

**RAITANY COSTA DE ALMEIDA**

**EFEITO DA ATORVASTATINA 80mg VERSUS  
ATORVASTATINA 20mg NO PERIOPERATÓRIO DE  
CIRURGIA VASCULAR**

**CAMPINAS  
2009**



**RAITANY COSTA DE ALMEIDA**

**EFEITO DA ATORVASTATINA 80mg VERSUS  
ATORVASTATINA 20mg NO PERIOPERATÓRIO DE  
CIRURGIA VASCULAR**

Tese apresentada à Universidade Estadual de  
Campinas – UNICAMP- para obtenção do  
título de Mestre em Clínica Médica, área de  
concentração: Clínica Médica.

**ORIENTADOR: PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO**

**CAMPINAS  
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

AL64e Almeida, Raitany Costa de  
Efeito da Atorvastatina 80 mg versus Atorvastatina 20mg no  
perioperatório de cirurgia vascular / Raitany Costa de Almeida.  
Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Otávio Rizzi Coelho  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Infarto do miocárdio. 2. Inibidores de hidroximetilglutaril –  
CoA redutases. 3. Morte cardíaca súbita. I. Coelho, Otávio Rizzi.  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Effect of atorvastatin 80mg versus atorvastatin 20mg in  
the perioperative vascular surgery**

**Keywords:** • Myocardial infarction  
• Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors  
• Death, sudden , cardiac

**Titulação: Mestre em Clínica Médica**  
**Área de concentração: Clínica Médica**

**Banca examinadora:**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Otávio Rizzi Coelho**  
**Prof<sup>º</sup>. Dr<sup>º</sup>. Wilson Nadruz Júnior**  
**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. João Fernando Monteiro Ferreira**

**Data da defesa: 20-10-2009**

---

## Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Raitany Costa de Almeida

---

---

Orientador: Prof. Dr. Otavio Rizzi Coelho

---

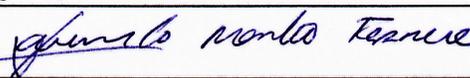
---

### Membros:

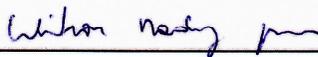
1. Prof. Dr. Otavio Rizzi Coelho



2. Prof. Dr. João Fernando Monteiro Ferreira



3. Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 20/10/2009

---



## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais Raimundo e Roselene, responsáveis pela minha educação e conquistas. Fonte de inspiração e força sempre.*

*Ao meu irmão Ronilson<sup>†</sup>, pela proteção.*

---

<sup>†</sup> *in memoriam*



## **AGRADECIMENTOS**

---

*Aos meus pacientes que confiaram no meu trabalho e depositaram esperança.*

*Aos meus pais, tios, tias, avós e avôs, pelo carinho e amor irrestrito.*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho, que esteve ao meu lado neste e em outros projetos, sempre disposto a ajudar e fornecer orientações. Lembrando que tudo começou nas visitas, baseada em evidências, da Unidade Coronariana do Hospital de Clínicas – UNICAMP.*

*Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz Jr., pesquisador e amigo que sempre me incentivou desde a minha trajetória na Cardiologia. Um exemplo de competência e humildade na Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP*

*Agradecimento especial à Profa Dra. Ana Terezinha Guillaumon, chefe da Disciplina de Cirurgia Vascular da FCM/UNICAMP, que possibilitou a realização deste estudo.*

*Ao Prof. Dr. Fabio Hüsemann Menezes, pela confiança e oportunidade em trabalhar na complexidade da cirurgia vascular.*

*Ao Dr. Marcio Jansen pelas importantes colocações no exame de qualificação da tese de mestrado desta pesquisa.*

*Aos amigos Thiago Veiga Jardim, Ricardo Contesini e Daniel Dallanora pelos grandes momentos vividos na residência médica.*

*Ao amigo, Tiago Gemignani, pelas importantes dicas durante a elaboração da dissertação.*



*Aos amigos, Leonardo Ávila, Hewdy Ribeiro, Bruno Carvalho, José Alexandre Cipolli, Felipe Hatsumura, José Roberto Matos, Carlos Heitor Carvalho pelo incentivo.*

*As amigas da pós-graduação, Bruna Vian e Natália Fabbri, pela dedicação e apoio.*

*Aos amigos Letícia, Tiago, Germano, Rodrigo e Giovani Molinari médicos da cirurgia vascular que contribuíram muito para a realização deste estudo.*

*Aos amigos e graduandos em Medicina Daniel Dei Santi e Renata Bertanha pela dedicação em pesquisa clínica.*

*Aos funcionários do HC-UNICAMP e do Laboratório de Ecocardiografia do HC-UNICAMP, que auxiliaram, de forma direta ou indireta, na realização deste trabalho.*

*Minha gratidão a UNICAMP, instituição que me acolheu com sua filosofia, academicismo e inovação. Exemplo e orgulho para os brasileiros.*



*“Viver! Não ter a vergonha de ser feliz.  
Cantar e cantar e cantar, a beleza de ser um  
eterno aprendiz”*

**Gonzaguinha**



## RESUMO

---

ALMEIDA R. C. Efeito da atorvastatina 80 mg versus atorvastatina 20 mg no perioperatório de cirurgia vascular. Campinas, 2009. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

Entre as operações não cardíacas, as vasculares apresentam os índices de complicações cardiovasculares mais elevados. A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte após operação vascular. Apesar dos efeitos benéficos comprovados das estatinas em termos de prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, não existem estudos analisando o efeito de diferentes doses de estatinas na morbimortalidade cardiovascular em uma população de pacientes submetidos a operações não cardíacas. Este estudo clínico, prospectivo, aleatorizado, controlado e duplo-cego, conduzido pela Disciplina de Cardiologia no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, foi desenvolvido para avaliar se atorvastatina 80 mg reduz mortalidade e morbidade cardiovascular perioperatória nos 30 dias após cirurgia vascular em comparação com a dose atorvastatina 20 mg. Foram definidos como eventos cardiovasculares: morte de causa cardíaca; infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. O objetivo secundário do estudo foi avaliar o efeito das diferentes doses de atorvastatina nos níveis séricos de LDL-C, HDL-C, Colesterol total, triglicérides e proteína C-reativa. Segurança foi avaliada através de monitoramento de níveis de creatinoquinase e aminotransferases hepáticas. Os pacientes incluídos foram aleatorizados para receber, diariamente, por um período de 60 dias, 80 mg de atorvastatina ou 20 mg de atorvastatina. A operação vascular ocorreu durante o período de administração do medicamento do estudo. Acompanhamos 106 pacientes, sendo que, 53 em cada grupo. No total 10 pacientes (9,43%) apresentaram algum dos eventos pesquisados. Três pacientes pertenciam ao grupo atorvastatina 80 mg e 7 pacientes pertenciam ao grupo atorvastatina 20 mg. Observou-se incidência duas vezes maior no grupo atorvastatina 20 mg (13,20%) do que no grupo atorvastatina 80 mg (5,66%), sendo esta diferença não estatisticamente significativa ( $p= 0,319$ ). A análise da probabilidade de sobrevida dos pacientes em 30 dias evidenciou uma diferença não estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida dos dois grupos



( $p= 0.179$ ), sendo que a probabilidade livre de eventos cardiovasculares caiu mais rapidamente para o grupo atorvastatina 20mg, sugerindo que dose alta de atorvastatina é um fator de proteção para esses pacientes. Ocorreu uma redução, significativamente, maior no níveis de Colesterol total (36% x 28%  $p=0.013$  ), LDL-C (47% X 35% -  $p= 0.011$ ) e Proteína C reativa (25% x 20%  $p=0.022$ ) no grupo atorvastatina 80 mg. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a elevação de creatinofosfoquinase e transaminases hepáticas. Com estes dados concluímos que o uso de atorvastatina 80 mg tende a reduzir mais eventos cardiovasculares adversos do que 20mg de atorvastatina no perioperatório de cirurgia vascular.



## SUMMARY

---

Among noncardiac operations, the vascular surgery has been associated with highest incidence of cardiovascular complications. Coronary artery disease (CAD) has been the most common cause of death after major vascular surgery. Despite its beneficial effects on primary and secondary prevention of cardiovascular events, there is no clinical trial analyzing the effect of different doses statins on perioperative cardiovascular mortality and morbidity of patients undergoing noncardiac surgery. This study is a clinical, prospective, randomized, controlled and double-blind trial, developed by Cardiology Department of Clinics Hospital – Campinas University to analyze the effects of atorvastatin 80 mg compared to atorvastatin 20 mg on the occurrence of a 30 days composite of perioperative cardiac mortality and cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction and stroke) after noncardiac vascular surgery. Secondary endpoint was the analysis of the effect on Low Density Lipoprotein-Cholesterol, High Density Lipoprotein-Cholesterol, Total Cholesterol, Triglycerides and C-reactive protein levels. Safety was assessed by monitoring levels of liver enzymes and creatine-kinase. Subjects who satisfied the inclusion criteria were randomly assigned to receive once a day, for 60 days, 80 mg of atorvastatin or 20 mg atorvastatin. We prospectively studied 106 patients during 30 days after vascular surgery, 53 patients in each group. Ten patients (9,43%) developed primary endpoint, of which 3 belonged to atorvastatin 80 mg group and 7 to atorvastatin 20 mg group. An incidence of cardiac events two times higher at atorvastatin 20 mg group (13,20%) than at atorvastatin 80 mg group (5,66% ), but there is no statistically differences ( $p= 0,319$  ). The analysis of survival-probability of patients at 30 days showed a difference not statistically significant between the survival curves of the two groups ( $p = 0,179$ ), and the probability free of cardiovascular events fell faster for atorvastatin 20 mg group, suggesting that high dose of atorvastatin is a protective factor for these patients. There was a reduction, significantly higher in levels of total cholesterol (36% vs. 28%  $p = 0.013$ ), LDL-C (47% vs. 35% -  $p = 0,011$ ) and C-reactive protein (25% vs. 20%  $p = 0.022$ ) in the atorvastatin 80 mg group. There was no significant difference between groups in the elevation of creatine kinase and liver transaminases. With these data we conclude that the use of atorvastatin 80 mg tends to reduce adverse cardiovascular events more than 20 mg of atorvastatin in the perioperative of vascular surgery.



## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS

---

<b>AA</b>	Aneurisma de aorta
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>A80</b>	Atorvastatina 80mg
<b>A20</b>	Atorvastatina 20mg
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BRA</b>	Bloqueador do receptor da angiotensina
<b>CARP</b>	Coronary Artery Revascularization Prophylaxis
<b>CEP</b>	Comitê de ética em pesquisa
<b>CK-MB</b>	Creatino-quinase, fração MB
<b>CPK</b>	Creatinofosfoquinase
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>DAP</b>	Doença arterial periférica
<b>DECREASE</b>	Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo
<b>DM</b>	Diabetes
<b>DVP</b>	Doença vascular periférica
<b>EC</b>	Endarterectomia carotídea
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>FC</b>	freqüência cardíaca
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>FE</b>	Fração de ejeção
<b>g</b>	grama
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica



<b>HC</b>	Hospital de Clínicas
<b>HDL-C</b>	Lipoproteína de alta densidade - colesterol
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IECA</b>	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
<b>ICC</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>IRC</b>	Insuficiência renal crônica
<b>IDEAL</b>	Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IMP</b>	Infarto do miocárdio perioperatório
<b>JUPITER</b>	Justification for the Use of Statins in Prevention: na Intervantion Trial Evaluating Rosuvastatin
<b>LDL-C</b>	Lipoproteína de baixa densidade – colesterol
<b>MALBCREA</b>	relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina
<b>MAVS</b>	Metoprolol After Vascular Surgery
<b>MET</b>	Equivalente metabólico
<b>mg/dL</b>	miligrama por decilitro
<b>mmHg</b>	milímetros de mercúrio
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>NNT</b>	número necessário para tratar
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	pressão arterial
<b>PCR-us</b>	proteína C reativa – ultra-sensível
<b>PO</b>	pós-operatório
<b>POBBLE</b>	Perioperative Beta-blockade
<b>POISE</b>	Perioperative Ischemic Evaluation
<b>PROVE IT</b>	Pravastatin or Atorvatatin Evaluation and Infection Therapy
<b>RMI</b>	revascularização de membros inferiores
<b>RVM</b>	revascularização do miocárdio
<b>SBC</b>	Sociedade Brasileira de Cardiologia



<b>SCA</b>	Síndrome Coronariana Aguda
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TNT</b>	Treating new targets
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo
<b>&lt;</b>	menor que



## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 - Comparação por grupo da AST na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (AST_IH). .....	88
Figura 2 - Comparação por grupo da ALT na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (ALT_IH). .....	89
Figura 3 - Comparação entre a CPK 24 horas antes da cirurgia (CPK_IH) e pico de CPK no pós-operatório (CK _pico).....	90
Figura 4 - Comparação na redução da PCR na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (PCR_IH). .....	91
Figura 5 - Gráfico em Dotplot mostrando o valor de PCR em mg/dL de cada paciente na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	92
Figura 6 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do CT médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	93
Figura 7 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do LDL-C médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	94
Figura 8 - Gráfico em dotplot mostrando os valores de LDL-C de cada paciente, na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	95
Figura 9 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do LDL-C médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	96
Figura 10 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do TRIG médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. ....	97
Figura 11 - Gráfico - Odds ratio desfecho clínico combinado A80 x A20 .....	99
Figura 12 - Curva de sobrevida livre de eventos cardiovasculares de acordo com o grupo de estudo.....	102



## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 - Referente ao cronograma do estudo.....	70
Tabela 2 - Características demográficas, sócio-econômicas .....	80
Tabela 3 - Características clínicas .....	81
Tabela 4 - Dados do exame físico na consulta inicial.....	82
Tabela 5 - Medicamentos em uso na consulta inicial .....	83
Tabela 6 - Resultados dos exames no início do estudo .....	84
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes quanto a MALBCREA.....	85
Tabela 8 - Tipo de cirurgia vascular por grupo .....	86
Tabela 9 - Estratificação de risco cardiovascular em cirurgia pela classificação de lee por grupo de estudo .....	86
Tabela 10 - Variações da média de CPK, AST E ALT .....	88
Tabela 11 - Variações da mediana entre cpk internação e cpk pico após procedimento cirúrgico .....	89
Tabela 12 - Redução de PCR-us .....	91
Tabela 13 - Ocorrência dos eventos cardiovasculares de acordo com o grupo de estudo .....	99
Tabela 14 - Causa dos óbitos de acordo com o grupo de estudo .....	102



RESUMO.....	xv
SUMMARY .....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS.....	xxi
LISTA DE FIGURAS .....	xxvii
LISTA DE TABELAS .....	xxix
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
2.1 PRIMÁRIO .....	61
2.2 SECUNDÁRIOS.....	61
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>63</b>
3.1 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA A SER ESTUDADA.....	65
3.2 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DA POPULAÇÃO.....	65
3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	67
3.4 DESENHO DO ESTUDO .....	67
3.5 DEFINIÇÃO DOS EVENTOS.....	68
3.6 REGISTRO DOS EVENTOS .....	69
3.7 PESQUISADOR NÃO CEGO .....	69
3.8 PROCEDIMENTOS .....	70
3.8.1 CONSULTA MÉDICA 1 (CM1) – CONSULTA DE INCLUSÃO.....	70
3.8.2 CONSULTA MÉDICA 2 (CM2).....	73
3.8.3 CONSULTA MÉDICA (CM3).....	73
3.8.4 OPERAÇÃO VASCULAR .....	73
3.8.5 ACOMPANHAMENTO NO PÓS-OPERATÓRIO ATÉ A ALTA HOSPITALAR.....	74
3.8.6 CONSULTA MÉDICA 4 (CM4).....	74
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS.....	75



<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>77</b>
4.1 DURAÇÃO DO ESTUDO.....	79
4.2 TOTAL DE PACIENTES ACOMPANHADOS .....	79
4.3 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ACORDO COM O GRUPO DE ESTUDO .....	80
4.3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SÓCIO-ECONÔMICAS ...	80
4.3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	80
4.3.3 DADOS DO EXAME FÍSICO NA CONSULTA INICIAL.....	81
4.3.4 MEDICAMENTOS EM USO NA CONSULTA INICIAL.....	82
4.3.5 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS NA CONSULTA INICIAL .....	83
4.3.6 TESTE DE ESTRESSE NÃO INVASIVO E CINEANGIOCORONARIO-GRAFIA. ....	85
4.3.7 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS E PÓS-OPERATÓRIAS .....	85
4.3.8 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS DO ESTUDO: OCORRÊNCIAS DE REAÇÕES ADVERSAS.....	87
4.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS DO ESTUDO: EFEITO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO.....	92
4.5 EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	97
4.6 MORTALIDADE GLOBAL.....	102
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>103</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>115</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>119</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>137</b>



# 1. INTRODUÇÃO



No Brasil, na rede hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS), no ano de 2007 foram realizadas 3.214.308 intervenções cirúrgicas não cardíacas. Estas intervenções custaram R\$ 3.356.724.701,48. A permanência hospitalar foi em média de 4,2 dias e mortalidade intra-hospitalar de 2,7%, valor alto, considerando que a maioria dos procedimentos cirúrgicos realizados foram de baixo risco. Interessante ressaltar que a mortalidade na clínica cirúrgica, da população assistida pelo SUS no ano de 2000 foi de 2,1%.<sup>1</sup> Nota-se um incremento na mortalidade desses pacientes em cerca de 28% entre 2000 e 2006, apesar dos avanços em técnicas cirúrgicas, anestésicas e terapia medicamentosa.

Anualmente, aproximadamente, 40 milhões de pessoas na Europa se submetem a uma cirurgia não cardíaca. Eventos cardíacos são a maior causa de morbidade e mortalidade perioperatória nestes pacientes, resultando em uma taxa de infarto do miocárdio de 1% (400.000) e mortalidade cardiovascular de 0,3% (133.000).<sup>2</sup>

Estima-se que cerca de 100 milhões de adultos por ano realizam cirurgia não cardíaca no mundo, sendo que próximo de 900.000 pacientes apresentam morte de causa cardíaca ou infarto agudo do miocárdio não fatal.<sup>3</sup> Este problema é importante, pois ocorre um aumento das enfermidades cirúrgicas, principalmente com o envelhecimento da população mundial. Estes pacientes apresentam mais riscos cardiovasculares, tendo mais probabilidade de experimentarem um evento adverso, fato que prolonga o tempo de internação.<sup>4</sup>

Uma análise de vários estudos encontrou uma incidência em 30 dias de infarto do miocárdio perioperatório (IMP) ou morte cardíaca de 2,5% em pacientes não selecionados e com idade superior a 40 anos.<sup>5</sup> Estas complicações foram mais frequentes nos pacientes de cirurgia vascular, nos quais a incidência de eventos cardíacos variou de 2,2% até 19%.<sup>6</sup> Estudos que, rotineiramente, avaliaram isoenzimas cardíacas (troponina T ou I) no pós-operatório, detectaram uma incidência de IMP em torno de 25% nos pacientes de alto risco.<sup>7,8</sup>

Temos poucos dados brasileiros, no que tange a complicações cardiovasculares no perioperatório. Mas nos últimos 10 anos esse tema tem

despertado interesse em alguns grupos de pesquisa. Em um estudo prospectivo, observacional e não consecutivo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram avaliados 1037 pacientes submetidos a operações não cardíacas observando-se mortalidade por todas as causas de 2,3%, sendo que 50% dos óbitos perioperatórios foram devido causas cardíacas.<sup>9</sup>

Pacientes com doença vascular periférica (DVP) severa, frequentemente, possuem doença arterial coronária (DAC) sintomática ou assintomática. Aqueles que irão se submeter a cirurgia vascular maior têm risco aumentado para complicações cardíacas durante ou em curto prazo após o procedimento cirúrgico. Como mostrado por Hertzner e colaboradores, em uma série clássica de 1984, quando 1000 pacientes com indicação de operação vascular foram submetidos à cineangiocoronariografia pré-operatória identificando 61% de todos os pacientes tinham pelo menos uma lesão significativa . Apenas 8% não apresentavam anormalidades.<sup>10</sup> Interessante ressaltar que, em vários estudos a distribuição de DAC grave (definida como lesões obstrutivas coronariana triarterial ou tronco de coronária esquerda com indicação de revascularização do miocárdio) era similar nos pacientes portadores de aneurisma de aorta (31% a 44%), de doença carotídea (26% a 33%) e de doença arterial dos membros inferiores (21% a 30%).<sup>10-14</sup> Estudos recentes usando testes funcionais para DAC tal como ecocardiografia com estresse por dobutamina confirmaram estes achados. Em uma população de 1097 pacientes com indicação de cirurgia vascular, a incidência de anormalidade na movimentação da parede do ventrículo esquerdo foi próximo de 50%.<sup>15</sup>

### **Infarto do miocárdio perioperatório**

Infarto do miocárdio (IM) é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. Aterosclerose coronária é uma doença crônica com períodos de estabilidade e instabilidade. Durante períodos instáveis com atividade inflamatória na parede vascular, pacientes podem desenvolver IM. Isto

pode ser um evento menor, passando despercebido, ao longo de uma doença crônica. Mas pode se concretizar em um evento maior e catastrófico, provocando morte súbita ou uma deterioração hemodinâmica severa. Um IM pode ser a primeira manifestação de DAC, ou ocorrer repetidamente em pacientes com doença estabelecida. Informações de taxas de IM podem fornecer dados úteis em relação ao acometimento de DAC na população. Há importância na padronização da coleta dos dados, de forma que demonstre a distinção entre incidência e recorrência de eventos, pois tem implicações em saúde pública. As perspectivas e análises dessa enfermidade tem mudado nos últimos 15 anos. No passado a Organização Mundial da Saúde definiu IM através de sintomas, anormalidades no eletrocardiograma (ECG) e enzimas. Contudo, o desenvolvimento de biomarcadores sorológicos mais sensíveis e específicos e o avanço nas técnicas de imagens em precisar uma quantidade menor de necrose miocárdica facilitaram tal diagnóstico. Então conforme a prática clínica, os sistemas de assistência a saúde, a epidemiologia e os ensaios clínicos necessitavam de uma definição mais precisa de IM, quando no ano de 2000 foi publicado um documento consensual da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) e do Colégio Americano de Cardiologia (ACC).<sup>16</sup>

Em 2007, frente a uma nova contextualização, foi publicado a Definição Universal de Infarto do Miocárdio por Thygesen e colaboradores.<sup>17</sup> Na qual expõe critérios para IM agudo, sendo que esse termo deve ser usado quando existir evidência de necrose miocárdica em um cenário clínico consistente com isquemia miocárdica. Com esta condição e um dos seguintes critérios faz-se o diagnóstico:

1. Detecção de aumento e/ou diminuição dos biomarcadores cardíacos – preferencialmente troponina – com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior da referência, juntamente com evidência de isquemia miocárdica com pelo menos um dos seguintes achados: a) sintomas de isquemia; b) mudanças eletrocardiográficas indicativas de nova isquemia – novas alterações do segmento ST-T ou novo bloqueio de ramo esquerdo; c) desenvolvimento de ondas Q

- patológicas no ECG; d) evidência de imagem de nova anormalidade na contratilidade ventricular.
2. Morte súbita cardíaca, envolvendo parada cardíaca, frequentemente com sintomas sugestivos de isquemia e acompanhado por presumível nova elevação do segmento ST ou novo bloqueio de ramo esquerdo, mas a morte ocorreu antes de coletar amostra de sangue ou antes de aparecer biomarcadores cardíacos no sangue.
  3. Para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea com valores normais de troponina, considera-se necrose miocárdica periprocedimento um aumento acima de 3X o percentil 99 dos biomarcadores.
  4. Para pacientes submetidos à revascularização do miocárdio por enxertos com valores normais de troponina antes do procedimento, considera-se infarto do miocárdio relacionado à revascularização um aumento acima de 5X o percentil 99 dos biomarcadores.

O diagnóstico do infarto agudo perioperatório (IMP) é mais difícil, devido a baixa incidência de dor torácica.<sup>18</sup> Dor, se presente, é frequentemente mascarada por analgesia ou efeito anestésico residual. Os achados eletrocardiográficos iniciais após um infarto do miocárdio em pacientes não cirúrgicos são diagnósticos em cerca de 50% dos casos, ECG anormal mas não diagnóstico em 40% e normal em outros 10%.<sup>19</sup>

Martinez e outros<sup>20</sup> detectaram isquemia miocárdica em apenas 3% dos pacientes de alto risco em pós-operatório na monitorização do segmento ST de rotina em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com 5 eletrodos e análise de duas derivações, quando comparados com monitorização em 12 derivações eletrocardiográficas. A maioria dos eventos isquêmicos ocorreram em V2, V3 e V4 e não nas mais utilizadas para monitoramento do segmento ST, que são DII e V5. Anormalidades pré-existentis tais como bloqueio do ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda, ritmo de marcapasso e efeito do uso de digitálicos podem dificultar a interpretação do ECG. Creatinoquinase-MB (CK-MB) tem sido bastante

utilizado como marcador cardíaco. Isto tem uma sensibilidade de 77% a 92% em pacientes não cirúrgicos e 60% a 75% em pacientes cirúrgicos. Quanto a especificidade tem 100% em pacientes não cirúrgicos e de 80% a 95% em pacientes cirúrgicos.<sup>21</sup>

Troponina T (TnT) e troponina I são marcadores cardíacos liberados na circulação após injúria miocárdica. Eles têm alta sensibilidade e especificidade para o tecido miocárdico e são, atualmente, os marcadores de escolha.<sup>22</sup> Contudo, os valores de troponina têm baixa sensibilidade na fase inicial do infarto, aumentando a possibilidade de subdiagnóstico. Assim sendo, devemos mensurar simultaneamente biomarcadores com maior sensibilidade na fase precoce para IM como CK-MB e mioglobina, que podem ajudar a esclarecer o diagnóstico.

Enquanto elevação de troponina é indicativo de necrose miocárdica, isto não implica, necessariamente, em etiologia isquêmica. De fato, outras causas como Insuficiência cardíaca congestiva,<sup>23</sup> tromboembolismo pulmonar,<sup>24</sup> e sepse<sup>25</sup> podem apresentar elevação de troponina. Tais situações podem se assemelhar a um IMP, requerendo assim testes adicionais para confirmar o diagnóstico no paciente em pós-operatório.

É esperado um aumento da incidência de IMP com esses novos conceitos sendo empregado e com o envelhecimento da população que será submetida aos procedimentos cirúrgicos não cardíacos. A percentagem de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares aumentará, assim como aquele grupo de pacientes que já tiveram um evento cardiovascular (IM ou acidente vascular cerebral- AVC) e/ou se submeteram a uma intervenção coronariana tanto percutânea quanto por cirurgia de revascularização do miocárdio.

A incidência de IMP em procedimentos cirúrgicos não cardíacos na literatura é variável. Pois depende do critério utilizado para se diagnosticar um infarto do miocárdio e do tipo de cirurgia que os pacientes foram submetidos. Ashton e colaboradores, em 1993, registraram uma taxa de 4,1% de IMP em homens sabidamente com DAC e que realizaram cirurgias não cardíacas ditas de

risco intermediário e alto risco. Fatores independentes associados ao IMP nesse trabalho foram idade maior que 70 anos, sinais de Insuficiência Cardíaca na avaliação pré-operatória, evidência de DAC e operação vascular planejada.<sup>26</sup>

Eagle e outros revisaram o registro de pacientes recrutados para o *Coronary Artery Surgery Study (CASS)* que se submeteram à cirurgia não cardíaca. Pacientes com tratamento medicamentoso para DAC que realizaram cirurgias maiores (abdominal, torácica, cabeça e pescoço) tiveram uma taxa de 2,7% de IMP e 3,3% de mortalidade por todas as causas. Isto comparado as taxas de 0,8% e 1%, respectivamente, em pacientes submetidos a cirurgias similares, mas sem DAC. Complicações cardíacas ocorreram mais em pacientes de cirurgias vasculares.<sup>27</sup>

Baseado na literatura disponível, a incidência de IMP em pacientes sem uma história de DAC que fizeram um procedimento cirúrgico não cardíaco está em torno de 1%, mas pode atingir até 38%, em alguns estudos, para os pacientes de alto risco cardiovascular e história de DAC. A incidência relatada é dependente da sensibilidade e especificidade do método diagnóstico., o qual varia muito nos estudos publicados. Soma-se a isto o fato que a maioria dos IMP são silenciosos, estando subestimada a incidência verdadeira .<sup>28</sup>

Um estudo de Sprung e outros<sup>29</sup> identificou 107 pacientes do Registro de Cirurgia Vascular da Cleveland Clinic, que tiveram IMP durante a hospitalização para procedimento cirúrgico vascular. As variáveis encontradas associadas com um aumento do risco de morte cardíaca em análise multivariada foram: história recente de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e elevada quantidade de transfusão de sangue. Um trabalho de Landesberg e colaboradores, utilizando monitorização eletrocardiográfica em 24h, encontrou a presença de longa duração de infradesnivelamento do segmento ST (duração única maior do que 20 minutos ou duração acumulada maior do que 1 hora) para se associar com resultado cardíaco adverso. Curta duração da depressão do segmento ST (menor do que 10 minutos) não foi associado com complicações cardiovasculares.<sup>30</sup>

Pacientes que irão se submeter à uma cirurgia não cardíaca devem receber uma avaliação de risco detalhada, estratificando em grupos de baixo risco e alto risco. O *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* publicaram em 2007 uma atualização das diretrizes de prática clínica na qual recomenda avaliação de comorbidades e tolerância ao exercício, assim como o tipo de cirurgia a ser realizado, para estimar o risco de complicações cardíacas perioperatória.<sup>31</sup> A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou, em 2007, a primeira diretriz de avaliação e cuidados perioperatórios.<sup>32</sup> Mostrando a importância desse assunto e a crescente evolução no manejo perioperatório nos últimos 5 anos.

Existe uma evidência crescente indicando que pacientes submetidos, recentemente, a revascularização coronariana com intervenção percutânea e implantação de stent podem ter risco aumentado de trombose intra-stent perioperatório e IMP.<sup>33</sup> A diretriz do ACC/AHA recomenda um atraso de pelo menos 45 dias entre a implantação do stent metal-simples e o ato cirúrgico não cardíaco. No caso de angioplastia por balão o atraso deve ser de, no mínimo, 2 semanas e em caso de implante de stent farmacológico recomenda-se atrasar a cirurgia em 1 ano.<sup>31</sup>

### **Mecanismos do Infarto do Miocárdio Perioperatório (IMP)**

O pico de IMP está dentro dos primeiros 3 dias do pós-operatório, um período de tempo quando pacientes começam a mobilizar os fluidos administrados no centro cirúrgico e o risco trombótico pode estar pronunciado.<sup>34</sup> Cirurgia é acompanhada de maior liberação de catecolaminas, fato exacerbado pela dor pós-operatória. Aumento subsequente na frequência cardíaca e na pressão arterial pode direcionar um desbalanço difuso entre demanda e consumo de oxigênio.

Mais recentemente, outros estudos acharam que IMP ocorreu mais precocemente do que previamente suspeito, com mais eventos ocorrendo no dia da cirurgia ou no dia seguinte do procedimento. Eles também confirmaram

achados prévios de que é mais freqüente o IMP silencioso e do tipo sem elevação do segmento ST.<sup>35</sup>

Comparado com o IM no cenário não operatório, a fisiopatologia e mecanismos do IMP são menos entendidos. IM não cirúrgico ocorre mais frequentemente, devido a uma ruptura de uma placa aterosclerótica vulnerável, envolvendo processo inflamatório dentro da placa. Uma placa vulnerável é aquela que apresenta um núcleo lipídico coberto com uma fina capa fibrosa, tendo atividade inflamatória intensa. Rompimento da capa fibrosa direciona para uma agregação plaquetária local e trombose, podendo interromper o fluxo coronário e causar isquemia miocárdica. Isquemia prolongada e severa pode progredir para necrose miocárdica e tornar clinicamente evidente um IM. Tais eventos são considerações do espectro da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) que contempla a angina instável, Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. A apresentação clínica individual neste cenário depende de uma série de fatores, dentre eles podemos destacar a severidade da limitação do fluxo sanguíneo devido a presença do trombo e a circulação colateral suficiente para suprir aquele território miocárdico. A severidade da estenose diagnosticada pela arteriografia coronária não prediz qual vaso coronário vai desenvolver a ruptura da placa durante o IM. Realmente, menos severo o grau de obstrução e mais jovens as placas, são as que mais provavelmente causam IM. A angiografia não tem capacidade de identificar e distinguir placas instáveis e críticas em um cenário de estenose coronária estável.<sup>36</sup>

Na verdade, o cenário perioperatório configura-se em um grande teste de estresse. Com uma descarga simpática (elevação dos níveis de adrenalina e noradrenalina) e maior liberação de corticóides temos uma elevação da freqüência cardíaca e da pressão arterial, além de vasoespasmo. Um estado pró-coagulante é formado no pós-operatório - aumento do Inibidor do ativador do Plasminogênio I; aumento do fator VIII e da reatividade plaquetária-, assim como, diminuição dos níveis de antitrombina III podem promover fissura e/ou ruptura da placa e trombose coronária.<sup>37</sup>

O estado inflamatório também contribui para o disposto acima, sendo que temos aumento do fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-6 e proteína C reativa (PCR), os quais têm papel direto para a fissura da placa e conseqüente trombose coronariana aguda.<sup>38</sup>

No caso de IMP fatal, Dawood e outros acharam evidências de rompimento da placa aterosclerótica em 55% e hemorragia da placa em 45% das 42 espécimes de corações avaliados em autópsia.<sup>39</sup> Cohen e Aretz também encontraram, em outro estudo, 46% de ruptura da placa no IMP fatal em autópsia. Na outra metade dos pacientes não encontraram sinais de ruptura da placa, mesmo quando tinha DAC extensa. Morte cardíaca ocorreu nestes pacientes nos primeiros 3 dias de pós-operatório.<sup>40</sup>

Resumindo, temos que ruptura da placa coronária é um importante mecanismo etiológico no IMP. Isto também, muito provavelmente resulta de uma isquemia prolongada (manifestada como uma depressão do segmento ST no eletrocardiograma) na presença de DAC severa, mas estável. Estes dois mecanismos não são mutuamente excludentes.

### **Avaliação de risco cardíaco pré-operatório**

A estratificação de risco corresponde ao primeiro passo no cuidado pré-operatório. Uma adequada identificação de pacientes de risco para eventos cardíacos perioperatórios é fundamental para promovermos estratégias que reduzem tais eventos.

Nos últimos 30 anos, alguns índices de risco foram desenvolvidos no contexto de estratificação pacientes cirúrgicos. Goldman e colaboradores, em 1977, criou o primeiro índice de risco multifatorial específico para complicações cardíacas.<sup>41</sup> Este estudo foi feito em uma vasta população cirúrgica e inclui nove fatores de risco independentes correlacionados com complicações cardíacas sérias ou fatais.

Em 1986, Detsky e colaboradores utilizando uma abordagem de probabilidade pré-teste modificou o índice de Goldman.<sup>42</sup> Em 1999 foi publicado o Índice de Risco Cardíaco Revisado por Lee e outros, sendo nos dias atuais o modelo mais utilizado no mundo para avaliação de risco em cirurgias não cardíacas. Este estudo identificou seis preditores de complicações cardíacas maiores: cirurgia de alto risco; doença isquêmica do coração; insuficiência cardíaca congestiva; doença cerebrovascular; diabéticos que utilizam insulina; Insuficiência renal. A taxa de complicações cardíacas foi estimada em 0.4% para os que não apresentam os preditores, 0.9% para os que apresentam 1 preditor, 7% para os que apresentam 2 preditores e 11% para os que apresentam 3 ou mais preditores.<sup>43</sup>

A última diretriz do ACC/AHA sobre avaliação e cuidado cardiovascular perioperatório para cirurgias não cardíacas publicada em outubro de 2007 incorpora no seu algoritmo as variáveis do Índice de Risco Cardíaco Revisado por Lee, e principalmente reforça uma característica a ser analisada: a capacidade funcional do indivíduo expressada em equivalente metabólico (MET).<sup>31</sup> Esta diretriz recomenda que teste cardíaco pré-operatório para cirurgia eletiva é razoável para pacientes com 3 ou mais fatores de risco e capacidade funcional baixa, os quais requerem cirurgia vascular (classificação de recomendação II e nível de evidência a).

Pacientes com condições cardíacas ativas devem ser avaliados e tratados antes da cirurgia por exemplo: síndrome coronariana aguda; insuficiência cardíaca descompensada; arritmias significativas; doença valvar severa. Para os pacientes estáveis, testes de estresse (teste ergométrico; cintilografia miocárdica; ecocardiografia de estresse) podem ser realizados, se o resultado do teste influenciar no manejo do indivíduo.

### **Revascularização coronária profilática**

O papel da revascularização profilática/pré-operatória em pacientes com doença arterial coronariana antes de cirurgia não cardíaca tem sido

examinada em alguns ensaios clínicos e permanece controversa. A atualização da diretriz recomenda revascularização coronária para subgrupos de alto risco com sintomas cardíacos instáveis ou naqueles em que o procedimento oferece benefício a longo prazo, independente da necessidade para cirurgia não cardíaca.

Em 1997, os investigadores do CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) relataram que dentre 3368 operações não cardíacas realizadas em pacientes do estudo que foram determinados para tratamento medicamentoso ou cirurgia de revascularização 1961 pacientes foram submetidos à cirurgia de alto risco. Sendo que aqueles com cirurgia de revascularização prévia tiveram menos eventos pós-operatório comparados com o grupo do tratamento medicamentoso. Morte (1,7% versus 3,3%,  $P = 0.03$ ) e Infarto do miocárdio (0,8% versus 2,7%,  $P = 0.02$ ).<sup>44</sup> Contudo, as maiores limitações deste estudo são: 1- não inclui na análise a mortalidade e morbidade associado ao procedimento de revascularização miocárdica ; 2 – tratamento medicamentoso perioperatório como estatina e betabloqueadores que melhoraram os resultados nos últimos anos.

Em 2004, foi publicado por McFalls e colaboradores o estudo CARP (*Coronary Artery Revascularization before elective major vascular surgery*) que randomizou pacientes para revascularização coronária (podendo ser percutânea ou cirúrgica) ou terapia medicamentosa em pacientes que aguardavam cirurgia vascular maior em 18 hospitais nos Estados Unidos. Com seguimento médio de 30 meses não houve diferença estatisticamente significativa de morte ou infarto do miocárdio entre o grupo intervenção e o grupo de tratamento medicamentoso (22% x 23%).<sup>45</sup> Em 2006, um subestudo do CARP foi publicado revelando que cirurgia de revascularização coronariana foi superior a intervenção percutânea na prevenção de infarto do miocárdio perioperatório.<sup>46</sup>

Alguns estudos têm mostrado um aumento na incidência de complicações cardiovasculares em pacientes que realizaram intervenção percutânea coronária com stent e se submeteram a cirurgia não cardíaca em um intervalo de 45 dias. Sendo recomendado um intervalo de segurança de 6 semanas para stent convencional e de 1 ano para stent farmacológico.<sup>31</sup>

## **Terapia medicamentosa perioperatória**

Nos últimos 15 anos, tem ocorrido um progresso no tratamento medicamentoso das doenças cardiovasculares. Drogas como betabloqueadores e estatinas tem mostrado redução na ocorrência de complicações cardíacas perioperatórias.

### **Beta-bloqueadores**

De acordo com as diretrizes do ACC/AHA o uso perioperatório de betabloqueador em cirurgia vascular tem as seguintes recomendações: pacientes que já estão fazendo uso devem manter a droga (Classe I, nível de evidência B); pacientes de alto risco cardíaco ou portadores de doença coronária com teste positivo para isquemia (Classe I, nível de evidência B); pacientes com um ou mais fatores de risco (Classe IIa, nível de evidência B); pacientes sem fatores de risco (Classe IIb, nível de evidência B).

Atualmente esses medicamentos são largamente prescritos, mas o debate sobre o efeito protetor no perioperatório ainda permanece. Mangano e colaboradores compararam atenolol versus placebo e com seguimento de 6 meses após a alta hospitalar obteve uma taxa de evento cardiovascular de 0% no grupo atenolol contra 8% no grupo placebo.<sup>47</sup> Um estudo com 112 indivíduos conduzido por Poldermans e outros, específico para pacientes de alto risco submetidos à cirurgia vascular maior, usando bisoprolol versus placebo obteve um resultado favorável a droga em 30 dias de seguimento (3,4% x 34%;  $P < 0.001$ ).<sup>48</sup>

Entretanto, outros estudos falharam em demonstrar o efeito protetor dos betabloqueadores como MAVS (*Metoprolol After Vascular Surgery*) que randomizou 496 pacientes para metoprolol ou placebo duas horas antes da cirurgia até a alta hospitalar ou 5 dias após a cirurgia não obteve diferença significativa.<sup>49</sup> No ensaio clínico POBBLE (*Perioperative Beta-Blockade*), 103 pacientes escolhidos para cirurgia vascular eletiva foram randomizados para receber metoprolol ou placebo, iniciando nas 24 horas que antecedia a cirurgia e

seguia até 7 dias após o procedimento. Este estudo também não mostrou benefício em resultados cardiovasculares 32% para o grupo de metoprolol e 34% para o grupo placebo.<sup>50</sup> O ensaio clínico POISE (Perioperative Ischemic Evaluation) publicado em maio de 2008, foi um grande estudo com cerca de 8300 pacientes em 190 hospitais de 23 países, no qual pacientes em pré-operatório de cirurgia não cardíaca foram randomizados para receber alta dose de metoprolol ou placebo 2 a 4 horas antes da cirurgia obtendo uma diminuição de infarto do miocárdio, às custas de um aumento na taxa de acidente vascular cerebral e morte.<sup>51</sup>

O início do tratamento deve ser feito com baixas doses no momento da avaliação cardiológica, sendo necessário um intervalo tempo para ajuste da dose, melhor controle da frequência cardíaca (entre 60 a 70 batimentos por minuto) e níveis pressóricos nos pacientes do grupo de alto risco

### **Estatinas (inibidores da 3 hidroxi - 3 metilglutaril coenzima A redutase)**

As estatinas são inibidores da 3 hidroxi-3 metilglutaril coenzima A, uma das enzimas chaves na síntese intracelular do colesterol. Sua inibição reduz o conteúdo intracelular do colesterol, tendo como consequência uma maior expressão dos receptores de LDL nos hepatócitos, reduzindo os níveis séricos de VLDL e LDL. Estes fármacos reduzem o LDL-C de 15% a 55% dependendo do tipo e dose da estatina. O aumento da dose não garante uma redução de LDL-C na mesma proporção, alguns estudos mostram que uma dobrando a dose utilizada consegue-se em média um aumento na redução de cerca de 6%. Há um aumento das taxas de HDL-C entre 2% a 10% e uma redução de triglicérides de 7% a 28%.

Terapia com estatina é bem estabelecida para prevenção tanto primária, quanto secundária de doença cardiovascular. Estatinas podem também reduzir mortalidade e morbidade pós-operatória não só por diminuir os lípides, mas também através dos efeitos pleiotrópicos (outras ações além daquelas pelas quais o agente foi especificamente desenvolvido).

Hindler e colaboradores conduziram uma meta-análise para avaliar o efeito global da terapia com estatina no pré-operatório e resultados pós-operatórios. Eles analisaram dados de 12 estudos retrospectivos e 3 ensaios prospectivos com um total de 223010 pacientes e encontraram uma redução no risco de evento cardiovascular maior associada ao uso de estatina após cirurgia cardíaca e cirurgia vascular, respectivamente, 38% e 59%.<sup>52</sup>

O uso de estatina no perioperatório tem o racional através de lições aprendidas da terapia hipolipemiante no cenário não cirúrgico nos últimos 15 anos. Os mecanismos cardioprotetores de sobrevida associada ao uso de estatina diferem entre pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável e portadores de síndromes coronarianas agudas (SCA). Um entendimento destes mecanismos é essencial para assegurar uma estratégia terapêutica apropriada para o perioperatório.

Terapia com estatina mostrou-se cardioprotetora em pacientes com hipercolesterolemia, DAC estável, portadores de doença arterial coronária equivalente como por exemplo doença arterial periférica e pacientes de alto risco para evento cardiovascular.<sup>53-59</sup> Reduzir os níveis de lipoproteína de baixa densidade – colesterol (LDL-C) é provavelmente o mecanismo mais importante pelo qual as estatinas melhoram os resultados cardiovasculares a longo prazo.<sup>60</sup> Uma recente meta-análise com 90000 pacientes em 14 ensaios clínicos mostrou redução proporcional de 12% em morte por todas as causas devido uma redução de 38 mg/dl de LDL-C.<sup>61</sup>

A duração da terapia com inibidor 3-hidroxi-metil-glutaril coenzima redutase é importante. Onde a maioria dos benefícios celulares e metabólicos requerem 1 a 2 meses de tratamento nos pacientes com DAC estável, isto é traduzido em benefício de sobrevida após cerca de 1 ano de uso da droga.<sup>62</sup> Terapia com estatina também pode resultar em regressão da aterosclerose após 18-24 meses de tratamento. Preditores independentes de redução da aterosclerose coronariana são a diminuição da média de LDL-C para menor do

que 87,5 mg/dl e um aumento do nível de Lipoproteína de alta densidade – colesterol (HDL-C) para maior do que 45 mg/dl.<sup>63</sup>

A eficácia da altas doses de estatina (tratamento intensivo ou agressivo) para pacientes com DAC estável é controverso. Publicado em 2005 o TNT (*Treating to New Targets*) com cerca de 10000 pacientes randomizados para receber atorvastatina 80 mg versus atorvastatina 10 mg, com seguimento médio de 4,9 anos. Sendo que o grupo do tratamento intensivo atingiu uma média LDL-C de 77 mg/dl contra uma média de 101 mg/dl da terapia padrão, isto ofereceu proteção cardiovascular (composto de morte de causa cardíaca; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral fatal ou não fatal; reanimação após parada cardíaca). Contudo, isto ocorreu às custas de um aumento das taxas de aminotransferases.<sup>64</sup>

Pedersen que abriu a era das estatinas em 1994 com a publicação do ensaio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) demonstrou de forma sólida redução de mortalidade com 4444 pacientes em prevenção secundária randomizados para simvastatina versus placebo.<sup>53</sup> Dez anos após, novamente, Pedersen publicou o IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering*), no qual randomizou 8888 pacientes para receber atorvastatina 80 mg versus simvastatina na dose de 20 – 40 mg, com seguimento de médio de 5 anos. Tendo atingido uma média de LDL-C de 81 mg/dl no grupo intensivo e 104 mg/dl no grupo moderado, não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no objetivo primário composto (morte de causa cardíaca; evento coronariano maior ; infarto do miocárdio; reanimação pós-parada cardíaca).<sup>65</sup>

Em novembro de 2008 Ridker e colaboradores publicaram o ensaio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) no qual randomizou cerca de 17000 indivíduos saudáveis com LDL-C menor do que 130 mg/dl e níveis de Proteína C reativa maiores do que 2 mg/L para receber Rosuvastatina 20 mg ou placebo. Objetivo primário composto avaliado foi: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral,

revascularização arterial, hospitalização por angina instável e morte de causa cardiovascular. O estudo foi interrompido com seguimento médio de 1,9 anos devido vantagem no grupo rosuvastatina 0.77 versus 1.36 eventos por 100 pacientes/ano, obtendo uma redução de 50% nos níveis de LDL-C (108mg/dl para 55mg/dl) e uma redução de 37% nos níveis de Proteína C reativa.<sup>66</sup>

A diferença fundamental entre Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e DAC estável é o número de eventos coronarianos recorrentes dentro dos primeiros seis meses após um episódio agudo. Onde morte e IM pode exceder 12% em pacientes após SCA e pode ser menor do que 2% em pacientes com DAC estável.<sup>60</sup>

O grau de inflamação e a placa vulnerável tem sido associado com SCA.<sup>67</sup> Proteína C Reativa ultra-sensível (PCR-us) é marcador de inflamação e tem sido associado com resultados cardiovasculares adversos.<sup>68</sup> Importante relatar que existe uma correlação entre estado inflamatório sistêmico e inflamação coronariana local no cenário de SCA.<sup>69</sup> Então os efeitos pleiotrópicos da estatinas podem ser mais importantes seguindo um episódio agudo. Análises de alguns estudos prospectivos como PROVE-IT TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) e A to Z Trial (*Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial*) identificaram os seguintes princípios terapêuticos: deve ser iniciado precocemente; deve ser administrado altas doses de estatina, podendo ser guiado por marcadores inflamatórios; não deve ser suspensa a droga e deve ser continuada por longo prazo.<sup>70,71</sup>

### **Evidência de proteção cardiovascular por estatinas no perioperatório**

O primeiro estudo direcionado para avaliar o benefício do uso da estatina em perioperatório foi publicado por Poldermans e colaboradores no ano de 2003. No qual um delineamento de caso-controle entre 2816 pacientes que

foram submetidos a cirurgia vascular maior, usuários de estatinas tiveram uma redução de mortalidade por todas as causas de três vezes comparados com pacientes que não usaram estatina (8% versus 25% -  $p < 0.001$ ).O benefício do uso de estatina foi consistente nos subgrupos de pacientes de acordo com o tipo de cirurgia vascular, fatores de risco e com o uso medicação cardioprotetora como beta-bloqueadores e ácido acetilsalicílico.<sup>72</sup>

Kertai e outros encontraram efeito similar das estatinas nos pacientes de cirurgia vascular para o objetivo composto de infarto não fatal ou morte por qualquer causa em 30 dias. Importante relatar que tal efeito ocorreu independentemente do uso de beta-bloqueadores.<sup>73</sup> O'Neil-Callahan e colaboradores coletaram dados de 1163 pacientes que se submeteram a cirurgia vascular não cardíaca e encontraram que pacientes, os quais usavam estatina tinham uma menor taxa de complicações perioperatórias do que os pacientes que não usavam.<sup>74</sup>

Lindenauer confirmou os efeitos benéficos das estatinas através dos resultados de um estudo retrospectivo de grande escala. Realizou coorte baseado no registro de de farmácia e alta hospitalar dos Estados Unidos, conseguiu dados de mais de 780.000 pacientes em 329 hospitais. Todos os pacientes tinham realizado procedimentos cirúrgicos eletivos maiores e entravam no estudo no segundo dia após a cirurgia.<sup>70</sup> 159 estavam em uso de estatina, após a correção para várias diferenças nas características iniciais, os pacientes em uso de estatina tiveram uma redução no risco de morte hospitalar de 1.4 vezes.<sup>75</sup>

Durazzo e colaboradores, em 2004, realizaram em São Paulo o primeiro ensaio clínico randomizado, cego, placebo-controlado para investigar a influência do uso de estatina nas complicações cardiovasculares perioperatórias. Este grupo de pesquisa avaliou 100 pacientes escolhidos para cirurgia vascular maior e randomizou para receber atorvastatina 20 mg ou placebo. Pacientes receberam tratamento para 45 dias e pelo menos 2 semanas antes da realização da cirurgia. O estudo tinha o objetivo composto de morte de causa cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e angina instável.

Pacientes foram monitorados por seis meses e eventos cardiovasculares foi reduzido em cerca de três vezes no grupo atorvastatina comparados com o grupo placebo (8% versus 26%  $p=0.03$ ).<sup>76</sup>

Outro tipo de cirurgia associada com menos complicações cardíacas, mas com um relativo alto risco para eventos cerebrais é a endarterectomia de carótida. McGirt e outros mostraram que a incidência de mortalidade por todas as causas no perioperatório era reduzida em 657 usuários de estatina comparados com 909 não usuários submetidos a endarterectomia carotídea (0.3% versus 2.1%  $p < 0.01$ ) em um seguimento de 30 dias. A incidência de infarto do miocárdio não foi significativamente diferente entre os grupos (1.2% versus 2.1%  $p = 0.19$ ), provavelmente devido o baixo número de eventos. Infelizmente, os autores não consideraram um objetivo composto de morte de causa cardíaca e infarto agudo do miocárdio. Esse mesmo estudo mostrou redução da incidência de acidente vascular cerebral perioperatório em pacientes submetidos a endarterectomia de carótida nos usuários de estatinas (1.2% versus 4.5%  $p < 0.01$ ).<sup>77</sup>

### **Mecanismos de proteção cardiovascular perioperatória da terapia com estatinas**

Existem três vias potenciais para cardioproteção perioperatória associada com terapia de estatina. Primeiramente, reduzindo LDL-C tende a diminuir a inflamação associado com a lipoproteína oxidada. Secundariamente, estatinas podem estabilizar placas vulneráveis através dos efeitos pleiotrópicos. Estudos em pacientes em uso de estatina submetidos a endarterectomia de carótida mostraram menor probabilidade de apresentar sintomas de doença arterial carotídea.<sup>78</sup> Outro estudo revelou que pacientes tem menos sintomas se usarem estatina quatro semanas antes da cirurgia de endarterectomia carotídea. Sendo que a placa aterosclerótica desses indivíduos foram estudadas mostraram ter significativamente menor taxa de metaloproteinase-1 e 9 e menos interleucina 6 em comparação ao grupo controle.<sup>79</sup>

Finalmente, estatinas podem contribuir diminuindo a resposta inflamatória sistêmica em cirurgias maiores, resultando em menor probabilidade de ruptura da placa. Em indivíduos saudáveis, quatro dias de altas doses de sinvastatina resultaram em um menor taxa de PCR, menor taxa de proteína quimioatrativa do monócito e menor liberação de fator tecidual monócito seguido de injeção de lipopolissacarídeos para induzir uma endotoxemia experimental.<sup>80</sup> Não temos conhecimento se a resposta inflamatória associada com procedimento cirúrgico resulta em uma conversão de placa estável em placa coronária instável. Contudo, isto é provável que aconteça já que foi demonstrado que níveis elevados de PCR em pacientes cirúrgicos é um preditor independente de infarto do miocárdio com seguimento de um ano.<sup>81</sup> É preditor independente de morte e eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial periférica com seguimento de 24 meses.<sup>82,83</sup>

### **Quais pacientes devem receber terapia com estatina no perioperatório ?**

A diretriz brasileira de cuidado perioperatório recomenda o uso de estatina nos pacientes que serão submetidos a cirurgias vasculares (Grau de recomendação I nível de evidência B); pacientes coronariopatas ou que já estavam em uso desse fármaco (Grau de recomendação I nível de evidência D); pacientes de alto risco (Grau de recomendação IIb nível de evidência D).<sup>32</sup>

A diretriz perioperatória do ACC/AHA recomenda a manutenção da estatina nos pacientes que estejam fazendo uso (Classe I ; nível de evidência B); para pacientes de cirurgia vascular com ou sem fatores de risco (Classe IIa ; nível de evidência B).<sup>31</sup>

Deve ser considerado rotina o uso de estatina apenas em pacientes que tenham indicações médicas para terapia com estatina independente da cirurgia. Isto está bem estabelecido desde a publicação em 2002 do *Adult Treatment Panel III* (ATP III) do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) do *National Institute Health* (NIH) que recomenda estatina para prevenção

secundária de todos os pacientes com evidência de doença cardiovascular. Doença cardiovascular é definida como doença coronária, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório ou doença arterial periférica. E estatina é recomendada como parte da estratégia de manejo para prevenção primária de doença cardiovascular em adultos que tenham 20% ou mais de risco em 10 anos de desenvolver doença cardiovascular.<sup>84</sup>

Parece simples, mas existe um hiato entre as recomendações e a prática clínica. Seja pela não prescrição do medicamento ou pela não aderência ao tratamento preconizado o fato é que grande parte dos pacientes com indicação formal não usa estatina. Em 2005 foi publicado um estudo multicêntrico realizado no Canadá com dados de 2003 e 2004 no qual apenas 48% dos pacientes com doença arterial periférica e isquemia crítica de membros inferiores estavam usando estatina.<sup>85</sup> A avaliação perioperatória configura-se então uma oportunidade de iniciar a terapia com estatina.

### **Retirada da terapia com estatina no perioperatório é prejudicial ?**

Suspender terapia com estatina pode ser potencialmente perigoso sucedendo um cenário de síndrome coronariana aguda.<sup>86</sup> Como pacientes cirúrgicos de alto risco podem ter placas vulneráveis nas coronárias, um período de suspensão da droga pode ser danoso no período perioperatório. Isto foi avaliado em dois estudos retrospectivo. No primeiro estudo, a retirada com uma mediana de 1 dia e amplitude de 1 a 4 dias não aumentou IMP.<sup>87</sup> No segundo estudo Le Manach e outros demonstraram que a retirada da droga por mais de 4 dias foi preditor independente para IMP sucedendo cirurgia vascular aórtica infrarenal (OR 2.9, 95% IC 1.6 – 5.5).<sup>8</sup>

### **Segurança no uso de estatina no perioperatório**

Miopatia e dano muscular são relatados como eventos adversos no uso de estatina, apesar de raros. Sendo que terapia intensiva com estatina pode

umentar a incidência destes. Guyton relatou o risco de evento por usuário-ano em pacientes clínicos sendo: rabiomiólise 3/100.000; morte por rabiomiólise 0.3/100.000 e falência hepática aguda 1/100.000.<sup>88</sup> A descontinuação do uso de estatina deve ser feita em pacientes com mialgia intolerável ou elevação do nível de creatinofosfoquinase (CPK) maior do que 10 vezes acima do limite normal.<sup>89</sup>

É discutível se cirurgia predispõe rabiomiólise em pacientes em uso de estatina. Schouten e colaboradores examinaram o efeito da estatina no perioperatório e níveis de CPK. O único determinante independente de nível de CPK foi a duração da cirurgia em pacientes submetidos a cirurgia vascular maior. Este estudo sugere que mais da metade dos pacientes em uso de estatina vão ter elevação de CPK no pós-operatório e 8% vão ter níveis acima de 10 vezes do valor limite da normalidade, porém tendem a cair após 48h da cirurgia.<sup>87</sup> Estatinas devem ser continuada se não houver sintomatologia muscular ou rabiomiólise.

Terapia com estatina também é associado com um aumento significativo nas transaminases hepáticas em pacientes clínicos (diferença de risco de 4.2 por 1000 pacientes, IC 95% 1.5- 6.9,  $p < 0.01$ ).<sup>89</sup> Terapia intensiva com estatina aumenta o risco de elevação das transaminases hepáticas (maior do que três vezes o limite superior da normalidade) (OR 3.72 IC 95% 2.1-6.57,  $p < 0.000001$ ).<sup>90</sup> Contudo, o risco de falência hepática aguda não parece ser mais alto do que na população em geral e nenhuma morte de falência hepática aguda tem sido relatada secundária a terapia com estatina.<sup>88,89,91,92</sup>

### **Pacientes selecionados para cirurgia vascular necessitam de terapia intensiva com estatina?**

Em julho de 2004 ocorreu uma atualização do ATP III no qual há um reforço na recomendação do uso de estatina para prevenção secundária de doença cardiovascular para alcançar a meta de LDL-C menor do que 100 mg/dl, colocando uma meta opcional menor do que 70 mg/dl.<sup>93</sup> Tais recomendações também foi adotada na IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose publicada em 2007.<sup>94</sup>

Altas doses de estatina são associadas com menor taxa de mortalidade por todas as causas (HR 0.71, IC 95% 0.62 – 0.80,  $p < 0.001$ ) e morte cardíaca (HR 0.76, IC 95% 0.67- 0.86,  $p < 0.001$ ) em um seguimento médio de 6.4 anos em pacientes com doença arterial periférica. Intensiva terapia com estatina também foi associada com menor progressão de insuficiência renal no pós-operatório.<sup>95</sup>

Contudo, não existe na literatura médica dados sobre a terapia com altas doses de estatina no cenário perioperatório e resultados cardíacos precoces. Dessa forma para avaliar a terapia intensiva de estatina no cenário perioperatório realizamos o projeto de tese de mestrado “Efeito da atorvastatina 80 mg versus atorvastatina 20 mg no perioperatório de cirurgia vascular maior” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas em janeiro de 2007, registrado no Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos. Este estudo foi cadastrado no *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos com o código de identificação NCT00610545 – *Atorvastatin in Perioperative Vascular Surgery* (APVS) Trial – Pilot Study.

## 2. OBJETIVOS



## **2.1 PRIMÁRIO**

- Avaliar se o efeito do tratamento com atorvastatina 80 mg comparada com atorvastatina 20 mg reduz desfecho composto de morte de causa cardíaca, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio não fatal em pacientes submetidos a operação vascular não cardíaca.

## **2.2 SECUNDÁRIOS**

- Avaliar se a diminuição e a percentagem de mudança de LDL-C, HDL-C, Colesterol total e Triglicérides entre o início do tratamento e 24 horas antes da cirurgia é maior grupo atorvastatina 80 mg comparado com atorvastatina 20 mg.
- Avaliar se a diminuição e a percentagem de mudança da PCR-us entre o início do tratamento e 24 horas antes da cirurgia é maior grupo atorvastatina 80 mg comparado com atorvastatina 20 mg.
- Avaliar a segurança de atorvastatina 80 mg comparado com atorvastatina 20 mg através da mensuração de CPK, alanina-transferase (ALT) e aspartato-transaminase (AST) no início do tratamento, 24 horas antes da cirurgia e após cirurgia.



### **3. METODOLOGIA**



### **3.1 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA A SER ESTUDADA**

O tamanho amostral foi calculado a partir de uma incidência esperada de eventos cardiovasculares (morte de causa cardíaca ou infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebra) de 20% ao final de 30 dias no grupo tratamento padrão e 3% para o grupo de tratamento intensivo. Para o cálculo, feito por meio do programa *True Epistat*, foram considerados um erro alfa de 0,05, erro beta de 0,20 (poder do teste de 80%) e intervalo de confiança de 95%. Obteve-se um tamanho amostral de 52 pacientes em cada grupo (atorvastatina 80 mg e atorvastatina 20 mg).<sup>96</sup> Optamos pela inclusão de 114 pacientes, 57 em cada grupo devido a expectativa de 10% de perdas.

As informações de incidência esperada de eventos basearam-se em estudos observacionais que mostraram incidência de morte de causa cardíaca ou infarto do miocárdio avaliado por liberação de troponina sérica I ou T de 15% a 25% .<sup>97-99</sup> Apesar das estatinas serem comprovadamente os fármacos mais poderosos em reduzir eventos cardiovasculares, não há estudo entre diferentes doses no período perioperatório para reduzir eventos, o que nos propusemos neste estudo piloto.

### **3.2 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DA POPULAÇÃO**

#### **Critérios de inclusão**

A população do estudo foi constituída por pacientes em acompanhamento no ambulatório da Disciplina de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) que aguardavam tratamento cirúrgico eletivo .Os participantes foram homens e mulheres com idade entre 40 e 90 anos e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aceitando participar da pesquisa clínica.

Os procedimentos cirúrgicos vasculares para inclusão no estudo foram os seguintes:

- Correção cirúrgica aberta de aneurisma de aorta (AA), independentemente da localização;
- Cirurgia vascular aberta em pacientes portadores de doença cerebrovascular extracraniana, com intervenção do tipo endarterectomia carotídea (EC);
- Revascularização cirúrgica aberta dos territórios aorto-ilíaco e/ou fêmoro-poplíteo.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam pelo menos uma das seguintes características:

- Contra-indicação ao uso de atorvastatina;
- Gravidez;
- Neoplasia com diagnóstico prévio, em atividade;
- Uso de hipolipemiantes nos últimos 3 meses;
- Indicação de procedimentos cirúrgicos de urgência/emergência;
- Infarto agudo do miocárdio ou angina instável nos últimos 3 meses;
- Acidente vascular cerebral no último mês;
- Revascularização cirúrgica do miocárdio ou angioplastia coronariana nos últimos 3 meses;
- Insuficiência cardíaca classe funcional IV da *New York Heart Association* ;
- Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- Serem portadores de processos infecciosos graves e não controlados no momento da inclusão.
- Participação simultânea em outra pesquisa clínica.

### 3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Cada paciente recebeu informações necessárias para compreensão do estudo proposto. Tais informações foram fornecidas pelos médicos envolvidos no estudo, obedecendo às normas do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP. O consentimento escrito pós-informado era indispensável para inclusão do paciente no estudo.

Essa pesquisa foi aprovada pelo CEP-FCM-UNICAMP com o registro de número 615/2006. Registrado no Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde do Brasil. Este estudo foi também cadastrado no *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos com o código de identificação NCT00610545 – *Atorvastatin in Perioperative Vascular Surgery* (APVS) Trial – Pilot Study. Seguindo orientações dos editores dos principais periódicos internacionais no sentido de ter mais transparência e acesso à informação na condução de ensaios clínicos.

Este estudo de intervenção com fármaco está de acordo com as diretrizes sugeridas pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) para boa prática clínica.<sup>100</sup> O risco da pesquisa, definido como probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo foi avaliado como risco mínimo.

### 3.4 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo configura-se como um ensaio clínico-cirúrgico, prospectivo, aleatorizado, em paralelo e duplo cego para avaliar o efeito da atorvastatina 80 mg versus atorvastatina 20 mg na mortalidade cardíaca e morbidade cardiovascular perioperatória nos primeiros 30 dias após operação vascular não cardíaca conduzido no ambulatório da Disciplina de Cardiologia HC-FCM-UNICAMP em conjunto com a Disciplina de Cirurgia Vascular HC-FCM-UNICAMP.

Cada paciente incluído era randomizado para receber atorvastatina 80 mg/dia ou atorvastatina 20 mg/dia por 60 dias, independentemente dos níveis séricos de colesterol. A cirurgia vascular poderia ocorrer entre o sétimo dia e sexagésimo dia após início do tratamento. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias após a operação para avaliação de mortalidade cardíaca, incidência de infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral.

### **3.5 DEFINIÇÃO DOS EVENTOS**

Foram definidos como eventos cardiovasculares a morte por causa cardíaca, o infarto agudo do miocárdio não fatal e o acidente vascular cerebral. O número total de eventos cardiovasculares ocorridos, que foi utilizado para avaliar o efeito da atorvastatina nas diferentes doses na morbimortalidade cardiovascular perioperatória, foi denominado “ eventos cardiovasculares combinados”. Caso um mesmo paciente apresentasse mais de um evento, seria considerado apenas um deles, na seguinte ordem: 1 – morte de causa cardíaca; 2- Infarto do miocárdio não fatal; 3 Acidente vascular cerebral.

#### **Morte por causa cardíaca**

Morte foi considerada de causa cardíaca quando o paciente morreu de infarto do miocárdio, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca congestiva causada primariamente por condição cardíaca. Foram avaliados atestado de óbito e prontuário médico.

#### **Infarto agudo do miocárdio (IAM)**

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foi definido seguindo as orientações da Definição Universal de IAM publicada em 2007 por Thygesen.<sup>17</sup> Conforme exposto na introdução desta dissertação.

## **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)**

O diagnóstico de acidente vascular cerebral foi aceito quando acompanhado de relatório médico, quadro clínico e tomográfico compatível analisado por neurologista. Para esse estudo, foi definido como evento tanto acidente vascular cerebral isquêmico quanto hemorrágico.

### **3.6 REGISTRO DOS EVENTOS**

A informação de morte ou evento cardiovascular foi documentada por atestado de óbito, relatório médico ou exames laboratoriais que confirmassem o (s) diagnóstico (s). Todas as informações contidas nos prontuários dos pacientes foram revistas por uma comissão de eventos composta por dois cardiologistas, um neurologista e um cirurgião vascular que estavam cegos quanto ao grupo atorvastatina 80 mg (A80) ou atorvastatina 20mg (A20) a que o paciente pertencia. Somente após esta revisão, foi realizada a abertura do código cego de aleatorização.

### **3.7 PESQUISADOR NÃO CEGO**

Um dos pesquisadores, que não estava envolvido com o atendimento direto aos pacientes, permaneceu não cego durante o estudo para avaliação do perfil lipídico, transaminases hepáticas e da creatinofosfoquinase durante a fase hospitalar do estudo para acompanhar a segurança da administração da estatina. Desta forma, os pesquisadores envolvidos com os pacientes não puderam inferir, pelos resultados dos exames durante o período de administração da droga do estudo, se determinado paciente pertencia ao grupo de terapia intensiva com atorvastatina A80 ou terapia com A20.

### 3.8 PROCEDIMENTOS

Todos os pacientes com indicação de cirurgia vascular foram encaminhados para o ambulatório de Cardiologia para avaliação perioperatória. Aqueles pacientes considerados elegíveis para entrar no estudo, após análise dos critérios de inclusão e exclusão, receberam explicação sobre o estudo e o consentimento informado livre e esclarecido. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o documento em duas vias, ficando uma com o paciente e outra para ser arquivada com o pesquisador responsável.

**Tabela 1** - Referente ao cronograma do estudo

Início do estudo	Consulta médica 1 (CM1)
30 dias após CM1 – se não realizou cirurgia nesse intervalo	Consulta médica 2 (CM2)
Na internação hospitalar	Consulta médica 3 (CM3)
30 dias após a cirurgia	Consulta médica 4 (CM4)

#### 3.8.1 CONSULTA MÉDICA 1 (CM1) – CONSULTA DE INCLUSÃO

Os pacientes foram submetidos a anamnese clínica rigorosa para investigar a presença de sintomas e de antecedentes cardiológicos e ao exame físico. Todos os dados eram transcritos para uma ficha padronizada. Com relação aos sintomas foram investigadas a presença de dor torácica, dispnéia, palpitações e outras queixas cardiovasculares. Foi questionado, em relação a situação sócio-econômica, o grau de escolaridade dada em anos de estudo e a renda do indivíduo quantificada em salário mínimo.

Nos antecedentes pessoais o paciente era questionado se já teve ou se tem determinada enfermidade como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença renal, insuficiência cardíaca. Nos pacientes que afirmaram ter Hipertensão arterial sistêmica ou Diabetes ou Dislipidemia ou doença vascular questionamos há quanto tempo sabidamente tinham tal doença.

Questionamos quanto ao tabagismo se eram fumantes atuais ou ex-fumantes, qual o consumo médio de cigarro por dia, por quanto tempo fumaram e há quanto tempo pararam de fumar. Todos eram aconselhados a cessar o tabagismo e em uma segunda consulta, se persistissem, eram encaminhados ao ambulatório multiprofissional anti-tabagismo.

No exame físico era relatado : o peso em Kilograma; a altura em metro; calculado o índice de massa corpórea (IMC); frequência cardíaca em batimentos por minuto (FC); circunferência abdominal em centímetros; duas medidas de pressão arterial (PA) em milímetros de mercúrio.

Reportado quais medicações os pacientes faziam uso e posteriormente era feito, quando necessário, ajustes posológicos ou introdução de novas drogas com o intuito de melhor controle da frequência cardíaca e da PA.

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais em jejum de 12 horas. Foram avaliados perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicérides); hemograma; uréia ; creatinina; potássio; glicemia; hormônio estimulante da tireóide; AST; ALT; CPK; ácido úrico; PCR-us; exame de urina I e relação albumina / creatinina.

Foi realizado em todos os pacientes eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, radiografia de tórax e ecocardiograma transtorácico. Todos os pacientes inclusos foram orientados a seguir uma dieta redutora de colesterol.

### **Avaliação de risco cardiológico perioperatório**

A avaliação do risco cardiológico perioperatório foi baseada no algoritmo simplificado de Lee.<sup>43</sup> As orientações para uso de teste de estresse não invasivo como cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse foram seguidas de acordo com a mais recente diretriz do ACC/AHA.<sup>31</sup> Na qual coloca como grau de recomendação Classe IIa, nível de evidência B o uso de teste de estresse não invasivo para pacientes com 3 ou mais fatores de risco e baixa

capacidade funcional (estimada como < 4 METs) em programação para cirurgia vascular, desde que isto altere o manejo do paciente.

### **A administração dos medicamentos do estudo**

Os paciente incluídos foram aleatorizados para receber, independentemente do níveis séricos basais do colesterol, 80mg de atorvastatina ou 20 mg de atorvastatina, a noite, por um período de 60 dias.

Uma farmacêutica da equipe de pesquisa foi responsável pela reembalagem e acondicionamento dos fármacos para se assegurar a manutenção do duplo-cego. Armazenava-se 60 cápsulas por frasco. Os frascos foram numerados de 1 a 120 de acordo com uma lista aleatorizada gerada por programa de computador.

O envelope contendo a tabela de controle da aleatorização foi lacrado e mantido confidencial sob os cuidados de profissionais não envolvidos diretamente com a pesquisa até a quebra formal do duplo-cego planejada para realizar-se após a consulta final do último paciente operado. A abertura deste envelope antes do término do estudo somente estava autorizada se ocorresse uma situação de emergência por razão de segurança do paciente.

### **Medicação concomitante**

A prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS), beta-bloqueadores, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e outros vasodilatadores foi reavaliada pelos pesquisadores. Aqueles que não estavam usando AAS foi recomendado o uso de 100mg por dia. Para aqueles que não estavam usando beta-bloqueadores e apresentavam na consulta inicial pressão arterial sistólica maior do que 110 mmHg e FC > 70 bpm foi recomendado o uso de atenolol 25 mg/dia ou propranolol 40 mg de 12/12h. Estas doses eram ajustadas na CM2 ou na internação hospitalar para o procedimento cirúrgico.

### **3.8.2 CONSULTA MÉDICA 2 (CM2)**

Realizada 30 dias após inclusão do paciente no estudo, desde que a cirurgia não ocorresse nesse intervalo. Ajuste da dose de beta-bloqueador é feita e avaliou-se a aderência e segurança dos medicamentos do estudo.

### **3.8.3 CONSULTA MÉDICA (CM3)**

Realizada no período intra-hospitalar pré-operatório é feito o ajuste da dose de betabloqueador tendendo a manter FC entre 50 e 70 batimentos por minutos. Verificado segurança do fármaco através da dosagem de CPK, AST E ALT. Avaliamos a aderência do tratamento, sendo considerada efetiva quando houve um consumo de pelo menos 75% do total de cápsulas previstas para o período. Analisado perfil lipídico, PCR-us e hemograma 24 horas antes da cirurgia. Novo ECG é realizado nesse momento.

### **3.8.4 OPERAÇÃO VASCULAR**

A operação vascular poderia ocorrer entre o sétimo dia do início da terapia com atorvastatina até o sexagésimo dia. Caso a operação fosse imprescindível antes de uma semana de terapêutica, em nenhuma circunstância ela poderia ser postergada por causa do tempo mínimo ideal proposto pelo estudo. A manutenção da indicação da estratégia cirúrgica, antecipação do procedimento ou mudança de conduta cirúrgica seguiram as orientações dos médicos da Disciplina de Cirurgia Vascular.

A escolha do tipo de anestesia e as condutas durante o período intra-operatório foram tomadas pelos médicos do Serviço de Anestesiologia.

Nos pacientes em que houve decisão da não realização do tratamento cirúrgico por orientação médica ou recusa do paciente o medicamento do estudo

foi administrado até o final e o paciente continuou a ser acompanhado considerando-se o princípio de intenção de tratar.

### **3.8.5 ACOMPANHAMENTO NO PÓS-OPERATÓRIO ATÉ A ALTA HOSPITALAR**

Os pacientes foram avaliados clinicamente pelos pesquisadores e através de exames subsidiários pelo menos uma vez ao dia para controle clínico e pesquisa de eventos até a alta hospitalar. ECG foi realizado diariamente até a alta hospitalar ou até sétimo dia de pós-operatório.

A mensuração de troponina T foi realizada diariamente até a alta hospitalar ou até sétimo dia de pós-operatório (valor normal < 0,03 ng/ml). Também foram realizadas análises dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) e de sua fração MB (CK-MB) a cada 6 horas até 24 horas do término da intervenção cirúrgica ou de acordo com a indicação clínica. Os níveis de CPK foram avaliados até a alta hospitalar ou até o quarto dia de pós-operatório.

A decisão da alta hospitalar seguiu a orientação dos médicos da Disciplina de Cirurgia Vascular. No caso em que a quantidade de medicação em estudo é insuficiente para 30 dias após a cirurgia, o paciente era orientado para usar atorvastatina 20 mg, após o término do conteúdo do frasco em estudo, até realizar a consulta médica (CM4)

### **3.8.6 CONSULTA MÉDICA 4 (CM4)**

Planejada para 1 mês após a operação, consistiu de anamnese, exame físico, realização de ECG e exames laboratoriais: Hemograma; CPK; AST; ALT; perfil lipídico. Avaliados também a aderência ao tratamento e a segurança da medicação do estudo, as medicações concomitantes e a ocorrências de eventos. Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do HC-FCM-UNICAMP.

Recomendação para medidas dietéticas hipolipemiantes e manutenção do uso de estatina na dose padrão de atorvastatina 20 mg/dia foram feitas. Relatório médico foi feito com as recomendações para seguimento ambulatorial, no controle dos fatores de risco.

### **3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS**

#### **Método Estatístico**

Variáveis quantitativas de distribuição normal ou aproximadamente normal foram comparadas no início do estudo entre 2 grupos independentes utilizando-se teste t de Student para amostras independentes. O método não paramétrico da soma dos postos de Wilcoxon, foi aplicado quando variáveis apresentaram distribuição assimétrica. Variáveis comparadas com teste t foram descritas com média e desvio padrão e variáveis comparadas com teste de Wilcoxon foram descritas com mediana e intervalo interquartil. Na linha de base, variáveis categóricas foram comparadas entre 2 grupos independentes utilizando-se teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste de Fisher-Freeman-Halton quando adequado. Variáveis categóricas foram descritas com frequência absoluta e relativa.<sup>101</sup>

Quando suposição de normalidade satisfeita, comparou-se a alteração média e a alteração percentual média em relação a linha de base entre os grupos A20 e A80 utilizando teste t para duas amostras independentes. Caso contrário, comparou-se a alteração mediana e a alteração percentual mediana em relação as características na linha de base entre os grupos A20 e A80 utilizando teste não paramétrico da soma dos postos de Wilcoxon.<sup>102</sup>

Na comparação dos desfechos binários, proporções foram comparadas em tabelas 2x2 segundo método qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Análises de regressão logística binária exata univariada foram também realizadas com objetivo de quantificar associação entre os desfechos e variável grupo (80mg versus 20mg). De forma a controlar por efeitos das características na linha de

base, análises de regressão logística binária múltipla foram determinadas para os desfechos analisados. Valores de p, odds ratio e respectivos IC95% exatos foram calculados com método exato descrito por Mehta e Patel (1995) dado reduzidos tamanho de amostra e número de eventos.<sup>102</sup>

Para estimar a probabilidade de sobrevida dos pacientes, curva de sobrevivência foi construída segundo método produto-limite de Kaplan-Meier e comparada via teste Log-rank para cada grupo.<sup>103,104</sup>

Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0.05 considerados estatisticamente significantes (erro alfa de 0,05 e intervalo de confiança de 95%). Os softwares SAS 9.1.3 (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA) e LogXact 8.0 (Cytel Inc., Cambridge, MA, USA) foram utilizados na análise estatística de dados.

## 4. RESULTADOS



#### **4.1 DURAÇÃO DO ESTUDO**

O período de inclusão ocorreu de 01/07/2007 até 30/10/2008, quando foram entrevistados 210 pacientes agendados para intervenção cirúrgica vascular. Destes, 112 pacientes foram incluídos e receberam as drogas do estudo.

Dos 98 não incluídos, apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- 66 em uso de hipolipemiantes nos últimos 3 meses;
- 14 apresentavam indicação cirúrgica de emergência;
- 2 foram excluídos por processo neoplásico ativo;
- 1 por doença hepática;
- 6 por eventos cardiovasculares nos últimos 3 meses;
- 9 recusaram a participar do protocolo de estudo

O estudo foi encerrado em 10 de janeiro de 2009, quando foi realizada a consulta final do último paciente operado.

#### **4.2 TOTAL DE PACIENTES ACOMPANHADOS**

Dos 112 pacientes incluídos, 6 foram excluídos no período pré-operatório, sendo 3 em cada grupo. Destes 6 excluídos, quatro ultrapassaram o tempo limite de 60 dias para a cirurgia a partir da randomização e em dois pacientes, após reavaliação do quadro vascular, foi optado por tratamento clínico. Portanto foram acompanhados 106 pacientes, 53 no grupo A20 e 53 no grupo A80.

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ACORDO COM O GRUPO DE ESTUDO

Foram avaliadas características demográficas, sócio-econômicas, clínicas, pré-operatórias e pós-operatórias e as relacionadas com as drogas em estudo dos 106 pacientes acompanhados de acordo com o grupo de estudo.

#### 4.3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SÓCIO-ECONÔMICAS

As características demográficas estudadas foram o sexo e a idade. Avaliado também o grau de escolaridade, dada em anos de estudo, e a renda mensal do indivíduo estimada por salário mínimo (SM) estipulado pelo Governo Federal. Em 2007 o SM era de R\$ 380 e em 2008 de R\$ 415. Nessa análise houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na variável idade.

**Tabela 2** - Características demográficas, sócio-econômicas

Características	A 20 (N = 53)	A 80 (N = 53)	Valor do p
Sexo masculino	38 (71.70%)	42 (79.25%)	0.366
Idade em anos*	69.64 +/- 9.65 (43-88)	65.79 +/- 9.28 (43 -86)	0.038
Escolaridade	3 +/- 1.7	3 +/- 1.8	0.934
Renda mensal SM	1.8 +/- 1.2	1.7 +/-1.4	0.764

\* Valores expressos em médias +/- desvio padrão e intervalo mínimo e máximo

#### 4.3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas estudadas foram dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes, infarto agudo do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio, revascularização do miocárdio prévio (tanto por intervenção percutânea

quanto cirúrgica), tabagismo, insuficiência renal crônica, tempo do diagnóstico da doença arterial periférica. Na tabela 3 observamos estas características e a comparação estatística de acordo com o grupo de estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 3** - Características clínicas

<b>Características</b>	<b>A20 N=53</b>	<b>A80 N=53</b>	<b>Valor de p</b>
IAM prévio	11 (20.75 %)	8 (15.09%)	0.447
RVM prévia	9 (16.98%)	4 (7.55%)	0.138
AVC prévio	16 (30.19%)	18 (33.96%)	0.675
IRC prévia	6 (11.32%)	5 (9.43%)	0.752
HAS	35 (66.04%)	39 (73.58%)	0.397
DIABETES	17 (32.08%)	14 (26.42%)	0.521
DISLIPIDEMIA	33 (62.26%)	36 (67.92%)	0.895
TABAGISTA	21 (39.62%)	24 (45.28%)	
EX-TABAGISTA	22 (41.51%)	22 (41.51%)	0.694
NUNCA FUMO	10 (18.87%)	7 (13.21%)	
CONSUMO CIGARRO-DIA	20.20 +/- 12.14	24.16 +/- 12.64	0.267
TEMPO-anos DAP	3.2 +/- 2.3	3.0 +/- 1.8	0.837

#### **4.3.3 DADOS DO EXAME FÍSICO NA CONSULTA INICIAL**

Foram avaliados características do exame físico na consulta inicial como: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, cintura abdominal dada em centímetros, índice de massa corpórea. Na tabela 4 observamos estas características e a comparação estatística de acordo com o

grupo de estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 4** - Dados do exame físico na consulta inicial

<b>Características</b>	<b>A20</b>	<b>A80</b>	<b>Valor do p</b>
PA sistólica (mmHg)	136.40 +/- 22.2	137.10 +/- 20.1	0.854
PA diastólica (mmHg)	80.56 +/- 8.6	80.48 +/- 13.1	0.972
FC (bpm)	80.42 +/- 12.74	83.66 +/- 19.86	0.376
IMC	24.29 +/- 4.01	25.93 +/- 4.21	0.063
Cintura abdominal (cm)	95.10 +/- 13.46	97.60 +/- 11.24	0.297

Valores expressos em médias +/- desvio padrão

#### **4.3.4 MEDICAMENTOS EM USO NA CONSULTA INICIAL**

A tabela 5 mostra freqüência dos medicamentos que os pacientes faziam uso no momento que foram incluídos na pesquisa. Observamos estas características e a comparação estatística de acordo com o grupo de estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 5 - Medicamentos em uso na consulta inicial**

MEDICAÇÃO	A20 N=53	A80 N=53	Valor de p
DIURÉTICOS	14 (26.42%)	15 (28.30%)	0.821
BETA-BLOQUEADORES	13 (24.53%)	11 (20.75%)	0.624
IECA	21 (39.62%)	23 (44.23%)	0.632
BRA	3 (5.66%)	2 (3.77%)	0.973
ANTAG. CANAL CÁLCIO	14 (26.42%)	8 (15.09%)	0.150
NITRATO	6 (11.32%)	1 (1.89%)	0.112
AAS	35 (66.04%)	40 (75.47%)	0.286
HIPOGLICEMIANTES	9 (16.98%)	8 (15.09%)	0.791
INSULINA	7 (13.21%)	9 (16.98%)	0.587

#### 4.3.5 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS NA CONSULTA INICIAL

A tabela 6 mostra as características laboratoriais dos pacientes alocados nos grupos do estudo, incluindo uma avaliação ecocardiográfica. Nessa análise houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na variável clearance de creatinina.

**Tabela 6** - Resultados dos exames no início do estudo

EXAME	A20	A80	Valor de p
Acido úrico (mg/dL)	5.43 +/- 1.67	5.51 +/- 1.28	0.785
Taxa de filtração glomerular (ml /min / 1,73 m <sup>2</sup> )	63.01 +/- 23.06	75.26 +/- 25.06	0.010
Colesterol total (mg/dL)	187.54 +/- 51.59	195.18 +/- 54.53	0.460
HDL-C (mg/dL)	44.47 +/- 15.15	44.81 +/- 12.63	0.900
LDL-C (mg/dL)	112.7 +/- 42.15	121.2 +/- 46.30	0.321
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)	153.6 (88.75%)	142.2 (82.34%)	0.494
Hemoglobina (g/dL)	13.46 +/- 1.71	13.27 +/- 2.08	0.615
GLICEMIA (mg/dL)	95.64 +/- 29.21	112.3 +/- 54.32	0.063
ALT (U /L)	17.84 +/- 8.11	18.35 +/- 8.43	0.751
AST (U/ L)	19.98 +/- 6.62	19.77 +/- 6.57	0.871
CPK (u/L)	80.26 +/- 38.35	85.09 +/- 42.56	0.540
ECOCARDIOGRAMA FE-VE (%)	61.84 +/- 7.34	62.90 +/- 5.81	0.413
PCR (g/L)	8 (3 -20)	10.9 (5 – 29)	0.586

Valores expressos em médias e +/- desvio padrão ou medianas e intervalo interquartis

Uma outra variável analisada foi a microalbuminúria avaliada pela relação albumina/creatinina em amostras isoladas de urina (MALBCREA), sendo considerado valor menor do que 30 mg/g como normal e entre 30 e 300 mg/g considerado microalbuminúria. 21 pacientes apresentaram microalbuminúria no grupo A20 e 16 pacientes no grupo A80, porém não houve diferença estatisticamente significativa. Como demonstrado na tabela seguinte.

**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes quanto a MALBCREA

<b>EXAME</b>	<b>A20 N=53</b>	<b>A80 N =53</b>	<b>Valor de p</b>
MALBCREA <=30	29 (54.72%)	31 (58.49%)	
30< MALBCREA < 300	21 (39.62%)	16 (30.19%)	0.442
MALBCREA > 300	3 (5.66%)	6 (11.32%)	

#### **4.3.6 TESTE DE ESTRESSE NÃO INVASIVO E CINEANGIOCORONARIO- GRAFIA.**

Durante o período pré-operatório nenhum dos pacientes randomizados realizaram teste de estresse não invasivo para pesquisa de isquemia miocárdica (ecocardiografia com estresse; teste ergométrico; cintilografia miocárdica). Também não foi feito estudo angiográfico das coronárias. Tais decisões foram tomadas pelo cardiologista na avaliação inicial baseado na última diretriz americana de cuidado perioperatório.<sup>31</sup>

#### **4.3.7 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS E PÓS-OPERATÓRIAS**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos A20 e A80 no que se refere ao tipo de cirurgia, estratificação de risco cardiovascular conforme a classificação de Lee.<sup>43</sup> O tempo de uso do fármaco do início da randomização até a cirurgia não diferiu estatisticamente entre os grupos do estudo, assim como o tempo de internação .

**Tabela 8** - Tipo de cirurgia vascular por grupo

TIPO	A20 N=53	A80 N=53	Valor do p
Endarterectomia carotídea	16 (30.19%)	14 (26.42%)	
Correção de aneurisma de aorta	14 (26.42%)	11 (20.75%)	0.611
Revascularização membro inferior	23 (43.40%)	28 (52.83%)	

**Tabela 9** - Estratificação de risco cardiovascular em cirurgia pela classificação de lee por grupo de estudo

ESTRATIFICAÇÃO	A20 N=53	A80 N= 53	Valor do p
CLASSE II	11 (20.75%)	18 (33.96%)	
CLASSE III	34 (64.15%)	29 (54.72%)	0.305
CLASSE IV	8 (15.09%)	6 (11.32%)	

Em relação ao tempo entre o início do uso da medicação na randomização e o ato cirúrgico transcorreu em média 33.01 dias com desvio padrão de 17.12 para o grupo A20 e 33.11 dias com desvio padrão e 18.54 para o grupo A80 com  $p = 0.978$ .

Quando analisamos o tempo de internação do paciente, ocorreu uma tendência a receber alta primeiro nos pacientes do grupo atorvastatina 80 mg, que ficaram em média 4.64 dias internados versus 6.79 dias do grupo atorvastatina 20 mg, porém com um  $p = 0.092$ .

#### **4.3.8 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS DO ESTUDO: OCORRÊNCIAS DE REAÇÕES ADVERSAS.**

Com relação à tolerância e reações adversas foram estudados os efeitos colaterais maiores (definidos como aqueles que levaram a interrupção temporária ou permanente da droga) e os menores (definidos como aqueles, possivelmente, relacionados com a droga mas que não levaram à interrupção da mesma).

No grupo A80 observamos 1 efeito colateral maior . Foi relatado mialgia acompanhado de astenia e náusea. Este paciente foi orientado a suspender o medicamento e realizar, imediatamente, dosagem de CPK, AST e ALT no HC-UNICAMP. Os resultados dos exames foram normais (CPK = 170 U/L; AST = 35 U/L e ALT = 30 U/L). Orientado a retomar o uso após melhora clínica, fato que ocorreu 4 dias após início dos sintomas. O caso foi reportado para a comissão do estudo e para o pesquisador não cego.

Dentre os efeitos colaterais menores, episódio de diarréia foi relatado por 1 paciente do grupo A80 e 1 paciente do grupo A20 apresentou dor abdominal. Ambos tendo melhora espontânea em uso contínuo das medicações.

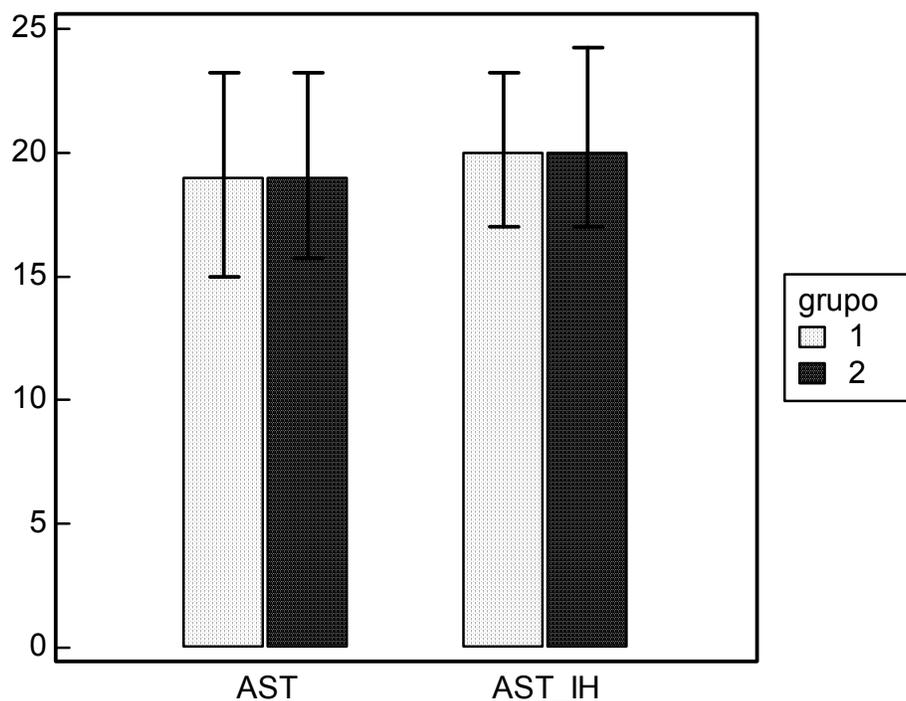
Foi verificado e comparado os níveis séricos de CPK, AST E ALT na consulta inicial do estudo e 24h antes do procedimento cirúrgico. Não houve diferença estatisticamente significativa no aumento dessas variáveis entre os grupos estudados.Vide tabela 10.

**Tabela 10** - Variações da média de CPK, AST E ALT

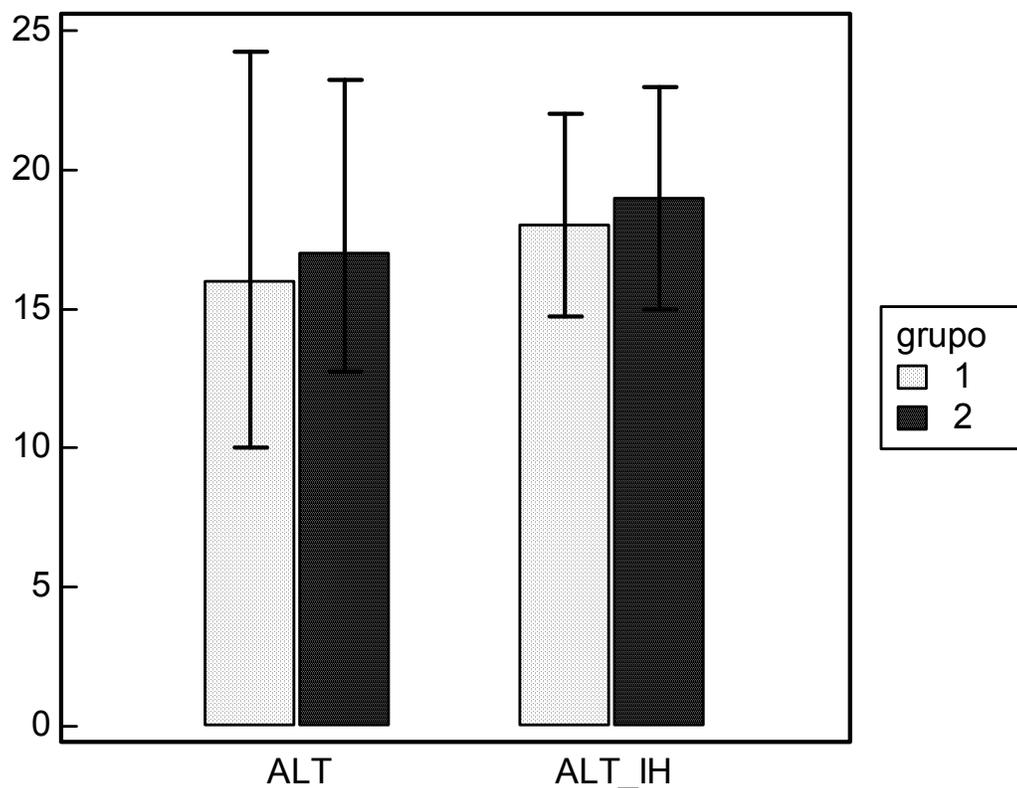
Variáveis	Grupo A20	Grupo A 80	Valor de p
ALT basal (U /L)	17.84 +/- 8.1	18.35 +/- 8.4	0.505
ALT Internação	22.62 +/- 9.8	20.86 +/- 9.2	
AST basal (U/ L)	19.98 +/- 10.2	19.77 +/- 9.6	0.440
AST Internação	26.46 +/- 12.4	24.79 +/- 11.5	
CPK basal (U/L)	80.26 +/- 38.3	85.09 +/- 42.5	0.810
CPK Internação	90.45 +/- 46.1	97.62 +/- 50.2	

### Grafico de barras

Em todos os graficos de barras coluna representa mediana e barra de erro representa o intervalo interquartil (percentil 25% - percentil 75%)



**Figura 1** - Comparação por grupo da AST na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (AST\_IH). Grupo 1 = A20 e Grupo 2 = A80



**Figura 2 - Comparação por grupo da ALT na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (ALT\_IH). Grupo 1 = A20 e Grupo 2 = A80**

Outra comparação que fizemos foi a diferença entre os níveis de CPK na internação e seu pico no pós-operatório, haja visto que fornecemos dose máxima de atorvastatina para um grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas da terapia intensiva e da terapia padrão. Vide tabela 11.

**Tabela 11 - Variações da mediana entre cpk internação e cpk pico após procedimento cirúrgico**

Variável	GRUPO A20	GRUPO A80	Valor de p
CPK internação	84.0 (53 - 100)	87.0 (68- 110)	0.768
CPKpós operatório	380.0 (270 – 600)	439.0 (293 – 560)	

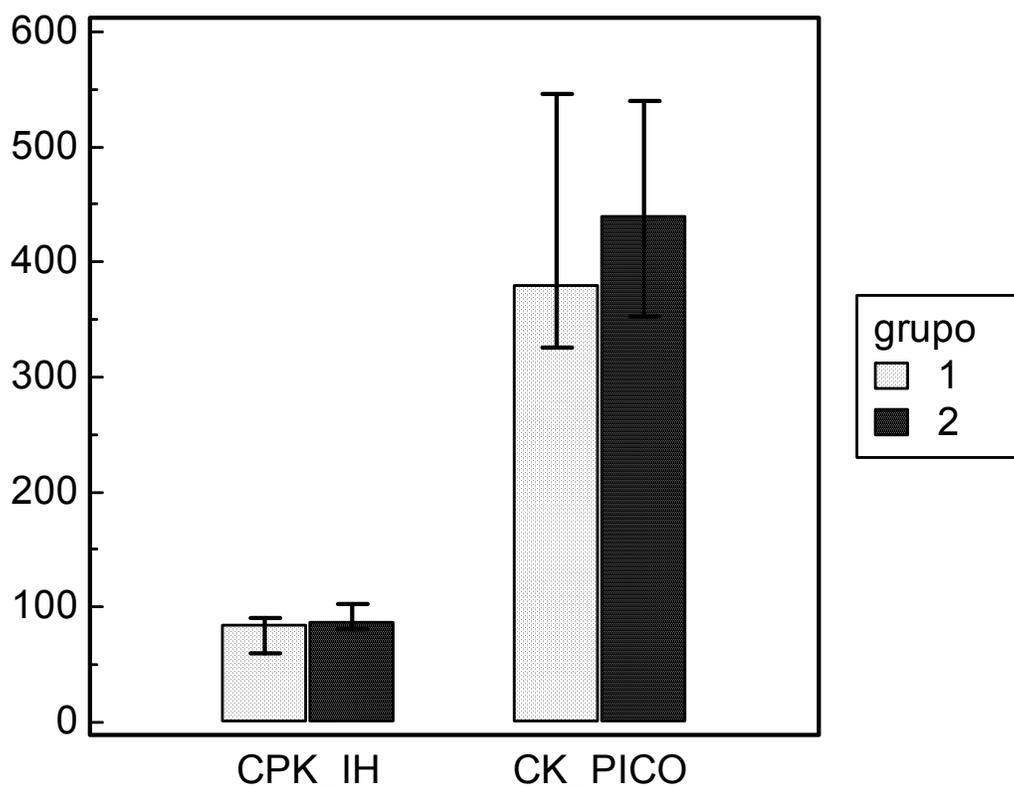


Figura 3 - Comparação entre a CPK 24 horas antes da cirurgia (CPK\_IH) e pico de CPK no pós-operatório (CK\_pico)

#### 4.3.9 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS DO ESTUDO: EFEITO SOBRE A PROTEÍNA C REATIVA – ultrasensível (PCR-us)

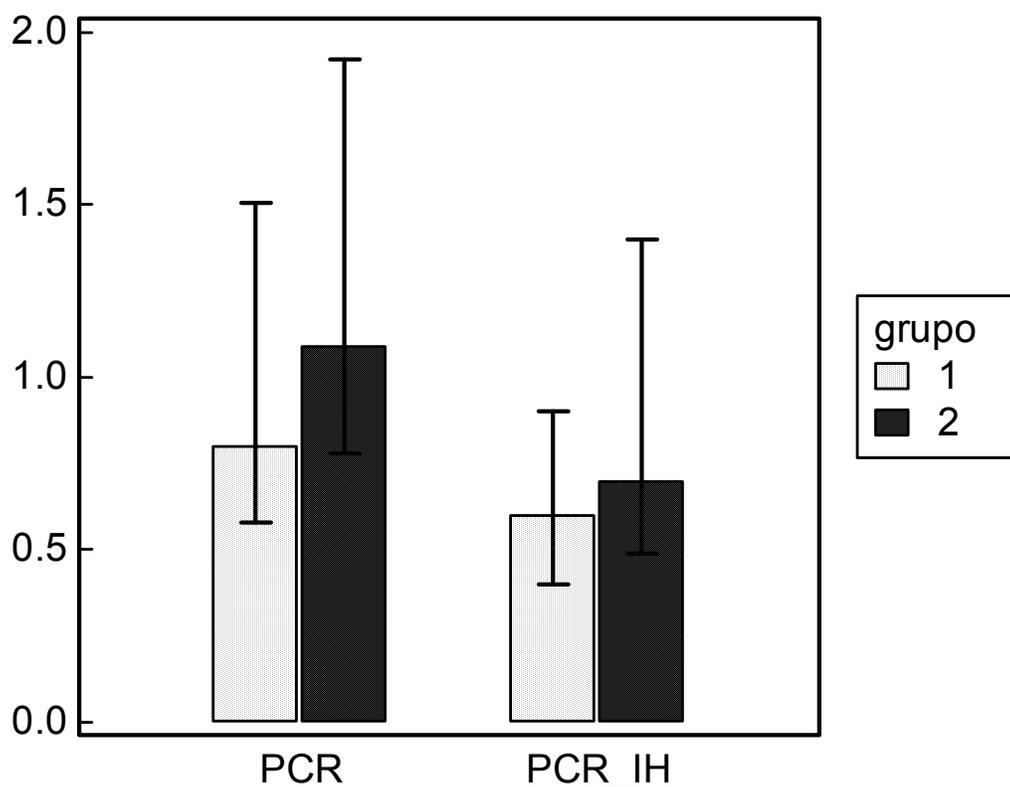
O efeito do regime terapêutico sobre a PCR-us foi verificado comparando valores de mediana da consulta inicial do estudo com valores obtidos 24 horas antes do procedimento cirúrgico. Observamos vantagem, estatisticamente significativa, no uso de atorvastatina 80 mg versus atorvastatina 20 mg em reduzir os níveis de PCR-us. **Essa vantagem foi conferida tanto na mudança absoluta com  $p = 0.004$  (vide tabela 12), quanto na mudança percentual. O grupo A80 reduziu os níveis de PCR-us em 25%**

no período médio de 33 dias, enquanto o grupo A20 reduziu em 20% com  $p = 0.022$ .

**Tabela 12** - Redução de PCR-us

Variável	A20	A80	Valor de p
PCR-us basal (mg/L)	8 (3 – 20)	10.9 (5 – 29)	0.004
PCR internação (mg/L)	6 (2.9 – 17)	7 (3 – 27)	

Valores em mediana com intervalo interquartil



**Figura 4** - Comparação na redução da PCR na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia (PCR\_IH). Grupo 1 = A20 e Grupo 2 = A80.

**Valores da PCR dados nessa figura em mg/dL.**

Em todos os dotplots barras de erro representam Percentil 25%-Percentil75%

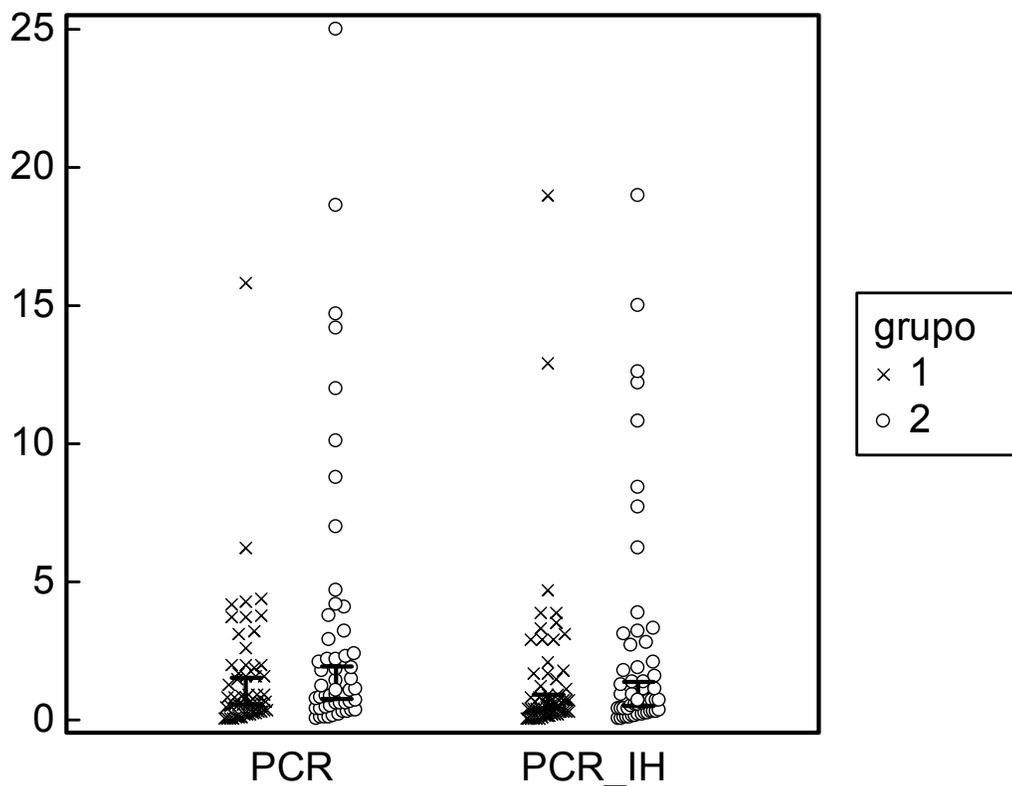


Figura 5 - Gráfico em Dotplot mostrando o valor de PCR em mg/dL de cada paciente na consulta inicial e 24horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2 = A80.

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS COM OS MEDICAMENTOS DO ESTUDO: EFEITO SOBRE O PERFIL LIPÍDICO.

O efeito das estratégias de tratamento com atorvastatina sobre o perfil lipídico foi avaliado através das dosagens do colesterol total (CT), LDL-C, HDL-C e triglicérides (TRIG) séricos na consulta inicial, quando não estavam usando estatina e após o uso da medicação, sendo esta análise feita 24 horas antes do procedimento cirúrgico.

##### **Colesterol total (CT)**

Pelos resultados obtidos na análise observou-se que ocorreu uma redução significativa do nível sérico do colesterol total no grupo A20. Passando, na média, de 187,54 mg/dL para 134,03 mg/dL ( $p < 0.001$ ). Fato que também aconteceu no grupo A80, onde o CT passou, na média, de 195.18 mg/dL para 125.01 mg/dL ( $p < 0.001$ ).

Os grupos iniciaram no mesmo patamar de CT ( $p = 0.460$ ), sendo que a percentagem da diminuição dos valores foi significativamente mais intensa no grupo A80 do que no A20, respectivamente 35,98% e 28,53% ( $p = 0.013$ ).

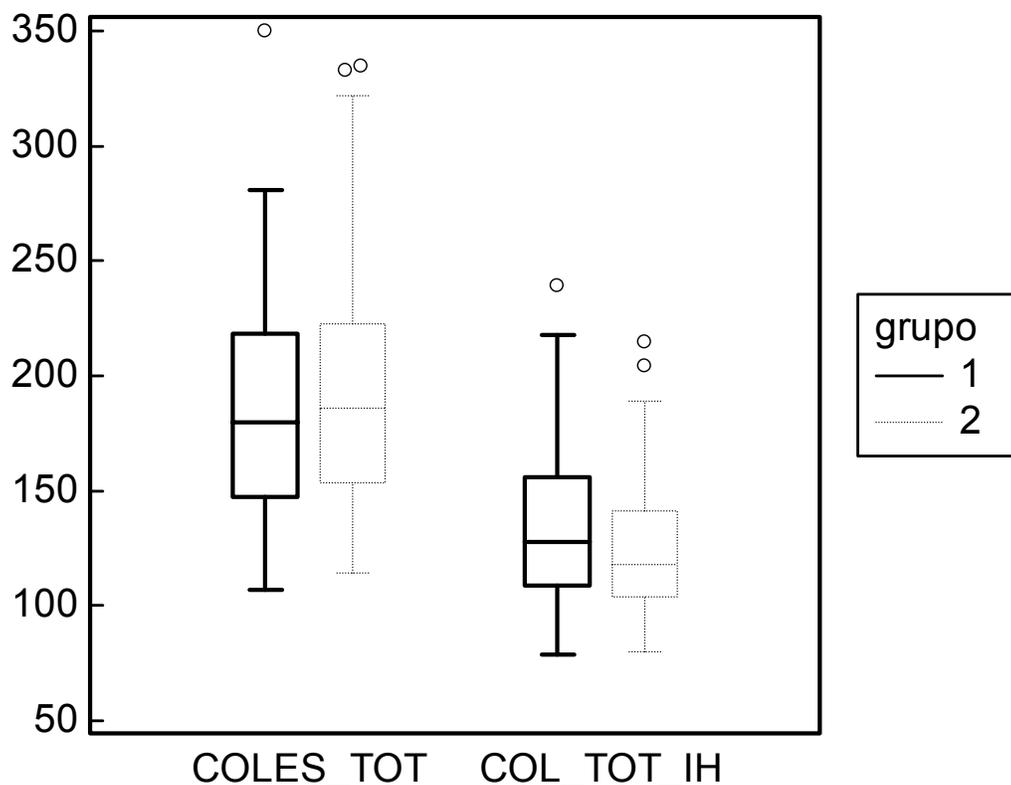


Figura 6 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do CT médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2= A80

### Variável LDL-C

Pelos resultados obtidos na análise observou-se que ocorreu uma redução significativa do nível sérico LDL-C no grupo A20. Passando, na média, de 112,69 mg/dL para 73,11 mg/dL ( $p < 0.001$ ). Fato que também aconteceu no grupo A80, onde o LDL-C passou, na média, de 121.20 mg/dL para 64.18 mg/dL ( $p < 0.001$ ).

Os grupos iniciaram no mesmo patamar de LDL-C ( $p = 0.321$ ), sendo que a percentagem da diminuição dos valores foi significativamente mais intensa no grupo A80 do que no A20, respectivamente 47.04 % e 35.12 % ( $p = 0.011$ ).

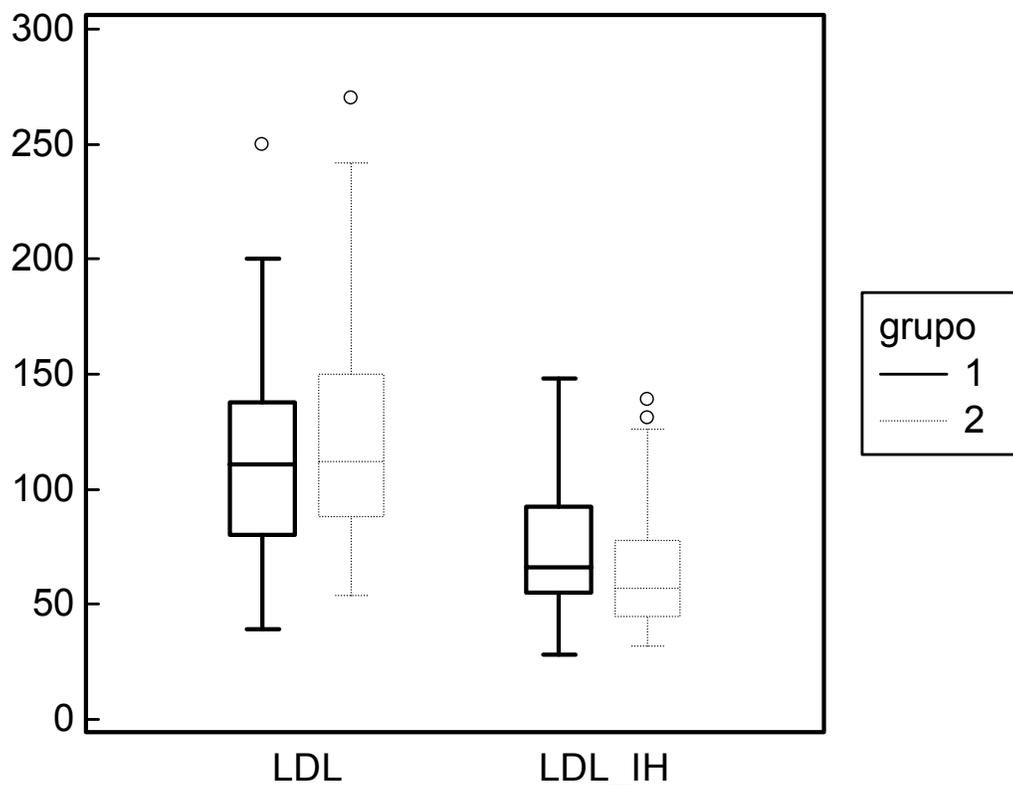


Figura 7 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do LDL-C médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2= A80

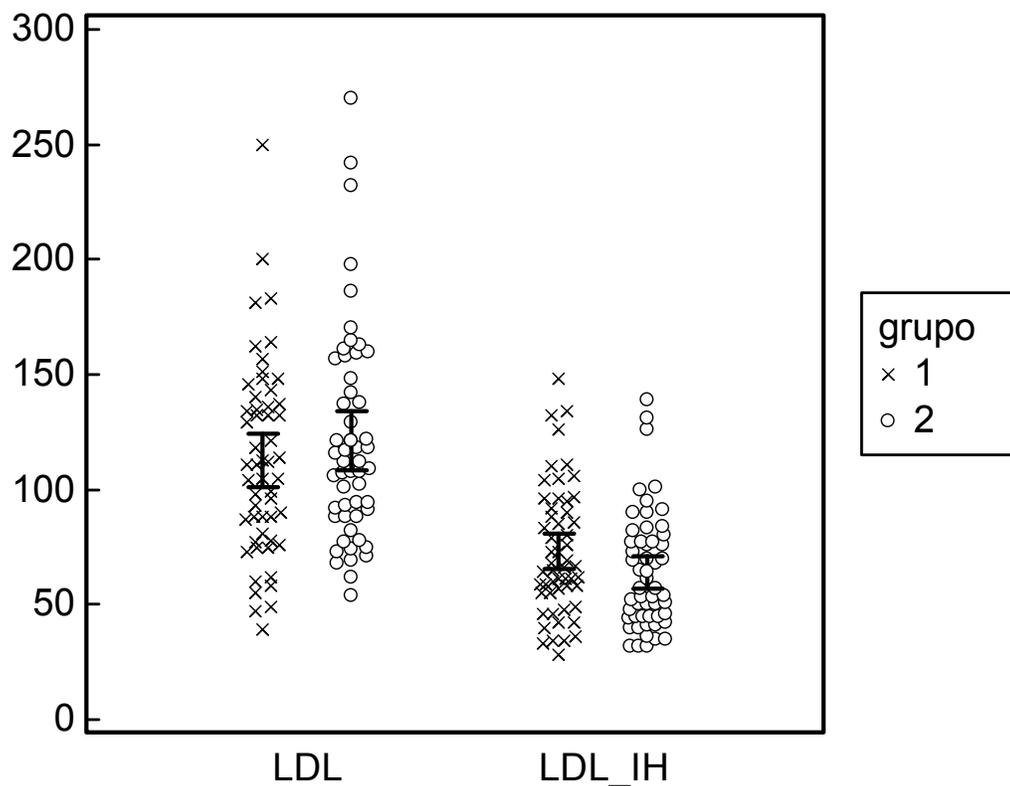
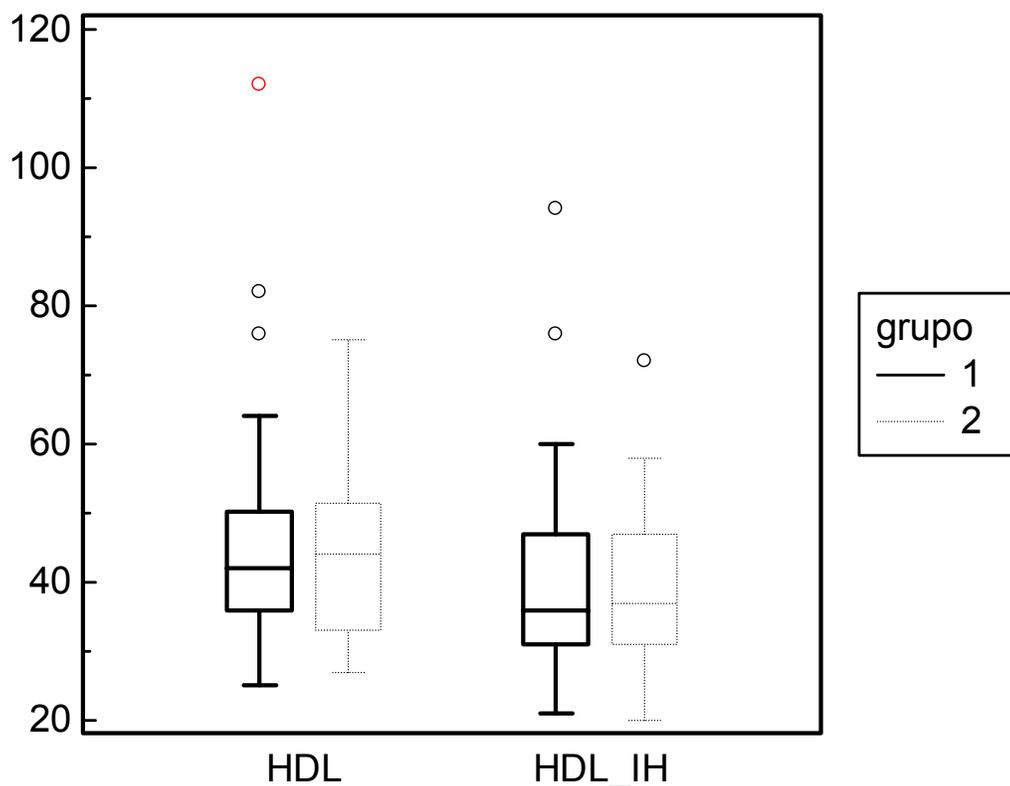


Figura 8 - Gráfico em dotplot mostrando os valores de LDL-C de cada paciente, na consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2 = A80.

### Variável HDL-C

Pelos resultados obtidos na análise observou-se que ocorreu uma redução significativa do nível sérico HDL-C no grupo A20. Passando, na média, de 44,47 mg/dL para 39,35 mg/dL ( $p < 0.001$ ). Fato que também aconteceu no grupo A80, onde o HDL-C passou, na média, de 44,81 mg/dL para 38,67 mg/dL ( $p < 0.001$ ).

Os grupos iniciaram no mesmo patamar de HDL-C ( $p = 0.900$ ), sendo que a percentagem da diminuição dos valores não foi significativamente diferente comparando o grupo A80 e o grupo A20, respectivamente 12.43 % e 10.73 % ( $p = 0.521$ ).

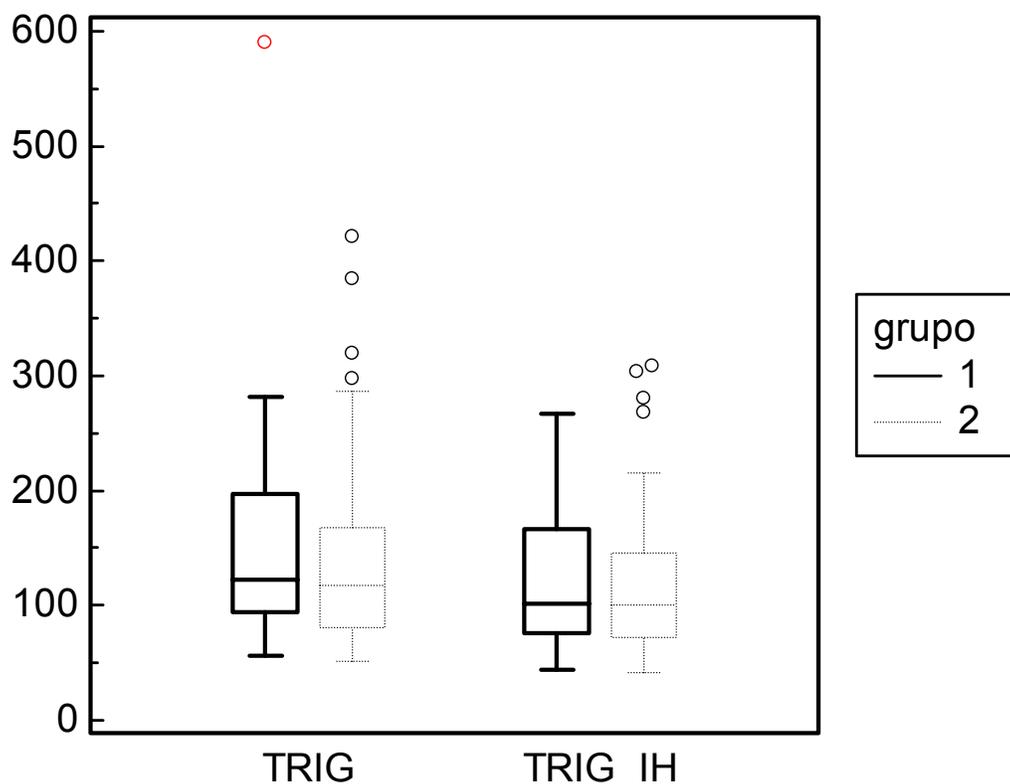


**Figura 9 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do LDL-C médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2= A80**

### Triglicérides (TRIG)

Pelos resultados obtidos na análise observou-se que ocorreu uma redução significativa do nível sérico de triglicérides no grupo A20. Passando, na média, de 153,62 mg/dL para 120,71 mg/dL ( $p < 0.001$ ). Fato que também aconteceu no grupo A80, onde o TRIG passou, na média, de 142,20 mg/dL para 117,60 mg/dL ( $p < 0.001$ ).

Os grupos iniciaram no mesmo patamar de TRIG ( $p = 0.404$ ), sendo que a porcentagem da diminuição dos valores não foi significativamente diferente comparando o grupo A80 e o grupo A20, respectivamente 14.88 % e 18.46 % ( $p = 0.285$ ).



**Figura 10 - Gráfico em boxplot mostrando o comportamento do TRIG médio para cada grupo no momento da consulta inicial e 24 horas antes da cirurgia. Grupo 1 = A20 e Grupo 2= A80**

#### 4.5 EVENTOS CARDIOVASCULARES

Dos 106 pacientes acompanhados, 10 (9,43%) apresentaram algum dos eventos cardiovasculares. Três pacientes pertenciam ao grupo A80 e sete pacientes pertenciam ao grupo A20. Foi considerado somente um evento por paciente.

Os eventos apresentados no grupo A80 foram: 1 caso de morte de causa cardíaca no quarto dia PO, 1 caso de IAM não fatal no segundo dia PO e outro no terceiro dia PO. Não houve registro de acidente vascular cerebral.

Os eventos apresentados no grupo A20 foram : 1 caso de morte de causa cardíaca no terceiro dia PO, dois episódios de IAM não fatal no primeiro dia

PO, dois casos de IAM não fatal no segundo dia PO, um IAM não fatal no terceiro e outro no sexto dia PO. Não houve registro de acidente vascular cerebral.

#### **4.5.1 MORTE CARDÍACA**

Ocorreram 2 mortes por causas cardíacas, uma no grupo A80 e outra no grupo A20, o que confere para a população do estudo uma taxa de mortalidade cardíaca e 1,88%.

No grupo A80, o paciente havia se submetido a correção de aneurisma de aorta abdominal e apresentou quadro clínico, eletrocardiograma com infradesnívelamento do segmento ST de 3 mm em V3-V6 e dosagem positiva de troponina compatíveis com IAM, evoluiu com hipotensão e arritmia ventricular.

No grupo A20, o paciente havia se submetido a correção de aneurisma de aorta abdominal e apresentou taquicardia ventricular sustentada, evoluindo para fibrilação ventricular registrada em ambiente de unidade de terapia intensiva.

#### **4.5.2 INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NÃO FATAL (IAM não fatal)**

No grupo A80, um caso de IAM não fatal ocorreu em paciente submetido à endarterectomia de carótida e outro em paciente submetido à revascularização femoro-poplíteo.

No grupo A20 os casos de IAM não fatal ocorreram : 2 em pacientes submetidos à endarterectomia carotídea; 1 em correção de aneurisma de aorta abdominal e 3 em pacientes submetidos a revascularização de membro inferior.

#### **4.5.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES COMBINADOS**

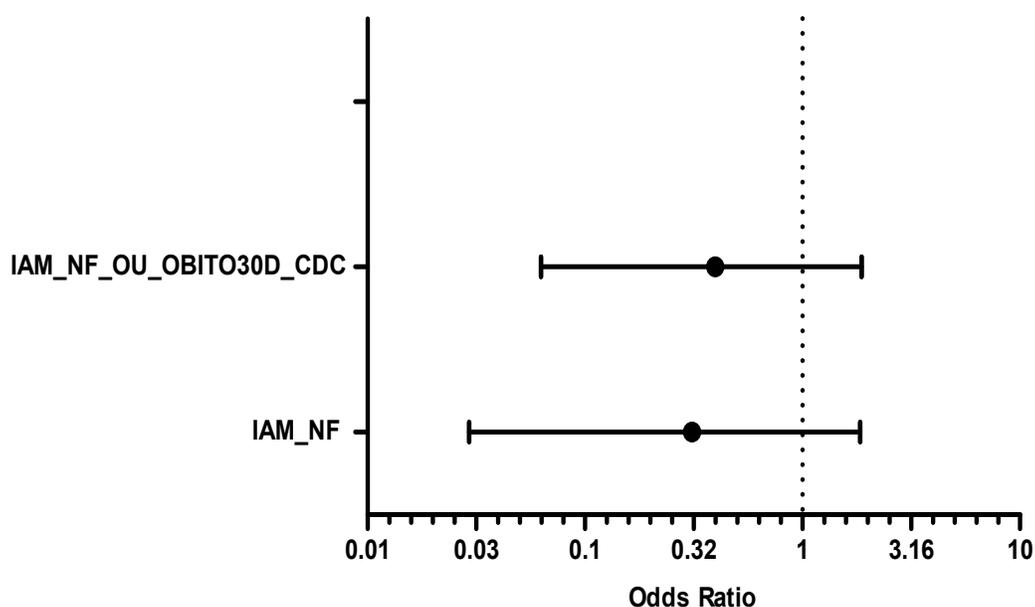
Dos 106 pacientes acompanhados, 10 (9,43%) apresentaram algum dos eventos cardiovasculares pesquisados (morte de causa cardíaca, IAM não

fatal ou acidente vascular cerebral). Destes três ocorreram no grupo A80 (5,66%) e sete ocorreram no grupo A20 (13,20%).

**Apesar da incidência de eventos ter sido duas vezes maior no grupo A20 do que no grupo A80, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0.319$ ), resultado ajustado em análise de regressão logística exata para idade e clearance de creatinina.**

**Tabela 13** - Ocorrência dos eventos cardiovasculares de acordo com o grupo de estudo

Eventos	A20	A80	Valor de p
Morte de causa cardíaca	1 (1,88%)	1 (1,88%)	1.000
IAM não fatal	6 (11,32%)	2 (3,77%)	0.263
Acidente vascular cerebral	-	-	-
Eventos combinados	7 (13,20%)	3 (5,66%)	0.319



**Figura 11** - Gráfico - Odds ratio desfecho clínico combinado A80 x A20

Desfecho clínico combinado Odds Ratio=0.319; IC 95%, 0.062 – 1.870

### **Avaliação de variáveis por tercís**

Foi realizada análise entre desfecho clínico combinado e tercís de algumas variáveis como: LDL-C; taxa de depuração de creatinina; triglicérides; colesterol total; HDL-C; PCR

Para variável LDL-C quando comparada em tercís versus desfecho clínico combinado tivemos: 1 evento no tercíl inferior; 4 eventos no tercíl médio e 5 eventos no tercíl superior, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0.243$ ). Quando avaliado apenas morte de causa cardíaca, os dois óbitos ocorreram no tercíl superior ( $p = 0.096$ ).

Quando avaliado taxa de depuração de creatinina em tercís versus desfecho clínico combinado tivemos: 5 eventos no tercíl inferior, 3 no tercíl médio e 2 no tercíl superior, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0.375$ ). Os dois óbitos ocorreram no tercíl inferior ( $p = 0.096$ ).

Para variável triglicérides quando comparada em tercís versus desfecho clínico combinado tivemos: 3 eventos no tercíl inferior; 3 no tercíl médio e 4 no tercíl superior ( $p = 1.000$ ).

Análise do colesterol total em tercís versus eventos cardiovasculares combinados ocorreram: 1 no tercíl inferior; 3 no tercíl médio e 6 no tercíl superior ( $p = 0.097$ ). Os dois óbitos aconteceram no tercíl superior ( $p = 0.102$ ).

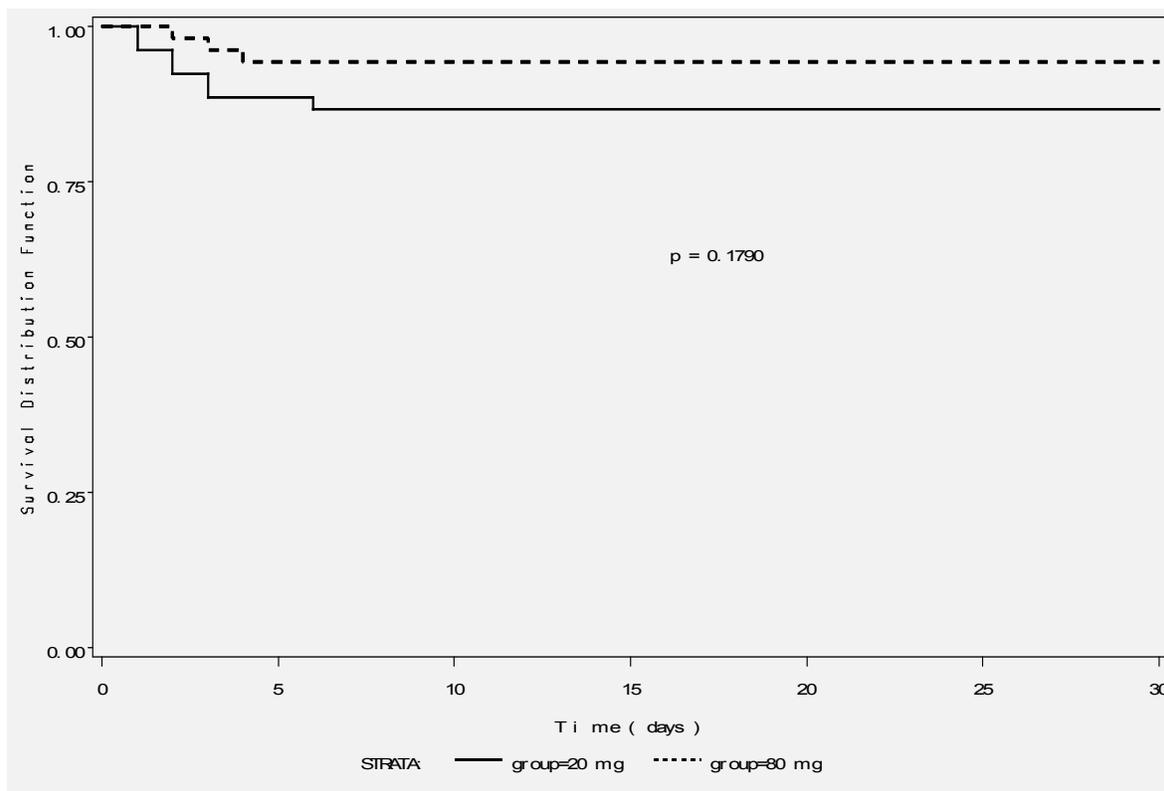
Para variável HDL-C quando comparada em tercís versus desfecho clínico combinado tivemos: 5 evento no tercíl inferior; 3 eventos no tercíl médio e 2 eventos no tercíl superior, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0.589$ ). Quando avaliado apenas morte de causa cardíaca, os dois óbitos ocorreram no tercíl superior ( $p = 0.096$ ). Um óbito ocorreu no tercíl inferior e outro no tercíl médio ( $p = 0.789$ ).

Comparando tercís da variável PCR com óbito de causa cardíaca tivemos os dois óbitos no tercíl superior ( $p = 0.102$ ). Avaliando PCR em tercís

versus eventos cardiovasculares combinados aconteceram 2 eventos no tercil inferior, 4 eventos no tercil médio e 4 no tercil superior ( $p = 0.954$ ).

#### 4.5.4 SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Para estimar a probabilidade de sobrevida dos pacientes ao longo do tempo utilizou-se o Método de Kaplan-Meier. Estas estimativas foram estabelecidas estratificando-se os pacientes de acordo com a medicação do estudo. O teste de Log-Rank evidenciou uma diferença não estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida dos dois grupos ( $p = 0.179$ ). Sendo que a probabilidade livre de eventos cardiovasculares caiu mais rapidamente para o grupo A20



**Figura 12 - Curva de sobrevida livre de eventos cardiovasculares de acordo com o grupo de estudo**

#### **4.6 MORTALIDADE GLOBAL**

Durante os 30 dias de acompanhamento ocorreram 7 óbitos (6,60%), sendo 5 (4,71%) por causas não cardíacas. Destes 4 pertenciam ao grupo A20 e 3 pertenciam ao grupo A80. Na tabela 14 observamos as causas principais dos óbitos e a comparação estatística de acordo com o grupo de estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 14 - Causa dos óbitos de acordo com o grupo de estudo**

<b>Causa dos óbitos</b>	<b>A20 N= 53</b>	<b>A80 N = 53</b>	<b>Valor de p</b>
Cardíaca	1 (1,88%)	1 (1,88%)	1.000
Septicemia	3 (5,66%)	1 (1,88%)	0.784
Choque hemorrágico	-	1 (1,88%)	0.387
Total de óbitos	4 (7,54%)	3 (5,66%)	0.874

## 5. DISCUSSÃO



Os resultados deste estudo clínico randomizado sugerem que a administração perioperatória de atorvastatina 80mg está associada a uma redução do risco relativo de 57% na incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios (morte de causa cardíaca, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral) em pacientes submetidos a operação vascular com seguimento de 30 dias pós-procedimento. Porém a diferença de 7,54% (5,66% no grupo A80 versus 13,20% no grupo A20) não foi estatisticamente significativa na população estudada ( $p = 0.319$ ).

Uma revisão sistemática realizada por Hindler para avaliar o uso de estatina e resultados pós-operatórios no grupo da cirurgia vascular revela que a terapia com estatina perioperatória reduziu a mortalidade pós-operatória (1,7% versus 6.1%;  $p < 0.0001$ ). Terapia com estatina no perioperatório também foi associado com uma redução significativa na incidência de infarto do miocárdio (2,9% versus 6,2%;  $p < 0.001$ ).<sup>52</sup>

Na população brasileira temos poucos estudos avaliando eventos perioperatórios em cirurgia vascular. Um estudo observacional, conduzido por Machado e colaboradores, no Hospital de Clínicas da FMUSP, observou uma incidência de 17% de eventos perioperatórios, em 30 dias de seguimento no subgrupo de 305 pacientes submetidos a operações vasculares.<sup>9</sup>

O único estudo prospectivo randomizado, publicado até agosto de 2009, para uso de estatina ou placebo na população de cirurgia vascular obteve a incidência de eventos cardiovasculares perioperatórios de 8% no grupo atorvastatina 20mg e 26% no grupo placebo ( $p = 0.031$ ). Durazzo e colaboradores realizaram este estudo entre 1999 e 2001, período anterior à divulgação das recomendações do ATP III, no qual orienta manter o LDL-C nos pacientes portadores de doença arterial periférica menor do que 100 mg/dL, com o objetivo opcional de manter o LDL-C menor do que 70 mg/dL.<sup>76,93</sup>

A diretriz brasileira de dislipidemia e diretriz de cuidado perioperatório orienta o uso de estatina na população do nosso estudo, impossibilitando o uso de placebo na pesquisa. Pois as evidências são fortes a favor da terapia com

inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A. Mas qual estatina, a dose a ser utilizada e o tempo de uso no cenário perioperatório são incertos.

Qual estatina? Escolhemos atorvastatina pois juntamente com rosuvastatina configuram-se nas mais potentes estatinas disponíveis podendo reduzir LDL-C em até 60%.<sup>105</sup> Porém não há estudo, até o momento, de rosuvastatina no perioperatório vascular. Já a atorvastatina, na dose de 20 mg, mostrou-se benéfica neste cenário. Decidimos então usar terapia intensiva de atorvastatina na dose de 80 mg (apresentação com maior dose no mercado brasileiro e mundial) em comparação com uma dose padrão de 20 mg.

A intensidade da terapia de estatina em relação à isquemia miocárdica, liberação de troponina T e eventos clínicos cardíacos foi relatado em um estudo prospectivo, aberto, com 359 pacientes em perioperatório vascular. Obteve-se um melhor resultado quando atingido LDL-C menor do que 80 mg/dL. Este estudo sugere que para cada 10 mg/dL LDL-C reduzido em relação ao nível basal associa-se, significativamente, com uma taxa 13% menor de risco de eventos perioperatórios cardíacos.<sup>106</sup>

No estudo de Durazzo o tempo médio entre o início da terapêutica com atorvastatina e a cirurgia vascular foi de 30 dias, sendo o seguimento médio de 6 meses.<sup>76</sup> Mas o uso de estatina traz benefícios precoces, além da redução do LDL-C dentro dos primeiros 7 dias de tratamento, como por exemplo: melhora da disfunção endotelial; normalização da resposta vasomotora; aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico; redução da PCR e das moléculas de adesão.<sup>107,108</sup> Com este embasamento, decidimos realizar a cirurgia vascular a partir do sétimo dia da randomização, apesar que na média foram operados com 33 dias do início da droga.

Quanto ao seguimento pós-operatório, fizemos por 30 dias. Pois a maioria dos estudos, na literatura médica, com proposta de avaliar eventos cardiovasculares no pós-operatório vascular usou seguimento intra-hospitalar ou até 30 dias.

Nosso estudo foi realizado no HC-UNICAMP, um hospital público, terciário na rede SUS, referência de atendimento para a população da Região Metropolitana de Campinas, estimada em 3 milhões de habitantes. Os pacientes da pesquisa apresentavam um perfil sócio-econômico condizente com os usuários do SUS, tendo uma escolaridade média de 3 anos e uma renda mensal em torno de R\$ 800. 75% dos pacientes eram homens e a idade média foi de 67 anos, semelhantes aos achados em outros estudos.<sup>72,76,106</sup>

Quanto às características clínicas prévias os pacientes do nosso estudo apresentavam : 18% de IAM; 12% revascularização do miocárdio – cirúrgica ou percutânea; 70% HAS; 29% DM e 11% IRC e 32% tinham história de AVC. Chama a atenção que um terço dos pacientes randomizados tinha história de AVC, muitos destes incluídos para endarterectomia carotídea. Outro fator que deve ser ressaltado é a presença de 11% de pacientes que foram randomizados, eram portadores de IRC. Esta característica, geralmente, é um critério de exclusão em outros estudos.<sup>76,106</sup>

Em relação aos medicamentos em uso na consulta inicial, além do recebimento de forma aleatória da atorvastatina, todos os pacientes foram otimizados clinicamente com orientação para uso de AAS 100 mg e beta-bloqueadores ajustado, de forma gradativa, no retorno ou na fase intra-hospitalar para atingir FC em torno de 60 bpm, conforme evidências na literatura.<sup>31,109</sup>

Nenhum dos pacientes randomizados realizou teste de estresse não invasivo no perioperatório para pesquisa de isquemia miocárdica e/ou estratégia invasiva com cirurgia de revascularização do miocárdio profilática. Evidências recentes suportam que otimização terapêutica equivale a estratégia de pesquisa de isquemia miocárdica para cirurgia de revascularização miocárdica profilática tanto em 30 dias quanto em 1 ano de seguimento. DECREASE V foi um dos estudos que mostrou este fato em pacientes de muito alto risco, com isquemia miocárdica documentada, submetidos à cirurgia vascular maior. Em 30 dias de seguimento o desfecho composto de morte por qualquer causa ou IAM foi de 42% no grupo revascularização miocárdica contra 32% no grupo tratamento clínico com

p = 0.30. Analisando apenas IAM em 30 dias obteve-se 34% no grupo de revascularização miocárdica profilática contra 30% no tratamento clínico, sem diferença estatisticamente significativa.<sup>110</sup>

Em nossa pesquisa utilizamos o algoritmo simplificado de Lee para risco cirúrgico cardiológico, sendo que não houve pacientes em classe I (baixo risco) e 72% dos pacientes foram estratificados em classe III ou IV (alto ou muito alto risco). Avaliação ecocardiográfica transtorácica, em repouso, foi feita nos indivíduos randomizados. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre os grupos.

Um fator de risco cardiovascular bem estabelecido é o tabagismo. Dos pacientes acompanhados 42% eram tabagistas, consumindo em média 22 cigarros por dia, 41% eram ex-tabagistas.

Não foram registradas reações adversas maiores tanto no grupo A80 quanto no grupo A20. A elevação de AST, ALT e CPK entre o início do estudo e o dia do procedimento, assim como o comportamento da CPK no pós-operatório não diferiram significativamente entre os grupos do estudo. Mostrando pela primeira vez a segurança em usar atorvastatina 80 mg no perioperatório em ensaio clínico aleatorizado.<sup>87,111</sup>

A discussão em relação a PCR-us vem crescendo nos últimos anos. Em 2005, Ridker e outros avaliando dados do PROVE-IT TIMI 22 evidenciaram que pacientes que atingiram menor níveis de PCR-us após terapia com estatina tiveram melhores resultados clínicos do que aqueles com altos níveis de PCR-us, independentemente do nível resultante de LDL-C. Tendo melhor prognóstico com seguimento de 30 meses após síndrome coronariana aguda o grupo que alcançou LDL-C menor do que 70 mg/dL e PCR-us menor do que 2 mg/L.<sup>112</sup> Em novembro de 2008, o ensaio JUPITER mostrou benefício em resultados clínicos em pacientes aparentemente sem comorbidades com PCR-us elevada no grupo de rosuvastatina 20 mg em relação ao placebo, quando teve uma redução na PCR-us de 37% e de LDL-C de 50% em seguimento de 1.9 anos.<sup>66</sup>

Interessante que dados do ensaio clínico CORONA que utilizou rosuvastatina 10mg em pacientes com insuficiência cardíaca de origem isquêmica reduziu o LDL-C em 45% e a PCR-us em 37% em seguimento de 2.7 anos. Demonstrando que a redução da PCR-us não é exatamente dose-dependente da estatina.<sup>113</sup> Um outro estudo comparando sinvastatina 80 mg e sinvastatina 20 mg em pacientes portadores de DAC constatada angiograficamente, mostrou uma redução próxima de 15% na PCR-us nos dois grupos.<sup>114</sup>

Padayachee publicou, em abril de 2009, uma revisão sistemática da utilidade da PCR-us em predizer eventos cardíacos adversos e mortalidade em pacientes de cirurgia vascular no curto prazo (30 dias pós-operatório), prazo intermediário (entre 30 e 180 dias) e a longo prazo (mais do que 180 dias). A PCR-us maior do que 3 mg/L no pré-operatório não foi associado com desfecho clínico até 30 dias pós-operatório, mas foi associado de forma significativa quando analisada a longo prazo.<sup>115</sup>

No nosso ensaio clínico, os valores basais de PCR-us são elevados, inferindo processo inflamatório. No grupo A20 mediana de 8mg/L e no grupo A80 10,9 mg/L. Após o uso do fármaco, em média por 33 dias, obtivemos PCR-us 6mg/L no A20 e 7mg/L no A80, o que confere uma redução de 20% no A20 e 25% no A80. Essa diferença na redução da PCR-us entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p = 0.022$ ). Mas os desfechos clínicos não tiveram associação significativa com os níveis de PCR-us, corroborando com os dados a curto prazo da revisão de Padayachee.<sup>115</sup> Na nossa amostra, 48% dos indivíduos realizaram cirurgia de revascularização do membro inferior, podendo apresentar lesão trófica, fato que pode explicar o valor basal alto de PCR basal.

Diferentemente da literatura na qual estabelece um aumento de HDL-C com uso de estatina de 2% até 8%, tanto no grupo A80 quanto no grupo A20 ocorreram redução, respectivamente, de 12% e 10% ( $p = 0.521$ ).<sup>116</sup> As duas estratégias reduziram o TRIG em 14% para A80 e 18% para A20, sem diferença significativa estatisticamente ( $p = 0.285$ ).

A redução de LDL-C foi, significativamente, mais intensa no grupo A80, passando de 121 mg/dL para 64 mg/dL, estabelecendo uma taxa de redução de 47% contra uma redução de 35% no grupo A20 ( $p = 0.011$ ), no qual o basal era de 112 mg/dL e passou para 73mg/dL nas 24h antes do ato cirúrgico. Essa diferença, estatisticamente significativa, nos níveis de LDL-C entre os grupos do estudo, assim como a diferença expressa na redução da PCR-us podem explicar a tendência favorável ao uso de A80 tanto no desfecho clínico combinado (morte de causa cardíaca ou IAM não fatal ou AVC) quanto no desfecho de IAM não fatal, apesar de não ser estatisticamente significativo.

Interessante ressaltar que não há na literatura ensaio clínico randomizado com atorvastatina 20 mg (considerada dose moderada) e que atinja uma média final de LDL-C muito próxima da meta de LDL-C menor do que 70. No presente estudo, com uma média de 33 dias de uso da droga, obtivemos um LDL-C médio de 73 mg/dL.

Biccard realizou uma análise de fármaco-economia da terapia de estatina no perioperatório de cirurgia vascular. Sugerindo ser a terapêutica com estatina neste cenário a mais custo-efetiva já descrita. Com o número necessário para tratar (NNT) de 15 para reduzir complicações cardiovasculares perioperatórias.<sup>117</sup> Em nosso ensaio temos um NNT de 13 a favor de A80 em relação ao grupo de A20.

A mortalidade global em 30 dias dos pacientes em acompanhamento neste ensaio clínico foi de 6,6%, compatível com os achados de Poldermans no seu estudo com cerca de 2800 pacientes submetidos à cirurgia vascular apresentaram mortalidade de 5,8%.<sup>72</sup>

Em setembro de 2009, Shouten e colaboradores do grupo holandês DECREASE coordenado por Don Poldermans publicaram no New England o DECREASE III que comparou, em cerca de 500 pacientes de cirurgia vascular, fluvastatina 80 mg versus placebo. O resultado foi favorável ao grupo estatina tanto na avaliação de isquemia miocárdica por registro Holter 72h (10,8% x 19% com  $p = 0,01$ ) quanto na objetivo secundário de morte de causa cardíaca ou

infarto agudo do miocárdio em 30 dias de seguimento (4,8% x 10,1% com  $p = 0,03$ ). Além do que este estudo com fluvastatina evidenciou uma redução de LDL-C e colesterol total, respectivamente de, 24% e 20% com uma média de 37 dias de uso da droga.<sup>118</sup> Uma crítica a este estudo é que ele teve início em 2004 quando as diretrizes e o ATP III sinalizavam a necessidade do uso de estatina no paciente vasculopata cirúrgico. Porém, reforça as indicações anteriores e tem o mérito de ser não o primeiro, mas um grande ensaio clínico randomizado placebo controlado. Ressaltamos assim que o nosso estudo piloto configura-se no primeiro ensaio clínico randomizado com comparações de doses de estatina na população de cirurgia vascular.

### **Limitações do estudo**

Este ensaio foi um estudo piloto, pois não há na literatura médica estudo comparando prospectivamente, de forma controlada e duplo-cega, regimentos diferentes da terapêutica com inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase no perioperatório de cirurgia vascular. Para que essa diferença de eventos nos grupos A20 13% comparado com 5% no grupo A80 seja estatisticamente significativa, precisaríamos de 198 participantes em cada grupo de estudo. Isto analisando com um erro alfa de 0,05, poder estatístico de 0,80 e intervalo de confiança de 95%.

A dificuldade na randomização de 400 pacientes em pré-operatório vascular e que não sejam usuários de estatina, já que todos deveriam usar conforme recomendações das diretrizes de 2007. Além do que, a prescrição de estatina vem aumentando para essa população nos últimos anos. Em uma hipótese de 50% do pacientes em uso de estatina, uma estimativa de perda de seguimento em torno de 10% e exclusão de 10% por outros critérios, seria necessário entrevistar 1000 pacientes elegíveis em pré-operatório vascular maior. Isto pode ser feito através de um estudo multicêntrico e financiado por alguma agência do Governo ou por empresa privada.

Ressalto aqui que o nosso estudo não foi financiado por programa de amparo à pesquisa ou empresa farmacêutica.

Outra questão é a presença de endarterectomia de carótida no estudo, haja visto que é considerada uma cirurgia de risco intermediário e não de alto risco como a correção de aneurisma de aorta abdominal ou a revascularização de membros inferiores.<sup>31</sup> Apesar que a maioria dos pacientes referenciados para endarterectomia de carótida tinham história de AVC e outras comorbidades colocando-os na classe II ou III da estratificação de risco cirúrgico cardiológico de Lee. A cirurgia de carótida não é considerada de grande porte, mas o paciente é de alto risco.

Excetuando a cirurgia cardíaca, os pacientes referendados para cirurgia vascular correspondem aos de maior risco para evento cardiovascular. Um estudo foi desenhado para comparar resultados a longo prazo de pacientes com doença arterial periférica (DAP) submetidos à correção de AAA, revascularização de membros inferiores e endarterectomia carotídea e pacientes com DAC submetidos à angioplastia coronária, mas sem DAP. Pacientes com PAD tiveram, significativamente, pior prognóstico à longo prazo e receberam menos medicações cardíacas (estatinas, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, nitratos, ácido acetilsalicílico) do que os pacientes portadores de DAC, sendo eventos cérebro-cardiovasculares as maiores causas de morte.<sup>119</sup> Portanto o desafio, principalmente no cenário SUS, é a otimização terapêutica.

Um fato confundidor no nosso estudo pode ser a dose terapêutica máxima recomendada. Segundo o Food and Drug Administration (FDA) a dose terapêutica máxima recomendada para atorvastatina é 0,333 mg/ kg de peso corporal/dia.<sup>120</sup> Levando em consideração este dado temos 22 pacientes (41,5%) que foram randomizados para o grupo atorvastatina 20 mg, porém apresentavam 60 kg ou menos de peso corpóreo. Sendo assim, já estariam com a dose máxima da droga, mesmo usando 20 mg. Como o estudo foi randomizado, duplo cego e consecutivo não tínhamos como incluir apenas pacientes com mais de 90 ou 100 kg.

Doença cardiovascular aterosclerótica tem sido a causa mais comum de morte no mundo, nas últimas décadas. Muitos tratamentos têm sido desenvolvidos para prevenir e/ou reduzir as conseqüências da aterosclerose. Certamente, a mais importante destes tem sido os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, que têm se mostrado potentes agentes em reduzir LDL-C e eventos coronários.

### **Implicações clínicas**

Os resultados deste estudo indicam que pacientes que serão submetidos a operação vascular eletiva têm a incidência de eventos cardiovasculares diminuída com o uso perioperatório da atorvastatina 80 mg em comparação com o uso de atorvatatina 20 mg. O uso de alta dose de atorvastatina nesta população foi seguro e bem tolerado. Podendo ser utilizado em pacientes no perioperatório vascular que não estejam utilizando estatina ou naqueles em que a meta de LDL-C não foi atingido.



## 6. CONCLUSÕES



- O uso de atorvastatina 80mg tendeu a reduzir eventos cardiovasculares nos pacientes submetidos a operação vascular em comparação ao uso de atorvastatina 20mg com seguimento de 30 dias no pós-operatório. Tal diferença não foi estatisticamente significativa
- O presente estudo mostrou segurança no uso de atorvastatina 80mg e atorvastatina 20mg no perioperatório de cirurgia vascular.
- A redução de LDL-C foi significativamente maior no grupo atorvastatina 80 mg do que no grupo atorvastatina 20mg.
- A redução de PCR-us foi significativamente maior no grupo atorvastatina 80 mg do que no grupo atorvastatina 20mg.



## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Ministério da Saúde do Brasil – DATASUS. Cadernos de informações de saúde 2007. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm?saude=http%3A%2F%2Ftabnet.datasus.gov.br%2Ftabdata%2Fcadernos%2Fcadernosmap.htm&botaoook=OK&obj=%24VObj>. Acesso em 30.06.2009
2. Boersma E, Kertai MD, Schouten O. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med.* 2005; 118:1134-1141.
3. Mangano D. Perioperative cardiovascular morbidity: new developments. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 1999;13: 335-48.
4. Fleischmann KF, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515-20.
5. Mangano DT. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 – a continuing odyssey. *Anesthesiology* 1998;88:561-4.
6. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assesement of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995;333:1750-6.
7. Abraham N, Lemech L, Sandroussi c, Sullivan D, May J. a prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41:377-80.
8. Le Manach Y, Godet G, Coriat P. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326-33.
9. Machado FS. Determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não

cardíaca. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. USP/FM/SBD-054/01

10. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschaupt WF. Coronary artery disease in peripheral vascular patients, A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-233.
11. Hertzner NR. Foreword. In: Andris Kazmers. *Cardiac risk assessment before vascular surgery*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1994:7-11.
12. Kazmers A. The concept of risk and major vascular surgery. In Andris Kazmers. *Cardiac risk assessment before vascular surgery*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1994: 37-66.
13. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following peripheral vascular operations. A study of 951 patients followed 6 to 11 years postoperatively. *Cleve Clin Q* 1982; 49: 1
14. Young JR, Hertzner NR, Beven EG. Coronary artery disease in patients with aortic aneurysm: a classification of 302 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Vasc Surg* 1986; 1 (1): 36-42.
15. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, van De Ven LL, van Urk H, Roelandt JR. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-1873.
16. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-1513; *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 959-969.

17. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
18. Becker RC, Underwood DA. Myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. *Cleve Clin J Med* 1987; 54:25-28.
19. Zimetbaun PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:933-940.
20. Martinez EA, Kim LJ, Faraday N. Sensitivity of routine intensive care unit surveillance for detecting myocardial ischemia. *Crit Care Med* 2003; 31: 2302-2308.
21. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1671-1677.
22. Adams JE 3<sup>rd</sup>, Sicard GA, Allen BT. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Eng J Med* 1994; 330: 670-674.
23. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108:833-838.
24. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000. 102; 211-217.
25. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN. Cardiac troponins T and I are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657.

26. Ashton MC, Petersen JN, Wray PN. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993; 118: 504-510.
27. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC. Cardiac of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. *Circulation* 1997; 96:1882-1887.
28. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D. Myocardial infarction following vascular surgery: the role of prolonged, stress-induced, ST-depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1839-1845.
29. Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 129-140.
30. Landesberg G, Luria MH, Cotev S. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993; 341: 715-719.
31. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA. American College of Cardiology/ American Heart Association 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation Care for Noncardiac Surgery: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1707-1732.
32. Carameli B, Pinho C, Calderaro D, Gualandro DM, Yu PC. I Diretriz de avaliação perioperatória. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (5): e139-e178.

33. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1288-1294.
34. Badner NH, Knill RL, Brown JE. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 88:572-578.
35. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: Incidence and severity during the 4-day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843-850.
36. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62.
37. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23:1954-61.
38. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79: 435-43.
39. Dawwod M, Gutpa DK, Southern J. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44.
40. Coehn MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999; 8: 133-139.
41. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-50.

42. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2131-4.
43. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
44. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study*. *Circulation* 1997; 96: 1882-7.
45. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2795-804.
46. Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L. Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 795-800.
47. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-1720.
48. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1789-1794.
49. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol After Vascular Surgery (MAVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-990.

50. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powel JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602-609.
51. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1839-1847.
52. Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260-72.
53. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
54. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
55. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349-1357.
56. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-1307.
57. Downs JR, Clearfield M, Weis s. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of

AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. J Am Med Assoc 1998; 279: 1615-1622

58. MRC/BHF. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7-22.
59. Server PS, Dahlof B, Pouter NR. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1958.
60. Ray KK, Cannon CP, Ganz P. Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? Am J Cardiol 2006; 98: 18P-25P.
61. Baigent C, Keech A, Kearney PM. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-1278.
62. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1855-1862
63. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I. Statins, high-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007; 297:499-508.
64. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Eng J Med; 352: 1425-1435.
65. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2005; 294:2437-2445.

66. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
67. Libby P, Sasiela W. Plaque stabilization: Can we turn theory into evidence? *Am J Cardiol* 2006; 98: 26P-33P.
68. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24F-33F.
69. Toutouzias K, Drakopoulou M, Markou V. Correlation of systematic inflammation with local inflammatory activity in non-culprit lesions: Beneficial effect of statins. *Int J Cardiol* 2007; 119: 368-373.
70. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16.
71. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
72. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AF. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848-1851.
73. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, Klein J, Van Urk H, Bax JJ. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 343-352.

74. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JP. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statin for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 336-342.
75. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamim EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291:2092-2099.
76. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Pucchi-Leao P. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomised trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-975.
77. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005; 42: 829-836.
78. Brooke BS, McGirt MJ, Woodworth GF. Preoperative statin and diuretic use influence the presentation of patients undergoing carotid endarterectomy: results of a large single-institution case-control study. *J Vasc Surg* 2007;45:298-303.
79. Molloy KJ, Thompson MM, Schwalbe EC. Comparison of levels of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases, interleukins, and tissue necrosis factor in carotid endarterectomy specimens from patients on versus not on statins preoperatively. *Am J Cardiol* 2004;94:144-146.
80. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111:1841-1846.
81. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:800-803.

82. Owens CD, Ridker PM, Belkin M. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg* 2007;45:2-9
83. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005; 42:243-251.
84. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) : final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
85. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005; 42:456-464.
86. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-616.
87. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658-660.
88. Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol* 2006;97:95C-97C
89. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*; 97:69C-76C.
90. Kashani A, Phillips CO, Foody JM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788-2797.

91. Afilo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-921.
92. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C.
93. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
94. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 Sup I.
95. Feringa HH, Karagiannis SE, van Warning VH. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45: 936-43.
96. Pocock SJ. The size of a clinical trial. In: Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chinchester: John Wiley & Sons; 1983:123-141.
97. Abraham N, Lemech L, Sandroussi C. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms- discussion. *J Vasc Surg* 2005;41:380-1.
98. LeManach Y, Perel A, Coriat P. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 885-991.
99. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J AM Coll Cardiol* 2003;42:1547-1554.
100. ICH Guideline for Good Clinical Practice 2<sup>th</sup> edition. Brookwood Medical Publications; 1997

101. Freeman, G.H. and Halton, J.H. (1951), "Note on an Exact Treatment of Contingency, Goodness of Fit and Other Problems of Significance," *Biometrika*, 38, 141 -149.
102. Mehta CR, Patel NR: Exact logistic regression: theory and examples. *Stat Med* 1995, 14:2143-2160.
103. Walker G. 2002. Common Statistical Methods for Clinical Research with SAS Examples. SAS Institute, Cary, NC, USA.
104. Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
105. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005; 96 (4A):60E-66-E.
106. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE, Brugts J, Elhendy A, Boersma E, Vidakovic R, van Sambeek MRHM, Noordzij PG, Bax JJ, Poldermans D. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1649-1656.
107. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004; 109( suppl II): 18-26.
108. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (suppl III): 39-43 .
109. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, Neskovic AN, Paelinck B, Rocci G et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate –risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol*; 48:964-969.

110. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*; 49:1763-1769.
111. Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A): 69F-75F.
112. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al. C-reactive protein levels and outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.
113. Kjekshus J, Apatrei E, Barrios V. for the CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
114. Meredith KG, Horne BD, Pearson RR, Maycock CA, Lappe DL, Anderson JL et al. Comparison of effects of high (80 mg) versus low (20 mg) dose of simvastatin on C-reactive protein and lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 2007; 99: 149-153.
115. Padayachee L, Rodseth RN, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein in predicting early, intermediate-term and long term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia* 2009; 64:416-424.
116. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149: 464-473.
117. Biccard BM, Sear JW, Foex P. The pharmaco-economics of perioperative statin therapy. *Anaesthesia* 2005; 60: 1059-1063.

118. Shouten O, Boersma E, Hoeks SE, Sanne E, Benner R, van Urk H, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing vascular surgery. N Eng J Med 2009; 361: 980-989.
119. Welten GMJM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, Bax JJ et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1588-1596.
120. U.S. Food and Drug Administration. Maximum Recommended Therapeutic Dose Database. Disponível em : <http://www.fda.gov/cder> .Acesso em 28-08-09.



**ANEXO**





CEP, 26/11/09  
(Grupo III)

2ª VIA

**PARECER PROJETO:** N° 615/2006 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0492.0.146.000-06

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “EFEITO DA ATORVASTATINA 80 MG VERSUS ATORVASTATINA 20 MG NO PARIOPERATÓRIO DE CIRURGIA VASCULAR”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Raitany Costa de Almeida

**INSTITUIÇÃO:** HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 06/1/2006

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 28/11/07 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### **II - OBJETIVOS**

Avaliar a incidência de eventos nos 90 dias após procedimento cirúrgico; correlacionar os achados com níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de alta densidade; lipoproteína de baixa densidade, proteína C-reativa ultra-sensível.

### **III - SUMÁRIO**

Será realizado estudo clínico prospectivo randomizado controlado duplo-cego. Serão incluídos 100 pacientes que irão submeter-se à cirurgia arterial eletiva, incluindo homens e mulheres com idade entre 40 e 80 anos.

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Após modificações, o projeto não apresenta problemas éticos.

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.



## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de novembro de 2006.

**Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
VICE-PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

