

# Biomarcadores e desfechos cardiovasculares clínicos com ezetimiba no estudo IMPROVE-IT



Arman Qamar, MD, MPH,<sup>a</sup> Robert P. Giugliano, MD, SM,<sup>a</sup> Erin A. Bohula, MD, DPhil,<sup>a</sup> Jeong-Gun Park, PHD,<sup>a</sup> Petr Jarolim, MD, PHD,<sup>b</sup> Sabina A. Murphy, MPH,<sup>a</sup> Michael A. Blazing, MD,<sup>c</sup> Robert M. Califf, MD,<sup>d,e,f</sup> Christopher P. Cannon, MD,<sup>a</sup> Eugene Braunwald, MD,<sup>a</sup> David A. Morrow, MD, MPH<sup>a</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** A adição de ezetimiba à terapia com estatinas reduz o risco de eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) prévia. O papel dos biomarcadores na identificação de subgrupos de pacientes que podem obter maior benefício clínico com o uso da ezetimiba é desconhecido.

**OBJETIVOS** O propósito deste estudo foi avaliar o papel dos biomarcadores cardiovasculares estabelecidos na avaliação do provável benefício da adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes pós-SCA.

**MÉTODOS** Foi realizada uma análise aninhada e pré-especificada com dados de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego sobre ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina [IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)/Melhoria na Redução de Desfechos: Estudo Internacional sobre a Eficácia de Vytorin]. Troponina T de alta sensibilidade, fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, fator de diferenciação do crescimento 15 e proteína C reativa de alta sensibilidade foram medidos em 7.195 pacientes estabilizados (1 mês após a randomização) pós-SCA. Com base nos valores dos biomarcadores, uma abordagem com múltiplos marcadores foi utilizada para investigar o risco de eventos cardiovasculares recorrentes e o benefício clínico da ezetimiba.

**RESULTADOS** Níveis elevados de cada biomarcador foram independentemente associados a risco aumentado de morte cardiovascular/infarto do miocárdio/acidente vascular cerebral e morte cardiovascular/insuficiência cardíaca (p de tendência < 0,001 para cada). Houve um padrão de maior redução absoluta de risco de morte cardiovascular/infarto do miocárdio/acidente vascular cerebral com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas, em pacientes com risco aumentado, com base nos níveis dos biomarcadores. Pacientes de alto risco (≥3 biomarcadores positivos; n = 1.437) apresentaram uma diferença de risco absoluto de -7,3% com ezetimiba (intervalo de confiança de 95%: -13,8% a -0,8%; p = 0,02), enquanto pacientes de risco intermediário (um a dois biomarcadores positivos; n = 3.842) apresentaram uma diferença de risco absoluto de -4,4% (intervalo de confiança de 95%: -9,7% a 0,8%); traduzindo esses valores em números necessários para tratar em 7 anos de 14 e 23, respectivamente. Pacientes de baixo risco (nenhum biomarcador positivo; n = 1.916) não pareceram se beneficiar da adição de ezetimiba à terapia com estatinas.

**CONCLUSÕES** Uma estratégia baseada em biomarcadores identifica um gradiente de risco entre pacientes pós-SCA, demonstrando um potencial para identificar pacientes de risco aumentado com um benefício absoluto correspondentemente alto da adição de ezetimiba à terapia com estatinas. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1057-68) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



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

<sup>a</sup>TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; <sup>b</sup>Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; <sup>c</sup>Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; <sup>d</sup>Duke Forge, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; <sup>e</sup>Verily Life Sciences (Alphabet), South San Francisco, Califórnia, EUA; e <sup>f</sup>Department of Medicine, Stanford University, Stanford, Califórnia, EUA.

O estudo IMPROVE-IT recebeu subsídios da Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co. A Roche Diagnostics forneceu reagentes para a análise de biomarcadores por meio de subsídio de pesquisa concedido ao Brigham and Women's Hospital. Dr. Qamar recebeu uma bolsa de pós-doutorado T32 (T32HL007604) do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e uma bolsa de pesquisa em doenças vasculares da American Heart Association Strategically Focused Research Network (18SFRN3390085 e 18SFRN33960262). Dr. Qamar recebeu subsídios de Daiichi-Sankyo; e recebeu honorários por atividades educacionais da American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Pfizer, Medscape e Clinical Exercise Physiology Association. Dr. Giugliano recebeu subsídios de Amgen, Daiichi-Sankyo e Merck; e recebeu honorários por atividades de educação médica continuada e/ou honorários de consultoria de Amarin, American College of Cardiology, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CVS Caremark, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer, Portola e Sanofi. Dr. Bohula recebeu subsídios de Eisai, Amgen, AstraZeneca e Merck; e recebeu honorários de Servier, Merck, NIH, Lexicon, Medscape, Academic GME, MD Conference Express, Paradigm e Novartis. Dr. Park recebeu subsídios da Merck, durante a realização do estudo, e é membro do Grupo de Estudos TIMI, que recebeu subsídios de pesquisa, por meio do Brigham and Women's Hospital, de: Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Critical Diagnostics, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research and Development, The Medicines Company, MedImmune, Novartis, Pfizer, Poxel, Roche Diagnostics e Takeda. Dr. Jarolim recebeu apoio institucional para pesquisa de Abbott Laboratories, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Merck & Co., Roche Diagnostics Corporation, Takeda Global Research and Development Center e Waters Technologies Corporation; e recebeu honorários de consultoria da Roche Diagnostics Corporation. Murphy recebeu subsídios da Merck durante a realização do estudo; e é membra

A redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com terapia intensiva com estatinas, ezetimiba ou inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) diminui os eventos cardiovasculares (CV) em pacientes com aterosclerose (1-4). No ensaio clínico IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*/Melhoria na Redução de Desfechos: Estudo Internacional sobre a Eficácia de Vytorin), a adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes estáveis, com caso recente de síndrome coronariana aguda (SCA), diminuiu o LDL-C e reduziu significativamente os eventos CVs recorrentes, em comparação ao uso isolado da sinvastatina (2). Embora pacientes com cardiopatia isquêmica estável (CIE) que tenham sofrido de SCA devam ser considerados de risco aumentado para eventos CVs importantes quando comparados a pacientes sem esse histórico, há uma variação considerável nos riscos residuais deles para eventos recorrentes. Consequentemente, os pacientes com CIE podem diferir quanto à magnitude do benefício absoluto recebido por meio de terapias preventivas secundárias eficazes. Com esse propósito, anteriormente mostramos que, usando os fatores de risco clínicos, os médicos podem avaliar o risco de longo prazo de eventos CVs recorrentes e identificar pacientes de alto risco que obtêm maiores benefícios com a adição de ezetimiba à sinvastatina para prevenção secundária (5). O papel dos biomarcadores CVs na tomada de decisão terapêutica com a ezetimiba, se houver, ainda é desconhecido. Neste estudo de biomarcadores com análise aninhada pré-especificada, parte do IMPROVE-IT, testamos se biomarcadores CVs estabelecidos, medidos na fase estável após a SCA, identificariam pacientes com risco aumentado de eventos CVs recorrentes e que poderiam obter maior redução absoluta de risco (RAR) com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas. De forma individual, os biomarcadores examinados demonstraram ser úteis na identificação de pacientes de alto risco pós-SCA e representam três eixos biopatológicos: a troponina T de alta sensibilidade (TnTas) é um biomarcador para

lesão no miocárdio, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) reflete o estresse do miocárdio, e a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) e o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) são marcadores de inflamação. Além disso, o GDF-15, integrante do fator de transformação do crescimento-beta, é fortemente induzido em cardiomiócitos em resposta à isquemia-reperfusão e ao alongamento mecânico, bem como expresso pelas células inflamatórias envolvidas na aterotrombose (6).

## MÉTODOS

**POPULAÇÃO DO ESTUDO.** O desenho e os resultados principais do estudo IMPROVE-IT foram publicados anteriormente (2, 7). Em resumo, o IMPROVE-IT foi um estudo multinacional, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado que envolveu 18.144 pacientes estabilizados pós-SCA. Os pacientes foram designados aleatoriamente, em uma proporção de 1:1, para o grupo de ezetimiba (10 mg diárias) ou para o grupo de placebo e sinvastatina (40 mg diárias) e acompanhados por uma mediana de 6 anos. Os pacientes com pelo menos 50 anos de idade eram elegíveis para inclusão caso tivessem sido hospitalizados em até 10 dias (mediana de 4 dias) após a inscrição por motivo de SCA, incluindo infarto do miocárdio (IM) com supradesnívelamento do segmento ST, IM sem supradesnívelamento do segmento ST ou alto risco de angina instável. Os pacientes deveriam apresentar um nível de LDL-C de 50 a 10 mg/dL se estivessem recebendo terapia hipolipemiante ou um nível de 50 a 125 mg/dL caso não estivessem recebendo terapia hipolipemiante antes da internação por SCA. Os critérios de exclusão foram terapia em andamento com ezetimiba ou estatina com potência superior a 40 mg de sinvastatina antes da apresentação, instabilidade hemodinâmica persistente dentro de 10 dias após a apresentação, depuração de

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- AVC** = acidente vascular cerebral
- CIE** = cardiopatia isquêmica estável
- CV** = cardiovascular
- DRA** = diferença de risco absoluto
- GDF** = fator de diferenciação de crescimento (*growth differentiation factor*)
- IC** = intervalo de confiança
- IM** = infarto do miocárdio
- LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein cholesterol*)
- NNT** = número necessário para tratar
- NT-proBNP** = fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (*N-terminal pro-B type natriuretic peptide*)
- PCRas** = proteína C reativa de alta sensibilidade
- RAR** = redução absoluta de risco
- SCA** = síndrome coronariana aguda
- TnTas** = troponina T de alta sensibilidade

do Grupo de Estudos TIMI, que recebeu apoio institucional, por meio do Brigham and Women's Hospital, de: Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, Critical Diagnostics, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research and Development, The Medicines Company, MedImmune, Novartis, Pfizer, Poxel, Roche Diagnostics e Takeda; além disso, ela recebeu honorários da Amgen. Dr. Blazing atuou como membro do Conselho Consultivo para a Merck; e recebeu honorários de consultoria de AstraZeneca e Novartis. Dr. Califf foi comissário de Produtos Médicos e Tabaco da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017 e foi vice-comissário de Produtos Médicos e Tabaco da FDA de fevereiro de 2015 a janeiro de 2016; é consultor sênior de ciências da Verily; atua no conselho corporativo da Cytokinetics e como presidente de Conselho de Administração da People-Centered Research Foundation; recebeu honorários de consultoria de Amgen, Biogen, Merck, Genentech, Eli Lilly e Boehringer Ingelheim; e, atualmente, é consultor sênior de ciências da Verily Life Sciences (Alphabet). Dr. Cannon recebeu subsídios para pesquisa de Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen e Merck; e recebeu honorários de consultoria de Aegerion, Alnylam, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Corvidia, Eisai, Innovent, Janssen, Kowa, Merck, Pfizer, Regeneron e Sanofi. Dr. Braunwald recebeu subsídios para pesquisa de Savara, AstraZeneca, Duke University, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Merck, The Medicines Company e Novartis; recebeu honorários de consultoria de Theravance, Cardurion, Sanofi, Verve e MyoKardia; ministrou palestras não remuneradas e atuou como consultor não remunerado para The Medicines Company, Merck e Novartis; além disso, recebeu honorários da Medscape por palestras ministradas. Dr. Morrow recebeu apoio institucional de Abbott Laboratories, Amgen, AstraZeneca, BRAHMS, Eisai Co., GlaxoSmithKline, The Medicines Company, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche Diagnostics e Takeda Pharmaceutical Co.; recebeu honorários de consultoria de Abbott Laboratories, Aralez Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bayer, Merck & Co., Peloton, Pfizer, Roche Diagnostics e Verseeon Corp.

Manuscrito recebido em 23 de abril de 2019; manuscrito revisado recebido em 3 de junho de 2019, aceito em 13 de junho de 2019.

creatinina <30 mL/min ou intenção de realizar cirurgia de revascularização do miocárdio para SCA. O subestudo de biomarcadores incluiu todos os pacientes que forneceram consentimento nos centros participantes.

Esta análise pré-especificada relata achados sobre biomarcadores medidos em amostras colhidas 1 mês após a randomização. Os pacientes foram incluídos se não tivessem sofrido eventos CVs recorrentes em 1 mês após a randomização e se apresentassem as medidas dos quatro biomarcadores (TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas). O ensaio clínico foi aprovado pelo conselho de revisão institucional e pelo comitê de ética de todos os centros participantes. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo, inclusive para a realização da análise de biomarcadores.

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES.** O soro e o plasma foram isolados e mantidos a uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  ou menos no local do estudo. Amostras congeladas foram enviadas ao laboratório de ensaios clínicos do projeto *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) em Boston (EUA), onde elas foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  ou menos. Todas as análises foram realizadas na primeira amostra descongelada por uma equipe do laboratório cegada para alocação de tratamento, níveis lipídicos e desfechos clínicos. Os níveis plasmáticos da TnTas foram medidos através de um imunensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics, Indianápolis, Indiana, EUA), com um limite inferior de detecção de 5 ng/L e um limite de referência superior estabelecido pelo percentil 99 de 14 ng/L, com um coeficiente de variação de 2,2% e 1,8% em 29 ng/L e 2.181 ng/L, respectivamente. Os níveis de NT-proBNP foram medidos por um imunensaio por eletroquimioluminescência (pro-BNP II; Roche Diagnostics) com um intervalo analítico de 5 a 35.000 pg/mL e um coeficiente de variação de 2,7% e 2,2% em 136 pg/mL e 4.817 pg/mL, respectivamente. O GDF-15 foi medido através de um imunensaio por eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics) com um limite inferior de detecção de 10 pg/mL e um coeficiente de variação de 3% e 2,3% em 1.374 pg/mL e 7.077 pg/mL, respectivamente. Já a PCRas foi medida por um método imunoturbidimétrico aprimorado (Roche Diagnostics), com limite inferior de detecção de 0,15 mg/L. Os coeficientes de variação observados em 3,8 mg/dL e 10,4 mg/dL foram de 3% e 2,3% respectivamente. Em 1 mês após a randomização, TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas estavam disponíveis em 7.195 pacientes incluídos no subestudo de biomarcadores.

**DESFECHOS.** O desfecho primário do estudo foi um composto de morte CV, um evento coronariano importante (IM não fatal, angina instável que requer hospitalização ou revascularização coronariana que ocorra ao menos 30 dias após a randomização) ou um acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. O desfecho primário

pré-especificado para o subestudo de biomarcadores foi um composto de morte CV, IM ou AVC. Outros desfechos de interesse foram o composto de morte CV ou insuficiência cardíaca, morte CV ou IM e esses elementos individualmente. Um comitê de eventos clínicos cegado para a randomização de tratamento e os valores de biomarcadores adjudicou os desfechos de morte CV, IM e AVC de acordo com definições pré-especificadas descritas anteriormente (2, 7). O desfecho de hospitalização por insuficiência cardíaca foi determinado pelo investigador com base nas informações relatadas nas fichas clínicas.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas são expressas como medianas com intervalos interquartis, e as variáveis categóricas como números e porcentagens. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste de soma de postos de Wilcoxon, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a relação entre os biomarcadores. As taxas de eventos são apresentadas como estimativas de 7 anos do método de Kaplan-Meier.

A associação entre os biomarcadores individuais e os desfechos clínicos foi analisada pela estratificação dos valores dos biomarcadores em quartis e em escala contínua com transformação logarítmica. A associação de biomarcadores e desfechos clínicos foi analisada de forma multivariável através de modelos de riscos proporcionais de Cox. A análise multivariável ajustada para fatores de risco clínicos incluídas no escore de risco para prevenção secundária do projeto TIMI foram: idade, diabetes melito, hipertensão, tabagismo corrente, histórico de AVC, doença arterial periférica, cirurgia prévia de revascularização miocárdica, insuficiência cardíaca e disfunção renal (definida por uma taxa de filtração glomerular estimada de  $<60\text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (5). A precisão prognóstica dos biomarcadores foi avaliada pela área sob as curvas características de operação do receptor (estatística C), usando metodologia descrita anteriormente (8).

Cada paciente foi avaliado de acordo com os pontos de corte dos biomarcadores que tenham apresentado significância prognóstica em outras populações anteriormente (6, 9-11): TnTas  $\geq 14\text{ ng/L}$ , NT-proBNP  $\geq 450\text{ pg/mL}$ , GDF-15  $\geq 1.800\text{ pg/mL}$  e PCRas  $\geq 2\text{ mg/L}$ . Os pacientes receberam um ponto para cada biomarcador acima do seu respectivo ponto de corte, e uma escala de risco de biomarcadores foi criada adicionando o número de pontos. Os pacientes foram estratificados, de acordo com suas escalas de risco, nas seguintes categorias: risco baixo (escore 0), risco intermediário (escore 1 a 2) e risco alto (escore 3 a 4).

A associação entre as categorias de risco baseadas em biomarcadores e os desfechos clínicos foi analisada de forma multivariável pelos modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados para as variáveis clínicas mencionadas acima. Todas as análises de eficácia de ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina foram realizadas com base na intenção de tratar. As *hazard ratios* e os intervalos de confiança (ICs) de 95% para a comparação de ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina foram analisados através de um modelo de riscos proporcionais de Cox, com braço de tratamento randomizado e fatores de estratificação como covariáveis. Testamos a modificação do efeito na eficácia da ezetimiba/sinvastatina vs. placebo/sinvastatina pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, incluindo um termo de interação das categorias de risco de tratamento por biomarcador. Como a diretriz de 2018 sobre manejo de colesterol no sangue não recomenda intensificação da terapia hipolipemiante em pacientes com LDL-C <70 mg/L (12), realizamos uma análise de sensibilidade exploratória restrita a pacientes com LDL-C basal <70 mg/dL, entre os quais a adição de ezetimiba à terapia com estatinas pode apresentar menos benefícios. A premissa de riscos proporcionais do modelo de Cox foi avaliada para o desfecho primário através da análise de resíduos de Schoenfeld e não foi violada. Os valores de p para as análises de tempo decorrido até o evento foram calculados pelo teste de *log-rank*. A diferença de risco absoluto (DRA) e o IC95%, foram calculados a fim de estimar a RAR para a comparação entre ezetimiba/sinvastatina e placebo/sinvastatina nas três categorias de risco dos biomarcadores. A significância estatística de todas as análises foi avaliada por meio de um nível alfa bilateral de 0,05 sem ajuste para comparações múltiplas. Todas as análises estatísticas foram conduzidas com o programa SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA).

## RESULTADOS

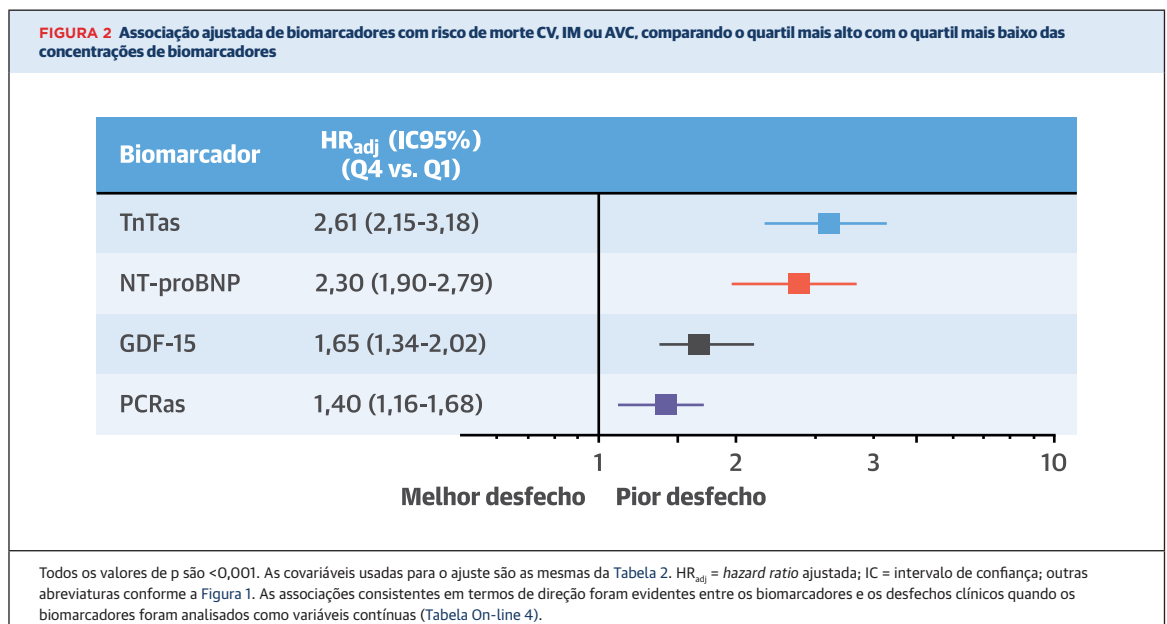
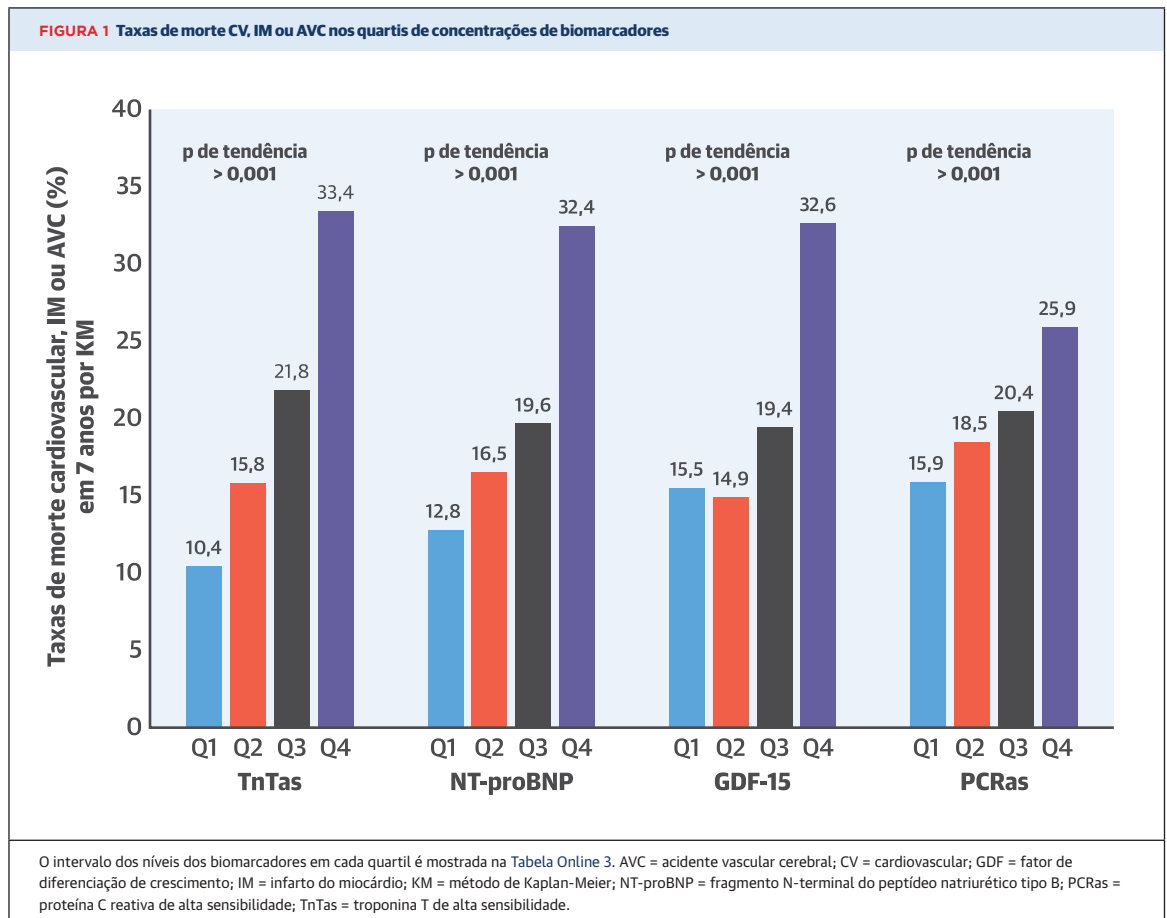
**NÍVEIS DOS BIOMARCADORES E DESFECHOS.** As características basais dos pacientes no primeiro mês do subestudo (N = 7.195) foram similares às dos participantes do IMPROVE-IT (Tabela On-line 1). Em 1 mês após a randomização, a concentração mediana de TnTas nos participantes do subestudo foi de 11,1 ng /L (percentis 25 a 75: 7,4 a 17,6), sendo que 98,4% dos pacientes apresentaram valores acima do limite de detecção ( $\geq 3$  ng/L) e 36,1%  $\geq 14$  ng /L (nível de significância prognóstica previamente identificado). A concentração mediana de NT-proBNP, GDF-15 e PCRas foi de 263 pg/mL (112 a 613 pg/mL), 1.229 pg/mL (877 a 1.837 pg/ml) e 1,7 mg/L (0,8 a 3,9 mg/L), respectivamente. Houve correlações positivas estatisticamente significativas entre

os quatro biomarcadores ( $r = 0,11$  a  $0,58$ ;  $p < 0,001$  para cada) (Tabela On-line 2). Houve uma associação graduada entre os níveis crescentes de cada biomarcador e o risco subsequente de morte CV, IM ou AVC (Figura 1); morte CV ou insuficiência cardíaca; morte CV ou IM; e somente IM (p de tendência  $< 0,001$  para cada). Após o ajuste multivariável, os pacientes no quartil mais alto de cada biomarcador estavam com risco aumentado de sofrerem eventos CVs em comparação aos pacientes no quartil mais baixo, com um risco aproximadamente cinco vezes maior de morte CV ou insuficiência cardíaca associado aos valores elevados de cada biomarcador (Tabela On-line 1, Figura 2). Os resultados da PCRas foram relatados anteriormente e estavam consistentes nesta coorte de múltiplos marcadores (13).

**DISCRIMINAÇÃO E RECLASSIFICAÇÃO.** A adição de biomarcadores individuais a um modelo clínico de análise multivariável resultou em uma melhora modesta, mas estatisticamente significativa, nas medidas de discriminação (estatística C e melhor discriminação integrada) e melhor reclassificação líquida na coorte de pacientes examinados nesta análise (Tabela On-line 5). A adição dos quatro biomarcadores ao modelo (5) aumentou a estatística C para morte CV, IM ou AVC de 0,65 (IC95%: 0,64 a 0,67) para 0,68 (IC95%: 0,67 a 0,70).

**CATEGORIAS DE RISCO BASEADAS EM BIOMARCADORES, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS.** Dependendo do número de biomarcadores acima dos pontos de corte, um escore de risco baseado em biomarcadores variando de 0 a 4 foi criado para categorizar os pacientes em grupos de risco baixo, intermediário e alto. Os pacientes da categoria de risco alto (escore 3 a 4) eram mais velhos e mais propensos a ter diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, IM prévio, AVC prévio, doença renal crônica e IM em comparação com angina instável na apresentação inicial (Tabela 1). As taxas de uso de terapias baseadas em evidências para prevenção secundária, incluindo aspirina, tienopiridina e betabloqueadores, foram altas (>85% para todos) em todas as categorias de risco no momento da randomização.

**BENEFÍCIO CLÍNICO DA EZETIMIBA CONFORME A CATEGORIA DE RISCO BASEADA EM BIOMARCADORES.** Não houve heterogeneidade estatisticamente significativa no efeito relativo da ezetimiba sobre morte CV, IM ou AVC nas três categorias de risco (p da interação = 0,11). No entanto, percebeu-se um gradiente de benefício absoluto crescente. Entre os pacientes da categoria de risco alto, a adição de ezetimiba à sinvastatina resultou em uma RAR de 7,3% (DRA de -7,3%; IC95%: -13,8 a -0,8) no desfecho composto de morte CV, IM ou AVC, o que significou 14 pacientes



**TABELA 1** Características dos pacientes estratificadas de acordo com as categorias de risco baseadas nos biomarcadores

	Total (n = 7.195)	Baixo (escore 0) (n = 1.916; 27%)	Intermediário (escore 1-2) (n = 3.842; 53%)	Alto (escore 3-4) (n = 1.437; 20%)
<b>Características demográficas</b>				
Idade, anos	63,8 (57,4-71,3)	60,4 (55,1-66,5)	63,5 (57,3-70,6)	71,2 (63,2-77,9)
Sexo feminino	1.780 (24,7)	400 (20,9)	1.016 (26,4)	364 (25,3)
Caucasiano	5.925 (82,3)	1.604 (83,7)	3.171 (82,5)	1.150 (80,0)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,6 (24,8-31,0)	27,0 (24,7-30,0)	27,8 (25,1-31,4)	27,5 (24,5-31,0)
<b>Características clínicas</b>				
Diabetes	2.119 (29,5)	350 (18,3)	1.145 (29,8)	624 (43,4)
Hipertensão	4.690 (65,2)	1.066 (55,6)	2.543 (66,2)	1.081 (75,2)
Tabagismo corrente	2.080 (28,9)	520 (27,1)	1.198 (31,2)	362 (25,2)
<b>Histórico CV (antes da SCA inicial)</b>				
Insuficiência cardíaca	354 (4,9)	36 (1,9)	164 (4,3)	154 (10,7)
Doença arterial periférica	435 (6,0)	54 (2,8)	211 (5,5)	170 (11,8)
IM prévio	1.741 (24,2)	408 (21,3)	891 (23,2)	442 (30,8)
ICP prévia	1.626 (22,6)	430 (22,4)	847 (22,1)	349 (24,3)
CRM prévia	734 (10,2)	141 (7,4)	344 (9,0)	249 (17,3)
AVC prévio	281 (3,9)	45 (2,3)	141 (3,7)	95 (6,6)
<b>No evento da SCA inicial</b>				
Tipo de evento				
IM com supradesnivelamento do segmento ST	681 (9,5)	146 (7,6)	392 (10,2)	143 (10,0)
IM sem supradesnivelamento do segmento ST	4.226 (58,8)	1.066 (55,7)	2.235 (58,2)	925 (64,4)
Angina instável	2.286 (31,8)	703 (36,7)	1.214 (31,6)	369 (25,7)
ICP pré-randomização	4.643 (64,5)	1.274 (66,5)	2.527 (65,8)	842 (58,7)
<b>Na randomização</b>				
Tempo entre SCA e randomização, dias	5,0 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-8,0)
<b>Medicamentos</b>				
Aspirina	6.988 (97,1)	1.877 (98,0)	3.736 (97,3)	1.375 (95,7)
Tienopiridinas	6.243 (86,8)	1.678 (87,6)	3.342 (87,0)	1.223 (85,1)
Betabloqueadores	6.210 (86,3)	1.645 (85,9)	3.310 (86,2)	1.255 (87,3)
Inibidor de ECA ou BRA	5.446 (75,7)	1.346 (70,3)	2.957 (77,0)	1.143 (79,5)
<b>Resultados laboratoriais</b>				
TFGe, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	73,9 (63,5-83,9)	78,9 (69,4-89,1)	74,4 (64,7-86,2)	63,7 (52,6-77,1)

Os valores são expressos em mediana (intervalo interquartil) ou n (%). p de tendência <0,05 para todas as variáveis para comparação das categorias de risco baseadas em biomarcadores, exceto para taxa de histórico de ICP prévia, uso de agente hipolipemiante ou estatina antes da SCA inicial e uso de tienopiridina e betabloqueador na randomização, para os quais o valor do p de tendência foi >0,05.  
BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; CV = cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; ICP = intervenção coronariana percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; SCA = síndrome coronariana aguda; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada pela equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease*/Modificação de dieta na doença renal.  
Houve uma associação graduada significativa entre o crescimento do escore de risco baseado em biomarcadores e o risco de eventos cardiovasculares subsequentes (Tabela 2, Figura 3).

[IC95% para o número necessário para tratar (NNT): 7 a 125] necessários para tratar por mais de 7 anos para evitar um evento (Figura 4, Ilustração Central). Entre os pacientes na categoria de risco intermediário, a ezetimiba/sinvastatina resultou em uma RAR de 4,4% (DRA de -4,4%; IC95%: -9,7% a 0,8%), representando um NNT estimado de 23. Por outro lado, os pacientes da categoria de risco baixo não apresentaram redução de risco aparente (DRA de 3%; IC95%: -1,6% a 7,7%). Entre os pacientes com LDL-C basal <70 mg/dL que, de acordo com as diretrizes de prática clínica de 2018, não devem intensificar a terapia hipolipemiante (12), as RARs de morte CV, IM ou AVC com ezetimiba nas categorias de risco alto, intermediário e baixo foram de 7,6%, 3,3% e <0%, respectivamente (Figura 5).

A tendência de RARs mais altas para o desfecho composto de morte CV, IM ou AVC em pacientes de risco alto foi motivada, principalmente, por reduções no IM. A adição de ezetimiba à sinvastatina resultou em uma RAR de 5,6% no IM, o que significou um NNT de 18 ao longo de 7 anos; por outro lado, houve uma DRA de 1,3% (IC95%: -3% a 5,7%) para IM em pacientes de risco baixo.

## DISCUSSÃO

Nesta análise, constatamos que, em uma população grande e bem caracterizada de pacientes estabilizados pós-SCA, biomarcadores CVs identificaram pacientes com risco aumentado de morte CV, IM ou AVC que ten-



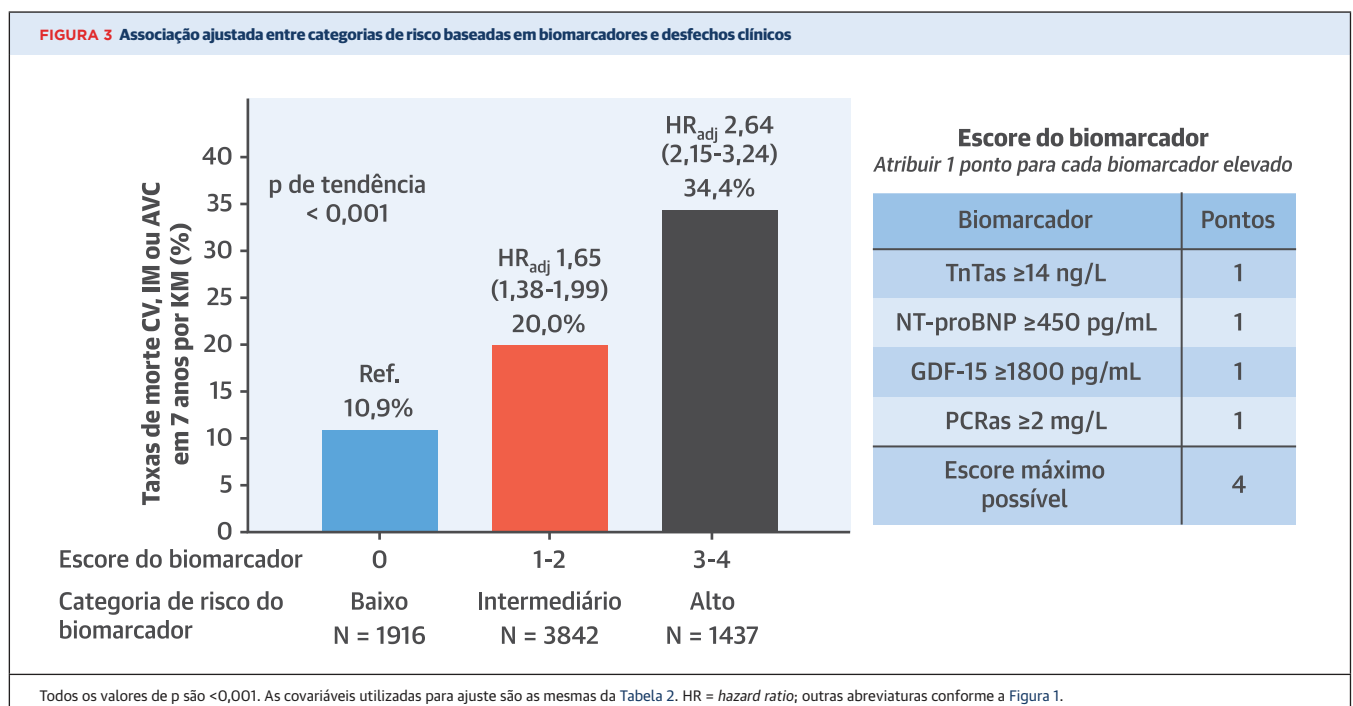
**TABELA 2 Associação ajustada entre categorias de risco baseadas em biomarcadores e desfechos clínicos**

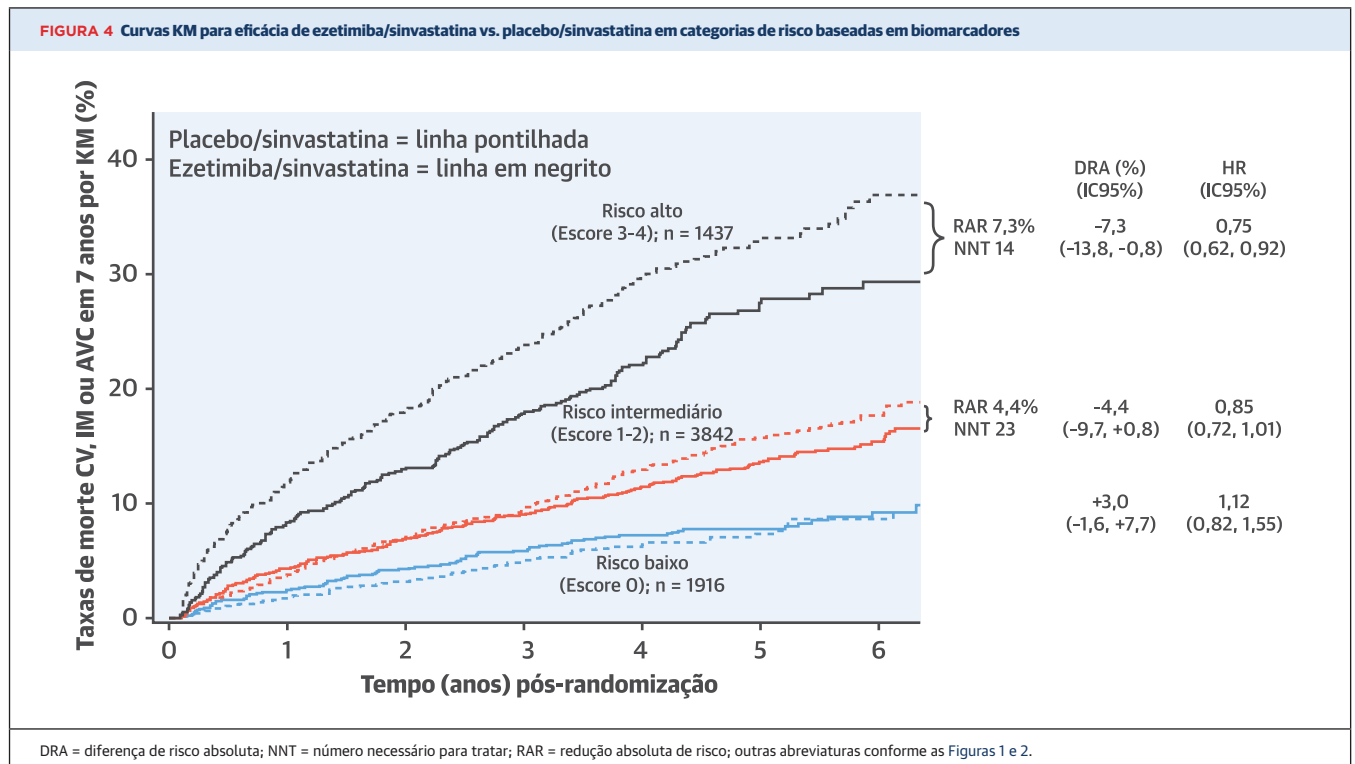
Desfecho	Categoria de risco do biomarcador	Taxas em 7 anos por KM (%)	HRadj (IC95%)	Valor de p (intermediário vs. baixo ou alto vs. baixo)	Valor de p (tendência)
Morte CV/IM/AVC	Baixo (escore 0) n = 1.916	10,9	Referência		
	Intermediário (escore 1-2) n = 3.842	20,0	1,65 (1,38-1,99)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4) n = 1.437	34,4	2,64 (2,15-3,24)	<0,0001	<0,001
Morte CV/IC	Baixo (escore 0)	2,1	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	8,0	3,49 (2,28-5,34)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4)	25,4	9,47 (6,14-14,61)	<0,0001	<0,001
Morte CV/IM	Baixo (escore 0)	9,6	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	17,1	1,65 (1,35-2,01)	<0,0001	
	Alto (escore 3-4)	31,2	2,76 (2,21-3,44)	<0,0001	<0,001
IM	Baixo (escore 0)	8,4	Referência		
	Intermediário (escore 1-2)	13,5	1,49 (1,20-1,84)	0,0003	
	Alto (escore 3-4)	19,6	1,91 (1,48-2,45)	<0,0001	<0,001

As covariáveis utilizadas para o ajuste foram: idade, diabetes melito, hipertensão, doença arterial periférica, AVC prévio, CRM prévia, histórico de IC, tabagismo corrente e disfunção renal (definida por uma taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, utilizando a equação do *Modification of Diet in Renal Disease*). IC = insuficiência cardíaca; KM = Kaplan-Meier; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

diam a apresentar uma redução absoluta maior com a adição de ezetimiba à terapia com sinvastatina. Entre os pacientes de maior risco, com base na análise dos biomarcadores (20%), a RAR foi de >7%, com NNT resultante de 14 durante o estudo (*Ilustração Central*). Esses achados do único grande estudo de desfechos CVs com ezetimiba podem ser de interesse para atingir a meta de prevenção secundária personalizada com ezetimiba em pacientes pós-SCA.

**ESTRATÉGIAS DE BIOMARCADORES EM PACIENTES PÓS-SCA.** Neste estudo, analisamos uma estratégia com quatro biomarcadores, refletindo três mecanismos fisiopatológicos diferentes. Estes incluem lesão do miocárdio (TnTas), estresse ou remodelação do miocárdio (NT-proBNP e GDF-15) e inflamação (PCRas e GDF-15), e podem ser usados para prognóstico e tomada de decisão terapêutica para prevenção secundária com ezetimiba. Apesar de excluir pacientes que sofreram eventos CVs





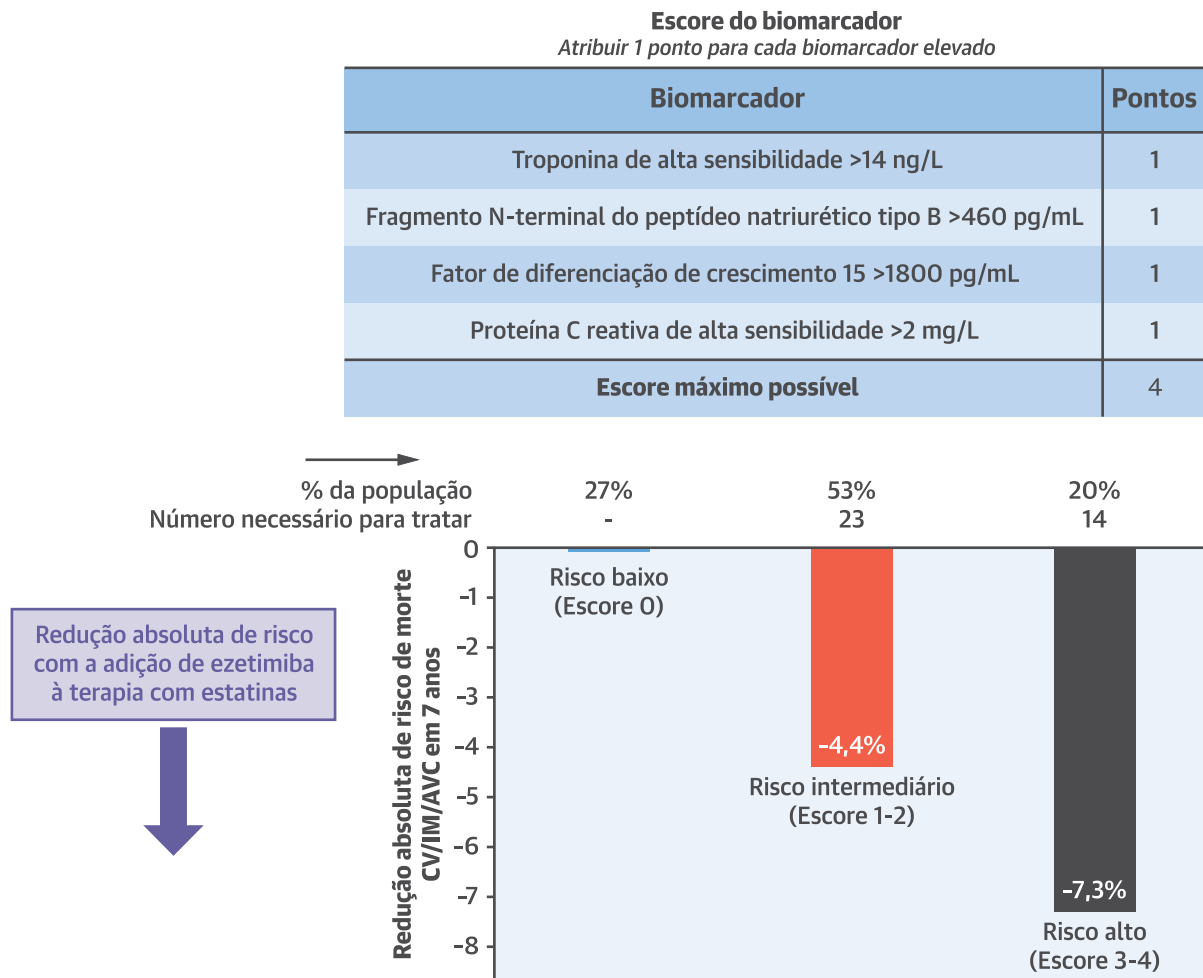
no período de 30 dias antes da medição dos biomarcadores, uma proporção considerável de pacientes (26% a 46%) deste estudo apresentou níveis de TnTas, NT-proBNP, GDF-15 e PCRas acima de pontos de corte que demonstraram ter significância prognóstica adversa anteriormente. O desenvolvimento de ensaios de alta sensibilidade tornou possível medir concentrações muito baixas de troponina cardíaca, abaixo do limite de detecção de ensaios convencionais. Com ensaios de alta sensibilidade, a troponina cardíaca é detectável na maioria dos pacientes com CIE fora do cenário de uma síndrome isquêmica aguda (10, 14). Em concordância com estudos anteriores do nosso grupo e de outros, envolvendo pacientes com CIE (14-16), a maioria dos pacientes (98,4%) deste estudo apresentaram TnTas detectável. Mais de um terço dos pacientes (36,2%) apresentaram valores de TnTas mais altos que o percentil 99 do limite de referência superior ( $\geq 14$  ng/L). Em concordância com nossos achados anteriores e com os de outros pesquisadores (14-16), a TnTas, medida em pacientes estáveis com cardiopatia isquêmica estabelecida, identificou uma coorte de pacientes com aumento de riscos subsequentes de eventos CVs. Diversos mecanismos podem contribuir para a elevação da troponina nesses pacientes, incluindo a isquemia silenciosa por complicação residual da doença arterial coronariana epicárdica significativa, causando lesão miocárdica

repetitiva, e a lesão miocárdica crônica por doença microvascular, ou aumento do estresse de parede devido a doença cardíaca estrutural (17, 18). Em concordância com estudos anteriores sobre pacientes com CIE, NT-proBNP (19) e GDF-15 (6) também foram fortemente associados ao risco futuro de eventos CVs, incluindo a insuficiência cardíaca. A medição simultânea de todos os quatro biomarcadores identificou subgrupos de alto e de baixo risco para recorrência de eventos CVs.

#### BIOMARCADORES E TOMADA DE DECISÃO TERAPÊUTICA COM EZETIMIBA.

É importante ressaltar que agora é possível estender tal estratificação de risco baseada em biomarcadores cardiovasculares ao tratamento de pacientes com CIE. Nesta análise, uma abordagem com múltiplos marcadores identificou maior benefício absoluto com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas em pacientes de alto risco pós-SCA, incluindo aqueles com LDL-C basal  $< 70$  mg/dL. Além disso, as curvas de Kaplan-Meier (Figura 4) sugerem que pacientes de risco aumentado tiveram benefícios com ezetimiba mais precocemente em comparação aos pacientes de riscos intermediário e baixo, com divergência das curvas dentro de alguns meses de randomização. Além disso, o padrão de benefício absoluto em pacientes de maior risco em comparação aos de menor risco foi consistente mesmo em pacientes com LDL-C



**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Redução absoluta de risco e número necessário para tratar com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas nas categorias de risco baseadas em biomarcadores

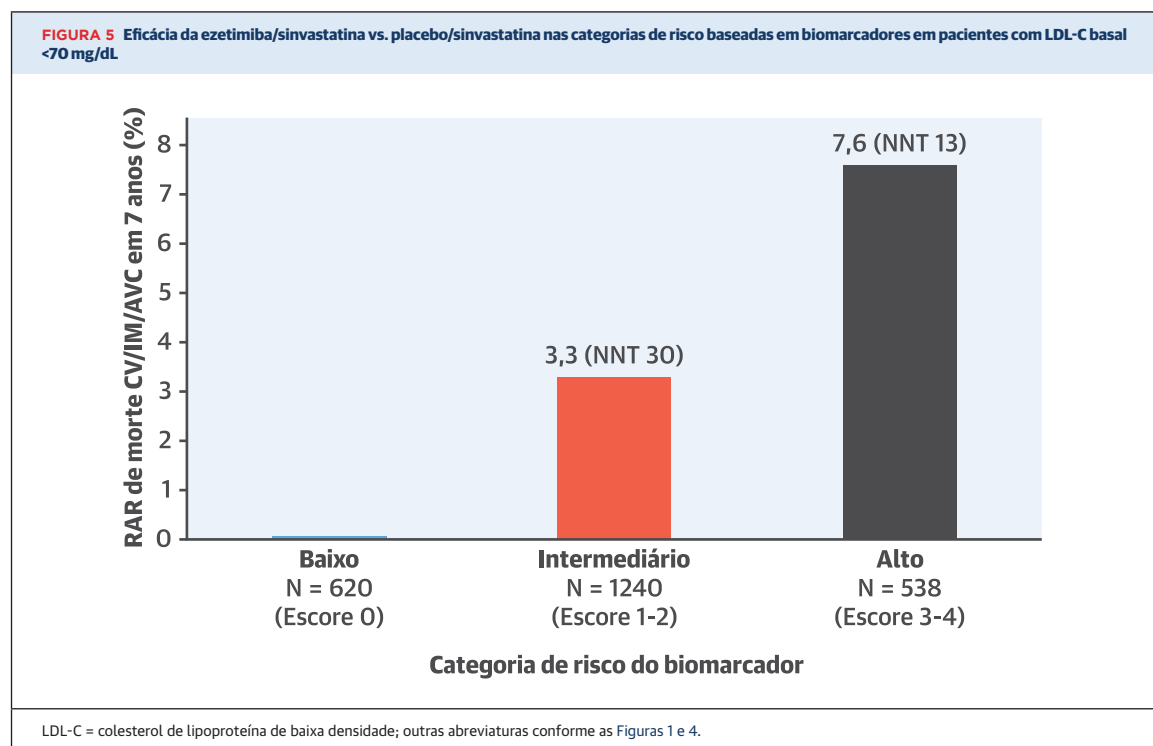
Qamar, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1057-68.

Uma abordagem com múltiplos biomarcadores cardíacos identificou pacientes com risco aumentado que obtiveram um benefício correspondente alto com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas. A tomada de decisão terapêutica com biomarcadores oferece o potencial para personalizar a terapia de prevenção secundária em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. IM = infarto do miocárdio

basal <70 mg/dL (Figura 5); assim, inclui pacientes para quem a intensificação do uso de hipolipemiantes além da estatina de alta intensidade pode não ser realizada de acordo com as recentes diretrizes de prática clínica (12). A observação de um benefício da maior intensificação da terapia hipolipemiante em pacientes de alto risco com LDL-C <70 mg/dL é coerente com um trabalho prévio sobre evolocumabe (20).

Estudos anteriores demonstraram que a TnTas identifica pacientes com histórico de IM ou angina instável que obtêm maiores RARs com a terapia com estatinas (13, 16). Entre os pacientes estáveis com SCA prévia,

mostramos anteriormente que aqueles com altos níveis de TnTas tendem a obter maiores reduções absolutas na recorrência de eventos CVs com a terapia com estatinas de alta intensidade em comparação com a de intensidade moderada (21). Além da TnTas, estudamos outros três biomarcadores na presente análise, já que o risco residual em pacientes com CIE pode ser motivado por processos biopatológicos multifatoriais (isquemia, estresse hemodinâmico ou inflamação). Constatamos que uma abordagem com múltiplos biomarcadores, cada uma representando uma dessas vias, aprimorou a avaliação de risco para além dos fatores clínicos (5). Com o de-



envolvimento dos inibidores de PCSK9 (evolcumabe e alirocumabe), agora é possível escolher entre diversas opções de terapias eficazes para redução do LDL-C (por exemplo, estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 ou alguma combinação desses agentes). Como a ezetimiba é genérica, a adição dela à terapia com estatina oferece uma abordagem econômica para redução do LDL-C. Todavia, diversos fatores precisam ser considerados antes de adicionar terapias de redução de LDL-C, incluindo o risco de eventos CVs do paciente, as preferências quanto ao uso de farmacoterapia adicional, o potencial de impacto na adesão e a relação custo-efetividade. Já que os pacientes com CIE diferem em relação ao tamanho do benefício clínico absoluto obtido com as terapias de redução de LDL-C, a consideração do benefício absoluto de uma terapia específica pode orientar a discussão com os pacientes e auxiliar a tomada de decisão terapêutica. Portanto, este estudo tem implicações potenciais para o avanço da tomada de decisão terapêutica, especificamente com a ezetimiba e possivelmente com outras estratégias hipolipemiantes. Em primeiro lugar, neste estudo, a abordagem baseada em biomarcadores identificou um subgrupo de pacientes que tiveram maior benefício clínico absoluto com a ezetimiba (NNT = apenas 14). Desse modo, a adição de ezetimiba à terapia com estatinas pode ser fortemente incentivada nessa população de risco aumentado identificada pelos

biomarcadores. Segundo, os biomarcadores também identificaram pacientes de baixo risco que não parecem obter vantagem com a terapia hipolipemiante intensiva; assim, o uso de ezetimiba nessa população deve ser decidido caso a caso. Terceiro, levantamos a hipótese de que uma abordagem baseada em biomarcadores também pode ser útil na combinação de terapia de redução do LDL-C com outras terapias comprovadas, como os inibidores de PCSK9, que são subutilizados devido aos custos altos, ao identificar subgrupos de alto risco nos quais tais agentes possam ser custo-efetivos. No entanto, nossa abordagem precisa ser testada em coortes de pacientes que recebam inibidores de PCSK9. Portanto, nossos achados são aplicáveis apenas aos pacientes que recebem ezetimiba e, com base neste estudo apenas, não podem ser generalizados para pacientes tratados com inibidores de PCSK9. Por fim, todos os biomarcadores estudados nesta análise (exceto o GDF-15 nos EUA) estão disponíveis para uso clínico e podem ser utilizados para a estratificação de risco, oferecendo uma abordagem simples e pragmática para personalizar a terapia hipolipemiante para prevenção secundária.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** Este estudo é limitado, visto que representa uma análise secundária de um grande ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes que atendem a critérios de elegibilidade específicos; assim,

como na maioria dos ensaios clínicos randomizados, nossos achados podem não ser generalizados para outras populações. Ademais, não coletamos dados angiográficos ou de imagem referentes à gravidade da doença arterial coronariana, o que também forneceria uma estimativa do benefício clínico da ezetimiba. Constatamos também uma relação consistente entre os biomarcadores e os desfechos CVs, independentemente de os biomarcadores terem sido analisados como variável contínua ou categórica (quartis). Embora exista uma potencial perda de informação, a dicotomização para definir categorias de risco baseadas em biomarcadores oferece uma ferramenta simples que pode ser facilmente utilizada por profissionais de saúde na prática rotineira. Ainda, embora um gradiente de benefício absoluto crescente tenha sido observado nos três grupos de risco baseado em biomarcadores, o teste estatístico para heterogeneidade no efeito relativo da ezetimiba nas três categorias de risco não foi significativo. Por fim, como indicado anteriormente, os resultados deste estudo referem-se à terapia com ezetimiba e podem não ser generalizáveis para outras abordagens de redução do LDL-C, como a inibição de PCSK9.

## CONCLUSÕES

Em um grande ensaio clínico randomizado com pacientes estáveis pós-SCA, uma abordagem com múltiplos biomarcadores cardíacos estabelecidos identificou

pacientes de risco aumentado que obtiveram altos benefícios correspondentes com a adição de ezetimiba à terapia com sinvastatina. A tomada de decisão terapêutica com biomarcadores oferece o potencial para personalizar a terapia de prevenção secundária em pacientes com CIE.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. David A. Morrow, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Hale Building for Transformative Medicine, 60 Fenwood Avenue, 7th Floor, Boston, Massachusetts, 02115, USA. E-mail: dmorrow@bwh.harvard.edu. Twitter: @timistudygroup, @AqamarMD, @rgiugliano, @califf001.

## PERSPECTIVAS

**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.** Os biomarcadores podem identificar pacientes de risco aumentado que obtêm maior benefício clínico com a adição de ezetimiba à terapia com estatinas para prevenção secundária de eventos isquêmicos pós-SCA.

**PANORAMA TRANSLACIONAL.** Estudos futuros devem investigar o papel dos biomarcadores a fim de orientar a seleção de pacientes para tratamento com outros medicamentos usados na redução do LDL-C, como os inibidores da PCSK9.

## REFERÊNCIAS

- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911-21.
- Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT/TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:203-10.
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-20.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:989-98.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- 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.
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33.
- Eisen A, Bonaca MP, Jarolim P, et al. High-sensitivity troponin I in stable patients with atherosclerotic disease in the TRA 2\_P - TIMI 50 trial. *Clin Chem* 2017;63:307-15.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-47.
- White HD, Tonkin A, Simes J, et al. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study

(Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:345-54.

17. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;108:639-43.

18. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269-75.

19. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.

20. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1385-91.

21. Bonaca MP, O'Malley RG, Jarolim P, et al.

Serial cardiac troponin measured using a high-sensitivity assay in stable patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:322-3.

---

**PALAVRAS-CHAVE biomarcadores, medicina personalizada, prevenção secundária, CIE**

---

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