



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

CAMILA TALITA MACHADO BARBOSA

**Efeito da Colchicina no Índice de Inflamação Pericoronária na
angiotomografia computadorizada coronariana: COPIX Trial**

**São Paulo
2025**

CAMILA TALITA MACHADO BARBOSA

**Efeito da Colchicina no Índice de Inflamação Pericoronária na
angiotomografia computadorizada coronariana: COPIX Trial**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção de título de
Doutor em Ciências.

Programa de Pós-Graduação em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente
Serrano Junior.

**São Paulo
2025**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Camila Talita Machado
Efeito da Colchicina no Índice de Inflamação Pericoronária
na angiotomografia computadorizada coronariana : COPIX
Trial / Camila Talita Machado Barbosa; Carlos Vicente Serrano
Junior, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Aterosclerose 2.Doença das coronárias 3.Colchicina
4.Tomografia computadorizada por raios X I.Serrano Junior,
Carlos Vicente, orient. II.Título

USP/FM/DBD-448/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 75

Nome: Camila Talita Machado Barbosa

Título: Efeito da Colchicina no Índice de Inflamação Pericoronária na angiotomografia computadorizada coronariana: COPIX Trial

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Doutor em
Ciências.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João de Deus Barbosa e Daise Suzy D'Alvares Machado
Barbosa, por sempre me apoiarem e acreditarem no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e mentor Carlos Vicente Serrano Júnior, que sempre direcionou meus passos e me ajudou a trilhar essa trajetória.

Ao meu coorientador, mentor e amigo, Eduardo Gomes Lima, que me inspira não apenas pelo conhecimento técnico, mas também pela moralidade e ética na vida.

Ao meu mentor e amigo, Fábio Grunspun Pitta, cuja firmeza e clareza na vida acadêmica são acompanhadas de um caráter admirável e uma generosidade singular.

Aos meus amigos de Fellow, em especial Pablo Cartaxo e Marcel Pereira, que estiveram comigo no momento do meu ingresso na instituição e caminham comigo até hoje nessa jornada.

Aos meus chefes da Unidade de Aterosclerose do InCor: Fabiana Rached, Desidério Favaratto e Carlos Segre, pela disponibilidade em todos os momentos.

À minha amiga e secretária da nossa Unidade, Simone Santos, que desde o primeiro dia me acolheu com o coração e segue sendo fundamental em minha vida.

Às minhas amigas de vida e colegas de profissão, Layana Santos, Renata Mendes, Leyla Miranda, Alice Santos, Juliana Casqueiro, Izabella Moura e Sammara Carneiro que seguem me apoiando e vibrando com as pequenas conquistas da vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Angiotomografia na doença coronariana.....	18
1.2 Tecido adiposo pericoronário (PCAT)	19
1.3 Papel da via inflamatória.....	22
1.3.1 Colchicina em desfechos clínicos	24
1.3.2 Colchicina na redução da placa aterosclerótica.....	25
2 OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo geral.....	28
2.2 Objetivos específicos.....	28
3 MÉTODOS.....	30
3.1 Desenho do estudo	30
3.2 Seleção da população de estudo	31
3.3 Critérios de inclusão	31
3.4 Critérios de exclusão	31
3.5 Realização da angiotomografia de coronária	33
3.6 Intervenções terapêuticas	34
3.7 Tratamento de comorbidades	34
3.8 Coleta laboratorial	34
3.9 Desfecho primário	35
3.10 Desfechos secundários e segurança	36
3.11 Cálculo Amostral	36
3.12 Análise estatística	36
4 RESULTADOS	39
4.1 Características demográficas basais	40
4.2 Características medicamentosas e laboratoriais	42
4.3 Padrão anatômico e inflamatório	44
4.4 Desfecho primário	45
4.5 Desfecho secundário	51

4.6	Evolução de característica alto risco e morfologia da placa.....	52
4.7	Avaliação angiotomográfica por paciente e por placas.....	55
4.8	Análise laboratorial evolutiva.....	60
4.9	Terapia Medicamentosa.....	61
4.10	Desfechos clínicos.....	62
4.11	Desfecho de segurança.....	62
5	DISCUSSÃO.....	64
5.1	Força e limitações do estudo.....	70
6	CONCLUSÃO.....	73
	REFERÊNCIAS.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACX	Artéria Circunflexa
ADA	Artéria Descendente Anterior
ACD	Artéria Coronária Direita
AngioTC	Angiotomografia de coronárias
ASCVD	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
CAC	Escore cálcio coronariano
CI	Intervalo de confiança
CPK	Creatinofosfoquinase
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FAI	Fat Attenuation Index
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HC	Hospital das Clínicas

IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da Conversão de Angiotensina
InCor	Instituto do Coração
NNT	Número necessário a tratar
PCAT	Tecido adiposo pericoronário
PET	<i>Positron emission tomography</i>
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TMO	Tratamento Médico Otimizado
RFC	Reserva de fluxo coronariano

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas basais dos pacientes.....	42
Tabela 2 -	Baseline terapia medicamentosa	43
Tabela 3 -	Baseline laboratorial	44
Tabela 4 -	Padrão anatômico pela angiotomografia de coronárias.....	45
Tabela 5 -	Características de alto risco entre os grupos durante evolução: Grupo Colchicina	53
Tabela 6 -	Características de alto risco entre os grupos durante evolução: Grupo Controle	53
Tabela 7 -	Análise por placa de parâmetros angiotomográficos entre grupos.....	56
Tabela 8 -	Média basal \pm DP dos parâmetros angiotomográficos por paciente	58
Tabela 9 -	Evolução laboratorial entre os grupos.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho do estudo	30
Figura 2 -	Fluxo de inclusão dos pacientes	40
Figura 3 -	Variação FAI ADA grupo Colchicina e Controle	46
Figura 4 -	Variação FAI ACD grupo Colchicina e Controle	47
Figura 5 -	Variação FAI ACX grupo Colchicina e Controle	47
Figura 6 -	Variação de FAI ADA baseline e seguimento em ambos os grupos	48
Figura 7 -	Variação de FAI ACD baseline e seguimento em ambos os grupos	48
Figura 8 -	Variação de FAI ACX baseline e seguimento em ambos os grupos	49
Figura 9 -	Figura 9. Delta FAI nas artérias baseline e seguimento.....	50
Figura 10 -	Escore de cálcio nas artérias baseline e seguimento.....	51
Figura 11 -	Variação de volume total de placa baseline e seguimento em ambos os grupos.....	52
Figura 12	Distribuição das placas por categoria de estenose: Grupo Colchicina.....	54
Figura 13 -	Distribuição das placas por categoria de estenose: Grupo Controle.....	54
Figura 14 -	Distribuição das placas por morfologia: Grupo Controle	55
Figura 15 -	Distribuição das placas por morfologia: Grupo Controle	55

RESUMO

Barbosa CTM. Efeito da Colchicina no Índice de Inflamação Pericoronária na angiotomografia computadorizada coronariana: COPIX Trial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: A inflamação coronariana mensurada pelo índice de atenuação da gordura pericoronária (FAI) na angiotomografia coronariana é um marcador prognóstico emergente de risco cardiovascular. A colchicina, anti-inflamatório que atua sobre o inflamassoma NLRP3, mostrou benefícios em desfechos clínicos cardiovasculares, mas seus efeitos sobre a inflamação coronariana mensurada por FAI permanecem incertos. Esse estudo tem como objetivo avaliar o efeito da colchicina na redução da inflamação coronariana após 12 meses de tratamento. **Métodos:** Estudo unicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto, realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Quarenta pacientes com documentação de FAI ≥ -70.1 HU em coronária direita (ACD) e/ou descendente anterior (ADA) foram randomizados para receber colchicina na dose de 0,5mg/dia ou manutenção de medicações de uso prévio por um período de 12 meses. O desfecho primário considerado foi a quantificação da FAI em ambos os grupos terapêuticos (colchicina e controle) após o seguimento de 12 meses. Como desfecho secundário foi avaliado a variação de volume total ateroma, escore de cálcio, progressão ou regressão de achados de placa de alto, variação de volume placa de baixa atenuação e desfechos clínicos. **Resultados:** Foram incluídos 40 pacientes entre maio de 2021 e abril de 2023. A idade média foi de $62,5 \pm 8,6$ anos no grupo colchicina e $66,2 \pm 9,7$ anos no grupo controle, com características clínicas, laboratoriais e terapêuticas semelhantes entre os grupos. Após 12 meses, não houve redução significativa da FAI na ACD ou ADA. No grupo colchicina, a FAI variou de $-70,37 \pm 7,1$ HU para $-71,48 \pm 7,3$ HU ($p = 0,74$), enquanto no grupo controle passou de $-69,13 \pm 7,7$ HU para $-73,45 \pm 6,9$ HU ($p = 0,057$). Na ACD, a FAI oscilou de $-67,69 \pm 5,4$ HU para $-70,0 \pm 7,0$ HU no grupo colchicina e de $-65,48 \pm 5,5$ HU para $-71,2 \pm 8,8$ HU no grupo controle, também sem significância estatística ($p = 0,17$ e $0,059$, respectivamente). O delta FAI não diferiu entre os grupos. O uso da colchicina, entretanto, foi associado a valores mais elevados do escore de cálcio coronariano ($p = 0,025$) e do volume total de placa ($p = 0,023$). **Conclusão:** Este é o primeiro ensaio clínico randomizado a utilizar terapia anti-inflamatória guiada por FAI para reduzir a inflamação coronária. A inflamação coronária medida por FAI não diferiu entre os grupos após 12 meses. A colchicina foi associada a um escore de cálcio arterial coronário mais alto.

Palavras-chave: Aterosclerose. Doença das coronárias. Colchicina. Tomografia computadorizada por raios X.

ABSTRACT

Barbosa CTM. Effect of Colchicine on the Pericoronary Inflammation Index in coronary computed tomography angiography: COPIX Trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2025.

Introduction: Coronary inflammation, assessed by the pericoronary fat attenuation index (FAI) on coronary computed tomography angiography, is an emerging prognostic marker of cardiovascular risk. Colchicine, an anti-inflammatory agent that acts on the NLRP3 inflammasome, has demonstrated benefits in cardiovascular clinical outcomes; however, its effects on coronary inflammation measured by FAI remain uncertain. This study aims to evaluate the effect of colchicine in reducing coronary inflammation after 12 months of treatment. **Methods:** This was a single-center, randomized, prospective, open-label study conducted at the Heart Institute of the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo School of Medicine (InCor-HCFMUSP). Forty patients with documented FAI ≥ -70.1 HU in the right coronary artery (RCA) and/or left anterior descending artery (ADA) were randomized to receive colchicine at a dose of 0.5 mg/day or maintenance of their previous medications for a period of 12 months. The primary outcome was quantification of FAI in both treatment groups (colchicine and control) after a 12-month follow-up. Secondary outcomes included changes in total atheroma volume, calcium score, progression or regression of high-attenuation plaque findings, changes in low-attenuation plaque volume, and clinical outcomes. **Results:** A total of 40 patients were enrolled between May 2021 and April 2023. The mean age was 62.5 ± 8.6 years in the colchicine group and 66.2 ± 9.7 years in the control group, with similar clinical, laboratory, and therapeutic characteristics between groups. After 12 months, there was no significant reduction in FAI in either the RCA or LAD. In the colchicine group, FAI changed from -70.37 ± 7.1 HU to -71.48 ± 7.3 HU ($p = 0.74$), while in the control group it shifted from -69.13 ± 7.7 HU to -73.45 ± 6.9 HU ($p = 0.057$). In the RCA, FAI varied from -67.69 ± 5.4 HU to -70.0 ± 7.0 HU in the colchicine group, and from -65.48 ± 5.5 HU to -71.2 ± 8.8 HU in the control group, also without significant differences ($p = 0.17$ and 0.059 , respectively). The delta FAI did not differ between groups. Colchicine use, however, was associated with higher coronary calcium score values ($p = 0.025$) and total plaque volume ($p = 0.023$). **Conclusion:** This is the first randomized clinical trial to use FAI-guided anti-inflammatory therapy to reduce coronary inflammation. Coronary inflammation measured by FAI did not differ between groups after 12 months. Colchicine use was associated with a higher coronary artery calcium score.

Keywords: Atherosclerosis. Coronary disease. Colchicine. X-ray computed tomography.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana é uma entidade de grande prevalência mundial, constituindo um dos principais espectros de manifestação da doença aterosclerótica. Apesar do crescimento de outras etiologias nas últimas décadas, a doença aterosclerótica ainda se configura como de maior impacto em morbimortalidade mundial, seja ela no espectro de manifestação cardiovascular ou cerebrovascular¹.

É possível observar nos últimos 30 anos um grande avanço das terapias relacionadas à doença coronariana, desde o desenvolvimento e aperfeiçoamento de métodos diagnósticos bem como a ascensão de novas terapêuticas – sejam elas medicamentosas ou intervencionistas. Além disso, com o melhor entendimento fisiopatológico, hoje a doença aterosclerótica em sua manifestação cardiovascular é entendida principalmente como uma síndrome em que o processo inflamatório se encontra presente e ativo independentemente do seu padrão fenotípico ‘estável’, sendo o evento agudo – marcado pelo infarto agudo do miocárdio - nada mais do que a manifestação final de uma cascata inflamatória².

1.1 Angiotomografia na doença coronariana

Apesar da sólida evidência científica que respalda o uso clínico da angiotomografia de coronárias na investigação da doença arterial coronariana crônica³, até recentemente a análise das placas ateroscleróticas estava limitada essencialmente à quantificação do grau de estenose luminal. Em contrapartida, dados da literatura vêm mostrando que além da graduação da lesão, outros achados como a carga aterosclerótica, morfologia da placa, sinais de instabilização e graduação da inflamação perivascular coronariana também se configuram como preditores de eventos cardiovasculares e, dessa forma, impactam negativamente no prognóstico dos pacientes coronarianos.

Estudos mostram que até 50% das síndromes coronarianas agudas ocorrem por doença coronariana não obstrutiva provocada pela erosão ou ruptura de placas instáveis⁴, evento que pode acometer pacientes sem sintomas clássicos de angina. Além disso, pacientes portadores de DAC com baixa carga aterosclerótica não necessariamente estão protegidos contra eventos cardiovasculares no futuro⁵. Dessa forma, a factibilidade da avaliação anatômica e funcional da placa aterosclerótica tem facilitado o entendimento do termo 'placa de alto risco' a partir do enfoque às características estruturais e morfológicas. Além disso, a mensuração de biomarcadores inflamatórios pela angiotomografia coronariana, através da quantificação do índice de atenuação adiposa (FAI), por exemplo, vem se tornando uma aposta promissora.

1.2 Tecido adiposo pericoronário (PCAT)

Com o avanço das terapias de redução de risco residual, grande enfoque se tem dado às terapias de diminuição de risco inflamatório na doença aterosclerótica (ex.: canakinumab e colchicina)^{6,7}. Parte-se, na verdade, do entendimento recente que a inflamação se encontra como principal pilar da aterogênese⁸. Novos estudos vêm mostrando que o tecido adiposo, especificamente o tecido adiposo pericoronário, tem papel adicional no processo aterosclerótico, através da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias em resposta à ‘inflamação’ vascular⁹⁻¹¹.

O tecido adiposo epicárdico é composto por dois compartimentos. O mais externo – chamado de tecido adiposo epicárdico e localizado entre o miocárdio e a camada visceral do pericárdio - reflete ao estado nutricional individual¹². Já a gordura perivascular, também chamada de tecido adiposo pericoronariano, encontra íntima relação com aterogênese a partir da produção de mediadores inflamatórios que atuam diretamente no vaso coronariano, como a leptina e resistina¹⁰⁻¹¹. O tecido adiposo pericoronário tanto medeia a produção de citocinas inflamatórias como expressa-se como marcador de alteração do estado inflamatório vascular¹³. Pelo fato de modificar-se estruturalmente em resposta à um maior estado inflamatório vascular coronariano, (composição lipídica x aquosa) é atualmente facilmente quantificado por programas acoplados à angiotomografia de coronárias – FAI (índice de atenuação adiposa)¹⁴.

O papel prognóstico da FAI foi recentemente estudado através da análise post hoc de duas coortes prospectivas de pacientes submetidos

eletivamente à angiotomografia coronariana, o CRISP-CT¹⁵. Nesta análise, a primeira oriunda de Erlangen, Alemanha (n = 1872), e o segundo de Cleveland, Ohio, Estados Unidos (n = 2040), valores FAI pericoronários mais altos (reflexo de uma carga inflamatória mais elevada) mostraram associação positiva com maior risco de eventos cardíacos adversos. Em outras análises estatísticas, um valor FAI ajustado de -70,1 HU forneceu um ótimo ponto de corte para predição de mortalidade por todas as causas (HR, 2,55; IC 95%: 1,65, 3,92; P <0,0001), mortalidade cardíaca (HR, 9,04; IC 95%: 3,35, 24,40; P < 0,0001) e síndromes coronárias agudas (HR, 5,08; IC 95%: 1,89, 13,61; P = 0,0012). O FAI configura-se então como um representativo biomarcador da inflamação global coronariana e preditor de eventos cardiovasculares, podendo conferir como um marcador para reestratificação de risco cardiovascular.

Nomura e colaboradores¹⁶ avaliaram a correlação entre o grau de atenuação do tecido adiposo coronariano (FAI) com a mensuração da reserva de fluxo coronariano (RFC) pelo PET mostrando uma associação independente entre altos valores de FAI (≥ -70.1 HU) com queda na RCF. Além disso, nos pacientes com CAC < 100, valores elevados de FAI também se associaram com RFC mais baixa (2.47 ± 0.95 vs. 3.13 ± 0.89 , p = 0.003). Esse dado ratifica a viabilidade desse marcador como potencial reestratificador de risco cardiovascular.

A quantificação da PCAT também mostrou correlação em melhor discriminação da lesão culpada no contexto de síndrome coronariana aguda. Estudo publicado recentemente, por meio de análise retrospectiva, demonstrou que valores mais elevados de FAI foram identificados em lesões culpadas quando comparadas a lesões não culpadas em pacientes submetidos à

angiotomografia no contexto de SCA, ressaltando o caráter dinâmico desse marcador e sua factibilidade como discriminador adicional de lesões culpadas¹⁷.

Entendendo que a inflamação pericoronária é caracterizada como um fenômeno dinâmico e reflexo de um estado inflamatório vascular acentuado, novos estudos com enfoque em propiciar alteração do grau dessa inflamação a partir de terapias medicamentosas direcionadas vêm sendo estudadas. Elnabawi e colaboradores¹⁸ demonstraram que pacientes tratados com terapias biológicas (ex.: anti-TNF, anti IL 17, anti IL 12 ou anti IL 23) documentaram uma significativa redução na inflamação perivascular em 12 meses após tratamento. Em outro estudo, observou-se importante redução da FAI tanto no vaso culpado quanto nos demais segmentos coronarianos proximais após 6 meses do início da terapia medicamentosa padrão em pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda¹⁹. Esses achados sugerem que o tratamento clínico não apenas atenua a inflamação na lesão culpada, mas também exerce efeito sobre toda a carga inflamatória pericoronária.

Xu Dai e colaboradores²⁰ avaliaram de forma retrospectiva o impacto das estatinas na redução da FAI em pacientes submetidos de forma eletiva à angiotomografia coronariana. Esse estudo evidenciou que naqueles pacientes em que foi implementada a estatina após a realização do exame houve diminuição significativa na graduação da FAI após o seguimento de 12 meses, notadamente naqueles com placas não calcificadas ou mistas ($-68.0 \text{ HU} \pm 8.5 \text{ HU}$ Vs. $-71.5 \text{ HU} \pm 8.1 \text{ HU}$, $p < 0.001$ e $-70.5 \text{ HU} \pm 8.9 \text{ HU}$ Vs. $-72.8 \text{ HU} \pm 9.0 \text{ HU}$, $p = 0.014$).

Embora ainda haja pouca validação científica e os estudos nessa área sejam incipientes, o racional fisiopatológico de guiar uma terapia farmacológica com ação anti-inflamatória para reduzir a aterogênese, utilizando como referência marcadores inflamatórios precoces, é promissor. Essa estratégia possibilita uma abordagem terapêutica mais assertiva em pacientes com evidência inequívoca de inflamação perivascular coronariana acentuada, mas que não são adequadamente identificados pelos escores de risco cardiovasculares tradicionais. Nesse contexto, a colchicina tem emergido nos últimos anos como uma das principais alternativas terapêuticas para atenuar a inflamação e combater a aterogênese.

1.3 Papel da via inflamatória

O processo de aterogênese configura-se um processo lento e gradativo. Diversas vias para o processo da aterosclerose são amplamente estudadas, como a via lipídica e a via trombótica. Apesar do grande avanço no manejo terapêutico dessas vias e do seu respectivo impacto ao longo das últimas décadas em redução da taxa de mortalidade, a doença coronariana ainda traz um risco individual de aproximadamente 22% em 5 anos para morte cardiovascular ou evento cardiovascular maior²¹. Esse risco residual reflete um mecanismo da aterotrombose ainda incompletamente contemplada pelo manejo das vias tradicionalmente conhecidas. Dado isso, o papel da via inflamatória, bem como, a sua relevância e possibilidade na atuação terapêutica vem ganhando destaque.

O estudo CANTOS²², de grande impacto no meio científico, avaliou o efeito do anticorpo monoclonal direcionado à interleucina- 1 β , o canakinumabe, em pacientes em uso de terapia clínica otimizada e proteína C-reativa ultrasensível \geq a 2mg/L, caracterizando um estado inflamatório elevado. O estudo demonstrou redução 15% no desfecho primário (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular) com a dose de 150 mg ($p=0,021$), reforçando assim a importância do manejo da via inflamatória na redução do risco residual.

A colchicina é uma medicação tradicionalmente usada na medicina. Possui ação bem documentada em patologias associadas a um estado inflamatório crônico, como artrite gotosa, Doença de Beçet e Febre Familiar do Mediterrâneo²³⁻²⁵, possuindo dentro da cardiologia forte aplicabilidade no manejo de pericardite recidivante²⁶. Devido sua ação na modulação da resposta inflamatória, a colchicina vem emergindo na última década como potente arma na redução do risco inflamatório cardiovascular bem como na atuação em outros substratos da cardiologia.

Medicação tradicionalmente utilizada no manejo da crise gotosa, foi com a documentação de diminuição de desfechos cardiovasculares nesse substrato de pacientes através de estudos observacionais^{27,28} que grande enfoque começou a ser dado para o entendimento fisiopatológico desta na doença cardiovascular.

A colchicina tem principal impacto na doença cardiovascular através da inibição do complexo proteico NLRP3 inflammasoma, complexo ativado nos macrófagos a partir da interação destes com cristais de colesterol presentes em pacientes com disfunção endotelial e estado inflamatório elevado^{29,30}. A

inibição do complexo proteico NLRP3 inflammasoma reduz a expressão de interleucina- 1β pelos macrófagos e consequentemente a liberação de várias citocinas, reduzindo a expressão endotelial de selectinas e suprimindo a liberação leucocitária de metaloproteinases e superóxidos - importantes mediadores da cascata inflamatória³¹⁻³³. A colchicina atua também na aterotrombose através da inibição da interação leucócito-plaquetária³⁴ e da estimulação à liberação de interleucina 10 e fator de necrose tumoral β , que possuem efeito anti-inflamatório³⁵.

1.3.1 Colchicina em desfechos clínicos

Adicionalmente à validação da sua ação à nível celular, nos últimos anos houve grandes publicações que documentaram repercussão também em desfecho clínico. O COLCOT trial³⁶, estudo que incluiu 4745 pacientes no contexto de SCA, mostrou que pacientes que fizeram uso de colchicina na dose de 0,5 mg duas vezes ao dia por um período de seguimento de 24 meses pós-evento apresentaram redução de 23% do desfecho composto de morte cardiovascular, parada cardiorrespiratória ressuscitada, infarto, AVC e internação de urgência por angina com necessidade de revascularização (HR, 0.77; 95% [IC], 0.61 a 0.96; $p= 0.02$). No contexto de DAC estável, dados do LoDoCo trial³⁷, e mais recentemente o LoDoCo2³⁸ com inclusão de um número maior de pacientes, ratifica a ação dessa droga também no contexto crônico. O primeiro estudo, com um N de 532 pacientes no contexto de DAC estável já com terapia médica otimizada, mostrou benefício ao uso da colchicina 0,5 uma vez ao dia no seguimento de 3 anos documentando uma redução de 67% no

desfecho composto por síndrome coronariana aguda, parada cardíaca extra-hospitalar e AVC não cardioembólico (HR 0,33, NNT 11, $p < 0,001$). Já o segundo, publicado posteriormente, com um N de 5522 pacientes e um seguimento médio de 28 meses também documentou uma associação com uso da medicação e diminuição de MACCE, com uma diminuição de 31% no desfecho composto por morte cardiovascular, IAM espontâneo, AVC ou revascularização guiada por isquemia (HR, 0.69; 95% [CI], 0.57 a 0.83; $p < 0.001$). Da mesma forma que no uso em contexto agudo, a colchicina no contexto crônico se associou à uma maior taxa de infecção bacteriana, porém sem significância estatística.

1.3.2 Colchicina na redução da placa aterosclerótica

Estudo liderado por Vaidya e colaboradores³⁹ analisaram o impacto da colchicina na placa aterosclerótica em 80 pacientes no contexto de síndrome coronariana aguda. Após um seguimento de 12 meses, análise comparativa por angiotomografia de coronária documentou uma redução no volume de placas de baixa atenuação (<30 HU) (média 15.9 mm³ [-40.9%] vs. 6.6 mm³ [-17.0%]; $p = 0.008$) além de uma redução acentuada na dosagem sérica de proteína c-reativa ultrasensível (0.10 mg/l [-37.3%] vs. 0.38 mg/l [-14.6%]; $p < 0.001$) com uma dose de 0,5mg ao dia de colchicina. Esse achado foi evidenciado com pacientes em uso da terapia medicamentosa padrão (estatina de alta potência) em ambos os grupos. Dessa forma pode-se inferir que a propriedade anti-inflamatória da colchicina propiciou impacto adicional na redução do volume de placas vulneráveis.

Considerando que a doença aterosclerótica ainda se configura como principal entidade relacionada à morbimortalidade mundial, com grande repercussão ao sistema de saúde mundial, é imprescindível o enfoque direcionado a terapias de redução do risco cardiovascular. Dessa forma, e entendendo também que a inflamação atua como pilar primordial no processo aterosclerótico, o uso de medicações como a colchicina, que tem ação direta na cascata inflamatória vascular e aterosclerótica, é promissora. Apesar do grande respaldo do uso da mesma em pacientes no contexto de síndrome coronariana aguda e doença coronariana estável, ainda é incipiente sua validação em documentar redução da inflamação em pacientes com doença aterosclerótica subclínica.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia da colchicina em reduzir a inflamação pericoronariana em pacientes com aterosclerose documentada.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar eficácia da colchicina após 12 meses de uso da medicação na redução do volume total de ateroma, progressão ou regressão de placa de alto risco, variação do escore de cálcio, diâmetro proximal mínimo, área da estenose, diâmetro mínimo de estenose, comprimento da placa, variação do volume de placa por intervalo HU [-30 a 30 HU; 31 a 130 HU; 131 a 350 HU; > 350 HU], alteração da morfologia da placa, bem como documentar a influência em internação por insuficiência cardíaca, morte geral, morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, AVC e necessidade de revascularização miocárdica.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico prospectivo, unicêntrico, randomizado, avaliador-cego, conduzido no Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), desenhado para avaliar a eficácia da colchicina em pacientes com índice de atenuação da gordura pericoronária (FAI) $\geq -70,1$ HU em pelo menos uma artéria coronária principal (ADA e/ou ACD) após 12 meses de seguimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP (CAAE 53792621.8.0000.0068) e registrado em ClinicalTrials.gov (NCT05347316).

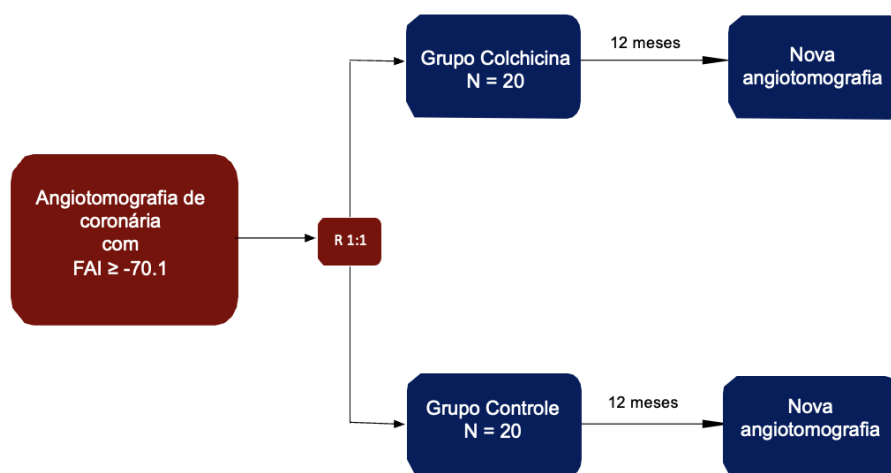


Figura 1 Desenho do estudo

3.2 Seleção da população de estudo

Pacientes submetidos eletivamente à angiotomografia de coronária no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), a partir de maio/2021, quando houve aquisição de novo aparelho tomográfico Aquilion One, e que apresentem critérios de quantificação de FAI elevada, sem contraindicações ao uso de colchicina.

3.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 18 anos;
- Pacientes submetidos à angiotomografia coronária a partir de maio/2021;
- Documentação de placa aterosclerótica em qualquer seguimento da árvore coronariana;
- FAI calculado em seguimento proximal de ACD e/ou ADA ≥ -70.1 HU.

3.4 Critérios de exclusão

- História pregressa de infarto agudo do miocárdio ou angiotomografia de coronária com documentação de oclusão de qualquer vaso coronariano;

- Histórico de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica;
- Histórico de cirurgia cardíaca prévia ou portador de cardiopatia congênita;
- Em pré-operatório de cirurgia cardíaca ou implante de dispositivo cardíaco;
- Baixa qualidade de aquisição de imagem segundo laudo de angiotomografia coronária ou durante análise técnica realizada médico cardiologista habilitado em Imagem Cardiovascular;
- Uso atual de colchicina;
- Doença autoimune com necessidade de uso de terapia imunossupressora ou uso atual de corticoterapia sistêmica;
- Neoplasia ativa com indicação de cirurgia, quimioterapia ou radiação nos últimos 12 meses (pacientes com história de neoplasia e que foram submetidos à cirurgia curativa sem necessidade de tratamento nos últimos 12 meses serão permitidos);
- Doença intestinal inflamatória ou diarreia crônica;
- Anormalidades hematológicas clinicamente significativas não transitórias;
- Disfunção renal (TFG < 30 mL/min/1.73 m² e/ou creatinina sérica > 2.5 mg/dL ou < 220 µmol/l);
- Doença hepática grave (aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase > 3x limite superior da normalidade nos últimos 6 meses);
- Drogadição ou alcoolismo;

- Histórico de sensibilidade clinicamente significativa à colchicina;
- Incapacidade de assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Participação em outro estudo.

3.5 Realização da angiotomografia de coronária

A realização da primeira angiotomografia ocorreu por indicação eletiva do médico assistente. Após 12 meses da randomização, os pacientes do grupo controle e do grupo colchicina foram submetidos à nova angiotomografia de coronária para análise comparativa.

As imagens foram adquiridas através de tomógrafo com 320 fileiras de detectores (AquillionOne™ – Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) com cortes de 0,5 mm de espessura. O programa TeraRecon (TeraRecon Aquarius 4.4.12.249 inc.) foi utilizado para a realização da análise da atenuação de gordura pericoronária média, com pós-processamento da artéria coronária. Foi analisado o comprimento proximal de 40mm da artéria descendente anterior (ADA) esquerda, artéria circunflexa (ACX) esquerda e artéria coronária direita (ACD). Na ACD foi excluído 10 mm proximal à aorta para evitar invasão da região perivascular da aorta. O FAI perivascular foi definido como a atenuação média ponderada de todos os voxels contendo tecido adiposo (-190 a -30 HU) situados a uma distância radial da parede externa do vaso igual ao diâmetro do vaso relevante ao redor dos vasos coronários.

3.6 Intervenções terapêuticas

Após elegibilidade, considerando os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram randomizados em grupos colchicina e controle. A randomização 1:1 foi realizada por bloco, com sequência gerada por computador e ocultação por envelopes lacrados. Após a randomização, a medicação foi iniciada imediatamente em adição à terapia habitual.

No grupo colchicina, os pacientes receberam colchicina 0,5 mg uma vez ao dia, desde a randomização até a finalização de 12 meses. No grupo controle os pacientes não receberam medicamento.

3.7 Tratamento de comorbidades

Os pacientes que fizeram uso medicamentoso prévio mantiveram de acordo com indicação de cardiologista assistente. Os ajustes terapêuticos, bem como suspensão ou inclusão de novas medicações durante o curso do estudo foram documentados em ficha própria, porém sem interferência do pesquisador.

3.8 Coleta laboratorial

Para a inclusão e randomização dos pacientes, foram considerados os exames laboratoriais realizados nos últimos 90 dias. Aqueles pacientes que não registraram exames nesse período foram submetidos à nova coleta laboratorial. Nova coleta laboratorial foi realizada na consulta de 6 meses de

seguimento e, ao final dos 12 meses, todos pacientes se submeteram à coleta laboratorial de controle. Exames adicionais foram coletados de acordo com necessidade clínica. A lista com os exames laboratoriais incluídos para análise consta abaixo.

Exames laboratoriais:

- a. Hemograma
- b. Proteína C reativa ultrasensível
- c. Glicemia de jejum
- d. Hemoglobina glicada
- e. Colesterol total e frações
- f. Uréia
- g. Creatinina
- h. TGO
- i. TGP
- j. CPK
- k. BNP

3.9 Desfecho primário

O desfecho primário considerado foi a quantificação da FAI no seguimento proximal da ADA, ACD e ACX em ambos os grupos terapêuticos (colchicina e controle) no período de seguimento de 12 meses.

3.10 Desfechos secundários e segurança

Como desfechos secundários foram considerados a avaliação da variação: (1) escore de cálcio; (2) volume total de ateroma; (3) progressão ou regressão de achados de placa de alto risco (remodelamento positivo, placas de baixa atenuação, microcalcificações, fibroateroma de capa fina ou napkin ring sign); (4) volume total do lúmen; (5) área da estenose; (6) diâmetro mínimo de estenose; (7) comprimento da lesão; (8) volume placa por intervalo HU [-30 a 30 HU; 31 a 130 HU; 131 a 350 HU; > 350 HU]; (9) morfologia da placa; (10) PCR ultrasensível; bem como a ocorrência de (11) morte por todas as causas (12) morte cardiovascular; (13) infarto agudo do miocárdio; (14) AVC; (15) necessidade de revascularização miocárdica.

Desfecho de segurança foi considerado a avaliação de infecção de qualquer origem.

3.11 Cálculo Amostral

Por tratar-se de estudo piloto, não houve cálculo formal de tamanho amostral. O número de 40 participantes foi definido para estimar variabilidade e viabilidade do protocolo.

3.12 Análise estatística

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram expressas como

médias e desvios-padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

A comparação das médias das variáveis quantitativas foi realizada utilizando-se o teste t de Student. Quando a normalidade foi rejeitada, utilizou-se o método de Mann-Whitney. A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

Na análise estatística, utilizaram-se os softwares SPSS versão 21.0 e R versão 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing). Para a construção das figuras, utilizaram-se os softwares Graphpad Prism 8 e R versão 4.2.1. Todos os testes foram bicaudados e realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram selecionados pacientes que realizaram eletivamente angiotomografia de coronárias a partir do período de maio de 2021, período em que houve aquisição do aparelho tomográfico Aquilion One no Setor de Tomografia do InCor. Dentre os pacientes que realizaram o exame eletivamente, foram excluídos 959 pacientes por não se enquadrarem no desenho do estudo. Dentre esses pacientes, 230 se encontravam em contexto de pré ou pós-operatório e 220 apresentavam angiotomografia sem lesões. Seis pacientes se recusaram a participar do estudo.

Vinte e dois pacientes foram randomizados para o grupo intervenção e 18 pacientes para o grupo controle. A Figura 2 demonstra o gráfico do fluxo de inclusão dos pacientes.

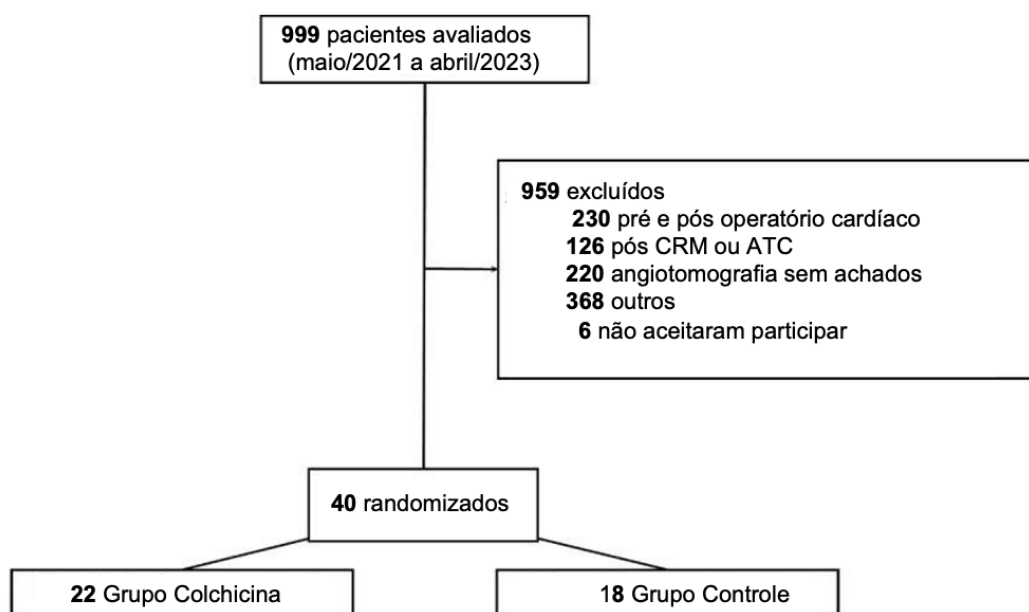


Figura 2 - Fluxo de inclusão dos pacientes

4.1 Características demográficas basais

Foram randomizados 40 pacientes, sendo 22 pacientes alocados para o grupo Colchicina e 18 pacientes para o grupo Controle. Ambos os grupos apresentam características demográficas, laboratoriais, além de terapia medicamentosa similares. Da mesma forma, ambos os grupos apresentam padrão anatômico coronariano semelhante. A mediana de tempo entre a realização da primeira angiotomografia de coronária e inclusão no estudo foi de 10 (4,2 – 12) meses para o grupo colchicina e 11 (5-12) meses no grupo controle, sem diferença entre os grupos ($p= 0,66$).

A média de idade no grupo Colchicina foi de $62,5 \pm 8,6$ anos, enquanto o grupo Controle apresentou média de $66,2 \pm 9,7$ anos ($p= 0,20$). Houve uma maior alocação de pacientes masculinos no grupo Colchicina (50% pacientes)

em relação ao grupo controle (33,3% pacientes), porém sem significância estatística ($p=0,28$).

Escores de risco preditores foram calculados, e ambos os grupos apresentam valores equivalentes. A mediana do ASCVD Risk Estimator foi estimada em 13,9% (11,2 – 18,6) no grupo Colchicina e em 13% (8,6- 29) no grupo Controle ($p=0,51$). Do grupo colchicina, 77,2% dos pacientes foram classificados como alto risco cardiovascular pela calculadora SCORE. Também, de forma similar no grupo controle, 72% dos pacientes foram classificados como alto risco cardiovascular ($p=0,54$).

A mediana da FEVE foi de 58% (38,5 – 63,5) no grupo Colchicina e 61% (52,2 - 68,2) no grupo controle ($p=0,12$). A taxa de HAS foi similar em ambos os grupos, 77,2% e 83% respectivamente para grupo Colchicina e Controle ($p=0,63$). Além disso, ambos os grupos se mostram poucos sintomáticos para queixa de angina típica, 90% classificados como angina CCS1 no grupo Colchicina e 88% no grupo Controle ($p=0,49$). Apesar dos sintomas anginosos, houve maior prevalência para sintomas de IC com uma taxa de 45% classificados como CF III no grupo Colchicina e 27% classificados como CF III no grupo controle ($p=0,21$). As características demográficas dos grupos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas basais dos pacientes

Variável	Colchicina (N = 22)	Controle (N = 18)
Idade	62,5 ± 8,6	66,2 ± 9,7
Sexo Masculino	11 (50%)	6 (33,3%)
IMC (kg/m ²)	28,3 (27, 34.3)	28 (25.2, 30.5)
ASCVD risk (%)	13,9 (11.2, 18.6)	13 (8.6, 29)
SCORE risk		
baixo risco	1 (4,5%)	0 (0%)
risco intermediário	2 (9%)	1 (5,5%)
alto risco	17 (77,2%)	13 (72%)
muito alto risco	2 (9%)	4 (22%)
Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1.73m ²)	75.8 (± 19.0)	72.7 (± 21,3)
HAS	17 (77,2%)	15 (83,3%)
Diabetes Mellitus	10 (45,4%)	8 (44,4%)
Doença vascular periférica	1 (4,5%)	0 (0%)
Dislipidemia	17 (77,2%)	12 (66,6%)
AVC prévio	1 (4,5%)	2 (11,1%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1 (4,5%)	0 (0%)
DAC precoce família	7 (31,8%)	5 (27,7%)
Tabagismo	1 (4,5%)	2 (11,1%)
FE (%)	58 (38.5, 63.5)	61 (52.2, 68.2)
Índice de massa (g/m ²)	109 (87, 131)	96 (76.2, 157)
Angina		
CCS 1	20 (90%)	16 (88,8%)
CCS 2	1 (4,5%)	2 (11,1%)
CCS 3	1 (4,5%)	0 (0%)
CCS 4	0 (0%)	0 (0%)
Classe funcional		
CF I	10 (45,4%)	12 (66,6%)
CF II	0 (0%)	1 (5%)
CF III	10 (45,4%)	5 (27,7%)
CF IV	2 (9%)	0 (0%)

4.2 Características medicamentosas e laboratoriais

Ambos os grupos demonstraram características semelhantes em relação à terapia medicamentosa previamente à randomização. Estatina foi a medicação mais prevalente em ambos os grupos, com alta taxa de uso basal.

No grupo Colchicina, 88,8% estão em curso de estatina, enquanto no grupo Controle a taxa é de 94,4% ($p= 0,23$). Como mostra a Tabela 2, dentre estes pacientes, 55,5% dos pacientes do grupo Colchicina estão em uso de estatina de alta potência, enquanto 64,7% fazem uso de estatina de alta potência no grupo Controle ($p= 0,58$). Beta bloqueador foi a seguinte medicação com maior taxa de uso, ambos os grupos com aproximadamente 72% de uso ($p= 0,97$). Apesar de ser um perfil de maior risco cardiovascular, a taxa de uso de AAS não foi elevada, provavelmente por tratar-se de pacientes na sua maior parte em prevenção primária. AAS possui uma taxa de uso de 31,8% no grupo colchicina e 22,2% grupo Controle ($p= 0,49$).

Tabela 2 - Baseline terapia medicamentosa

	Colchicina (N =22)	Controle (N = 18)
IECA	9 (40,9%)	8 (40,4%)
BRA	8 (38%)	8 (44%)
Beta bloqueador	16 (72%)	13 (72,2%)
Diurético	12 (54,5%)	7 (38,8%)
BCC	4 (18,1%)	6 (33,3%)
Nitrato	2 (9,09%)	0 (0%)
AAS	7 (31,8%)	4 (22,2%)
Anticoagulante	4 (18,1%)	7 (38,8%)
Hipoglicemiante	9 (40,9%)	4 (22,2%)
Estatina	18 (88,8%)	17 (94,4%)
Estatina alta potência	10 (55,5%)	11 (64,7%)

Como mostra a Tabela 3, o perfil laboratorial também é semelhante em ambos os grupos, com perfil metabólico e inflamatório estáveis. Os pacientes apresentam perfil glicêmico discretamente elevado, com HbA1c de 5,9% no grupo colchicina e 5,6% no grupo controle ($p= 0,39$). A média de LDL foi de 103 ± 40.2 mg/dL e 120 ± 43.5 mg/dL, respectivamente no grupo colchicina e

controle ($p= 0,20$). Apesar da documentação de inflamação pela FAI, os pacientes não apresentaram valores elevados de PCRus, com mediana 1,5 mg/L (0,78 – 3,7) no grupo colchicina e 1,65 mg/L (1,42, - 3,3) no grupo Controle ($p= 0,59$).

Tabela 3 - Baseline laboratorial

	Colchicina (N =22)	Controle (N = 18)
Hb (g/dL)	13,6 ($\pm 1,4$)	13,8 ($\pm 2,2$)
Ht (%)	41,2 ($\pm 4,4$)	41,9 ($\pm 6,5$)
Leucócitos, mediana (IQR), (mm ³)	6.185 (5.462, 7.385)	7.425 (6.85, 8.110)
Plaquetas (mm ³)	218.500 (± 68.674)	224.000 (± 68.7)
PCRus, mediana (IQR), (mg/L)	1,5 (0,78, 3,7)	1,65 (1,42, 3,3)
BNP, mediana (IQR), (pg/ml)	93 (16, 208)	70 (31, 170)
TGO, mediana (IQR), (U/ml)	19 (17, 28,2)	20 (16, 23,2)
TGP, mediana (IQR), (U/ ml)	26,5 (22,5, 33)	22 (19,2, 33,2)
Ureia, mediana (IQR), (mg/dL)	38,5 (33, 48,5)	37 (34, 48,5)
Creatinina, mediana (IQR), (mg/dL)	1,0 (0,8, 1,19)	0,9 (0,8, 1,19)
Hemoglobina glicada, mediana (IQR) (%)	5,9 (5,4, 6,4)	5,6 (5,3, 6,1)
Colesterol Total (mg/dL)	177 (± 52)	199 (± 54)
LDL (mg/dL)	103 ($\pm 40,2$)	120 ($\pm 43,5$)
HDL (mg/dL)	48 ($\pm 12,4$)	54 ($\pm 14,5$)
Triglicerídeos, mediana (IQR), (mg/dL)	109 (89, 159)	123 (63, 146)

* Os valores são média \pm DP e mediana ou intervalo interquartil (IQR)

4.3 Padrão anatômico e inflamatório

Em relação a gravidade anatômica, ambos os grupos apresentam padrão anatômico de baixa complexidade. Foram documentadas lesões em 36 artérias no grupo Colchicina, sendo 35 destas lesões não obstrutivas e 1 artéria com lesão $>50\%$. No grupo Controle foi documentado lesão em 36 artérias sendo 32 artérias com lesões $< 50\%$ e 3 artérias com lesões $> 50\%$. A mediana

de escore de cálcio foi de 25 (8,1-100) no grupo Colchicina e 95 (7,7 - 347) no grupo Controle, sem diferença entre os grupos ($p= 0,25$). Da mesma forma, foi documentado baixo volume de placa em ambos os grupos, 18,7 mm³ (6,5 – 91,8) e 73,3 mm³ (4,8 - 270), respectivamente para o grupo Colchicina e Controle ($p= 0,28$). Análise de inflamação pericoronariana documentou valores similares entre os grupos Colchicina e Controle em todas as artérias avaliadas: descendente anterior, coronária direita e circunflexa. A mediana de FAI calculada para ADA foi - 69,03 HU (-72.9, -66) para grupo Colchicina e – 67,35 HU (-69.5, - 64.83) para grupo Controle. ACD apresentou mediana de – 67,83 HU (-69.5, -65) para grupo Colchicina e -65,8 HU (-68, -60.9) para grupo Controle ($p= 0,21$).

Tabela 4 - Padrão anatômico pela angiotomografia de coronárias

	Colchicina (N =22)	Controle (N = 18)	Valor de p
Volume placa, mm ³	18,7 (6.5, 91.8)	73,3 (4.8, 270)	0,28
Escore de cálcio (HU)	25 (8.1, 100)	95 (7.7, 347)	0,25
CAC DA	9,8 (0, 54.7)	10,5 (0, 131)	0,96
CAC CD	0 (0, 4.1)	0 (0, 57.8)	0,64
CAC CX	0 (0, 2.47)	1,65 (0, 43.8)	0,08
FAI ADA (HU)	-69,03 (-72.9, -66)	-67.35 (-69.5, 64.83)	0,32
FAI ACD (HU)	-67.83 (-69.5, -65)	-65,8 (-68, 60.9)	0,21
FAI ACX (HU)	-70,4 (-73.3, 65.8)	-67,0 (-70.9, -62,7)	0,07

* HU= Hounsfield units

4.4 Desfecho primário

Do total de 40 pacientes, 34 pacientes finalizaram o seguimento de 1 ano. Houve perda de seguimento de 6 pacientes. A mediana de tempo entre a primeira angiotomografia de coronárias e o segundo exame foi de 22,5 (22- 25)

meses no grupo colchicina e de 24,5 (24-25) meses no grupo controle, sem diferença entre os grupos ($p = 0,34$). Todos os pacientes realizaram o exame no 12º mês da randomização no estudo. Após análise dos valores obtidos, não se observou redução com significância estatística nos índices de inflamação perivascular (FAI) em nenhuma das artérias coronárias avaliadas. No grupo Colchicina, a média do índice de inflamação pericoronariano em DA inicial de $-70,37 \pm 7,1$ HU evoluiu para 71.48 ± 7.3 HU, porém sem atingir significância estatística ($p = 0.74$), enquanto o grupo Controle evoluiu de -69.13 ± 7.7 HU para -73.45 ± 6.9 HU ($p = 0.057$), como mostra a Figura 3. O FAI da Artéria Coronária Direita passou de $-67,69 \pm 5,4$ HU para $-70,0 \pm 7,0$ HU ($p = 0,17$) no grupo Colchicina e de $-65,48 \pm 5,5$ HU para $-71,2 \pm 8,8$ HU ($p = 0,059$) no grupo Controle, também sem atingir significância estatística, como mostra a Figura 4. Índice de inflamação perivascular da ACX evoluiu de $-70,35 \pm 5,2$ HU para -70.25 ± 7.7 HU ($p = 0,85$) no grupo Colchicina e -66.9 ± 6.0 HU para -71.8 ± 8.1 HU no grupo Controle ($p = 0,074$), como mostra Figura 5 abaixo representada.

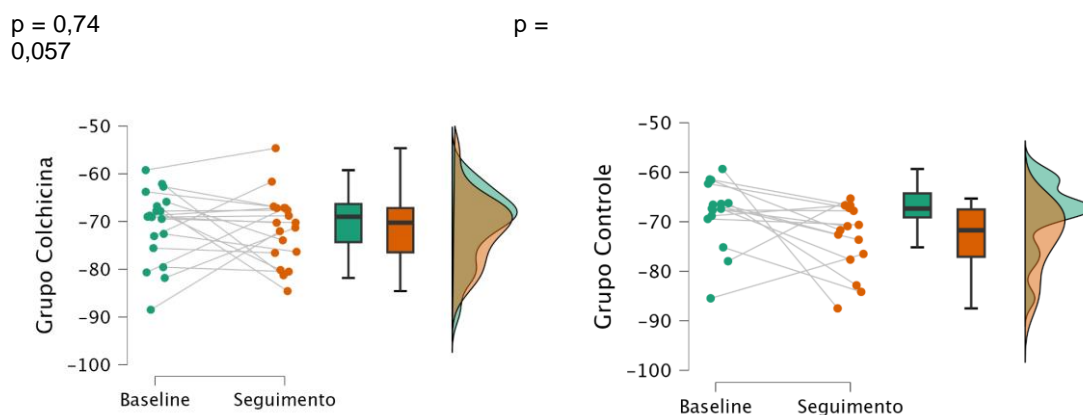


Figura 3 - Variação FAI ADA grupo Colchicina e Controle

$p = 0,17$
0,059

$p =$

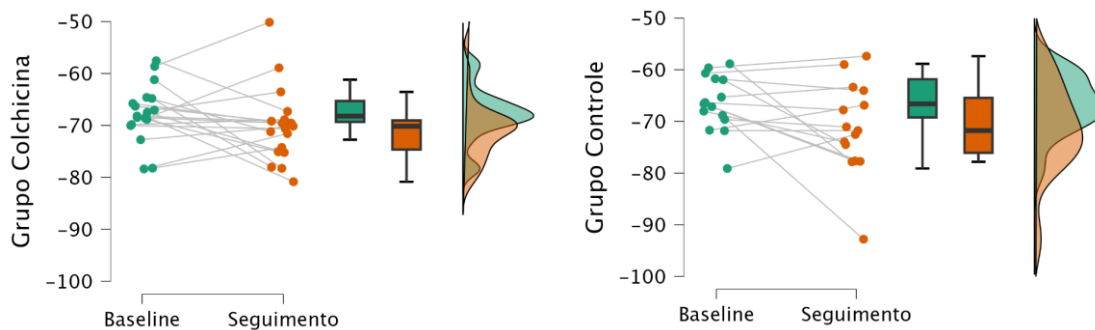


Figura 4 - Variação FAI ACD grupo Colchicina e Controle

$p = 0,85$
0,074

$p =$

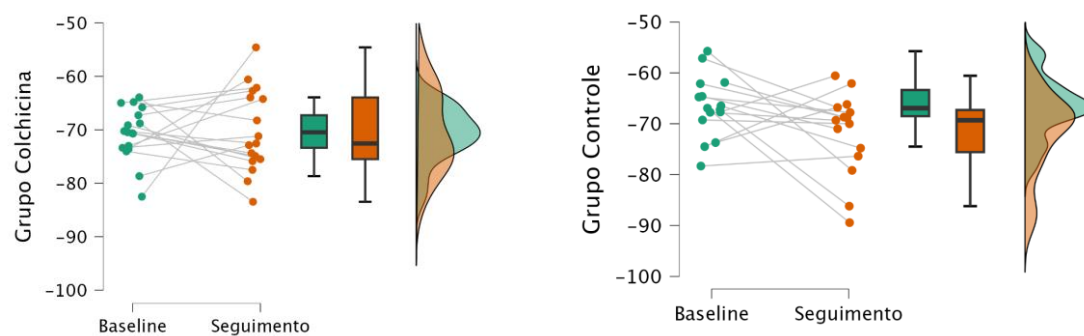


Figura 5 - Variação FAI ACX grupo Colchicina e Controle

Como mostra a Figura 6 e 7 abaixo, ambos os grupos em território da ADA e ACD apresentaram redução numérica dos valores de FAI no seguimento de 1 ano, porém sem significância estatística.

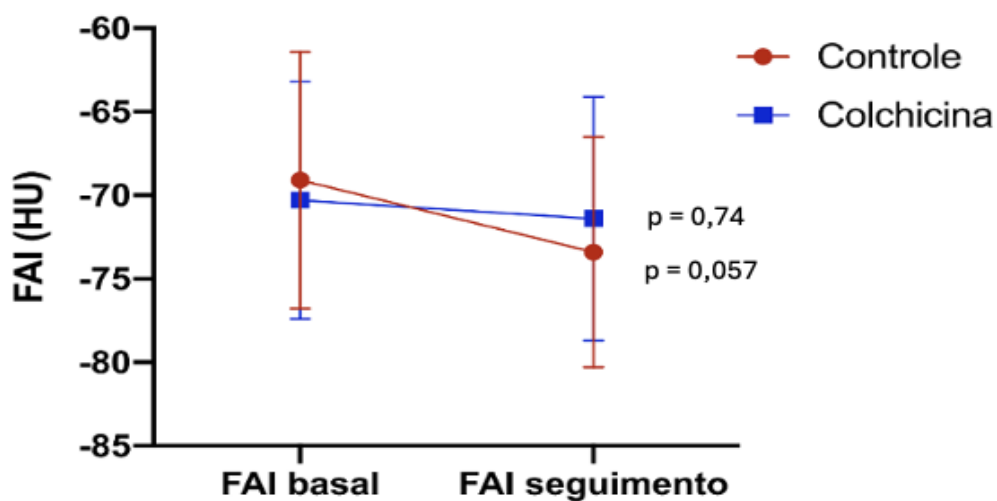


Figura 6 - Variação de FAI ADA baseline e seguimento em ambos os grupos

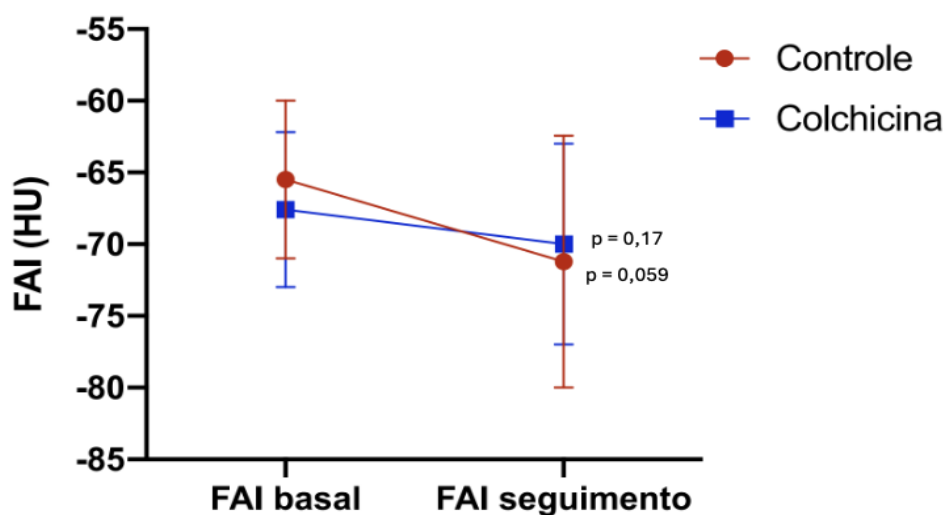


Figura 7 - Variação de FAI ACD baseline e seguimento em ambos os grupos

Tratando-se da ACX, o grupo Colchicina apresentou evolução numérica à piora dos parâmetros, enquanto o grupo controle documentou progressão numérica à melhora. Ambos os grupos não apresentaram diferença com significância estatística, como mostra a Figura 8.

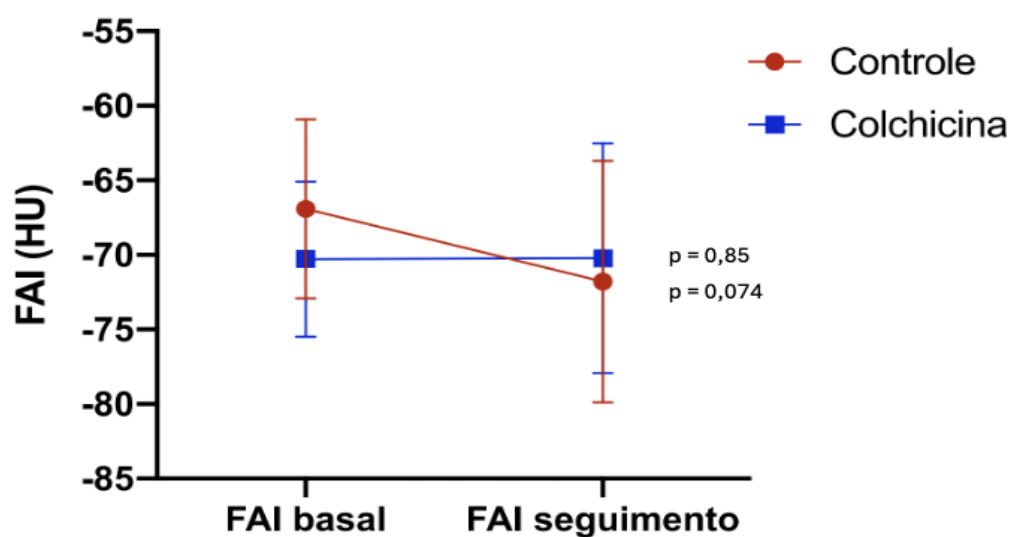


Figura 8 - Variação de FAI ACX baseline e seguimento em ambos os grupos

Não foi encontrada diferença na avaliação do Delta FAI entre os grupos Colchicina e Controle nas artérias analisadas: Δ ADA $-0,74 \pm 9,5$ vs $-5,2 \pm 9,7$, ($p = 0,18$); Δ ACD $-2,4 \pm 7,7$ vs $-4,7 \pm 8,9$ ($p = 0,42$) e Δ ACX $0,45 \pm 10$ vs $-5,2 \pm 10,5$ ($p = 0,13$), grupos colchicina e controle respectivamente, como segue na Figura 9.

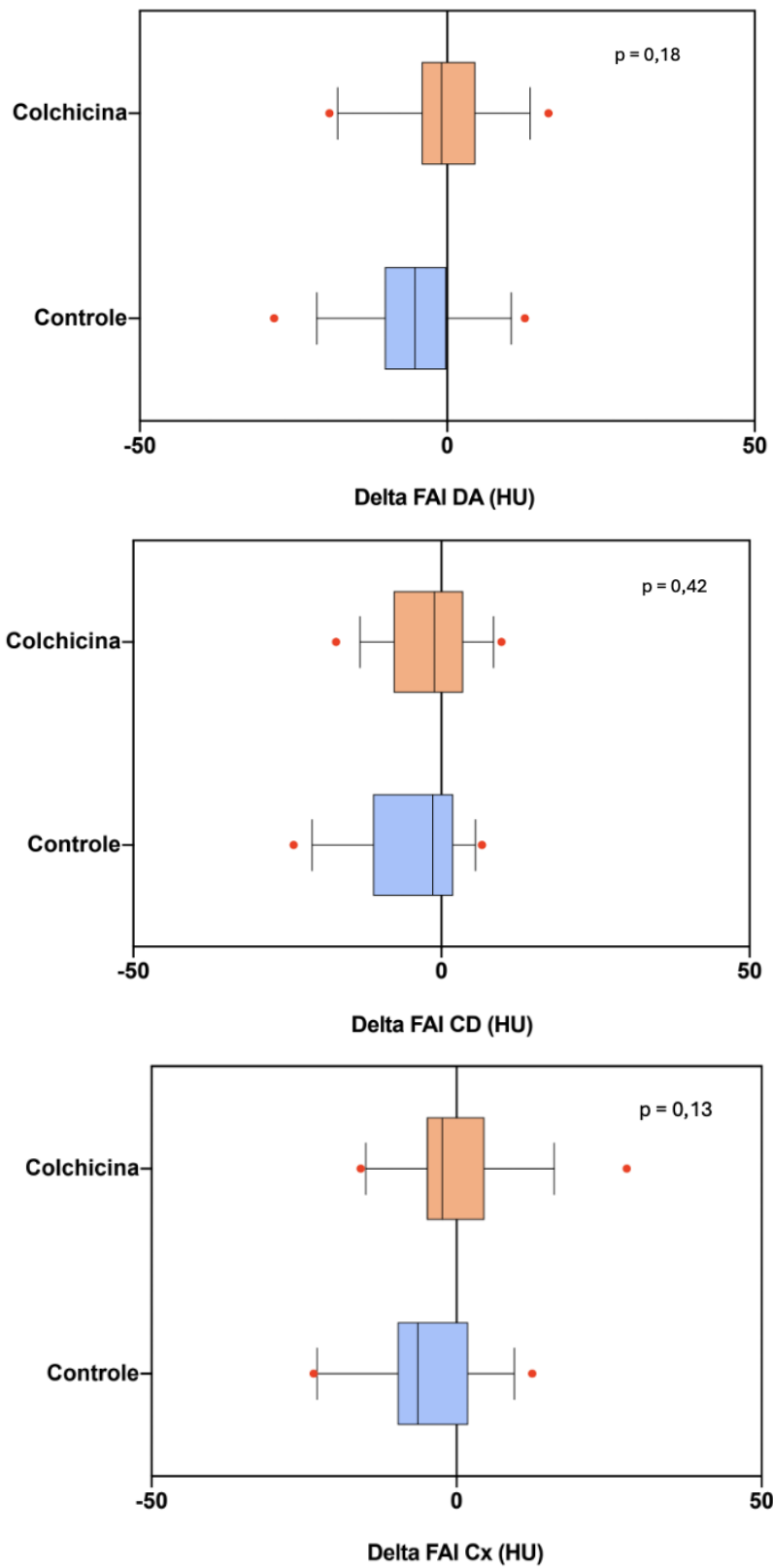


Figura 9 - Figura 9. Delta FAI nas artérias baseline e seguimento

4.5 Desfecho secundário

Quando analisado o escore de cálcio e volume de placa baseline e após 1 ano de seguimento foi documentado aumento de ambos os parâmetros em ambos os grupos. Grupo Colchicina apresentou aumento importante da calcificação, com significância estatística. Escore de cálcio coronariana no grupo Colchicina evoluiu de $92,48 \pm 160,9$ para $158,4 \pm 265,7$ ($p = 0.025$), enquanto no grupo controle evoluiu de $218,6 \pm 331,1$ para $298,9 \pm 419,7$ ($p=0.083$), como mostra a figura 10. O volume total de placa também apresentou aumento expressivo no Grupo Colchicina, com significância estatística. No grupo Colchicina aumentou de $73,34 \pm 126.7 \text{ mm}^3$ para $124,4 \pm 214,8 \text{ mm}^3$ ($p=0,037$); enquanto no grupo controle foi de $171,70 \pm 259 \text{ mm}^3$ para $214,25 \pm 335,0 \text{ mm}^3$ ($p= 0,19$), documentado na Figura 11.

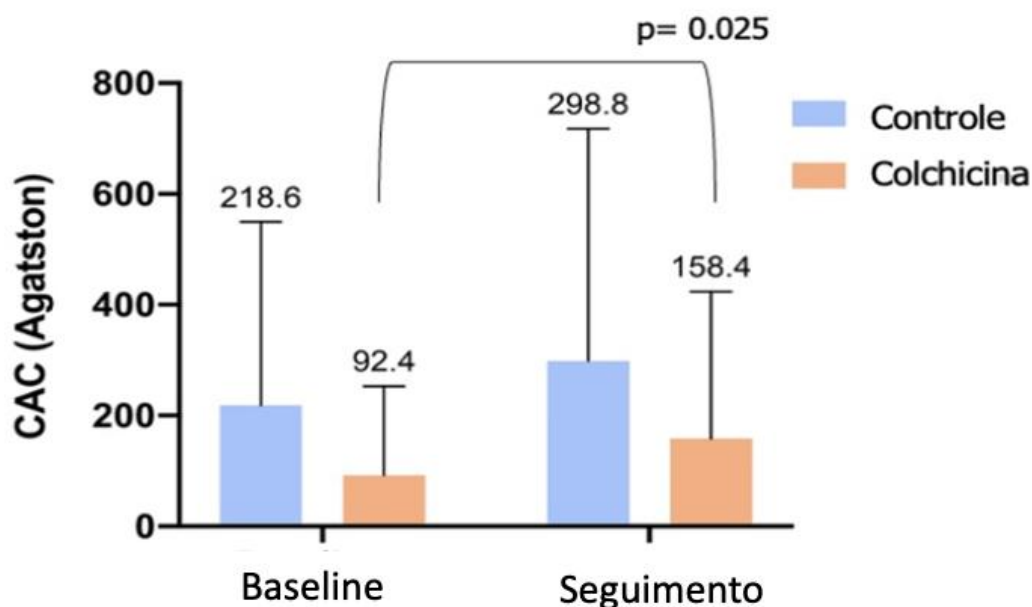


Figura 10 -Escore de cálcio nas artérias baseline e seguimento

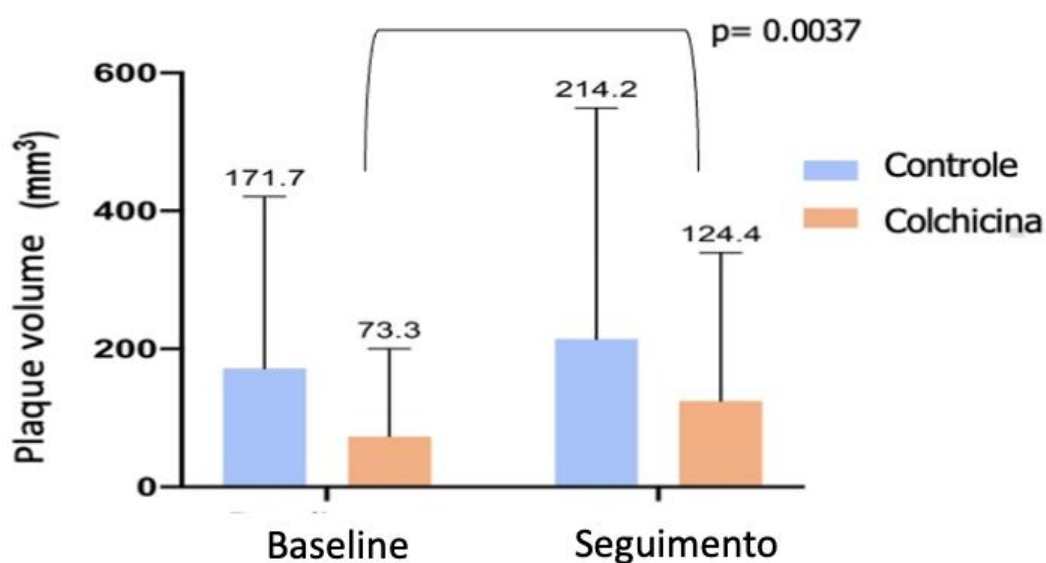


Figura 11 -Variação de volume total de placa baseline e seguimento em ambos os grupos

4.6 Evolução de característica alto risco e morfologia da placa

Nessa amostra foram analisados as características e morfologia de placa das angiotomografias de coronárias dos 34 pacientes que finalizaram o período de seguimento de 1 ano e realizaram o exame de controle.

Como mostram as Tabela 5 e 6 abaixo, apenas 1 (1,8%) placa do grupo Colchicina e do grupo Controle apresentam achados de placas de alto risco, mantendo a proporção de características de placas de alto risco após o seguimento de 1 ano, em ambos os grupos Colchicina e Controle, sem significância estatística.

Tabela 5 - Características de alto risco entre os grupos durante evolução: Grupo Colchicina

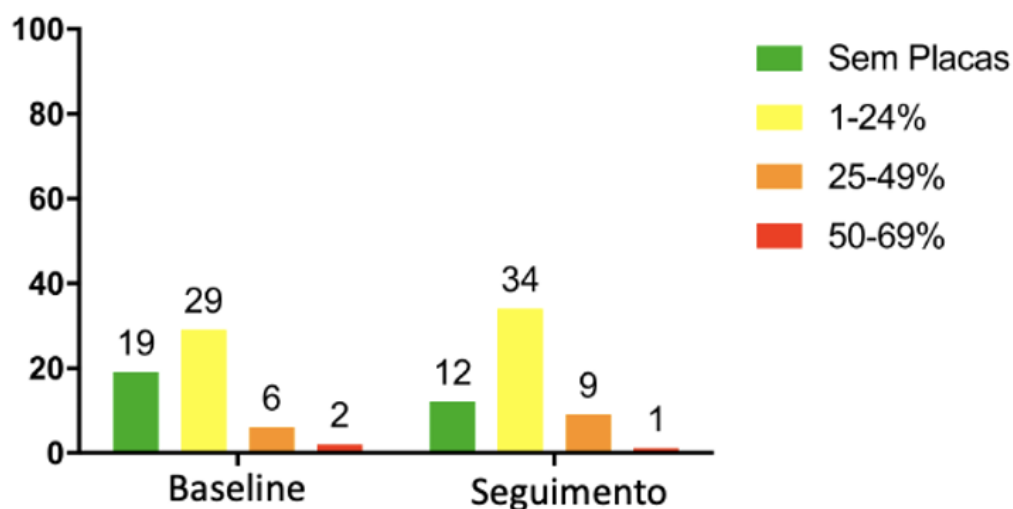
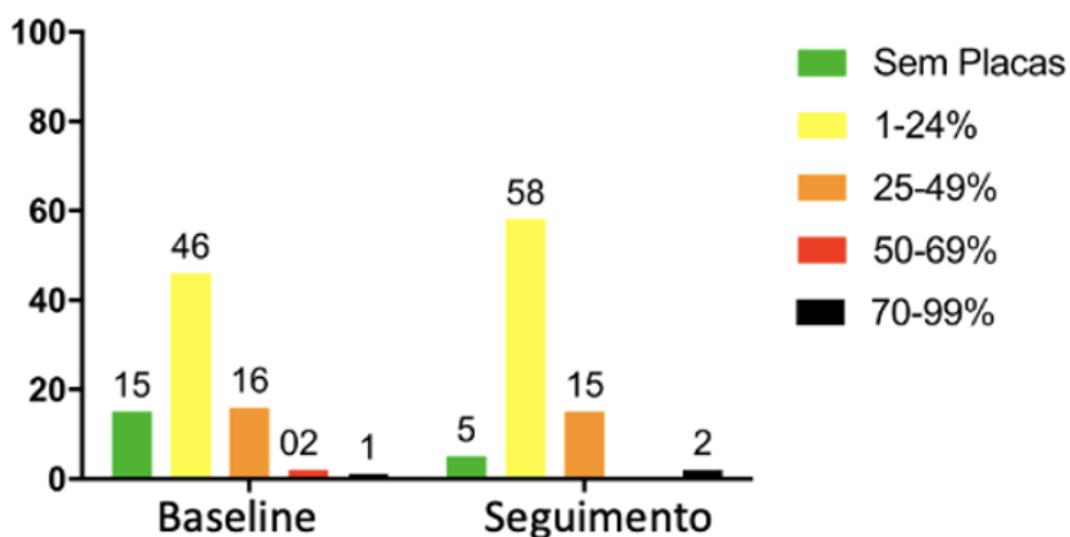
	Colchicina	
	Baseline	Seguimento
Remodelamento positivo	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Microcalcificação	1 (1,8%)	1 (1,8)
Napkin Ring	0 (0%)	0 (0%)
Placas baixa atenuação	1 (1,8%)	3 (5,4%)

Tabela 6 - Características de alto risco entre os grupos durante evolução: Grupo Controle

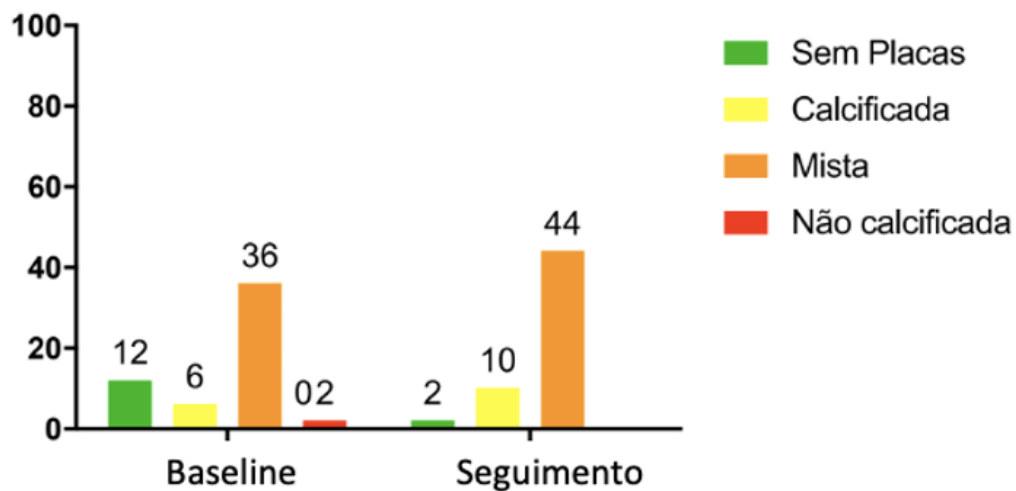
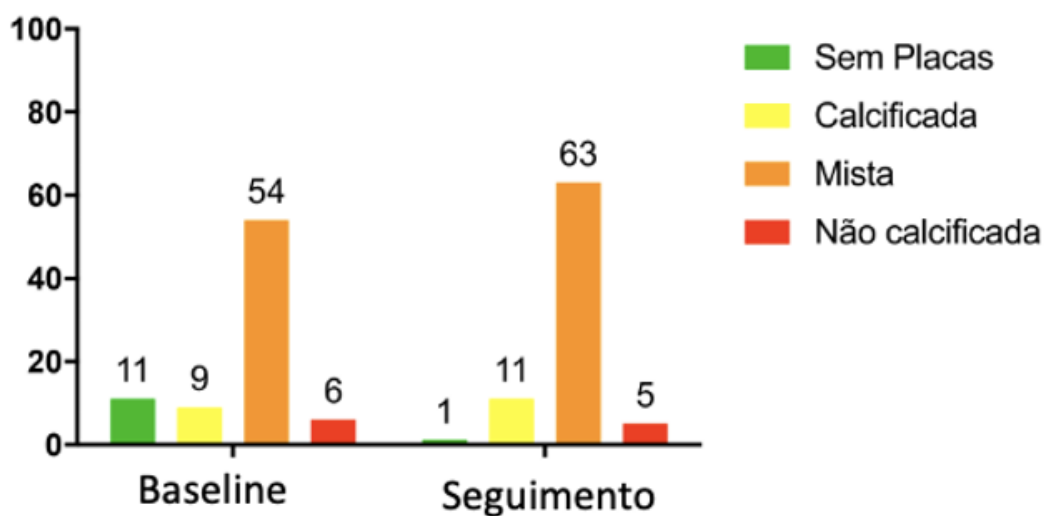
	Controle	
	Baseline	Seguimento
Remodelamento positivo	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Microcalcificação	1 (1,8%)	1 (1,8)
Napkin Ring	0 (0%)	0 (0%)
Placas baixa atenuação	1 (1,8%)	3 (5,4%)

Quando analisada a distribuição de placas por categoria de estenose durante o seguimento de 12 meses, no grupo colchicina observa-se surgimento de placa entre participantes que estavam “sem placas” no baseline, com migração para estratos de estenose leve e moderada. Em termos descritivos, houve conversão de aproximadamente 7 indivíduos do estrato sem placas (19 no basal) para categorias com placa no seguimento (12 sem placa).

No grupo controle, o surgimento de placa foi ainda mais evidente, com migração mais ampla do estrato sem placas (15 no basal) para categorias com estenose no seguimento (5 sem placa), compatível com conversão de aproximadamente 10 indivíduos. Em conjunto, ambos os grupos mostram um padrão de emergência de placas predominantemente leves (1–24%) no seguimento de 12 meses. As Figuras 12 e 13 abaixo, mostram a proporção pré e pós em ambos os grupos, sem significância estatística.

Figura 12 Distribuição das placas por categoria de estenose: Grupo Colchicina**Figura 13** -Distribuição das placas por categoria de estenose: Grupo Controle

Quando analisada a morfologia da placa após 12 meses de seguimento, ao longo do seguimento observou-se surgimento de placas em ambos os grupos, com predomínio do fenótipo misto e incremento discreto de placas calcificadas; as não calcificadas permaneceram pouco frequentes e o estrato “sem placas” tornou-se residual no tempo final. Abaixo nas Figuras 14 e 15 representadas.

Figura 14 - Distribuição das placas por morfologia: Grupo Controle**Figura 15** - Distribuição das placas por morfologia: Grupo Controle

4.7 Avaliação angiotomográfica por paciente e por placas

Como parte do desfecho secundário, foi realizada avaliação angiotomográfica por paciente e por placas. Foram analisadas 70 placas no grupo Colchicina e 49 placas no grupo Controle, como segue a Tabela 7. Foi

documentado aumento do volume total de placa em ambos os grupos, embora sem significância estatística. No grupo Colchicina, o volume de ateroma variou de $203,4 \pm 287$ para $274,2 \pm 312$ mm³ ($p = 0,13$). Os subcomponentes de baixa, intermediária e alta atenuação não apresentaram diferenças significativas entre baseline e seguimento ($p = 0,67$; $p = 0,32$; $p = 0,79$, respectivamente). Quanto às características das lesões no Grupo Colchicina, não houve alteração relevante no tamanho, na área de estenose e do diâmetro mínimo da estenose.

No Grupo Controle (N = 49 placas), o volume total de placa aumentou de $189,8 \pm 263$ para $254,5 \pm 255$ mm³ ($p = 0,16$). O volume de placas de baixa e alta atenuação mostrou discreto aumento sem significância ($p = 0,25$ e $p = 0,77$, respectivamente), enquanto o de atenuação intermediária apresentou redução de $33,2 \pm 106$ para $14,8 \pm 19$ mm³ ($p = 0,24$). O tamanho médio das lesões e a área de estenose permaneceram semelhantes, assim como o diâmetro mínimo. Observou-se ainda tendência à redução do volume de lúmen ($102,6 \pm 107$ para $76,2 \pm 61$ mm³; $p = 0,059$).

Tabela 7 - Análise por placa de parâmetros angiotomográficos entre grupos

	Grupo Colchicina			Grupo Controle		
	Baseline (N= 70)	Seguimento (N = 80)	p	Baseline (N= 49)	Seguimento (N= 55)	p
Volume de placa, mm³						
Volume total ateroma	203.4 ± 287	274.2 ± 312	0.13	189.8 ± 263	254.5 ± 255	0.16
Baixa atenuação	118.3 ± 216	128.3 ± 208	0.67	117.0 ± 232	165 ± 234	0.25
Moderada atenuação	30.7 ± 89	64.4 ± 181	0.32	33.2 ± 106	14.8 ± 19	0.24
Alta atenuação	$63. \pm 170$	62.8 ± 175	0.79	35.6 ± 105	47.7 ± 113	0.77
Características quantitativas das lesões						
Tamanho lesão, mm	7.5 ± 5.9	7.6 ± 5.9	0.41	11.0 ± 7.8	11.0 ± 8.2	0.68
Área da estenose, mm ²	17.9 ± 76.8	6.9 ± 4.3	0.23	6.9 ± 3.7	6.1 ± 2.9	0.055
Min. diâmetro estenose, mm	22.8 ± 128	33.1 ± 157	0.51	18.6 ± 114	17.2 ± 109	0.98
Volume total lúmen, mm ³	58.4 ± 53	63.6 ± 73	0.68	102.6 ± 107	76.2 ± 61	0.059

* Valores estão em média \pm SD; Baixa atenuação = -30 a 30 Hounsfield units; Moderada atenuação = 31 a 130 Hounsfield units; Alta atenuação \geq 131 Hounsfield units

Na análise por paciente, considerando todos os territórios coronarianos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no volume total de lúmen ou nos subcomponentes de placa entre baseline e seguimento, tanto no grupo tratado com colchicina quanto no grupo controle.

No grupo colchicina, o tronco coronário esquerdo (TCE, N = 4) apresentou discreto aumento do volume total de lúmen ($58,6 \pm 25,6$ para $76,9 \pm 31,0$ mm³; p = 0,22), sem diferenças nas categorias de HU (<30, 31–130, 131–350 ou >350). Na descendente anterior (ADA, N = 16), o volume de lúmen variou de $83,2 \pm 57,1$ para $93,2 \pm 56,5$ mm³ (p = 0,15), também sem significância nos subcomponentes de placa. Na circunflexa (ACX, N = 6), não houve diferenças no volume luminal ou nas categorias de HU, enquanto na coronária direita (ACD, N = 13) observou-se estabilidade dos parâmetros, com variação de $83,1 \pm 49,2$ para $82,5 \pm 71,6$ mm³ no volume de lúmen (p = 0,52).

No grupo controle, o TCE (N = 3) apresentou discreto aumento do volume de lúmen ($96,5 \pm 45,4$ para $103,5 \pm 57,6$ mm³; p = 0,45), também documentado na ADA sem significância (p = 0,14) e sem significância nos subcomponentes de HU. Artéria coronária direita, o volume de lúmen variou de $116,1 \pm 80$ para $110,9 \pm 72,7$ mm³ (p = 0,06), indicando tendência sem significância. Os dados seguem na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 - Média basal \pm DP dos parâmetros angiotomográficos por paciente

(continua)							
		Colchicina				Controle	
		Baseline	Seguimento	p		Baseline	Seguimento
TCE	N = 4				N = 3		
Estenose da Area, mm ²		44.3 \pm 66	13.9 \pm 4.6	0.41		10.44 \pm 5.19	11.1 \pm 3.98
Min Diâmetro estenose, mm		3.2 \pm 0.9	3.3 \pm 0.56	0.68		2.65 \pm 0,97	2.73 \pm 0,72
Tamanho lesão, mm		6.3 \pm 3.0	5.4 \pm 0.8	0.51		10.13 \pm 0.5	9.49 \pm 0.80
Volume total lúmen, mm ³		58.6 \pm 25.6	76.9 \pm 31	0.22		96.53 \pm 45.4	103.56 \pm 57.6
HU -30 a 30		1.8 \pm 2.1	0.78 \pm 0.6	0.25		2.74 \pm 2.9	1.90 \pm 1.23
HU 31 a 130		13.0 \pm 11.5	7.4 \pm 1.7	0.39		14.73 \pm 3.4	11.94 \pm 4.74
HU 131 a 350		21.2 \pm 14.5	19 \pm 17.1	0.68		29.26 \pm 13.2	31.93 \pm 15.36
HU > 350		5.3 \pm 7.9	12.5 \pm 15.0	0.17		31.9 \pm 14.18	43.9 \pm 23.5
ADA	N = 16				N = 8		
Estenose da Area, mm ²		8.15 \pm 3.4	7.8 \pm 4.5	0.81		8.04 \pm 1.9	7.10 \pm 2.35
Min Diâmetro estenose, mm		2.5 \pm 0.7	2.3 \pm 0.76	0.054		2.56 \pm 0.39	4.61 \pm 6.6
Tamanho lesão, mm		10.4 \pm 7.7	10.4 \pm 8.6	0.41		13.03 \pm 6.1	17.7 \pm 9.76
Volume total lúmen, mm ³		83.2 \pm 57.1	93.2 \pm 56.5	0.15		122.1 \pm 108	128.9 \pm 71.8
HU -30 a 30		2.0 \pm 2.9	3.8 \pm 8.4	0.29		2.63 \pm 5.0	8.55 \pm 14.4
HU 31 a 130		12.4 \pm 8.3	15.9 \pm 17.1	0.27		19.9 \pm 16.1	28.0 \pm 25.4
HU 131 a 350		28.8 \pm 22.7	27.0 \pm 24.1	0.96		40.1 \pm 25.9	54.3 \pm 31.2
HU > 350		21.0 \pm 29.3	27.2 \pm 44.1	0.07		32.5 \pm 28.1	62.4 \pm 50.2
ACX	N = 6				N = 7		
Estenose da Area, mm ²		5.9 \pm 2.0	5.9 \pm 2.0	0.93		7.0 \pm 3.8	6.65 \pm 2.6
Min Diâmetro estenose, mm		2.0 \pm 0.3	2.1 \pm 0.4	0.64		2.0 \pm 0.51	2.14 \pm 0.32
Tamanho lesão, mm		6.3 \pm 3.8	6.8 \pm 4.4	0.32		7.52 \pm 5.0	7.36 \pm 4.1
Volume total lúmen, mm ³		35.5 \pm 12.5	44.5 \pm 21.0	0.32		79.54 \pm 64	55.7 \pm 42.6

Tabela 8 - Média basal \pm DP dos parâmetros angiotomográficos por paciente

(conclusão)						
	Colchicina			Controle		
	Baseline	Seguimento	p	Baseline	Seguimento	p
HU -30 a 30	0.84 \pm 1.5	0.26 \pm 0.19	0.39	0.48 \pm 1.0	2.3 \pm 5.1	0.41
HU 31 a 130	7.9 \pm 9.5	6.6 \pm 5.9	0.59	8.2 \pm 9.2	8.8 \pm 10.8	0.90
HU 131 a 350	16.9 \pm 13	17.2 \pm 12	0.89	23.2 \pm 23	26.7 \pm 26.1	0.35
HU > 350	8.8 \pm 5.8	10.7 \pm 12.5	0.06	13.6 \pm 13.1	15.9 \pm 14.3	0.47
ACD	N = 13			N = 10		
Estenose da Área, mm ²	9.6 \pm 3.1	8.7 \pm 4.3	0.10	7.6 \pm 5.2	6.3 \pm 2.2	0.32
Min Diâmetro estenose, mm	2.8 \pm 0.7	2.7 \pm 0.7	0.15	2.47 \pm 1.1	2.18 \pm 0.64	0.25
Tamanho lesão, mm	8.7 \pm 8.8	8.0 \pm 6.0	0.83	12.8 \pm 9.8	14.9 \pm 10.6	0.26
Volume total lúmen, mm ³	83.1 \pm 49.2	82.5 \pm 71.6	0.52	116.1 \pm 80	110.9 \pm 72.7	0.06
HU -30 a 30	4.0 \pm 4.7	3.5 \pm 8.2	0.77	2.43 \pm 3.6	8.4 \pm 17.6	0.32
HU 31 a 130	29.1 \pm 36.7	24.7 \pm 49	0.84	22.0 \pm 25.2	29.8 \pm 30.1	0.52
HU 131 a 350	37.3 \pm 33	24.9 \pm 18.7	0.30	36.7 \pm 26.1	49.3 \pm 35.2	0.16
HU > 350	7.6 \pm 7.9	9.4 \pm 11.5	0.29	18.5 \pm 18.7	30.7 \pm 31.2	0.06

* Os valores são média \pm DP; TCE = tronco coronária esquerda; ADA = artéria descendente anterior; ACX = artéria circunflexa; ACD = artéria coronária direita; HU = unidades de Hounsfield

4.8 Análise laboratorial evolutiva

A avaliação laboratorial dos pacientes foi realizada com ênfase em parâmetros inflamatórios e metabólicos, de forma a investigar possíveis efeitos da colchicina sobre o perfil inflamatório sistêmico, lipídico e glicêmico ao longo do seguimento. Conforme apresentado previamente, os pacientes apresentavam características laboratoriais basais similares entre ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre si.

Como mostra a Tabela 9, não foram detectadas diferenças entre Grupo Colchicina e Controle para PCRus, colesterol total, LDL-c e HbA1c (todas $p > 0,05$). A proteína C reativa ultrassensível (PCRus) apresentou valores similares após seguimento de 12 meses, comparáveis entre os grupos no momento do seguimento: 3,1 (2,2–7,6) mg/L no grupo colchicina versus 2,9 (1,5–4,4) mg/L no controle, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,59$). No perfil lipídico, não houve diferença entre os grupos para valores de colesterol total (grupo colchicina 188 ± 57 mg/dL e controle 178 ± 40 mg/dL), sem significância estatística ($p = 0,58$). De modo semelhante, a fração LDL-c foi 117 ± 47 mg/dL no grupo colchicina e 104 ± 33 mg/dL no controle, também sem diferença significativa ($p = 0,37$). Em contraste, observou-se diferença entre grupos para a fração HDL-c, com valores menores no grupo colchicina ($44 \pm 9,8$ mg/dL) em comparação ao controle (53 ± 11 mg/dL), configurando diferença estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

Quanto ao controle glicêmico, a hemoglobina glicada (HbA1c) mostrou distribuições semelhantes entre os grupos no seguimento de 12 meses: 5,9%

(5,5, 6,3) no grupo colchicina e 5,6 % (5,4–6,0) no controle, sem evidência de diferença entre grupos ($p=0,12$).

Tabela 9 - Evolução laboratorial entre os grupos

	Colchicina (N=22)	Controle (N= 18)	Valor de p
Hb (g/dL)	14,2 ($\pm 1,2$)	14,2 ($\pm 1,6$)	0,92
Ht (%)	43,4 ($\pm 3,9$)	43,4 ($\pm 4,4$)	0,91
Leucócitos, mediana (IQR), (mm ³)	6.658 (5.328, 7210)	6150 (5.430, 7.385)	0,89
Plaquetas (mm ³)	222.000 ($\pm 49,2$)	240.000 ($\pm 61,3$)	0,35
PCRus, mediana (IQR), (mg/L)	3,1 (2,2, 7,6)	2,9 (1,5, 4,4)	0,59
BNP, mediana (IQR), (pg/ml)	122 (18, 274)	97,5 (24, 133)	0,45
TGO, mediana (IQR), (U/ml)	23 (20, 28)	24 (22, 28)	0,90
TGP, mediana (IQR), (U/ ml)	22,5 (17,2, 34,2)	20 (17, 25)	0,27
Ureia, mediana (IQR), (mg/dL)	36,5 (31, 39,2)	35 (28,5, 47,5)	0,37
Creatinina, mediana (IQR), (mg/dL)	0,9 (0,7, 1,0)	0,8 (0,7, 1,0)	0,65
Hemoglobina glicada, mediana (IQR) (%)	5,9 (5,5, 6,3)	5,6 (5,4, 6,0)	0,12
Colesterol Total (mg/dL)	188 (± 57)	178 (± 40)	0,58
LDL (mg/dL)	117 (± 47)	104 (± 33)	0,37
HDL (mg/dL)	44 ($\pm 9,8$)	53 (± 11)	0,016
Triglicerídeos, mediana (IQR), (mg/dL)	104 (87, 163)	97 (79,5, 129)	0,22

* Os valores são média \pm DP e mediana ou intervalo interquartil (IQR)

4.9 Terapia Medicamentosa

Como pré-estabelecido, não houve intervenção do estudo na terapia médica basal dos pacientes e durante o seguimento dos mesmo. Em relação à terapia hipolipemiante, 80% (N= 16) dos pacientes do grupo Colchicina faziam uso em comparação com 93% do grupo Controle (N=14), sem significância estatística entre os grupos ($p = 0,26$). Entre os pacientes em uso de estatina, aproximadamente 2/3 estavam em uso adequado da terapia hipolipemiante de alta potência (rosuvastatina ou atorvastatina): 62,5% (N = 10) no Grupo

Colchicina e 78% (N = 11) no Grupo Controle, também sem diferença entre os grupos ($p= 0,33$). Por tratar-se de pacientes em grande parte em prevenção primária, a terapia com antiagregante se manteve baixa, como já visto nos dados basais. Apenas 8 pacientes (40%) no grupo Colchicina e 3 pacientes (20%) no Grupo Controle estavam em uso de AAS.

4.10 Desfechos clínicos

No presente estudo não houve documentação de morte geral, morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou necessidade de revascularização miocárdica. Um (01) paciente no grupo Colchicina e um (01) paciente no grupo Controle documentou internação por insuficiência cardíaca descompensada no período de seguimento de 12 meses.

4.11 Desfecho de segurança

No presente estudo, não houve documentação de infecção de qualquer origem durante o seguimento tanto no Grupo Colchicina quanto no Grupo Controle. No Grupo Colchicina, três pacientes relataram eventos adversos após o início da medicação, descritos de forma isolada como empachamento abdominal, zumbido e cãibra. Além desses relatos, foi registrado um episódio de trombose de membros inferiores nesse grupo. Nas fichas avaliadas, os eventos apareceram sem padrão de recorrência ou agrupamento temporal, e não há menção a infecções ou a outros eventos clínicos relevantes além dos citados.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nesse primeiro ensaio clínico piloto pragmático, randomizado, prospectivo e unicêntrico utilizando terapia farmacológica anti-inflamatória guiada por parâmetros angiotomográficos (Fat Attenuation Index ≥ -70.1) para avaliar redução de inflamação coronariana, o uso da colchicina por 12 meses não resultou em redução da inflamação coronariana. A mensuração da FAI quantitativa nos 40 mm proximais das artérias descendente anterior, coronária direita e circunflexa apresentou diminuição numérica em ambos os grupos colchicina e controle após 12 meses de seguimento, porém sem significância estatística. Da mesma forma, a avaliação do Delta FAI das artérias analisadas (diferença entre baseline e seguimento das artérias analisadas em cada grupo), também não resultou em melhora da graduação da inflamação.

Dado importante e de grande relevância foi a documentação do aumento importante da calcificação, mensurado pelo escore de cálcio, no grupo Colchicina em relação ao grupo controle. Esse achado suscita a possibilidade de uma maior estabilidade da placa após uso da medicação, uma vez que o LDLc se manteve estável durante o seguimento de 12 meses e não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso de terapia hipolipemiante (80% no grupo Colchicina vs. 93% no grupo Controle). Esse dado é particularmente importante, pois um eventual desbalanço no tratamento lipídico após os 12 meses de seguimento poderia justificar uma progressão mais acentuada da calcificação coronariana. Além disso, a colchicina também esteve

associada a um maior volume total de placa em relação ao grupo controle, com significância estatística.

Apesar de uma maior calcificação, o uso da colchicina não impactou em mudança da morfologia de placa e achados de placas de alto risco. Ambos os grupos apresentaram proporcionalmente evolução natural da composição das placas de não calcificadas para mistas e calcificadas; e progressão evolutiva da graduação da estenose, refletindo a progressão natural da doença aterosclerótica. As placas antes caracterizadas como placas de alto risco se mantiveram na mesma proporção em ambos os grupos, dessa forma, não sendo observada ação da colchicina em produzir alterações em achados de alto risco.

Com avaliação por placa, foi possível avaliar características isoladamente em um número maior de lesões, como extensão de lesão, área da estenose, volume do ateroma e por graduação de atenuação (placas moles x placas calcificadas). Quando analisadas essas placas isoladamente durante o seguimento de 12 meses, pode-se observar que ambos os grupos não diferiram entre si. Apesar do aumento do escore de cálcio global (CAC) no grupo colchicina como discutido previamente, quando analisados isoladamente por placa, não foi evidenciado mudança no grau de atenuação HU individualmente por placa e, conseqüentemente, na graduação do volume do componente calcificado, achado que está intimamente relacionado à estabilidade de placa.

Da mesma forma, não houve impacto do uso da colchicina no volume total do lúmen, comprimento de lesão e área de estenose. Portanto, no contexto deste estudo, não foi possível demonstrar correlação entre a

terapêutica com colchicina e mudanças na morfologia ou no volume das placas coronarianas. À despeito de tais achados, no presente estudo o grupo colchicina apresentou numericamente menor carga de placa de baixa atenuação em relação ao grupo controle no seguimento de 12 meses (118 ± 216 para $128,3 \pm 208 \text{ mm}^3$ vs. 117 ± 232 para $165 \pm 234 \text{ mm}^3$, respectivamente); embora essa diferença não tenha atingido significância estatística.

O presente estudo traz um perfil populacional composto por paciente em prevenção primária, porém de mais alto risco cardiovascular. Aproximadamente 70% dos participantes foram classificados como alto risco segundo escores preditores, com prevalência de diabetes em torno de 45%, sobrepeso e perfil lipídico fora das metas recomendadas, a despeito de valores médios basais de PCRus em torno de 1,5 mg/L. Como evidenciado no presente estudo, dados da literatura já sugerem que o papel preditivo da PCRus é limitado em determinadas populações, e que outros biomarcadores ou métodos de imagem — como a quantificação do FAI/PCAT por angiotomografia — podem oferecer avaliação mais acurada da inflamação coronariana e do risco residual¹⁴⁻¹⁶.

Além disso, estudo observacionais vêm demonstrando que medicações com ação anti-inflamatória poderiam modular também a inflamação pericoronária. Em pacientes com psoríase, o uso de terapias biológicas esteve associado a uma redução significativa da FAI após 12 meses dessas medicações¹⁸. Outro estudo, uma coorte de 547 pacientes com DM2 submetidos à angiotomografia de coronária, o uso de metformina também se associou a redução da inflamação vascular, mensurado pela FAI⁴⁰.

Da mesma forma, as estatinas foram amplamente estudadas quanto aos seus efeitos pleiotrópicos, demonstrando impacto tanto na modificação do fenótipo da placa aterosclerótica quanto na possível atenuação da inflamação vascular. Ensaios clássicos como ASTEROID⁴¹ e SATURN⁴² já demonstraram regressão de placa e aumento de cálcio denso, caracterizando um processo de estabilização. Xu Dai e colaboradores demonstraram redução expressiva da FAI em placas não calcificadas e mistas (não documentada em placas calcificadas), enquanto o volume total da placa e o volume do componente calcificado aumentaram²⁰. Dados do PARADIGM⁴³ evidenciaram uma progressão mais lenta do volume total da aterosclerose coronária, aumento da calcificação da placa e à redução da característica da placa de alto risco e, mais recentemente, Kevin Cheng e colaboradores, demonstraram redução expressiva da PCAT por lesão, associada sobretudo à intensidade da estatina e à magnitude da redução de LDL⁴⁴.

Esses dados corroboraram a relevância em avaliar diretamente terapias com ação anti-inflamatória na modulação da inflamação coronariana. O impacto da colchicina, medicação de ação anti-inflamatória, na doença coronária estável está bem consolidada na literatura. Grandes ensaios clínicos como LoDoCo e LoDoCo-2 mostraram redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana estabelecida. Colchicina reduziu eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em 31% entre aqueles com DAC estável³⁸ e em 23% em pacientes após um infarto do miocárdio recente³⁶. Em contrapartida, o estudo CLEAR Synergy, que avaliou colchicina em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea após síndrome coronariana aguda, não demonstrou redução significativa de eventos

cardiovasculares, evidenciando resultados heterogêneos a depender do contexto clínico e do desenho do ensaio⁴⁵.

Embora o conhecimento fisiopatológico aponte para a inibição do complexo proteico NLRP3²⁹⁻³⁴, com consequente bloqueio da produção de IL-6 e IL-1 β , o mecanismo de ação exato da colchicina, seu impacto direto sobre a inflamação coronariana e seus efeitos nos aspectos fenotípicos da placa ainda não estão plenamente esclarecidos.

Os dados da literatura permanecem conflitantes em relação ao efeito da colchicina sobre a morfologia e composição da placa aterosclerótica, e ainda não estão plenamente esclarecidos. Nesse contexto, Kaivan Vaidya e colaboradores estudaram o impacto da colchicina em pacientes pós síndrome coronariana aguda, demonstrando redução significativa de placas de baixa atenuação (associado a maior instabilidade de placa) após seguimento de 12 meses, de forma independente tanto da intensidade da terapia com estatina quanto da magnitude da redução do LDL³⁹. Da mesma forma, resultados semelhantes em relação à estabilização da placa coronariana foram reportados no COLOCT trial, em pacientes com síndrome coronariana aguda utilizando a tomografia de coerência óptica como método de avaliação. Nesse ensaio clínico, a colchicina promoveu aumento significativo da espessura mínima da capa fibrosa, além de reduzir o arco lipídico médio e a infiltração inflamatória por macrófagos⁴⁶. Por outro lado, no estudo EKSTROM publicado recentemente e envolvendo pacientes com doença coronariana crônica, a colchicina não se associou a redução do volume de placas de baixa atenuação (desfecho primário), a despeito de uma documentação de redução do volume total de placa e do volume de placa calcificada densa após 12 meses de

tratamento⁴⁷. De forma semelhante, em subanálise do LoDoCo2⁴⁸, envolvendo 151 participantes randomizados para colchicina 0,5 mg/dia ou placebo submetidos à angiotomografia coronariana após cerca de 28 meses, não houve diferença entre os grupos quanto à atenuação do PCAT — sugerindo ausência de efeito da colchicina sobre a inflamação coronariana documentada por esse método. Ainda assim, os pacientes tratados apresentaram maior volume de placa calcificada, independentemente do uso concomitante de estatina, reforçando o possível papel da droga na estabilização da placa.

Em consonância com os achados do presente estudo, os resultados dos estudos prévios reforçam a hipótese de que a colchicina possa não impactar diretamente a inflamação coronariana detectada pela FAI, mas atue predominantemente promovendo remodelamento para um fenótipo mais calcificado e estável. Porém, é importante ressaltar que, a despeito da associação do uso da colchicina com aumento escore de cálcio global (CAC) no presente estudo, esse achado não foi reproduzido quando analisada a placa individualmente. Esse dado sugere que a ação da colchicina pode exercer efeito predominantemente sistêmico, promovendo remodelamento global e aumento do cálcio denso em termos agregados, sem impacto mensurável sobre o grau de atenuação de placas isoladas no período estudado.

Em relação ao perfil de segurança, não houve documentação de aumento de taxa de infecções ou efeito adversos maiores. Nossos achados estão em consonância com estudos anteriores envolvendo essa classe de medicação³⁶⁻³⁸, reiterando a segurança do seu uso quando indicado. Além disso, possivelmente em razão do tempo de seguimento menor, não foram documentados eventos clínicos em nenhum dos grupos.

5.1 Força e limitações do estudo

Esse é o primeiro estudo randomizado, prospectivo e cego para examinador a avaliar o efeito da colchicina na modulação da inflamação coronariana em pacientes com documentação objetiva de maior estado inflamatório, utilizando parâmetros de FAI como discriminador. Dessa forma, não houve realização de cálculo amostral durante delineamento do estudo. Além disso, utilizando com base dados de uma baixa prevalência desses achados em prevenção primária segundo dados da literatura¹⁵, optou-se por conduzir o estudo com um tamanho amostral exploratório.

Também devido à baixa amostragem, os pacientes não foram randomizados após a realização da primeira angiotomografia coronariana. A mediana de tempo entre o primeiro exame e a inclusão no estudo foi de 10 (IIQ 4,2 – 12) meses para o grupo colchicina e 11 (IIQ 5-12) meses no grupo controle. Esse intervalo pode ter influenciado o valor real do FAI no momento da randomização. Para minimizar esse viés potencial, durante a triagem/randomização foi questionado sobre intercorrências médicas ou ajustes terapêuticos que pudessem impactar em variação dos valores de FAI. Além disso, para garantir a maior reprodutibilidade possível, todos os pacientes realizaram os exames no mesmo equipamento e sob os mesmos parâmetros técnicos de aquisição e reconstrução utilizados no exame basal.

Sobre a população analisada, apesar do perfil populacional congruente com o especificado no desenho do estudo, o mesmo foi conduzido em um único centro, o que limita a sua generalização e a validade externa dos

achados. Além disso, observou-se um perfil lipídico e metabólico fora das metas tradicionais orientadas pelos principais guidelines^{49,50}. Porém, foi optado conforme desenho do estudo a não realização de ajustes terapêuticos que pudessem impactar em redução expressiva do LDLc e, conseqüentemente, modular a FAI e a placa fenotipicamente por mecanismos distintos da colchicina. Outra limitação do presente estudo foi a ausência de dosagem de biomarcadores complementares (exemplo: IL1, IL6) durante o seguimento, limitando a interpretação integrada.

E, por último, devido ao tamanho reduzido da amostra e ao tempo relativamente curto de seguimento, não foi possível avaliar o impacto da intervenção em desfechos clínicos duros, como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou necessidade de revascularização. Assim, a interpretação dos resultados ficou restrita aos desfechos de imagem, que, embora relevantes como marcadores substitutos, não permitem inferir diretamente o benefício clínico da colchicina nesta população. Estudos com maior poder estatístico e seguimento prolongado serão necessários para determinar se as alterações observadas no escore de cálcio ou nos parâmetros de inflamação coronariana se traduzem em redução de eventos cardiovasculares adversos.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Com os resultados do presente estudo não foi observado modificação do FAI no intervalo de 12 meses de uso da colchicina em paciente com documentação de inflamação coronariana. Da mesma forma, o uso da colchicina não se associou a modificação da morfologia de placas ou os achados de alto risco individualmente. Entretanto, foi observado que no grupo que utilizou colchicina houve aumento do escore de cálcio e do volume total de placa comparado com o grupo controle.

Apesar das limitações inerentes ao tamanho amostral e ao seguimento relativamente curto, este estudo abre caminho para investigações futuras com maior poder estatístico e desfechos clínicos, capazes de validar o papel da colchicina, e outras terapias anti-inflamatórias na evolução da morfologia das placas ateroscleróticas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Mathers, Colin D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Archives of Public Health*, v. 78, n. 1, p. 1-13, 2020.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135–1143.
3. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924–933.
4. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996;94(10):2662–2666.
5. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135:566–77.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
7. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–1847.
8. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as antiinflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharmaceut Des*. 2012;18:1519–1530.

9. Oikonomou EK, Antoniades C. Immunometabolic regulation of vascular redox state: the role of adipose tissue. *Antioxidants Redox Signal*. 2018;29:313-336.
10. Antoniades C, Shirodaria C, Warrick N, et al. 5-Methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels. *Circulation*. 2006;114:1193-1201.
11. Margaritis M, Sanna F, Lazaros G, et al. Predictive value of telomere length on outcome following acute myocardial infarction: evidence for contrasting effects of vascular vs. blood oxidative stress. *Eur Heart J*. 2017;38:3094-3104.
12. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:363-371.
13. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018:1.
14. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* 2017;9:eaal2658.
15. Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, et al. Perivascular fat attenuation index stratifies cardiac risk associated with high-risk plaques in the CRISPCT study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(6):755–757.
16. Nomura CH, Assuncao-Jr AN, Guimarães PO, Liberato G, Morais TC, Fahel MG, Giorgi MCP, Meneghetti JC, Parga JR, Dantas-Jr RN, Cerri GG. Association between perivascular inflammation and downstream myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun 1;21(6):599-605.

17. Goeller M, Achenbach S, Cadet S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease. *JAMA Cardiol.* 2018;3:858-863.
18. Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, et al. Association of biologic therapy with coronary inflammation in patients with psoriasis as assessed by perivascular fat attenuation index. *JAMA Cardiol* 2019;4(9):885–891.
19. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J* 2019;40(43):3529–3543.
20. X. Dai, L. Yu, Z. Lu, et al., Serial change of perivascular fat attenuation index after statin treatment: Insights from a coronary CT angiography follow-up study, *International Journal of Cardiology* (2020).
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
22. Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
23. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:411–19.
24. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010;21:503–8.

25. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:387–91.
26. Adolph RJ. Old drugs with new uses. Colchicine for treatment of recurrent pericarditis. *Circulation*. 1990;82:1505e1506.
27. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458 e1464.
28. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1674 e1679.
29. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357e1361.
30. Rajam€aki K, Lappalainen J, €Orni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010;5, e11765.
31. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994–1002.
32. Perico N, Ostermann D, Bontempeill M, Morigi M, Amuchastegui CS, Zoja C, et al. Colchicine interferes with L-selectin and leukocyte function-associated antigen-1 expression on human T lymphocytes and inhibits T cell activation. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4).

33. Ercolani L, Schulte WE. Metabolic and morphologic effects of colchicine on human T-lymphocyte expression of Fc μ , and Fc γ receptors. *Cell Immunol*. 1983 Apr 15;77(2):222–32.
34. Shah B, Allen N, Harchandani B, Pillinger M, Katz S, Sedlis SP, et al. Effect of Colchicine on Platelet-Platelet and Platelet-Leukocyte Interactions: a Pilot Study in Healthy Subjects. *Inflammation*. 2016 Feb 1;39(1):182–9.
35. Bauriedel G, Ganesh S, Uberfuhr P, Welsch U, Höfling B. [Growth-inhibiting effect of colchicine on cultured vascular wall myocytes from arteriosclerotic lesions]. *Z Kardiol [Internet]*. 1992 81(2):92–8.
36. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–505.
37. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404–10.
38. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1838–1847.
39. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, Celermajer DS, Patel S. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 2):305–316.
40. Liu Y, Dong Y, Wang X, Xu X. Association between metformin treatment and coronary artery inflammation based on pericoronary adipose tissue attenuation in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2024;26(4): 330–7.

41. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1556-65.
42. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2078-87.
43. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, Kim YJ, Conte E, Andreini D, Pontone G, Budoff MJ, Gottlieb I, Lee BK, Chun EJ, Cademartiri F, Maffei E, Marques H, Leipsic JA, Shin S, Choi JH, Chinnaiyan K, Raff G, Virmani R, Samady H, Stone PH, Berman DS, Narula J, Shaw LJ, Bax JJ, Min JK. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1475-1484
44. Cheng K, Hii R, Lim E, Yuvaraj J, Nicholls SJ, Dey D, Lin A, Wong DTL. Effect of statin therapy on coronary inflammation assessed by pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2025 Apr 30;26(5):784-793.
45. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, Montalescot G, Cornel JH, Stanković G, Moreno R, Storey RF, Henry TD, Mehta SR, Bossard M, Kala P, Layland J, Zafirovska B, Devereaux PJ, Eikelboom J, Cairns JA, Shah B, Sheth T, Sharma SK, Tarhuni W, Conen D, Tawadros S, Lavi S, Yusuf S; CLEAR Investigators. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):633-642
46. Yu M, Yang Y, Dong SL, Zhao C, Yang F, Yuan YF, Liao YH, He SL, Liu K, Wei F, Jia HB, Yu B, Cheng X. Effect of Colchicine on Coronary Plaque Stability in Acute Coronary Syndrome as Assessed by Optical Coherence Tomography: The COLOCT Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024 Sep 24;150(13):981-993.
47. Verghese D, Hamal S, Ghanem A, Kinninger A, Javier D, Ichikawa K, Benzing T, Krishnan S, Kianoush S, Hamidi H, Bagheri M, Abraham D,

- Deljavanghodrati M, Ghoto A, Aldana-Bitar J, Budoff M. Effect of colchicine on progression of known coronary atherosclerosis in patients with STable CoRONary artery disease CoMpared to placebo (EKSTROM) trial-rationale and design. *Am Heart J*. 2024 Nov;277:20-26.
48. Fiolet ATL, Lin A, Kwiecinski J, Tutein Nolthenius J, McElhinney P, Grodecki K, Kietselaer B, Opstal TS, Cornel JH, Knol RJ, Schaap J, Aarts RAHM, Tutein Nolthenius AMFA, Nidorf SM, Velthuis BK, Dey D, Mosterd A. Effect of low-dose colchicine on pericoronary inflammation and coronary plaque composition in chronic coronary disease: a subanalysis of the LoDoCo2 trial. *Heart*. 2025 May 29;heartjnl-2024-325527.
49. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella A Filho, Simão AF, Alencar AC Filho, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira CEDS, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EP Junior, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HARD, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JR Neto, Melo JX Filho, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDD Filho, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLDR, Giraldez VZR, Salgado W Filho. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.
50. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2025.