

ARTIGO ORIGINAL

Influência da diminuição do colesterol LDL nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito submetidos a revascularização coronária



Michael E. Farkouh, MD, MSc,^a Lucas C. Godoy, MD,^{a,b} Maria M. Brooks, PhD,^c G.B. John Mancini, MD,^d Helen Vlachos, MSc,^e Vera A. Bittner, MD,^e Bernard R. Chaitman, MD,^f Flora S. Siami, MPH,^g Pamela M. Hartigan, PhD,^h Robert L. Frye, MD,ⁱ William E. Boden, MD,^j Valentin Fuster, MD, PhD^{k,l}

RESUMO

CONTEXTO O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) está associado a um aumento do número de eventos cardiovasculares, especialmente em populações de alto risco.

OBJETIVOS Este estudo buscou avaliar a influência do LDL-C na incidência de eventos cardiovasculares tanto após procedimento de revascularização coronária [angioplastia coronária (ATC) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)] ou tratamento clínico otimizado em pacientes com coronariopatia estabelecida e diabetes melito tipo 2 (DM2).

MÉTODOS Foi realizada análise combinada no nível dos pacientes de três ensaios clínicos randomizados. Pacientes com DM2 foram categorizados de acordo com os níveis de LDL-C 1 ano após a randomização. O desfecho primário foram eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), considerando o composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal.

RESULTADOS Um total de 4.050 pacientes foi acompanhado por uma mediana de 3,9 anos após a avaliação índice em 1 ano. Os pacientes cujo LDL em 1 ano permaneceu ≥ 100 mg/dL apresentaram um risco cumulativo maior de ECCAM em 4 anos (17,2% vs. 13,3% vs. 13,1% para LDL-C entre 70 e < 100 mg/dL e LDL-C < 70 mg/dL, respectivamente; $p = 0,016$). Se comparados àqueles submetidos apenas ao tratamento clínico otimizado isolado, os pacientes submetidos a ATC apresentaram redução de ECCAM apenas se o LDL-C em 1 ano fosse < 70 mg/dL (razão de risco: 0,61; intervalo de confiança de 95%: 0,40 a 0,91; $p = 0,016$), enquanto a CRM esteve associada a uma melhora nos desfechos em todos os estratos de LDL-C em 1 ano. Entre pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL em 1 ano, aqueles submetidos a CRM apresentaram taxas de ECCAM significativamente menores em comparação àqueles submetidos a ATC.

CONCLUSÕES Em pacientes com coronariopatia e DM2, níveis menores de LDL-C em 1 ano estiveram associados a melhora no desfecho de ECCAM a longo prazo naqueles elegíveis tanto para ATC quanto para CRM. Se comparada com o tratamento clínico otimizado isolado, a ATC esteve associada a redução de ECCAM apenas nos pacientes que apresentavam LDL-C < 70 mg/dL. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2197-207) © 2020 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCentro Cardíaco Peter Munk e Centro Cardíaco e de Acidente Vascular Encefálico Richard Lewar, University of Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; ^bInstituto do Coração, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; ^cCentro de Dados Epidemiológicos, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA; ^dDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, University of British Columbia, Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá; ^eDivisão de Doenças Cardiovasculares, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; ^fCentro para Cuidado Cardiovascular Compreensivo, Faculdade de Medicina de St. Louis University, St. Louis, Missouri, EUA; ^gBoston, Massachusetts, EUA; ^hYale University e VA West Haven, West Haven, Connecticut, EUA; ⁱMayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^jFaculdade de Medicina da Boston University, VA New England Healthcare System, VA Boston-Jamaica Plain Campus, Boston, Massachusetts, EUA; ^kFaculdade de Medicina Icahn no Monte Sinai, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; e ^lCentro Nacional de Investigações Cardiovasculares, Madrid, Espanha. P. Gabriel Steg, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, atuou como editor-chefe convidado neste artigo. Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições dos autores e com as diretrizes da agência norte-americana Food and Drug Administration, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções do autor do JACC](#).

Manuscrito recebido em 20 de agosto de 2020; manuscrito revisado em 8 de setembro de 2020 e aceito em 9 de setembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ATC** = angioplastia coronária**AVE** = acidente vascular
encefálico**CRM** = cirurgia de
revascularização miocárdica**DM2** = diabetes melito tipo 2**ECCAM** = eventos cardíacos ou
cerebrovasculares adversos
maiores**IC** = intervalo de confiança**IM** = infarto do miocárdio**LDL-C** = colesterol de
lipoproteína de baixa densidade**não-HDL-c** = colesterol de
lipoproteína de não alta
densidade**RR** = razão de risco**TCO** = tratamento clínico
otimizado

Anormalidades lipídicas, incluindo altos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), estão comumente presentes em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), especialmente naqueles com coronariopatia concomitante (1,2). Nesses pacientes, o fenótipo lipídico aterogênico é caracterizado por partículas de LDL pequenas e densas, em que partículas contendo apolipoproteína B contribuem para o desenvolvimento e a progressão mais rápidos da aterosclerose coronária (3). Diretrizes clínicas práticas atuais recomendam a redução agressiva dos níveis de LDL-C em pacientes com DM2, especialmente naqueles com coronariopatia estabelecida (4,5). Nessa população de alto risco alvo de prevenção secundária, altos níveis de LDL-C estão geralmente associados a maiores níveis de incidência de eventos cardiovasculares quando comparados a indivíduos com DM2 que não demonstraram coronariopatia (6).

Os princípios do manejo orientado por diretrizes de pacientes com coronariopatia e DM2 incluem mudanças profundas de estilo de vida, acompanhadas de prevenção secundária agressiva e multifacetada, frequentemente referida como tratamento clínico otimizado (TCO), além da escolha da estratégia de revascularização mais apropriada, se for o caso, de acordo com as preferências e condições clínicas do paciente e com as evidências atuais (7). Em pacientes com DM2 e coronariopatia estável que necessitam de revascularização coronária, a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) somada ao TCO comprovadamente reduz os índices de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM) em comparação ao TCO isolado (8) ou angioplastia coronária (ATC) mais TCO (9). Entretanto, atingir os níveis recomendados pelas diretrizes para o controle do colesterol, da glicemia e da pressão arterial é uma tarefa desafiadora nessa população, e devem ser feitos esforços nessa direção (10). Apesar dessas recomendações, pouco se sabe sobre o impacto da redução dos níveis de LDL-C nos anos após o procedimento de revascularização em pacientes com DM2. Este estudo combina dados de pacientes que participaram de três grandes ensaios clínicos randomizados sobre revascularização coronária. Nossos principais objetivos foram investigar a influência dos níveis de LDL-C no seguimento de 1 ano sobre a incidência de ECCAM a longo prazo após revascularização coronária em pacientes com DM2. Além disso, buscamos avaliar se houve um efeito gradativo do LDL-C obtido nos desfechos após 1 ano e se houve um possível efeito diferencial da redução do LDL-C de acordo com a estratégia de intervenção designada (por exemplo, revascularização com ATC, CRM, ou TCO isolado).

MÉTODOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. A presente análise combinou informações individuais de pacientes obtidas de três ensaios clínicos financiados pelo governo dos EUA: BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes/Investigação sobre Revascularização, Angioplastia, Derivação 2 Diabetes*) (8), COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Medicamentosa Agressiva*) (11) e FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multi-vessel Disease/Avaliação Futura de Revascularização em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial*) (9). Os ensaios BARI-2D e FREEDOM incluíram apenas pacientes com coronariopatia e DM2, enquanto o COURAGE também incluiu pacientes sem DM2. Portanto, apenas pacientes com DM2 no ensaio COURAGE foram considerados nesta análise combinada (34% de toda a população do ensaio). Os pacientes com LDL-C <20 mg/dL e triglicérides >400 mg/dL tanto no início quanto após 1 ano foram excluídos da análise.

Os pacientes foram recrutados entre 1999 e 2010 e foram alocados para TCO vs. ATC + TCO (COURAGE), ATC + TCO vs. CRM + TCO (FREEDOM) e TCO vs. revascularização com ATC + TCO ou com CRM + TCO (BARI 2D). O alvo de LDL-C a ser atingido variou um pouco entre os ensaios; no BARI-2D, o alvo de LDL-C foi <100 mg/dL; no COURAGE, entre 60 e 85 mg/dL; e, no FREEDOM, <70 mg/dL (8,9,11). Essas recomendações estiveram de acordo com as diretrizes clínicas aplicáveis durante a realização desses ensaios (12,13). Em todos os ensaios, pelo menos 90% dos pacientes receberam prescrições de estatinas em 1 ano (10). Quanto ao controle de outros fatores de risco, todos os ensaios tiveram um alvo de pressão arterial de <130/80 mmHg e de hemoglobina glicada de <7%. Em 1 ano, pelo menos 80% dos pacientes em todos os três ensaios receberam prescrição com um betabloqueador e um inibidor do sistema renina-angiotensina, e mais de 90% dos pacientes tomavam aspirina (10). Dados anônimos foram extraídos de cada conjunto de dados, e o Centro de Dados Epidemiológicos da University of Pittsburgh Graduate School of Public Health os combinou em um único conjunto de dados no nível dos pacientes. Mais detalhes sobre o método de combinação foram publicados anteriormente (10,14). Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da University of Pittsburgh.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS. Pacientes dos três ensaios clínicos previamente mencionados foram categorizados de acordo com o seu nível de LDL-C obtido após o

primeiro ano de acompanhamento (<70 mg/dL; entre 70 e <100 mg/dL; e ≥100 mg/dL), e essa foi a variável independente primária para essa análise. Conseqüentemente, o “momento zero” para todas as análises do tempo até o evento neste relato foi o momento da avaliação em 1 ano, e foram incluídos neste estudo apenas os pacientes que sobreviveram e permaneceram no ensaio clínico para sua visita de acompanhamento em 1 ano. Características dos pacientes no início e em 1 ano foram comparadas entre os ensaios clínicos, com base nos níveis de LDL-C em 1 ano, utilizando o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e a estatística do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O desfecho primário nesta análise foi a incidência composta de EACCM em 4 anos: mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular encefálico (AVE) não fatal. A revascularização subsequente também foi determinada como desfecho secundário. As taxas cumulativas de eventos em 4 anos foram comparadas utilizando estimativas de Kaplan-Meier, estatística de *log rank* e modelos de riscos proporcionais de Cox. Dois modelos de regressão foram criados: o primeiro foi ajustado para o ensaio clínico original (considerando que cada ensaio incluiu populações com diferentes perfis de risco e compararam intervenções diferentes), a estratégia de intervenção aleatoriamente designada e LDL-C basal. O segundo modelo também foi ajustado para outras variáveis basais que demonstraram ser clinicamente significativas para essa população (idade, sexo, região geográfica, índice de massa corporal, histórico de tabagismo, hipertensão, IM, disfunção renal, procedimento de revascularização anterior, presença de angina, uso de insulina e insuficiência cardíaca). Todos os desfechos do tipo tempo até o evento foram censurados 4 anos após a avaliação em 1 ano. Os pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano foram utilizados como o grupo de referência ao se calcular as razões de risco (RR) pelo nível de LDL-C em 1 ano. O efeito combinado da intervenção designada e dos níveis de LDL-C em 1 ano nos desfechos clínicos foi avaliado em análises de sobrevivência. A hipótese de proporcionalidade para os modelos de Cox foi avaliada em todas as análises utilizando testes de proporcionalidade com covariáveis dependentes do tempo.

Análises de sensibilidade foram realizadas de acordo com os níveis de colesterol não de lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C), definido como LDL-C + triglicérides/5 (mas apenas entre pacientes com triglicérides <350 mg/dL em que poderia ser utilizada a equação de Friedewald). Os estratos de não-HDL-C foram definidos como <100 mg/dL, entre 100 e <130 mg/dL e ≥130 mg/dL. As análises de sensibilidade também foram realizadas tratando os níveis de LDL-C em 1 ano como variável contínua, sem categorias predefinidas

de LDL-C. A inspeção visual do gráfico da suavização de dispersão estimada localmente (*locally estimated scatterplot smoothing*, LOESS) foi utilizada para indicar a adequação para modelar os ECCMA como uma função dos níveis contínuos de LDL-C em 1 ano. Foi utilizado um valor de p de 0,05 para determinar a significância estatística em todas as comparações. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SAS versão 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, EUA).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Entre os 5.034 pacientes incluídos na coorte combinada derivada dos três ensaios clínicos (COURAGE, n = 766; BARI 2D, n = 2.368; FREEDOM, n = 1.900), 341 foram excluídos por terem triglicérides >400 mg/dL, 15 foram excluídos por ter LDL-C <20 mg/dL (basal ou em 1 ano) e 628 foram excluídos por não terem medições lipídicas disponíveis. Um total de 4.050 pacientes (80%) teve medições de LDL-C válidas no início pré-randomização e em 1 ano, e essa constitui a população do estudo (COURAGE, n = 637; BARI 2D, n = 2.044; FREEDOM, n = 1.369).

As variáveis basais pré-randomização de acordo com as categorias de LDL-C em 1 ano estão resumidas na [Tabela 1](#), juntamente com as variáveis selecionadas obtidas em 1 ano. A média de idade basal pré-randomização para toda a coorte foi 62,8 ± 8,8 anos, e 27,0% da amostra era do sexo feminino. A média de LDL-C em 1 ano em toda a população foi de 83,1 ± 29,1 mg/dL. Em 1 ano, 1.398 pacientes (34,5%) tinham níveis de LDL-C <70 mg/dL (média de LDL-C: 55,8 ± 10,3 mg/dL), 1.711 (42,2%) tinham LDL-C entre 70 e <100 mg/dL (média de LDL-C: 83,4 ± 8,3 mg/dL), e 941 (23,2%) tinham LDL-C ≥100 mg/dL (LDL-C médio: 123,0 ± 25,8 mg/dL). Um total de 1.348 (33,3%) pacientes foi alocado para o grupo TCO, 990 (24,4%), para o grupo CRM + TCO e 1.712 (42,3%), para o grupo ATC + TCO. A [Tabela 2](#) descreve os níveis de LDL-C basal pré-randomização e em 1 ano de acordo com a estratégia de intervenção designada. Não foi observada diferença nos valores médios de LDL-C obtidos em 1 ano nos três grupos de intervenção (p = 0,93).

TAXAS DE ECCAM DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE LDL-C OBTIDOS EM 1 ANO.

O período mediano de seguimento na coorte combinada foi de 3,9 anos (Q1 a Q3: 3,0 a 4,0) após a avaliação de 1 ano [mediana de 4,6 (Q1 a Q3: 3,7 a 5,0) anos após a inclusão no ensaio clínico]. A [Figura 1](#) ilustra as curvas de Kaplan-Meier para as taxas de eventos após a avaliação de 1 ano em comparação com os níveis de referência de LDL-C obtidos em 1 ano. Os pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano apresentaram maior risco cumulativo de ECCAM

TABELA 1 Características dos pacientes no início e em 1 ano de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano					
	Total (n=4.050)	LDL-C<70 (n=1.398)	70≤LDL-C<100 (n=1.711)	LDL-C≥100 (n=941)	Valor de p
Ensaio clínico					
BARI 2D - ESTRATO ATC	34,2 (1.385)	29,8 (417)	38,3 (656)	33,2 (312)	<0,0001
BARI 2D - ESTRATO CRM	16,3 (659)	15,8 (221)	16,7 (286)	16,2 (152)	
COURAGE	15,7 (637)	16,2 (227)	15,6 (267)	15,2 (143)	
FREEDOM	33,8 (1.369)	38,1 (533)	29,3 (502)	35,5 (334)	
Idade, anos	62,8 ± 8,8	63,9 ± 8,6	62,8 ± 8,9	61,1 ± 8,9	<0,0001
Sexo feminino	27,0 (1.093)	22,8 (319)	26,7 (456)	33,8 (318)	<0,0001
Raça					
Caucasiano	73,3 (2.970)	76,2 (1.065)	73,8 (1.263)	68,2 (642)	<0,0001
Negro	12,5 (508)	8,6 (120)	13,1 (224)	17,4 (164)	
Asiático	5,4 (218)	6,7 (93)	5,5 (94)	3,3 (31)	
Outro (não branco/negro/asiático)	8,7 (354)	8,6 (120)	7,6 (130)	11,1 (104)	
Etnia hispânica	19,6 (792)	16,6 (232)	18,8 (322)	25,3 (238)	<0,0001
País					
Estados Unidos	47,3 (1.916)	45,4 (635)	49,0 (839)	47,0 (442)	<0,0001
Canadá	20,0 (811)	24,8 (347)	19,0 (325)	14,8 (139)	
Outros (exceto Estados Unidos e Canadá)	32,7 (1.323)	29,8 (416)	32,0 (547)	38,3 (360)	
IMC basal, kg/m ²	30,9 ± 5,7	30,8 ± 5,5	30,8 ± 5,7	31,1 ± 6,0	0,4945
IMC em 1 ano, kg/m ²	30,9 ± 5,8	30,6 ± 5,6	30,9 ± 5,7	31,4 ± 6,3	0,0815
Tabagismo basal					
Nunca	36,3 (1.468)	34,8 (486)	34,9 (597)	41,0 (385)	0,0019
Anterior	49,9 (2.018)	52,6 (735)	50,5 (863)	44,7 (420)	
Atual	13,9 (562)	12,7 (177)	14,6 (250)	14,4 (135)	
Fumante atual em 1 ano	8,7 (352)	7,6 (106)	8,7 (147)	10,6 (99)	0,0004
Histórico de hipertensão	82,8 (3.325)	83,3 (1.155)	82,6 (1.399)	82,4 (771)	0,8225
Histórico de dislipidemia	76,6 (3.082)	71,1 (988)	77,9 (1.325)	82,2 (769)	<0,0001
Histórico de insuficiência cardíaca	12,7 (513)	13,9 (194)	11,7 (200)	12,7 (119)	0,1927
IM prévio	29,9 (1.199)	29,1 (404)	30,2 (510)	30,5 (285)	0,7336
Histórico de DAP	16,9 (684)	16,4 (229)	16,7 (286)	18,0 (169)	0,6048
Histórico de DPOC	5,4 (219)	4,9 (69)	5,4 (93)	6,1 (57)	0,4993
Histórico de disfunção renal	4,1 (166)	5,2 (72)	3,0 (51)	4,6 (43)	0,0076
ATC prévia	12,5 (504)	10,4 (145)	14,2 (242)	12,4 (117)	0,0065
CRM prévia	5,2 (211)	5,1 (71)	5,6 (96)	4,7 (44)	0,5630
Angina basal					
Sem angina	15,6 (631)	16,8 (235)	15,8 (271)	13,3 (125)	0,1157
Estável, CCS I/atípica	28,6 (1.159)	28,4 (397)	28,9 (494)	28,5 (268)	
Estável, CCS II	34,0 (1.377)	35,0 (489)	33,7 (576)	33,2 (312)	
Estável, CCS III	14,5 (586)	13,4 (187)	14,0 (240)	16,9 (159)	
CCS IV ou instável	7,3 (295)	6,4 (90)	7,5 (129)	8,1 (76)	
Sem angina em 1 ano	75,6 (3.046)	75,3 (1.048)	77,2 (1.315)	73,0 (683)	0,1513
Diabetes tratado com insulina	34,5 (1.399)	34,8 (486)	33,0 (564)	37,1 (349)	0,0995
HbA _{1c} basal, %	7,6 ± 1,6	7,4 ± 1,5	7,6 ± 1,6	7,9 ± 1,8	<0,0001
HbA _{1c} em 1 ano, %	7,2 ± 1,4	7,0 ± 1,3	7,2 ± 1,4	7,5 ± 1,6	<0,0001
TFGe basal, mL/min/m ²	79,0 ± 23,1	77,9 ± 23,1	79,8 ± 22,8	79,4 ± 23,6	0,0649
PA sistólica basal, mmHg	132,9 ± 19,8	132,4 ± 19,3	133,1 ± 19,6	133,3 ± 20,9	0,7840
PA sistólica em 1 ano, mmHg	129,9 ± 17,8	128,0 ± 16,7	129,9 ± 17,8	132,6 ± 18,9	<0,0001
PA diastólica basal, mmHg	75,0 ± 11,2	73,8 ± 10,9	75,1 ± 11,0	76,5 ± 11,8	<0,0001
PA diastólica em 1 ano, mmHg	73,4 ± 10,4	71,8 ± 9,8	73,4 ± 10,2	76,0 ± 11,1	<0,0001
LDL-C basal, mg/dL	98,0 ± 35,3	85,9 ± 31,7	99,9 ± 33,9	112,5 ± 36,8	<0,0001
LDL-C em 1 ano, mg/dL	83,1 ± 29,1	55,8 ± 10,3	83,4 ± 8,3	123,0 ± 25,8	<0,0001
HDL-C basal, mg/dL	40,6 ± 11,1	39,2 ± 10,7	41,1 ± 11,1	41,7 ± 11,3	<0,0001
HDL-C em 1 ano, mg/dL	41,7 ± 11,4	40,3 ± 11,0	41,9 ± 10,6	43,4 ± 12,9	<0,0001
Triglicérides basais, mg/dL	161,5 ± 76,7	159,0 ± 74,6	159,8 ± 77,1	168,3 ± 78,6	0,0076
Triglicérides em 1 ano, mg/dL	143,4 ± 69,3	137,6 ± 70,2	137,7 ± 65,4	162,5 ± 71,4	<0,0001

Continua na próxima página

TABELA 1 Continuação

	Total (n=4.050)	LDL-C<70 (n=1.398)	70≤LDL-C<100 (n=1.711)	LDL-C≥100 (n=941)	Valor de p
FEVE, %	60,8 ± 11,8	61,3 ± 11,7	60,5 ± 11,9	60,6 ± 11,5	0,1144
FEVE <50%	14,3 (568)	13,7 (188)	15,1 (254)	13,6 (126)	0,4492
Doença proximal DAE	26,9 (1.091)	29,5 (412)	24,4 (418)	27,7 (261)	0,0055
Presença de oclusão total	36,0 (1.455)	36,1 (504)	36,1 (617)	35,5 (334)	0,9455
Quantidade de vasos com lesão					
1	24,6 (998)	22,2 (310)	27,2 (465)	23,7 (223)	0,0056
2	30,3 (1.225)	30,9 (432)	30,6 (523)	28,7 (270)	
3	45,1 (1.826)	46,9 (655)	42,3 (723)	47,6 (448)	

Os valores são descritos por % (n) ou média ± desvio padrão (DP). Níveis de LDL-C em mg/dL.
 ATC = angioplastia coronária; BARI 2D = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes/Investigação sobre Revascularização, Angioplastia, Derivação 2 Diabetes; CCS = Canadian Cardiovascular Society; COURAGE = Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Medicamentosa Agressiva; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAE = artéria descendente anterior esquerda; DAP = doença arterial periférica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FREEDOM = Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease/Avaliação Futura de Revascularização em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial; HbA_{1c} = hemoglobina glicosilada; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PA = pressão arterial; TGFe=taxa de filtração glomerular estimada.

em 4 anos se comparados àqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano e àqueles com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano (17,2% vs. 13,3% e 13,1%, respectivamente; p = 0,016).

Nas análises ajustadas para ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal, na comparação com pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano, as taxas de ECCAM foram maiores em pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano [RR: 1,46; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,15 a 1,85; p = 0,002] e semelhantes naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano (RR: 1,07; IC 95%: 0,86 a 1,32; p = 0,54) (Tabela 3). Foram observados resultados semelhantes no segundo modelo multivariado, que também incluiu fatores de risco basais importantes (Tabela 3). A Tabela Suplementar 1 apresenta as taxas cumulativas de eventos em cada estrato de LDL-C em 1 ano.

Na análise de sensibilidade, o nível de LDL-C em 1 ano foi tratado como variável contínua. Quando ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção e categoria de LDL-C basal, o risco de ECCAM aumentou 4% a cada aumento de 10 mg/dL no LDL-C em 1 ano dentro de qualquer período ao longo dos 4 anos de seguimento (RR: 1,04; IC 95%: 1,01 a 1,07; p = 0,017). Resultados semelhantes foram obtidos após ajuste para fatores de risco basais importantes (Tabela Suplementar 2). Em uma segunda análise de sensibilidade, os 3.894 pacientes com triglicéridesos ≤350 mg/dL (96% da população estudada) foram categorizadas de acordo com seus níveis de não-HDL-C, e os resultados foram semelhantes aos nossos resultados principais (Tabela Suplementar 3).

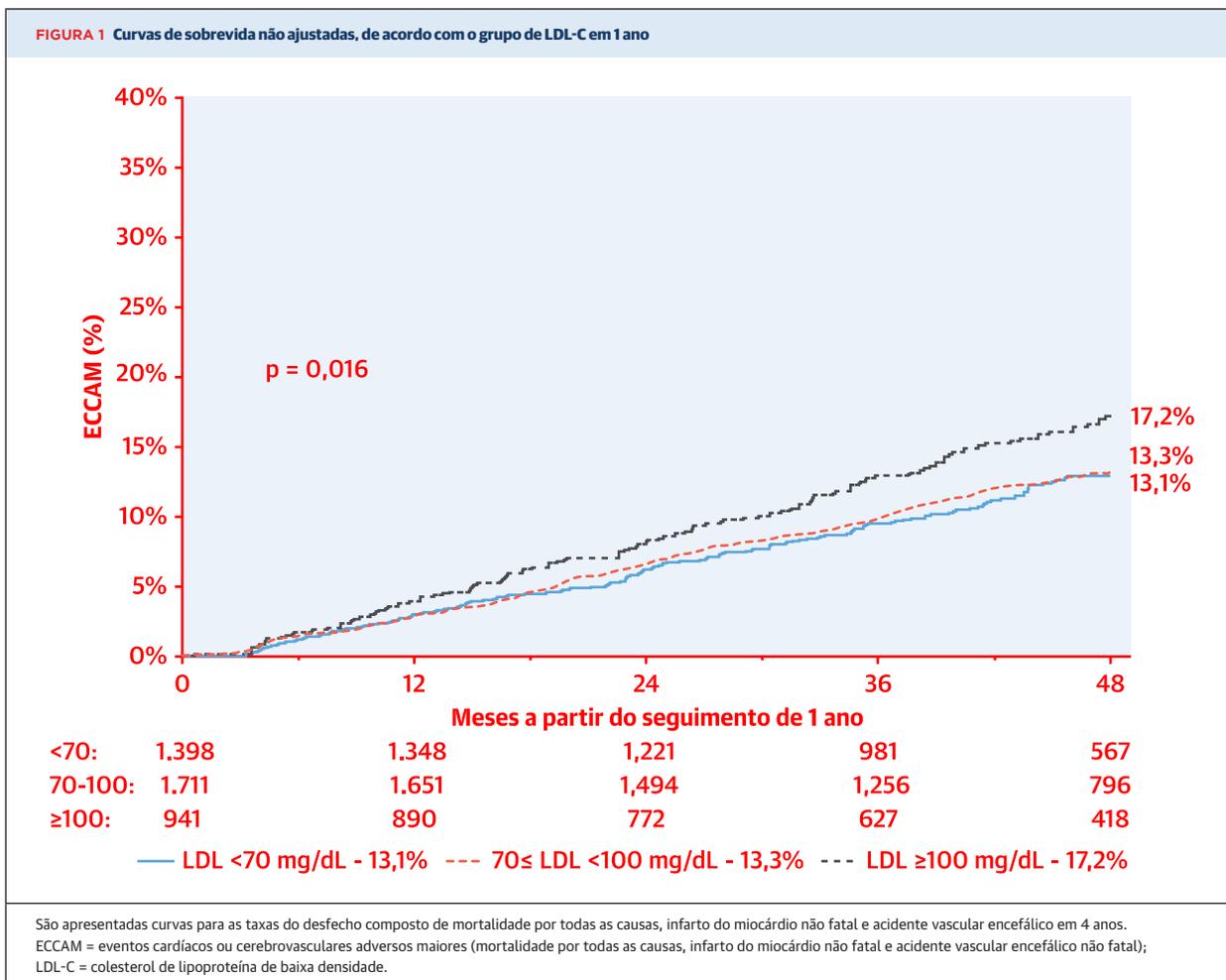
TAXAS DE ECCAM DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA DE INTERVENÇÃO RANDOMIZADA E NÍVEIS DE LDL-C. A Ilustração Central apresenta o risco cumula-

tivo de ECCAM em 4 anos de acordo com o LDL-C obtido em 1 ano e a estratégia de intervenção designada. Comparada com TCO, a CRM esteve associada a níveis menores de ECCAM, independentemente do estrato de LDL-C em 1 ano (LDL-C <70 mg/dL em 1 ano, RR: 0,42; IC 95%: 0,24 a 0,73; p = 0,002; LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano, RR: 0,52; IC 95%: 0,33 a 0,84; p = 0,007; LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano, RR: 0,52; IC 95%: 0,30 a 0,92; p = 0,025). Ao se comparar ATC e TCO, os pacientes submetidos a ATC com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano apresentaram taxas menores de ECCAM (RR: 0,61; IC 95%: 0,40 a 0,91; p = 0,016), o que não foi observado com os níveis de colesterol entre 70 e <100 mg/dL (RR: 1,07; IC 95%: 0,76 a 1,50; p = 0,71) ou ≥100 mg/dL (RR: 0,99; IC 95%: 0,66 a 1,51; p = 0,98). Ao se comparar CRM com ATC, a CRM resultou em taxas significativamente menores de ECCAM naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano (RR: 0,49; IC 95%: 0,31 a 0,79; p = 0,003) e LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano (RR: 0,53; IC 95%: 0,30 a 0,91; p = 0,022), enquanto não foi observada

TABELA 2 Níveis de LDL-C basal e em 1 ano, de acordo com a estratégia de intervenção designada

Níveis de colesterol, mg/dL	Total (n = 4.050)	CRM (n = 990)	TCO (n = 1.348)	ATC + TCO (n = 1.712)	Valor de p
LDL-C médio basal	98,0 ± 35,3	96,6 ± 36,5	102,2 ± 35,4	95,5 ± 34,3	<0,0001
LDL-C basal					<0,0001
LDL-C <70	21,3 (861)	25,3 (250)	16,2 (218)	23,0 (393)	
70 ≤LDL-C <100	36,2 (1.466)	33,6 (333)	36,6 (494)	37,3 (639)	
LDL-C ≥100	42,5 (1.723)	41,1 (407)	47,2 (636)	39,7 (680)	
LDL-C médio em 1 ano	83,1 ± 29,1	82,8 ± 32,1	83,0 ± 26,5	83,3 ± 29,3	0,9298
LDL-C em 1 ano					0,0042
LDL-C <70	34,5 (1.398)	36,7 (363)	31,7 (427)	35,5 (608)	
70 ≤LDL-C <100	42,2 (1.711)	39,3 (389)	46,4 (626)	40,7 (696)	
LDL-C ≥100	23,2 (941)	24,0 (238)	21,9 (295)	23,8 (408)	

Os valores são descritos por média ± DP ou % (n).
TCO = tratamento clínico otimizado; demais abreviaturas conforme a Tabela 1.



diferença estatística em pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano (RR: 0,69; IC 95%: 0,42 a 1,13; p = 0,141) (Tabela 4). Os resultados foram semelhantes em uma análise de sensibilidade de acordo com os níveis de não-HDL-C (Tabela Suplementar 4).

TAXAS DE REVASCULARIZAÇÃO SUBSEQUENTE.

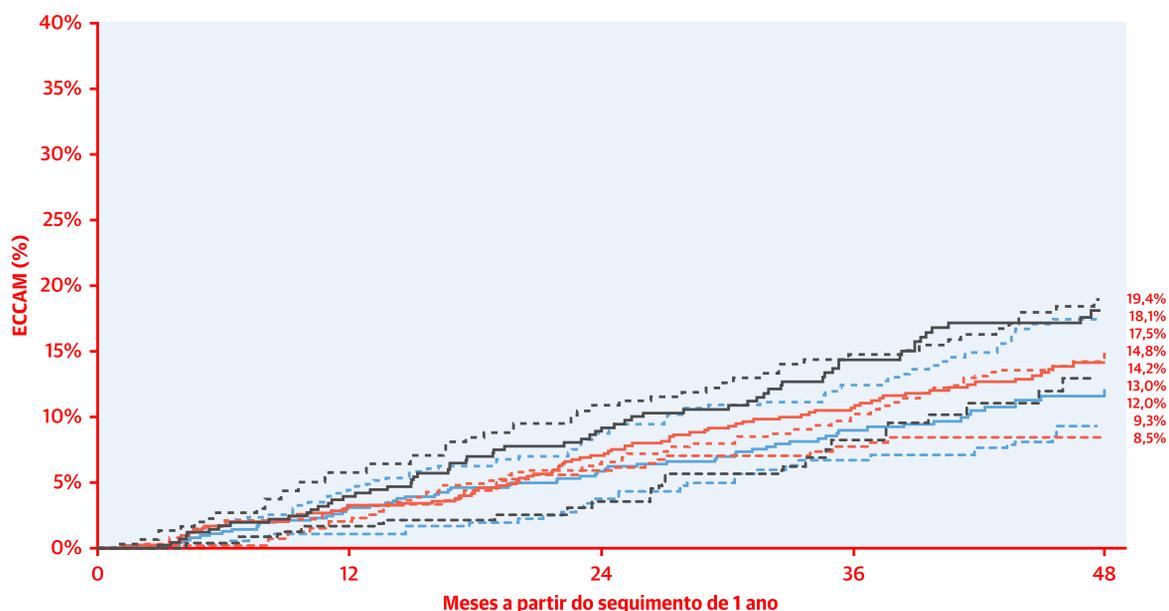
Nas análises ajustadas por ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal, não foram observadas diferenças nas taxas de revascularização subsequente se comparamos LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1

TABELA 3 RR para desfechos clínicos de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano

	70 ≤ LDL-C <100 mg/dL			LDL-C ≥100 mg/dL		
	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p
Modelo ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal*						
ECCAM	1,07	0,86-1,32	0,54	1,46	1,15-1,85	0,002
Revasc	1,11	0,91-1,35	0,30	1,24	0,99-1,56	0,066
Modelo ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção, LDL-C basal e outros fatores prognósticos basais†						
ECCAM	1,10	0,89-1,36	0,40	1,52	1,19-1,93	<0,001
Revasc	1,11	0,91-1,35	0,31	1,24	0,98-1,57	0,068

*RR ajustada para ensaio clínico, estratégia de intervenção designada e LDL-C basal, de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano (grupo de referência: pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano). †RR totalmente ajustada, de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano (grupo de referência: pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano). Esse modelo foi ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção designada, LDL-C basal e outras variáveis basais importantes (idade, sexo, região geográfica, índice de massa corporal, histórico de tabagismo, hipertensão, infarto do miocárdio, disfunção renal, procedimento de revascularização anterior, presença de angina, uso de insulina, insuficiência cardíaca).
ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal); IC = intervalo de confiança; Revasc = revascularização subsequente; RR = razão de risco; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Taxas de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores em 4 anos de acordo com os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade em 1 ano e com a estratégia de intervenção designada



Farkouh, M.E. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2197-207.

Comparada com o TCO, a CRM esteve associada a menores taxas de ECCAM, independentemente do estrato de LDL-C em 1 ano. Comparando ATC com TCO, a ATC esteve associada a menores taxas de ECCAM apenas se o LDL-C em 1 ano era <70 mg/dL. Comparando CRM com ATC, a CRM resultou em níveis significativamente menores de ECCAM naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em um ano (razão de risco: 0,49; IC 95%: 0,31 a 0,79; p = 0,003) e LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano (razão de risco: 0,53; IC 95%: 0,30 a 0,91; p = 0,022), enquanto não foi observada diferença estatística em pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano. ATC ou A = angioplastia coronária; CRM ou C = cirurgia de revascularização miocárdica; ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal); LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TCO ou T = tratamento clínico otimizado isolado.

ano e LDL-C <70 mg/dL (RR: 1,11; IC 95%: 0,91 a 1,35; p = 0,30), enquanto foi observada uma tendência não significativa na comparação entre LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano com LDL-C <70 mg/dL (RR: 1,24; IC 95%: 0,99 a 1,56; p = 0,066). Foram observados resultados semelhantes no segundo modelo multivariado, que também incluiu fatores de risco basais importantes (Figura 2, Tabela 3).

Se comparada tanto com TCO quanto com ATC, a CRM esteve associada a menores taxas de revascularização subsequente em todos os estratos de LDL-C em 1 ano. Não houve diferença nas taxas de revascularização subsequente na comparação entre ATC e TCO em qualquer um dos estratos de LDL-C em um 1 ano (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Esta análise combinada de três grandes ensaios clínicos sobre revascularização financiados pelo governo dos EUA que analisaram pacientes com coronariopatia estável, que incluiu >4.000 pacientes com DM2, demons-

trou que pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL após 1 ano do procedimento de revascularização apresentaram um aumento do risco de ECCAM. Os níveis de LDL-C tiveram uma influência diferencial nos desfechos cardiovasculares, dependendo da estratégia de revascularização. Se comparados àqueles submetidos a TCO isolado, pacientes randomizados para CRM tiveram taxas menores de ECCAM em qualquer nível de LDL-C em 1 ano, enquanto pacientes submetidos a ATC tiveram uma redução dos ECCAM apenas se os níveis de LDL-C em 1 ano estivessem <70 mg/dL. Isso reforça a necessidade de controle do LDL-C para aproveitar todos os benefícios do procedimento de revascularização, especialmente da ATC. Pacientes com níveis de LDL-C >70 mg/dL em 1 ano apresentaram taxas menores de ECCAM quando submetidos a CRM comparados aos submetidos a ATC, enquanto pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano tiveram taxas semelhantes de ECCAM tanto com CRM quanto com ATC.

Nossos resultados estão de acordo com as recentemente publicadas *American Heart Association/American*

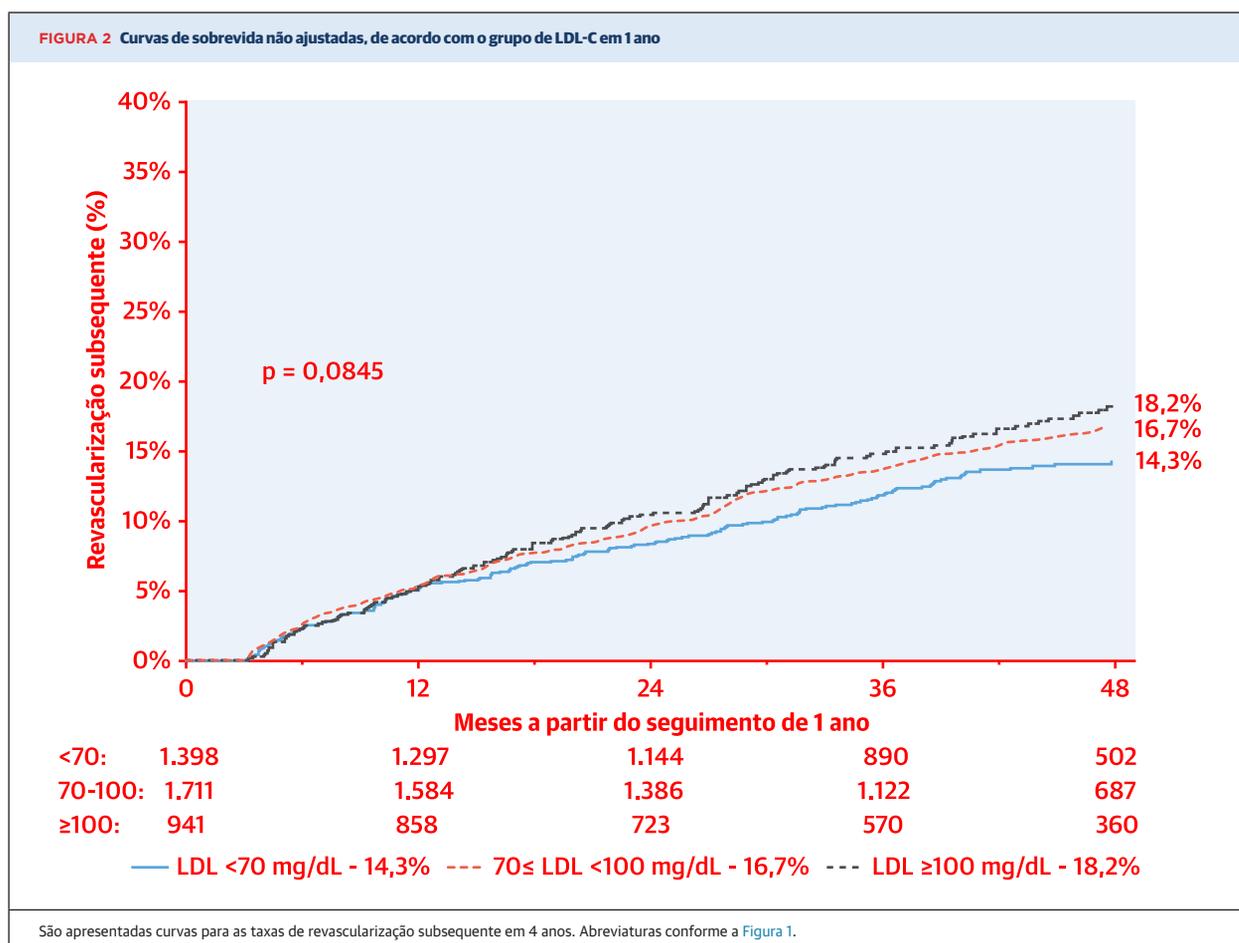
TABELA 4 RR ajustada por ensaio clínico para ECCAM e revascularização subsequente de acordo com a estratégia de intervenção designada e estratos de LDL-C em 1 ano

	LDL-C ≥ 100 mg/dL			70 \leq LDL-C < 100 mg/dL			LDL-C ≥ 100 mg/dL		
	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p
ECCAM									
CRM vs. TCO	0,42	0,24-0,73	0,002	0,52	0,33-0,84	0,007	0,52	0,30-0,92	0,025
ATC vs. TCO	0,61	0,40-0,91	0,016	1,07	0,76-1,50	0,71	0,99	0,66-1,51	0,98
CRM vs. ATC	0,69	0,42-1,13	0,141	0,49	0,31-0,79	0,003	0,53	0,30-0,91	0,022
Revasc									
CRM vs. TCO	0,43	0,24-0,77	0,005	0,25	0,14-0,42	<0,001	0,36	0,19-0,70	0,003
ATC vs. TCO	0,80	0,56-1,14	0,220	0,85	0,63-1,15	0,29	1,07	0,72-1,58	0,75
CRM vs. ATC	0,54	0,32-0,91	0,022	0,29	0,17-0,48	<0,001	0,34	0,18-0,63	<0,001

Abreviaturas conforme as Tabelas 1 a 3.

College of Cardiology Guidelines on the Management of Blood Cholesterol (Diretrizes sobre o Gerenciamento do Colesterol no Sangue da American Heart Association e do American College of Cardiology), de 2018 (4). De acordo com essas diretrizes, nossa análise consistiu em uma combinação de pacientes de alto risco e de muito alto risco que deveriam receber prescrição de estatina de alta intensidade e outras terapias de redução de LDL-C

com um alvo de LDL-C de pelo menos 70 mg/dL. Isso é particularmente importante em pacientes submetidos a revascularização com ATC, pois não foi observado benefício no número de ECCAM nesses pacientes caso apresentassem níveis de LDL-C >70 mg/dL em 1 ano. Em uma análise anterior realizada por Mancini et al. (14) com a mesma coorte de pacientes, a CRM, se comparada ao TCO e à ATC, esteve associada a uma redução das



taxas de ECCAM em pacientes com DM2. Na presente análise, expandimos esses achados e sugerimos que a superioridade da CRM sobre a ATC com relação aos ECCAM pode ser observada apenas em caso de LDL ≥ 70 mg/dL. Além da estratégia de revascularização, outras evidências também devem ser consideradas ao se decidir sobre o alvo ideal de LDL-C para um paciente específico, especialmente devido às preocupações recentemente relatadas de um aumento do risco de AVE hemorrágico em mulheres com LDL-C < 70 mg/dL (15), embora as taxas absolutas desse evento isolado sejam extremamente baixas e as estatinas estejam associadas a taxas menores de outros desfechos cardiovasculares, tais como AVE no geral e doença arterial periférica (5).

É importante observar que, em nosso estudo, se comparados aos pacientes com LDL-C < 70 mg/dL em 1 ano, apenas aqueles com LDL-C > 100 mg/dL em 1 ano apresentaram um aumento significativo do risco cardiovascular a longo prazo. Essa observação pode despertar o interesse em uma possível heterogeneidade com relação aos níveis lipídicos basais (ou em 1 ano, no caso do nosso estudo) e os benefícios cardiovasculares decorrentes de terapias hipolipemiantes. No ensaio clínico ODYSSEY-OUTCOMES, o alirocumabe, comparado ao placebo e com terapia com estatinas de alta intensidade, resultou em uma redução das taxas de eventos cardiovasculares a longo prazo entre pacientes com síndrome coronariana aguda recente. Esse benefício pareceu ser mais pronunciado no subgrupo de pacientes com níveis basais de LDL-C > 100 mg/dL (16). Da mesma forma, uma metanálise de 34 ensaios clínicos randomizados relatou reduções significativas na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular associada à terapia hipolipemiante apenas quando o LDL-C basal estava > 100 mg/dL (17). Reduções nas taxas de IM, de revascularização coronária e de ECCAM também foram mais pronunciadas nesses pacientes (17). Considerados em conjunto com os nossos resultados, esses estudos podem sugerir que o limite de 100 mg/dL de LDL-C pode ser um marcador de instabilidade de placa aterosclerótica coronária, o que requer investigações mais profundas (18).

Estudos anteriores investigaram o papel da redução do LDL-C no contexto da revascularização coronária. O LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study/Estudo de Prevenção com Intervenção Lescol*) demonstrou o benefício da fluvastatina vs. placebo na redução dos eventos cardiovasculares a longo prazo entre pacientes submetidos a ATC eletiva (19). Mais recentemente, uma análise do estudo J-DESSERT (*Japan Drug-Eluting Stents Evaluation: a Randomized Trial/Avaliação dos Stents Farmacológicos no Japão: um Ensaio Clínico Randomizado*) demonstrou que pacientes submetidos a ATC que foram capazes de atingir os alvos do TMO na época do

procedimento apresentaram taxas-alvo menores de insuficiência arterial em 24 horas (7% vs. 10%; $p = 0,03$) (20). Em uma análise *post hoc* do estudo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery/Estudo sobre a Sinergia Entre Intervenção Coronária Percutânea com TAXUS e Cirurgia Cardíaca*), o uso de terapia com estatinas, comparado com terapia sem estatinas, esteve relacionado a taxas menores de ECCAM em 5 anos, seguindo após CRM (RR: 0,32; IC 95%: 0,23 a 0,45; $p < 0,001$) quanto após ATC (RR: 0,51; IC 95%: 0,36 a 0,72; $p < 0,001$) (21). A redução do LDL-C após o procedimento de revascularização esteve associada a taxas menores de eventos cardiovasculares em todos esses relatos, o que é consistente com nossas observações.

Outras evidências também apoiam a redução do LDL-C, especificamente no contexto pós-CRM. No estudo POST CABG (*Post Coronary Artery Bypass Graft/Pós-Angioplastia Coronária*), a redução do LDL-C a níveis < 100 mg/dL, comparada com o tratamento usual, resultou em uma redução na progressão da aterosclerose em enxertos de veia safena (27% vs. 39%; $p < 0,001$) e em revascularização de repetição (6,5% vs. 9,2%; $p = 0,03$), durante 4,3 anos de seguimento pós-operatório (22,23). Após um seguimento de 7,5 anos, os pacientes alocados para o grupo de menor LDL-C apresentaram uma redução no composto de morte cardiovascular, IM não fatal, AVE e revascularização de repetição (30,6% vs. 40,2%; $p = 0,001$) (24). Uma análise *post hoc* do estudo CASCADE (*Clopidogrel after Surgery for Coronary Artery Disease/Clopidogrel após Cirurgia para Doença Arterial Coronariana*) demonstrou que a patência do enxerto aos 12 meses pós-CRM foi maior em pacientes com LDL-C < 100 mg/dL em 1 ano, se comparada à dos pacientes com LDL-C > 100 mg/dL em 1 ano (96,5% vs. 83,3%; $p = 0,03$) (25). De acordo com uma declaração científica da *American Heart Association*, essas análises, além de evidências adicionais (26,27), justificam a recomendação para a prescrição rotineira de terapia com estatinas em pacientes pós-CRM (28). A CRM é capaz de tratar várias lesões, enquanto a ATC é uma intervenção focal, dirigida a uma lesão específica (29). Embora esse motivo possa justificar o efeito diferencial do controle do LDL-C em pacientes submetidos a CRM vs. ATC, nossos resultados não implicam ou apoiam um controle menos rigoroso do LDL-C em pacientes submetidos a CRM porque o controle do LDL-C está associado a taxas de menores de eventos cardiovasculares na população geral com DM2 e coronariopatia (5), incluindo aqueles submetidos a um procedimento de revascularização coronária.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Esta é uma análise combinada de três grandes ensaios clínicos que teve o objetivo

de avaliar os efeitos da redução do LDL-C em um grupo específico de pacientes (pacientes com DM2 alocados para uma estratégia de intervenção), e não de definir os limites de LDL-C na população geral. Embora os pacientes tenham sido randomizados para a estratégia de revascularização, eles não foram randomizados especificamente para CRM ou ATC (exceto no estudo FREEDOM) nem foram randomizados para diferentes alvos de LDL-C. Portanto, confundidores adicionais podem influenciar na associação dos desfechos cardiovasculares tanto com a escolha do procedimento de revascularização quanto com o nível de LDL-C. Isso foi parcialmente mitigado pela análise multivariada, mas dados sobre uma importante variável, a adesão ao tratamento prescrito, não estão disponíveis. As intervenções terapêuticas para reduzir o LDL-C durante o primeiro ano de acompanhamento (mudanças de estilo de vida, medicamentos e dosagens) não foram analisadas sistematicamente. Além disso, os eventos ocorridos no primeiro ano foram excluídos deste relato, e deve-se considerar a ocorrência de viés de tempo imortal. Por fim, a tecnologia médica evoluiu na última década. Avanços na ATC, tais como novas gerações de *stents* farmacológicos, exames por imagem intracoronários e orientação fisiológica invasiva, além de novos tratamentos clínicos para DM2 (por exemplo, inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose e receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1), também podem influenciar nesses achados, inclusive no potencial minimização relativa dos efeitos benéficos da redução lipídica agressiva.

CONCLUSÕES

Esta análise combinada de pacientes incluídos em três grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram a revascularização coronária em pacientes com DM2 esclarece a importância do controle do LDL-C no primeiro ano após o procedimento. Os pacientes com LDL-C ≥ 100 mg/dL em 1 ano apresentaram maiores taxas de ECCAM e revascularização subsequente, se comparados àqueles com LDL-C < 70 mg/dL. Além disso, a diminuição do LDL-C parece ser especialmente importante em pacientes com DM2 submetidos a ATC, porque, na comparação com TMO isolado, a redução nos ECCAM nesse grupo foi observada apenas nos pacientes que apresentavam níveis de LDL-C < 70 mg/dL em 1 ano. Portanto, o controle otimizado do LDL-C deve ser fundamental para se obterem desfechos ideais após a ATC, o que justifica mais estudos. Em contraste, a CRM foi superior ao TMO, independentemente do nível de LDL-C obtido, e superior à ATC se os níveis de LDL-C em 1 ano fossem > 70 mg/dL.

AGRADECIMENTOS

Os estudos BARI-2D e FREEDOM foram financiados pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute*. O estudo COURAGE foi financiado pelo *U.S. Department of Veterans Affairs* e pelo *Canadian Institutes of Health Research*.

RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA

Financiados por um subsídio de pesquisa das seguintes instituições: Gilead Science, National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Department of Veterans Affairs, e Canadian Institutes of Health Research. O Dr. Farkouh recebeu subsídios de pesquisa das seguintes empresas: Amgen, Novo Nordisk e Novartis. O Dr. Mancini recebeu subsídios, honorários, Conselho Consultivo e honorários como palestrantes das empresas Sanofi, Amgen, Boehringer Ingelheim e Novo Nordisk; e atuou no Conselho Consultivo da Esperion. A Dr. Bittner tem contratos entre a University of Alabama em Birmingham e os seguintes patrocinadores: Amgen, como investigadora em análises farmacoeconômicas; AstraZeneca, como Coordenadora Nacional do estudo STRENGTH; Bayer, como investigadora principal do estudo COMPASS; DalCor, como Coordenadora Nacional do estudo DalGene; Esperion, como Coordenadora Nacional do estudo CLEAR Outcomes; Sanofi, como membro do comitê diretivo do estudo ODYSSEY OUTCOMES; The Medicines Company, como investigadora principal do estudo ORION IV; e Sanofi, por participar de Conselhos Consultivos para apresentar dados do estudo ODYSSEY OUTCOMES. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Michael E. Farkouh, Peter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre, University of Toronto, 190 Elizabeth Street, RFE 3S-438, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada. E-mail: Michael.Farkouh@uhn.ca. Twitter: @drmikeyfarkouh, @lucascgodoy.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Em pacientes com DM2 submetidos a revascularização coronária, o controle dos níveis sanguíneos de LDL-C melhora o prognóstico, especialmente entre aqueles submetidos a ATC.

PANORAMA TRANSACIONAL: São necessários estudos adicionais para comparar as várias estratégias de redução dos níveis de LDL-C em pacientes com DM2 submetidos a revascularização.

REFERÊNCIAS

1. Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J* 2012;164:591-9.
2. Pambianco G, Lombardero M, Bittner V, et al. Control of lipids at baseline in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Prev Cardiol* 2009;12:9-18.
3. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:278-90.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
5. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
6. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol* 2006;98:1405-8.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
8. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
9. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
10. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1607-15.
11. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
14. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:985-95.
15. Rist PM, Buring JE, Ridker PM, Kase CS, Kurth T, Rexrode KM. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* 2019;92:e2286-94.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
17. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
18. Navarese EP, Andreotti F, Raggi P, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol to predict the extent of cardiovascular benefit from lipid-lowering therapies: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:47-54.
19. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
20. Iijima R, Nakamura M, Matsuyama Y, et al. Effect of optimal medical therapy before procedures on outcomes in coronary patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2016;118:790-6.
21. Iqbal J, Zhang Y-J, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2015;131:1269-77.
22. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
23. Fuster V, Vorchheimer DA. Prevention of atherosclerosis in coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:212-3.
24. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000;102:157-65.
25. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1284-90; discussion 1290-1.
26. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1938-43.
27. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016;37:3576-84.
28. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:927-64.
29. Boden WE, Mancini GB. CABG for complex CAD: when will evidence-based practice align with evidence-based medicine? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:56-8.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronária, revascularização coronária, diabetes, lipídios

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.