565 <sup>b</sup>
Aspirin use	37 (54.4%)	15 (48.4%)	22 (59.5%)	0.361 <sup>b</sup>
Diabetes mellitus	47 (69.1%)	22 (71.0%)	25 (67.6%)	0.763 <sup>b</sup>
Family history	22 (32.4%)	9 (29.0%)	13 (35.1%)	0.592 <sup>b</sup>
Statin medication use	68 (100.0%)	31 (100.0%)	37 (100.0%)	–
Hypertension	52 (76.5%)	24 (77.4%)	28 (75.7%)	0.866 <sup>b</sup>
Past smoking	29 (42.6%)	13 (41.9%)	16 (43.2%)	0.986 <sup>b</sup>

Figura 2- Características basais da população (tabela retirada do estudo original)

## Resultados:

O desfecho primário, mudança no volume da placa de atenuação baixa, para icosapent etil vs. placebo, foi -0,3 vs. +0,9 mm<sup>3</sup> (p = 0,006).

Desfechos secundários para icosapent etil vs. placebo:

Mudança no volume total da placa: -9% vs. 11% (p = 0,002)

Mudança na placa total não calcificada: -19% vs. 9% (p = 0,0005)

Mudança na placa fibrogordurosa: -34% vs. 32% (p = 0,0002)

Alteração nos triglicérides: -89,3 vs. -92,1 mg / dl (p = 0,91)

O grupo intervenção apresentou redução no volume de todos os tipos de placa (Figura 3), exceto das calcificadas, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa no perfil lipídico entre os grupos (Figura 4).

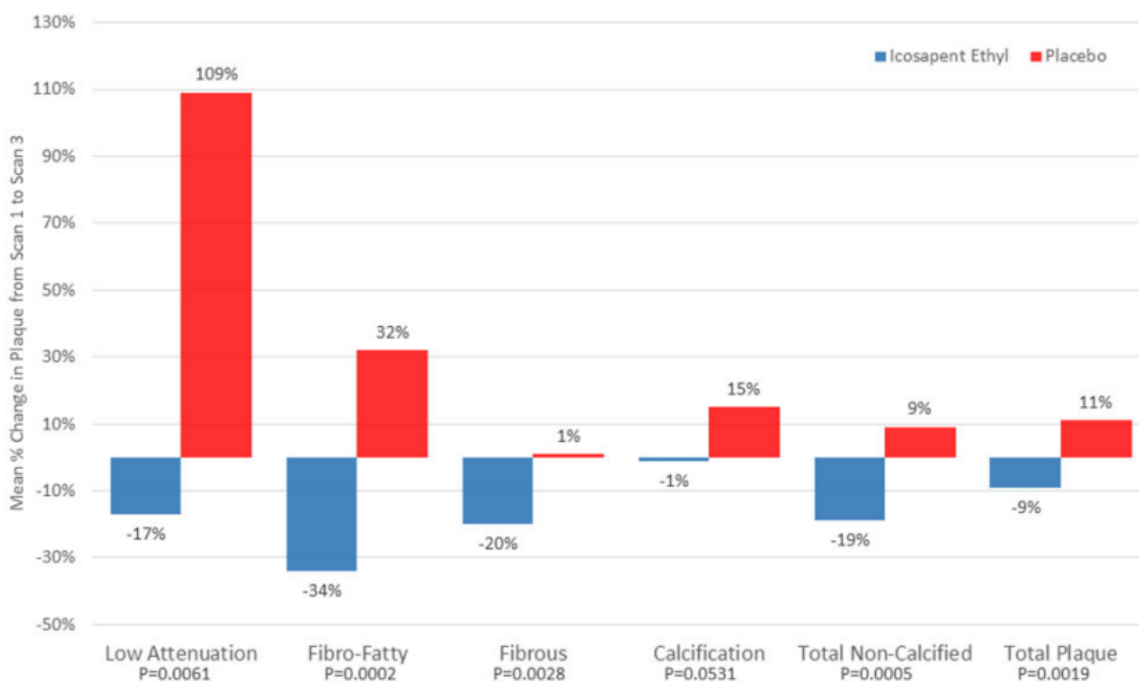


Figura 3-Alterações na placa com o tratamento após análise multivariada (tabela retirada do estudo original)

Desfechos laboratoriais			
	IPE	Placebo	p
Triglicérides	-89.3 ± 91.1 mg/dL	-92.1 ± 104 mg/dL	0.91
LDL	-2.4 ± 31.8 mg/dL	-12.8 ± 37.5 mg/dL	0.23
HDL	0.7 ± 8.4 mg/dL	0.7 ± 5.9 mg/dL	0.53

Figura 3-Desfechos laboratoriais

## Conclusão:

Os resultados deste ensaio indicam que o icosapent etil 4 g / dia reduz o volume da placa de atenuação baixa em comparação com o placebo em 18 meses, conforme medido pela angiotomografia de coronárias. Além disso, houve uma redução no volume total da placa e também em outros parâmetros da placa. Não houve diferença significativa nos níveis de triglicérides, mas devemos salientar que a amostra do estudo é pequena. Esses resultados podem ajudar a explicar o benefício cardiovascular observado com icosapentetil no estudo REDUCE-IT.

## Referências Bibliográficas:

1)Matthew J Budoff, Deepak L Bhatt, April Kinninger 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 Oct 21;41(40):3925-3932.

2)Bhatt DL, Steg PG, Miller M at al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia, N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22.

## Eventos Sugeridos:

### Curso “Doença Aterosclerótica: da Pesquisa Básica à Prática Clínica”

Data: 27/02, das 08h às 13h30

Coordenadores: Dra. Fabiana Rached e Marcel Liberman

Para todas as informações, acesse: <http://sbcda.com.br/curso-doenca-aterosclerotica-da-pesquisa-basica-a-pratica-clinica/>

### Webinar - Celebrando o Dia Internacional da Mulher / Celebrating International Women's Day

Data: 08/03 às 20h

Site: <https://www.portal.cardiol.br/webinares-inscricoes>

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

**[sbc-da@cardiol.br](mailto:sbc-da@cardiol.br)**

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



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