

Paulo Roberto Rizzo Genestreti

**Uso do inibidor da DPP4 em pacientes portadores de diabetes
tipo 2 com infarto agudo do miocárdio:
efeitos na função plaquetária**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

**São Paulo
2022**

Paulo Roberto Rizzo Genestreti

**Uso do inibidor da DPP4 em pacientes portadores de diabetes
tipo 2 com infarto agudo do miocárdio:
efeitos na função plaquetária**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Genestreti, Paulo Roberto Rizzo

Uso do inibidor da DPP4 em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com infarto agudo do miocárdio : efeitos na função plaquetária / Paulo Roberto Rizzo Genestreti. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1. Infarto agudo do miocárdio
2. Biomarcadores 3. Inibidores da dipeptidil
peptidase IV 4. Plaquetas 5. Agregação plaquetária
6. Diabetes tipo 2

USP/FM/DBD-329/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese de doutorado a toda minha família pelo carinho e apoio constante durante esse processo. A meus avós, meu grande exemplo de persistência em todas as fases da minha vida. A meus pais que sempre me incentivaram a estudar e seguir em frente. A minha esposa pelo companheirismo. Ao meu filho pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A toda minha família pela base dada durante todas as minhas conquistas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Carlos Nicolau, a quem considero exemplo profissional, por toda dedicação para minha formação e de tantos outros alunos.

Aos médicos assistentes da Unidade Coronária do Instituto do Coração – HCFMUSP, Dr. Luciano Baracioli, Dr. Felipe Gallego, Dr. Remo Furtado, Dr. Roberto Giraldez e a todos os amigos do doutorado, parceiros durante nosso convívio.

Às secretarias da Unidade Coronária do Instituto do Coração – HCFMUSP, Claudia e Francis, por todo apoio e amizade.

À estatística Creusa Maria Roveri Dal Bó, pela competência e assistência.

Aos pacientes, pela participação e altruísmo. A realização desta tese não seria possível sem vocês.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Epidemiologia do Diabetes Mellitus e sua associação com a doença arterial coronária	16
1.2 O impacto clínico do Diabetes Mellitus e da hiperglicemia na doença arterial coronária aguda	16
1.3 Fisiopatologia do Diabetes Tipo 2 na doença arterial coronária crônica e aguda	18
1.4 Fisiologia das plaquetas	20
1.5 A “plaqueta diabética”	21
1.6 O problema da má resposta aos antiplaquetários no DM	22
1.7 Uso de AAS (aspirina®) na DAC: mecanismos de ação	23
1.8 Uso de aspirina® : farmacocinética e farmacodinâmica	24
1.9 Mecanismos de resistência ao uso de aspirina® em indivíduos com DM	25
1.10 Mecanismo de ação e resistência ao uso de inibidores do receptor P ₂ Y ₁₂ em indivíduos com DM	26
1.11 As incretinas	26
1.12 Dipeptidil peptidase 4 e seus substratos	27
1.13 Inibidores da dipeptidil peptidase 4: farmacocinética e fármacodinâmica	28
1.14 Inibidores da dipeptidil peptidase 4: efeitos glicêmicos e extraglicêmicos	28
1.15 Sitagliptina e saxagliptina: segurança e eficácia cardiovascular	30
2. ARRAZOADO	32
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo primário	33
3.2 Objetivo secundário principal	33
3.3 Outros objetivos secundários	33
4. METODOLOGIA	35
4.1 Desenho do estudo	35
4.2 Procedimentos	35
4.3 População do estudo	40
4.4 Critérios de elegibilidade	42
4.5 Casuística	42
4.6 Análise estatística	43
4.7 Descrição da metodologia aplicada nos testes laboratoriais	44
4.8 Considerações éticas e utilização de recursos	52
5. RESULTADOS	53
5.1 Fluxograma do estudo	53
5.2 Resultados do objetivo primário e objetivo secundário principal	60
5.3 Resultados dos objetivos secundários	61
5.4 Resultados de outros objetivos secundários	64
5.5 Eventos Adversos	70
6. DISCUSSÃO	75

6.1 Efeito do i-DPP4 sobre a glicemia	77
6.2 Efeito do i-DPP4 sobre a inflamação	78
6.3 Efeito do i-DPP4 sobre o BNP	79
6.4 Efeito do i-DPP4 sobre demais parâmetros de segurança	80
6.5 Limitações	80
7. CONCLUSÕES	81
8. REFERÊNCIAS	82

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA:** ácido araquidônico
- AAS:** ácido acetil salicílico
- ADP:** adenosina difosfato
- ATP:** adenosina trifosfato
- AAPR:** alta atividade plaquetária residual
- ARU:** unidades de reação à aspirina
- AUC:** área sob a curva
- AST:** aspartato amino transferase
- ALT:** alanina amino transferase
- BNP:** peptídeo natriurético tipo B
- COX:** ciclo-oxigenase
- CPK:** creatina fosfoquinase
- CPKMB:** creatina fosfoquinase isoenzima MB
- COL T:** colesterol total
- CE:** colesterol esterificado
- CV:** coeficiente de variação
- DM:** diabetes mellitus
- DMT2:** Diabetes Mellitus Tipo 2
- DCV:** doença cardiovascular
- DAC:** doença arterial coronária
- DAPT:** dupla antiagregação plaquetária
- DPP4:** dipeptidil peptidase 4
- DP:** desvio-padrão
- FEVE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- FPI:** fração de plaquetas imaturas
- GLP-1:** peptídeo semelhante ao glucagon-1
- GIP:** peptídeo insulínico glicose dependente
- GC:** glicemia capilar
- HbA1c:** hemoglobina glicada
- HDL:** lipoproteína de alta densidade
- HIC:** hospitalização por insuficiência cardíaca
- HR:** razão de risco

IC: insuficiência cardíaca

IAM: infarto agudo do miocárdio

IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do seg.ST

IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do seg.ST

i-DPP4: inibidor da DPP4

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IMT: espessura médio-intimal

ICP: intervenção coronária percutânea

IMC: índice de massa corporal

IIQ: intervalo interquartil

LDL: lipoproteína de baixa densidade

MAPK: proteína quinase mitogênica-ativada

MAGE: amplitude média das excursões glicêmicas

MCG: monitoramento contínuo da glicemia

MDRD: modificação da dieta em doença renal

NT-pró BNP: parte N-terminal do pró-BNP

NEC: colesterol não-esterificado

OR: razão de probabilidade

PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

PKC: proteína C-kinase

PGI2: prostaglandina I₂

PGH2: prostaglandina H₂

PK: farmacocinética

PD: farmacodinâmica

PCR-us: proteína C reativa ultra-sensível

RI: resistência à insulina

RR: risco relativo

SIMI: síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis

SDF-1 α : fator derivado de células do estroma 1 α

SGLT2: co-transportador de sódio-glicose tipo 2

TNF α : fator de necrose tumoral α

TXA₂: tromboxano A₂

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TFG-e: taxa de filtração glomerular estimada

TGL: triglicerídeos

TP: tempo de protrombina

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TIR: tempo na meta

VPM: volume plaquetário médio

Δ%: delta percentual

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1: Efeito da aspirina® na COX-1	24
Fig. 2: Desenho do estudo	37
Fig. 3a: Controle glicêmico:avaliação inicial	39
Fig. 3b: Controle glicêmico:seguimento	39
Fig. 3c: Controle glicêmico:uso de insulina basal	40
Fig. 3d: Controle glicêmico:hipoglicemia	40
Fig. 4: Sistema VerifyNow	45
Fig. 5: Sistema Multiplate	45
Fig. 6: Agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow	46
Fig. 7: Agregabilidade plaquetária pelo Multiplate	46
Fig. 8: Exemplo de gráfico do Multiplate	46
Fig. 9: Equipamento de monitoramento contínuo da glicemia	51
Fig. 10: Exemplo de gráfico de monitoramento contínuo da glicemia	52
Fig. 11: Fluxograma de pacientes	54
Fig. 12: Gráfico do teste de ANOVA para agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina®	60
Fig. 13: Gráfico box-plot da diferença (delta) de agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina®	61
Fig. 14: Gráfico do teste de ANOVA para agregabilidade plaquetária pelo Multiplate Aspirina®	62
Fig. 15: Gráfico do teste de ANOVA para agregabilidade plaquetária pelo Multiplate ADP®	62
Fig. 16: Gráfico box-plot da diferença (delta) de agregabilidade pelo Multiplate Aspirina®	63
Fig. 17: Gráfico box-plot da diferença (delta) de agregabilidade pelo Multiplate ADP®	64
Fig. 18: Gráfico box-plot da diferença (delta) da PCR-us	68
Fig. 19: Gráfico box-plot da diferença (delta) do BNP	70

LISTA DE TABELAS

Tab. 1: Características basais da população do estudo	56
Tab. 2: Medicções de uso prévio à randomização	57
Tab. 3: Tratamento do IAM durante a hospitalização	57
Tab. 4: Medicções utilizadas durante a hospitalização	58
Tab. 5: Variáveis obtidas durante a evolução do projeto	58
Tab. 6: Exames laboratoriais na randomização	59
Tab. 7: Delta dos valores da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina®.	61
Tab. 8: Delta dos valores da agregabilidade plaquetária pelo Multiplate Aspirina®.	63
Tab. 9: Delta dos valores da agregabilidade plaquetária pelo Multiplate ADP®...	64
Tab. 10: Média da glicemia capilar e uso de insulina.....	65
Tab. 11: Análise do controle glicêmico pelo MCG.....	66
Tab. 12: Comparação das médias da glicemia obtidas por GC e MCG.....	66
Tab. 13: Média da glicemia plasmática	67
Tab. 14: Média da PCR-us.....	67
Tab. 15: Diferenças (delta) da PCR-us entre as visitas	68
Tab. 16: Média do BNP	69
Tab. 17: Diferenças(delta) do BNP entre as visitas	69
Tab. 18: Média do BNP segundo o tipo de i-DPP4	70
Tab. 19: Média da Lipase	71
Tab. 20: Média da Amilase.....	71
Tab. 21: Média da TGO	71
Tab. 22: Média da TGP	72
Tab. 23: Incidência do desfecho composto	72
Tab. 24: Média da agregabilidade plaquetária nos diferentes subgrupos	73
Tab. 25: Média da agregabilidade plaquetária nos diferentes subgrupos de i-DPP4	74
Tab. 26: Incidência de eventos adversos.....	74

RESUMO

Genestreti PRR, MD. *Uso do inibidor da DPP4 em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com infarto agudo do miocárdio:efeitos na função plaquetária* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) apresenta uma série de desafios em pacientes com diabetes, entre eles o alto risco de eventos trombóticos recorrentes, a hiperglicemia e o risco de insuficiência cardíaca (IC). O objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos dos inibidores da DPP4 (i-DPP4) utilizando biomarcadores da função plaquetária (objetivo principal) e de risco cardiovascular (objetivos secundários). **Métodos:** Realizamos um estudo randomizado duplo-cego em centro único. Um total de 70 pacientes com diabetes tipo 2 (DMT2) com IAM Killip ≤ 2 em uso de dupla anti-agregação plaquetária (aspirina mais clopidogrel) foram randomizados para sitagliptina 100 mg ou saxagliptina 5 mg ou placebo correspondente. Agregabilidade plaquetária foi avaliada no momento basal, aos 4 dias (objetivo primário) e 30 dias (objetivo secundário) após randomização, utilizando o teste VerifyNow Aspirin™, sendo expressa em *Aspirin Reaction Units (ARU)*; peptídeo natriurético tipo-B (BNP) expresso em pg/mL foi avaliado no tempo basal e 30 dias após randomização (objetivo secundário). **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 62.6 ± 8.8 anos, 45 (64.3%) eram do sexo masculino, e 52 (74.3%) dos pacientes apresentavam um IAM com elevação do segmento ST. Para o objetivo primário, não observamos diferenças significativas na agregabilidade plaquetária ($p=0.51$), entre o grupo i-DPP4 (8.00 {- 65.00; 63.00}) e o grupo placebo (-14.00 {- 77.00; 52.00}), assim como nos valores do BNP ($p=0.14$) entre o grupo i-DPP4 (- 36.00 {- 110.00 ; 15.00}) e o grupo placebo (- 13.00 {- 50.00 ; 27.00}). Não houve diferença entre os grupos em relação ao eventos adversos cardíacos e incidência de hipoglicemia. **Conclusão:** Os inibidores da DPP4 não reduziram a agregabilidade plaquetária em pacientes com diabetes tipo 2 hospitalizados com IAM. Além disso, o uso de i-DPP4 não mostrou aumento nos níveis de BNP e na incidência de eventos adversos cardíacos e hipoglicêmicos. Esses achados sugerem que os inibidores da DPP-4 podem ser uma opção para o tratamento de pacientes com DMT2 e infarto agudo do miocárdio.

Descritores: Infarto Agudo do Miocárdio. Biomarcadores. Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV. Plaquetas. Agregação Plaquetária. Diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Genestreti PRR, MD. *DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes and Acute Myocardial Infarction: Effects on platelet function.* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Background: The management of Acute Myocardial Infarction (AMI) presents several challenges in patients with diabetes, among them the higher rate of recurrent thrombotic events, hyperglycemia and risk of subsequent heart failure (HF). The objective of our study was to evaluate effects of DPP-4 inhibitors (DPP-4i) using biomarkers of platelet (main objective) and cardiac risk markers (secondary objectives). **Methods:** We performed a single-center double-blind randomized trial. A total of 70 patients with type 2 diabetes (T2DM) with AMI Killip ≤ 2 on dual antiplatelet therapy (aspirin plus clopidogrel) were randomized to receive sitagliptin 100 mg or saxagliptin 5 mg daily or matching placebo. Changes on platelet aggregability was assessed at baseline, 4 days (primary endpoint) and 30 days (secondary endpoint) after randomization, using VerifyNow Aspirin™ assay, expressed in Aspirin Reaction Units (ARU); B-type natriuretic peptide (BNP) in pg/mL was assessed at baseline and 30 days after (secondary endpoint). **Results:** Mean age was 62.6 ± 8.8 years, 45 (64.3%) male, and 52 (74.3%) of patients presented with ST-segment elevation MI. For primary endpoint, there were no significant differences in platelet aggregability ($p=0.51$), between DPP-4i (8.00 {- 65.00; 63.00}) and placebo groups (- 14.00 {- 77.00; 52.00}), as well in BNP levels ($p=0.14$) between DPP-4i (- 36.00 {- 110.00 ; 15.00}) and placebo groups (- 13.00 {- 50.00 ; 27.00}). There was no difference between groups in cardiac adverse events. **Conclusion:** DPP4 inhibitor did not reduce platelet aggregability among patients with type 2 diabetes hospitalized with AMI. Moreover, DPP-4i use showed no increase in levels of BNP or in the incidence of cardiac adverse and hypoglycemic events. These findings suggests that DPP-4i could be an option for the management of T2DM patients with acute MI.

Keywords: Acute myocardial infarction. Biomarkers. Dipeptidil Peptidase IV inhibitor. Platelets. Platelet aggregability. Type 2 diabetes.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Diabetes Mellitus e sua associação com a doença arterial coronária

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica de alta prevalência global cuja incidência deve aumentar de forma importante nas próximas décadas, estimando-se um crescimento dos atuais 430 milhões para 700 milhões de pessoas até 2045.¹ Cerca de 90% dos casos de DM são de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), forma clínica frequentemente associada a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade. Essa associação aumenta ainda mais o risco de doença cardiovascular (DCV), sendo que de uma forma geral indivíduos portadores de diabetes, em comparação a não-diabéticos, apresentam duas a quatro vezes maior risco de desenvolverem DCV.^{2,3}

Por outro lado, aproximadamente dois terços das mortes na população diabética se deve à DCV, sendo a incidência anual de eventos cardiovasculares na população de 50 a 69 anos de 4,7%, com aproximadamente metade dos eventos atribuídos à doença arterial coronária (DAC).³ A incidência de DM em pacientes com diagnóstico de coronariopatia aguda varia entre 22 a 40%,⁴⁻⁷ e a presença de DM e, principalmente, a hiperglicemia na admissão, são preditores de piores desfechos no curto e longo prazos.⁸ Esse risco significativamente maior de novos eventos independe da forma de apresentação do quadro agudo, seja com ou sem elevação do segmento ST, bem como do procedimento de revascularização adotado (fibrinolítico ou intervenção coronária percutânea).⁹⁻¹²

1.2 O impacto clínico do Diabetes Mellitus e da hiperglicemia na doença arterial coronária aguda

A via final comum do DM é a hiperglicemia, e na vigência de um evento de coronariopatia aguda, a hiperglicemia se associa a maior morbimortalidade.⁸ Em relação às diferenças de sexo, meta-análise com 10 milhões de indivíduos observou que em comparação aos homens diabéticos, as mulheres com diabetes têm risco 40% maior de apresentar um evento de doença coronária aguda, e 20% maior de apresentar um evento fatal.¹³ Por outro lado, o impacto da hiperglicemia como fator de risco para mortalidade intra-hospitalar não é homogêneo entre as diferentes faixas

etárias. Em análise retrospectiva, a comparação entre pacientes hospitalizados por IAM com ou sem hiperglicemia, mostrou maior impacto na população mais jovem (*odds ratio*: 7,57 $p=0,004$ no grupo <50 anos, 3,21 $p=0,046$ no grupo >49 e <60 anos, 3,50 $p=0,003$ no grupo >59 e <70 anos, 3,20 $p<0,001$ no grupo >69 e <80 anos, e 2,16 $p=0,021$ no grupo >79 anos).¹⁴

Diferentes desfechos, bem como diferentes formas de avaliação da hiperglicemia, são descritas para demonstrar a influência da glicemia na doença coronária aguda.

Vários estudos analisaram o papel da primeira glicemia aferida durante a hospitalização. Em pacientes com primo Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST de parede anterior, a presença de hiperglicemia na admissão se correlacionou de forma independente e significativa ($p<0,001$) com pior remodelamento ventricular esquerdo.¹⁵ A hiperglicemia na admissão também se correlacionou de forma significativa e independente ($p<0,001$) com mortalidade hospitalar em pacientes com IAM, mas não teve qualquer impacto na evolução de longo prazo (seguimento de até 11,7 anos) dos sobreviventes à fase intra-hospitalar.¹⁶ Por outro lado, estudo retrospectivo em pacientes com IAM demonstrou que a média glicêmica durante a hospitalização é um preditor de mortalidade hospitalar mais impactante do que a glicemia obtida à admissão. Ademais, demonstraram que existe uma curva em “J”, com nítido aumento de mortalidade quando da presença de hiperglicemia maior que 110 mg/dL (*odds ratio* 2,0 95% IC 1,55-2,58) ou de hipoglicemia, independente da presença ou não de DM prévio.¹⁷ A variabilidade glicêmica representada pela amplitude média de excursões glicêmicas (*mean amplitude of glycemc excursions-MAGE*), também foi identificada como preditor independente de mortalidade em 222 pacientes com IAM seguidos por 1 ano após o episódio agudo (*hazard ratio* 2,41 95% IC 1,27-9,10 $p = 0,017$).¹⁸

A hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada o padrão-ouro para avaliar o grau de controle do DM no longo prazo, pois reflete a média glicêmica nas últimas 8-12 semanas; entretanto, sua aplicação como marcador prognóstico em pacientes com IAM é controverso. Estudo de meta-análise observou que valores elevados de HbA1c se associam de forma significativa com maior risco de revascularização de artéria já tratada após intervenção coronária percutânea (*odds ratio*=1,36, 95% IC 1,03-1,82) e IAM-não fatal (*odds ratio*=2,47, 95% IC 1,38-4,44), mas não com mortalidade total e

cardiovascular.¹⁹ Nesse sentido, estudo prospectivo observacional avaliou em pacientes com coronariopatia aguda, o impacto da relação glicemia de entrada/glicemia crônica (avaliada pela HbA1c) nos desfechos intra-hospitalares. Concluíram que, em comparação à glicemia de admissão, a relação foi preditora independente de mortalidade intra-hospitalar, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico.²⁰

Portanto, apesar de não haver um consenso sobre qual o melhor indicador para avaliação da hiperglicemia (glicemia da admissão, maior valor durante a internação, média durante a internação, variabilidade glicêmica, HbA1c) existe forte correlação entre hiperglicemia e pior prognóstico em pacientes com doença arterial coronária aguda, independentemente da presença de DM.^{21,22}

1.3 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Tipo 2 na doença arterial coronária crônica e aguda

A fisiopatologia do DMT2 é complexa e multifatorial, envolvendo entre outros mecanismos a resistência insulínica (RI) e a disfunção progressiva da célula β pancreática.²³ Inicialmente ocorre um aumento na resistência à insulina, e uma hiperinsulinemia compensatória. Com a evolução da doença, ocorre perda de massa e função de célula β com menor produção de insulina, e por perda do efeito parácrino inibitório há aumento da secreção de glucagon pela célula α .²⁴ Resistência insulínica é a condição encontrada quando um ou mais pontos das vias de sinalização de insulina é alterado com consequente interrupção dos processos fisiológicos. Na gênese da RI estão implicados vários fatores, entre eles predisposição genética, obesidade e distribuição da gordura corporal com predomínio central, inflamação e microbiota intestinal. A resistência insulínica, que pode estar presente antes do diagnóstico do DM, e posterior hiperglicemia, estão relacionadas a vários processos que culminam com a formação e instabilização da placa aterosclerótica. Esse ambiente propicia maior produção de ácidos graxos livres (AGL), formação dos produtos finais de glicação avançada (*advanced glycation end products*-AGEs), e utilização de vias glicolíticas não oxidativas (*non-oxidative glucose pathways* - NOGPs), como a proteína quinase C (PKC). Essa série de processos ativa fatores de transcrição inflamatórios como NF- κ B (*nuclear fator - kappa beta*), e também a produção de espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* - ROS). O

estresse oxidativo resultante leva a um quadro inflamatório com conseqüente dano celular. A função endotelial também é comprometida na presença de hiperglicemia, ocorrendo maior produção de endotelina-1 e angiotensina II, e pela RI no endotélio ocorre menor produção de óxido nítrico (NO) pela menor ativação da NO sintase. Por outro lado, a hiperinsulinemia ativa a via da MAPK endotelial (*mitogen-activated-protein-kinase*), a qual também estimula o desenvolvimento e progressão da placa. Ocorre maior migração de monócitos e macrófagos, bem como de outras células inflamatórias, e ativação de citocinas como interleucina 1 β , interleucina-6, NF- κ B, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), que facilitam a instalação e instabilização da placa aterosclerótica.^{25,26}

Durante um evento de coronariopatia aguda, a hiperglicemia é agravada pela resposta ao estresse agudo, que inclui disfunção de célula α pancreática, hiperatividade do sistema nervoso simpático e do eixo adrenal-hipofisário. Isso acarreta maior secreção de glucagon, catecolaminas e corticóide, com impacto desfavorável nessa população, independente da presença ou não de DM.²⁷⁻³⁰ Esta hiperestimulação neuro-humoral está relacionada a dano miocárdico, disfunção endotelial e inflamação. Alterações dinâmicas da resistência à insulina foram descritas durante um evento agudo da doença arterial coronária. Em estudo prospectivo observacional, foi demonstrado que a relação entre as variações na sensibilidade à insulina (Δ HOMA-2S-*Homeostasis Model Assessment*) e eventos cardiovasculares é representada por uma curva em “U”, na qual pacientes com menor variação e também pacientes com grande incremento na sensibilidade à insulina tiveram pior prognóstico intra-hospitalar.³¹

Como se sabe, o quadro clínico da doença coronária aguda (com ou sem elevação do segmento ST) é geralmente desencadeado por ruptura ou erosão da placa aterosclerótica. Após a exposição do endotélio lesado, ocorre contato das proteínas da matrix extracelular (colágeno, fator de von Willebrand, fibrinogênio, fibronectina, laminina, entre outras) e do fator tecidual liberado pelos macrófagos com a circulação, o que desencadeia uma série de eventos deletérios. Essas proteínas pró-trombogênicas se ligam a receptores plaquetários, entre eles as glicoproteínas VII/Ib/IX/V e outras moléculas de adesão na superfície plaquetária como P-selectina, integrinas e cadherina-6, iniciando a resposta plaquetária. O fator tecidual por sua vez ativa os fatores VII, IX, X e inicia a cascata de coagulação com conseqüente formação

de trombina que, além de converter o fibrinogênio em fibrina, é um potente ativador plaquetário.³²

Na hiperglicemia, ocorre aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1-*plasminogen activator inhibitor*), reduzindo a fibrinólise endógena. Simultaneamente, diversos fatores que atuam como anticoagulantes endógenos (antitrombina III e proteína C) têm seus níveis diminuídos, ao passo que fatores de coagulação (II, V, VII, VIII e X) se elevam, o que agrava ainda mais o quadro fisiopatológico. Além disso, a hiperglicemia causa uma série de alterações nas plaquetas, alterações essas que levam a um quadro de hiperagregabilidade plaquetária. Como resultado, essa cadeia de eventos associada a outros fatores como resposta imune e inflamatória, pode culminar com a oclusão da luz arterial como observada na maioria dos quadros de infarto agudo do miocárdio.

Em resumo, na doença coronária aguda, o cenário pró-inflamatório e pró-ateroesclerótico encontrado cronicamente no DM é potencializado por diversos mecanismos relacionados à hiperglicemia e à RI, o que piora o quadro fisiopatológico e anatômico por um lado, diminuindo por outro lado a resposta a determinados medicamentos como, por exemplo, os antiplaquetários, comprovadamente úteis nessa situação clínica.^{33,34}

1.4 Fisiologia das plaquetas

Plaquetas são células anucleadas encontradas na circulação, e apresentam vida média de 7 a 10 dias. Sua produção (trombopoiese) ocorre na medula óssea, iniciando-se pela diferenciação de células-tronco hematopoiéticas em megacariócitos que contém várias protusões, sendo chamados de megacariócitos poliploides ou pró-plaquetas. O controle da síntese de plaquetas a partir das pró-plaquetas é influenciada por vários fatores, entre eles: ação da tromboetina hepática em receptor específico no megacariócito, número de plaquetas circulantes e velocidade de apoptose de plaquetas.³⁵ Além disso, existem diferenças estruturais nas plaquetas como tamanho, idade, densidade de organelas e expressão de receptores de membrana, e essas alterações levam a maior variabilidade das funções plaquetárias.³⁶ Em condições fisiológicas, as plaquetas circulam em estado quiescente no qual diversos mecanismos inibem uma excessiva ativação plaquetária. Desse modo, os fatores inibidores se sobrepõem aos fatores pró-trombóticos, o que representa um estado de

equilíbrio. Porém, quando ocorre injúria vascular, tal efeito inibitório é reduzido, dando início à adesão, seguida de agregação plaquetária, fenômenos importantes seja na hemostasia quanto no processo aterotrombótico.

Uma vez expostas à circulação, as proteínas da matrix extracelular do endotélio facilitam a adesão de plaquetas na parede vascular, onde por meio da ação em proteínas de superfície plaquetária ocorrem mudanças na morfologia da plaqueta e formação de pseudópodes. Integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{III}$ plaquetária, uma proteína de superfície, se liga ao fibrinogênio plasmático que atua como uma ponte facilitando a agregação. Em seguida, ocorre a fase de ativação na qual os grânulos plaquetários liberam epinefrina, serotonina, trombina, adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A₂ (TXA₂), que atuam como agonistas da resposta plaquetária. Cada agonista ativa receptores específicos na superfície das plaquetas estimulando vias de sinalização intracelular que induzem a mobilização de cálcio intracelular atuando como segundo mensageiro, amplificando desse modo a resposta plaquetária. Além disso, as plaquetas ativadas apresentam uma superfície reativa que interage com fatores de coagulação e geração de trombina, com conseqüente aumento na formação de fibrina. Essa fibrina cria uma rede em volta do agregado de plaquetas impedindo seu deslocamento pelo fluxo sanguíneo. Desse modo, as plaquetas são elementos-chave no processo de aterotrombose, o que faz com que os antiplaquetários sejam fundamentais no tratamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI). A dupla antiagregação plaquetária com ácido acetil salicílico (AAS) bloqueando a via do TXA₂, associado a um inibidor do receptor do ADP, é recomendada em recentes diretrizes.³⁷⁻³⁹ Por outro lado, indivíduos portadores de diabetes, em comparação com não diabéticos, apresentam resposta inadequada aos agentes antiplaquetários, o que pode ser explicada pelas alterações causadas pela hiperglicemia, como será visto na sequência.

1.5 A “plaqueta diabética”

Dados de literatura descrevem que a função plaquetária em indivíduos diabéticos apresenta resposta hiper-reativa devido a alterações em diferentes vias de sinalização. As principais são descritas abaixo:

a) glicação não enzimática de moléculas de adesão plaquetária (glico-proteínas IIb/IIIa , integrinas $\alpha\text{2}\beta\text{1}$ e $\alpha\text{IIb}\beta\text{III}$ e P-selectina);

- b) peroxidação de ácido araquidônico com maior produção de tromboxano A₂;
- c) maior ativação da via do receptor P₂Y₁₂ o qual se liga ao ADP;
- d) aumento do “*turnover*” plaquetário com a presença de plaquetas jovens, que apresentam maior volume e maior capacidade agregadógica;
- e) aumento do cálcio intracelular pela maior atividade da cálcio ATPases;
- f) ativação da proteína kinase C (PKC), um mediador da ativação plaquetária.

A hiperglicemia isoladamente aumenta a concentração de fatores de coagulação e, pelo aumento do PAI-1, inibe a fibrinólise. A glicação não enzimática de proteínas de superfície das plaquetas causa modificações na forma plaquetária o que também facilita a adesão. Resistência à insulina é outro fator envolvido na fisiopatologia do DM e na disfunção plaquetária. A RI nas plaquetas tem como consequência menor sensibilidade para NO e PGI₂, maior expressão do receptor P₂Y₁₂, aumento do cálcio intraplaquetário com maior liberação de agonistas pelos grânulos, e conseqüentemente maior agregabilidade. Aumento da expressão de proteínas transmembrana como CD-40 e CD-36 (encontradas em plaquetas e macrófagos respectivamente), que correlacionam inflamação com maior agregabilidade plaquetária, também é descrito em pacientes com DM. Obesidade, condição frequentemente encontrada no DMT2, também está associada à RI, inflamação, dislipidemia e maior *turnover* plaquetário, situações essas que levam a maior agregabilidade plaquetária. Adicionalmente, a hiperglicemia aumenta a expressão de LOX-1 (*lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1*) na membrana plaquetária, responsável pela captação de partículas de LDL oxidadas pelas plaquetas, ativando várias vias de sinalização de agregabilidade.⁴⁰⁻⁴⁵

Essas alterações estão inter-relacionadas com a própria fisiopatologia do DMT2, e resultam em um fenótipo pró-trombótico.^{46,47}

1.6 O problema da má resposta aos antiplaquetários no Diabetes Mellitus

Apesar da recomendação de diretrizes para o uso de dupla antiagregação plaquetária (DAPT-*dual anti platelet therapy*) na prevenção secundária de novos e recorrentes eventos isquêmicos, ainda existe um alto risco residual. Isto ocorre em especial na população diabética e está associado a maior incidência de eventos trombóticos.⁴⁸ Como já descrito, a hiperglicemia e a RI se correlacionam com a disfunção plaquetária, porém estudos que investigaram a relação entre o controle

glicêmico e a reatividade das plaquetas mostraram resultados heterogêneos.⁴⁹⁻⁵¹ Além disso, faz-se necessária a diferenciação entre má resposta ou resistência farmacológica (falha do agente antiplaquetário em alcançar um determinado grau de inibição), resistência clínica (quando o agente é incapaz de reduzir o risco de evento cardiovascular) e alta agregabilidade plaquetária residual (AAPR, quando a reatividade plaquetária se encontra acima de um valor de corte, o qual se correlaciona com eventos clínicos).⁴⁶ Como sabemos, além da própria função plaquetária, existe uma grande variabilidade intra e interindividual na resposta aos agentes antiplaquetários, onde fatores biológicos, genéticos e adesão ao tratamento também podem influenciar essa resposta e ter impacto nos eventos clínicos.

Os motivos aventados para explicar a resistência ao tratamento antiplaquetário serão descritos a seguir.

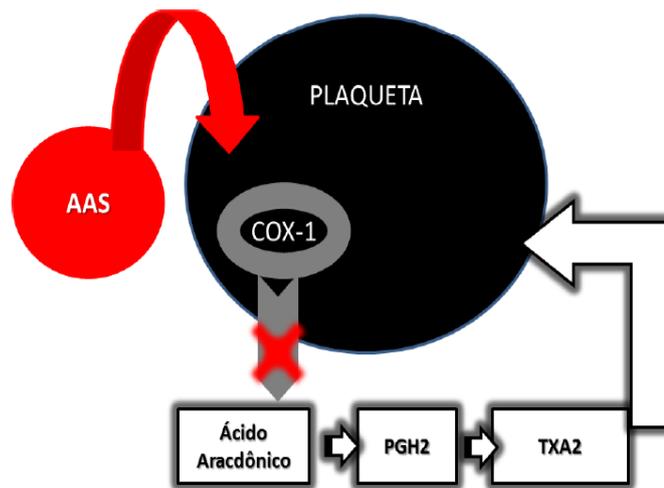
1.7 Uso de AAS (aspirina®) na DAC: mecanismos de ação

Em meados do século XVIII foi descrito o efeito analgésico da salicilina e, em 1897, a aspirina® passou a ser produzida de forma industrial como analgésico e anti-inflamatório. Somente em 1950 tem início os relatos de seu efeito antitrombótico,^{52,53} e desde então vem sendo utilizada em diversos estudos clínicos de prevenção primária e secundária da DCV. Meta-análise com 17 mil pacientes de alto risco cardiovascular, avaliou a eficácia do tratamento antiplaquetário na redução de eventos cardiovasculares (composto por IAM não fatal, acidente vascular encefálico não fatal e morte cardiovascular). Demonstrou-se que pacientes que receberam tratamento antiplaquetário tiveram uma redução significativa de cerca de 20% no risco relativo do desfecho combinado.⁵⁴ Desse modo, o estudo reforça o uso de aspirina® na prevenção secundária, o que foi também incorporado em diretriz específica para o tratamento do diabetes.⁵⁵

O efeito da aspirina® como antiagregante plaquetário ocorre devido à sua ação inibitória sobre a família de enzimas COX (*cyclo-oxygenase 1 e 2*), que converte o ácido araquidônico em prostaglandina H₂ (PGH₂). Em especial a COX-1, presente constitutivamente nas plaquetas, é responsável pela formação de TXA₂ a partir da PGH₂ via tromboxane sintase (Figura 1). Esse efeito inibidor da aspirina® ocorre pela acetilação do grupo hidroxil do resíduo serina (SER₅₂₉) da COX-1 de maneira irreversível. Devido ao fato das plaquetas serem anucleadas e, portanto, incapazes

de ressintetizar nova COX-1, o bloqueio da ativação e agregação plaquetária pela aspirina[®] se dá pela não formação do complexo TXA₂ - receptor plaquetário, com duração de aproximadamente 7 a 10 dias, ou seja, a duração de sobrevivência da plaqueta.⁵⁶

Figura 1 – Efeito da aspirina[®]



COX-1: ciclooxigenase-1; AAS: ácido acetil salicílico
 PGH₂: prostaglandina H₂; TXA₂: tromboxano A₂
 Créditos: Dra Marianna D. Andrade

A aspirina[®] tem também efeito na COX-2, isoforma presente em megacariócitos, monócitos, macrófagos e plaquetas recém-formadas (imaturas), porém em doses habitualmente utilizadas para prevenção secundária de doença aterosclerótica (75-100 mg/dia), o efeito na COX-2 é cerca de 170 vezes menor do que o efeito sobre a COX-1. Em condições normais menos de 10% das plaquetas circulantes são plaquetas imaturas, com baixa expressão de COX-2. Mas em situações como diabetes e nas SIMI há um aumento do “turnover” plaquetário com maior liberação de plaquetas jovens para a circulação e maior expressão de COX-2.^{47,57} Apesar de não ser claro o papel da COX-2 na função plaquetária, ela não influencia o efeito da aspirina[®] quando em baixa expressão.³⁴ Aspirina[®] tem também efeitos anti-inflamatórios, melhora a disfunção endotelial e aumenta a síntese de óxido nítrico.⁵⁸

1.8 Uso de aspirina[®]: farmacocinética e farmacodinâmica

As formulações convencionais de aspirina® (não entérica ou não revestidas) são rapidamente absorvidas pelo estômago e primeira porção duodenal, atingindo o pico máximo de concentração sérica após 40 minutos. Apresenta uma biodisponibilidade aproximada de 50% devido à passagem hepática onde carboxiestearases fazem a clivagem do AAS em acetil e salicilato. A partir desse ponto, alcança a circulação sistêmica apresentando meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos. Apesar da curta meia-vida, o bloqueio irreversível da COX-1 permite que seja administrado a cada 24 horas.⁵⁹ A inibição plaquetária ocorre desde a absorção no sistema digestório e também após a primeira passagem pelo fígado, ao passo que o bloqueio plaquetário das plaquetas jovens nos megacariócitos se dá pela presença do AAS intacto na circulação sistêmica.⁶⁰

1.9 Mecanismos de resistência ao uso de aspirina® em indivíduos com Diabetes Mellitus

As diversas anormalidades plaquetárias já descritas em pacientes portadores de DM contribuem para uma porcentagem de não respondedores que inclui a verdadeira resistência avaliada em testes específicos para o alvo (COX-1 ou produção de tromboxano B₂) e pacientes com AAPR. Dependendo da definição da resistência, essa porcentagem pode variar de 6% (resistência farmacológica) até 32% quando avaliado a AAPR, com diferenças durante a fase aguda e crônica.^{61,62}

Alterações na farmacocinética como menor absorção e/ou maior metabolismo hepático são observadas na obesidade, frequentemente associada ao DM, e reduzem a inibição plaquetária. O maior “*turnover*” de plaquetas com COX 1 e 2 não acetiladas pode afetar a farmacodinâmica da aspirina®. Por outro lado, em indivíduos diabéticos baixas doses de aspirina® (75-100 mg) administradas duas vezes ao dia em comparação com dose diária, é superior em inibir a agregação plaquetária^{57,63} A produção de TXA₂ também pode ser originada de monócitos e macrófagos via COX-2, condição aumentada em processos inflamatórios agudos e crônicos. Estresse oxidativo em decorrência da hiperglicemia causa maior síntese de isoprostanos, os quais se ligam ao receptor de TXA₂ promovendo ativação plaquetária.⁴⁷ Além disso, a hiperglicemia e subsequente glicação de proteínas da superfície das plaquetas, reduz o processo de acetilação da COX-1 e, conseqüentemente, ocasiona menor efeito antiplaquetário.⁶⁴

Se a resistência à aspirina® é capaz de influenciar desfechos clínicos ainda é motivo de debate, com publicações mostrando resultados antagônicos.^{65,66}

1.10 Mecanismo de ação e resistência ao uso de inibidores do receptor P₂Y₁₂ em indivíduos com Diabetes Mellitus

Plaquetas ativadas liberam ADP que se liga ao receptor plaquetário P₂Y₁₂ com consequente agregação plaquetária e estabilidade do trombo pela ativação da glicoproteína IIb/IIIa. Entre as moléculas dessa classe (inibidores do receptor P₂Y₁₂ ou anti-ADP) destaca-se o clopidogrel, antagonista irreversível do receptor, sendo o inibidor mais utilizado no tratamento das SIMI. Entretanto, sua resposta como agente antiplaquetário é variável, sendo a prevalência de resposta inadequada maior na população diabética, comparada com a não diabética. Diversos mecanismos estão envolvidos na variabilidade do efeito antiplaquetário: menor absorção, interações medicamentosas, obesidade, polimorfismo do receptor P₂Y₁₂, e polimorfismo do CYP hepático.⁶⁷ Mais importante, a presença de polimorfismo 2C19 e uso de inibidores de bomba de próton têm sido associados a pior prognóstico em pacientes tratados com clopidogrel.⁶⁸⁻⁷⁰

Em resumo, pelos mecanismos fisiopatológicos descritos acima, maior agregabilidade plaquetária é frequente em indivíduos com DM, em especial em pacientes com SIMI. Sendo a resposta plaquetária um fator decisivo na gênese e perpetuação do processo aterotrombótico, e levando em conta que a recorrência de eventos trombóticos no mês subsequente às SIMI é quatro vezes maior na população diabética em relação a não diabética,⁷¹ faz-se necessário a otimização do tratamento com novos agentes antiplaquetários (ticagrelor e prasugrel são claramente superiores ao clopidogrel)^{72,73} e/ou com medicamentos que atuem de maneira sinérgica com eles. Nesse sentido, efeitos pleiotrópicos relacionados a fármacos anti-hiperglicemiantes, principalmente ações anti-inflamatórias e antiagregantes plaquetárias têm sido descritos, em especial na classe das incretinas (análogos do receptor do GLP-1 e inibidores da dipeptidil peptidase 4).⁷⁴

1.11 As incretinas

Incretinas são hormônios secretados pelas células endócrinas localizadas no epitélio do intestino proximal e distal (células K e L respectivamente), entre os quais o

GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide1*) e GIP (*Glucose-dependent insulintropic Polypeptide*), que estimulam a síntese de insulina e diminuem a secreção de glucagon de maneira glicose-dependente. Esse “efeito incretina” (*INtestin seCRETion INSulin*) ocorre poucos minutos após a ingestão oral, e além dos efeitos na redução da glicemia, tem também ação na motilidade do sistema digestório, metabolismo lipídico, resposta imune, apetite e peso corporal. A principal forma ativa liberada é o GLP-1 que, uma vez liberada na circulação, tem uma vida média de aproximadamente 2 minutos devido à sua rápida clivagem pela DPP4.⁷⁵ Deficiência na secreção e/ou ação dos hormônios incretínicos é um dos componentes da fisiopatologia do DMT2, o que levou ao desenvolvimento de novas terapêuticas, em especial os análogos do receptor do GLP-1 e os inibidores da dipeptidil peptidase 4.^{23,76}

1.12 Dipeptidil peptidase 4 e seus substratos

A dipeptidil peptidase 4 (DPP4) ou CD 26 descrita inicialmente em 1966, é uma glicoproteína transmembrana do tipo II contendo 766 aminoácidos. É amplamente distribuída em diversos tipos celulares (endotélio vascular, fibroblastos, linfócitos T, hepatócito, rins, adipócitos, tubo digestório distal) e também em forma solúvel na circulação. A DPP4 interage com diversas proteínas de forma não catalítica por meio da região rica em cisteína. São descritas interações com adenosina desaminase (ADA), responsável entre outras ações por ativação de plasminogênio, respostas humoral, celular e inflamatória e controle glicêmico, e também interação da DPP4 com proteínas da matrix extracelular como fibronectina e colágeno. Além disso, sendo uma exopeptidase (família serina S9B), a DPP4 tem ação na clivagem de diversos peptídeos, inativando essas moléculas e/ou originando novos substratos ativos. Diversos peptídeos sofrem ação enzimática da DPP4, em especial os hormônios incretínicos (GLP-1 e GIP), SDF-1 α (*Stromal cell derived factor*), NPY (*Neuropeptide Y*) e BNP (*Brain natriuretic peptide*).^{77,78}

Condições como processos inflamatórios, insuficiência cardíaca, neoplasias, obesidade e diabetes estão associadas a maior expressão da enzima, portanto a DPP4 e os seus inibidores têm participação não apenas no tratamento do diabetes tipo 2, mas também em diversos outros processos biológicos.

1.13 Inibidores da dipeptidil peptidase 4: farmacocinética e farmacodinâmica

O uso dos inibidores da DPP4 (i-DPP4) no tratamento do DMT2 tem como objetivo o aumento dos níveis de GLP-1, prolongando sua vida-média e seu efeito em aumentar a produção de insulina. Apesar de tempos de vida-média diferentes, após 24 h de sua administração oral os i-DPP4 reduzem a atividade da DPP4 entre 80 e 95%. Atualmente no Brasil são comercialmente disponíveis cinco moléculas de i-DPP4 que podem ser divididas em duas classes: peptídeos-miméticos, isto é, semelhantes à estrutura da DPP4 - sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina; e não-peptídeos-miméticos - alogliptina e linagliptina. Possuem rápida absorção oral com biodisponibilidade variando entre 67% para saxagliptina e 87% para sitagliptina, e uma vez na circulação se ligam fracamente às proteínas, alcançando altas concentrações no intestino, rins e fígado. São altamente seletivas em inibir a DPP4 (em especial a sitagliptina), com praticamente nenhum efeito sobre outras proteases como DPP8/9. O mecanismo inibitório ocorre por meio de uma ligação não covalente com a enzima, como é o caso da sitagliptina, ou pela formação de um complexo covalente enzima-inibidor com tempo de dissociação tardio, como observado com a saxagliptina. Em relação ao metabolismo, a saxagliptina tem metabolização hepática pelo CYP 3A4/5 originando a 5-OH-saxagliptina, que apresenta também efeito inibitório sobre a DPP4, porém com 50% de atividade da molécula original. Por outro lado, o metabolismo da sitagliptina é mínimo, sendo que 80% do composto original é eliminado pelos rins. A excreção dos i-DPP4 ocorre por via renal, com exceção da linagliptina, que tem excreção principalmente biliar. A eliminação renal da saxagliptina envolve tanto a molécula original quanto o seu metabolito. Sendo assim, exceto para linagliptina, na presença de disfunção renal moderada (taxa de filtração glomerular abaixo de 50 ml/min/SC), é necessário ajuste de doses dos i-DPP4. Finalmente, os i-DPP4 não interagem com medicamentos de uso cardiovascular comumente prescritos (anticoagulantes, antiplaquetários, anti-hipertensivos, estatinas), podendo ser utilizados com qualquer classe de anti-hiperglicemiante oral, bem como associados à insulina.⁷⁹

1.14 Inibidores da dipeptidil peptidase 4: efeitos glicêmicos e extraglicêmicos

Em relação aos anti-hiperglicemiantes orais, a classe dos inibidores da dipeptidil-peptidase 4 é capaz de reduzir a hemoglobina glicada em 0.5-1% em média,

dependendo das medicações concomitantes, da população estudada e do controle glicêmico prévio. Assim, apresentam perfil adequado para o tratamento de pacientes com DMT2, em monoterapia ou terapia combinada, independente da fase da doença, e com perfil de segurança e tolerabilidade comparável ao placebo, sem aumentar o risco de hipoglicemia e sem ocasionar ganho de peso.⁸⁰ A atividade da DPP4 se correlaciona inversamente com o grau de controle glicêmico e, positivamente, com o índice de massa corporal (IMC), quantidade de gordura visceral e inflamação. Além dos efeitos glicêmicos já descritos, os i-DPP4 mostraram benefícios na progressão da doença aterosclerótica. Estudos clínicos randomizados e controlados em pacientes com DMT2, utilizando a espessura médio-intimal (IMT) da carótida como um marcador substituto de doença aterosclerótica, mostraram redução da sua progressão.⁸¹⁻⁸³

Esses resultados, apesar de não uniformes entre os diferentes i-DPP4, podem ser atribuídos em parte pela inibição da maior atividade da DPP4 e consequentes efeitos antiaterogênicos:^{84,85}

- a) redução da migração de monócitos para placa aterosclerótica;
- b) melhor controle glicêmico e menor variabilidade glicêmica;
- c) redução da lipemia pós-prandial;
- d) aumento do SDF-1 promovendo neovascularização;
- e) inibição da proliferação de células musculares lisas do endotélio;
- f) redução do estresse oxidativo;
- g) aumento da expressão de adipocinas anti-inflamatórias (adiponectina).

O processo inflamatório está associado tanto à fisiopatologia do diabetes tipo 2 quanto à doença aterosclerótica, no qual diferentes vias de sinalização estão presentes na gênese e na instabilidade de placa aterosclerótica. Na vigência do IAM, o estresse agudo é capaz de ampliar a resposta inflamatória. Por outro lado, sabe-se que existe associação entre hiperglicemia e inflamação, e que ambas as variáveis pioram o prognóstico nessa população. Além disso, existe uma associação entre o processo inflamatório não apenas com a ruptura ou erosão da placa aterosclerótica, mas também com o desenvolvimento da IC.

A DPP4 é uma enzima que tem papel de mediadora das vias de sinalização inflamatórias, e que tais processos podem ser abolidos ao se utilizar um i-DPP4. Não existe consenso na literatura sobre se esse efeito anti-inflamatório seria ou não dependente do GLP-1, mas diferentes mecanismos moleculares podem estar

envolvidos no efeito anti-inflamatório das incretinas. O efeito das incretinas favorece a normalização do metabolismo glicídico e lipídico reduzindo a inflamação. Adicionalmente, citocinas como interleucinas (IL-6, IL1 β), proteínas de adesão como E-selectina, bem como fatores de transcrição como NF-k β , TNF α , proteína indutora de migração de monócitos-CCL2 e quinases como a MAPK têm sua expressão aumentada no processo inflamatório. Diversos estudos observaram que os i-DPP4 e análogos do receptor do GLP-1 provocam menor migração leucocitária e conseqüente menor resposta inflamatória.

É importante ressaltar que o processo inflamatório *per se* estimula as células L (enterócitos) para produção de GLP-1 endógeno, o qual se liga a receptores nos linfócitos epiteliais intestinais com potencial efeito anti-inflamatório local e sistêmico, o qual pode ser potencializado pelo uso dos i-DPP4.⁷⁵

1.15 Sitagliptina e saxagliptina: segurança e eficácia cardiovascular

A sitagliptina foi avaliada em estudo clínico prospectivo de segurança cardiovascular (TECOS), no qual cerca de 14,700 pacientes diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular pré-estabelecida utilizaram, de modo duplo-cego, sitagliptina ou placebo.⁸⁶

Demonstrou-se, neste estudo, que a sitagliptina foi tão segura quanto o placebo. Além disso, seus resultados relacionados ao desfecho de eficácia composto de óbito cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral, demonstraram que sitagliptina foi não inferior ao placebo, do mesmo modo ao que foi demonstrado para saxagliptina, testada no estudo SAVOR com mais de 16000 pacientes.⁸⁷ Entretanto, ao contrário do que ocorreu no SAVOR, no TECOS não foi observado aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC).

Análises pré-especificadas de subgrupos para avaliar a associação de sitagliptina e hospitalização por insuficiência cardíaca ajustadas para IC prévia, IAM prévio, obstrução coronariana > 50% e outras variáveis de interesse, não encontrou heterogeneidade do efeito da sitagliptina.⁸⁸ Já no estudo SAVOR, detectou-se que pacientes com história prévia de insuficiência cardíaca, doença renal crônica e níveis elevados de NT-pró-BNP na randomização apresentavam maior chance de HIC (fundamentalmente no primeiro ano de seguimento) apesar de que, ao menos para o

NT-pró-BNP (referido no estudo), análise estatística de possível interação entre os níveis do biomarcador e o desfecho, não se mostrou significativa.⁸⁹

2. ARRAZOADO DO ESTUDO

A hiperglicemia é fator causal de uma série de efeitos deletérios, o que faz com que o paciente portador de diabetes com IAM tenha maior morbimortalidade quando comparado aos indivíduos sem diabetes. Por outro lado, pacientes com diabetes (e aqueles com hiperglicemia de fase aguda, independentemente de ser ou não portador de DM), apresentam maior agregabilidade plaquetária e mortalidade intra-hospitalar.

Os resultados dos estudos com desfechos cardiovasculares “duros” (óbito cardiovascular, infarto e AVC) dos i-DPP4 (sitagliptina e saxagliptina) em pacientes diabéticos tipo 2 e doença arterial coronariana crônica, reforçam a segurança do seu uso. Entretanto, apesar do efeito neutro dos i-DPP4 na redução de eventos e mortalidade cardiovascular, não se pode afastar outros benefícios, seja em pacientes de baixo risco, seja naqueles de alto risco como, por exemplo, portadores de coronariopatia aguda.

O uso de i-DPP4 em ambiente hospitalar ainda é controverso, em especial em pacientes hospitalizados em unidades de cuidados intensivos, com poucos dados na literatura.⁹⁰⁻⁹⁴ Ademais, estudos em modelo animal e humanos *in vitro* e *ex vivo*, bem como em indivíduos com DM,^{95,96} demonstraram que agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da DPP4 têm potencial para reduzir agregabilidade plaquetária, efeito que, se presente, poderia alterar de forma significativa o prognóstico de pacientes com IAM.

Do que seja do nosso conhecimento, não existem estudos testando de forma randomizada a utilização de i-DPP4 isoladamente em pacientes com diabetes hospitalizados com IAM, bem como seu efeito na função plaquetária nesse cenário, objetivo principal do presente estudo.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo primário

Comparar a agregabilidade plaquetária nos grupos i-DPP4 e placebo pelo teste VerifyNow Aspirin[®] em pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados com diagnóstico de IAM, em uso de dupla antiagregação plaquetária com AAS e anti-ADP, 4 (\pm 2) dias após a randomização.

3.2 Objetivo secundário principal

- Avaliar pelo teste VerifyNow Aspirina[®] a variação da agregabilidade plaquetária dosada após a randomização imediatamente antes do início do tratamento com i-DPP4/placebo, com os valores obtidos aos 30 (\pm 5) dias após o início dos tratamento com i-DPP4 ou placebo.

- Realizar as mesmas análises descritas anteriormente com teste VerifyNow Aspirina[®], utilizando os testes Multiplate[®] ADP e Multiplate[®] aspirina.

3.3 Outros objetivos secundários

3.3.1 Comparar os grupos i-DPP4 vs. placebo em relação aos seguintes parâmetros:

a) controle glicêmico a partir do início da terapêutica testada, avaliado pelo:

- cálculo da média (ou mediana, dependendo da distribuição ser normal ou não) glicêmica dos exames de glicemia capilar (testes laboratoriais remotos) realizados durante o período de internação (até 7 dias);

- cálculo da *MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions-amplitude média das excursões glicêmicas)*, obtidas por meio de monitorização contínua de glicose (MCG), realizada durante o mínimo de 48 horas após o início do tratamento (até 6 dias);

b) incidência de hipoglicemia (glicemia menor que 70 mg/dl) e hipoglicemia grave (glicemia menor que 40 mg/dl) durante a hospitalização;

c) dose total diária (DTD) de insulina de correção utilizada;

d) incidência do desfecho composto de óbito cardiovascular, re-infarto, AVC, hospitalização por insuficiência cardíaca, angina instável ou revascularização miocárdica 30 dias após a randomização de acordo com dados do prontuário;

- e) níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), analisados nos mesmos intervalos do VerifyNow Aspirina®;
- f) Amilase, Lipase, Alanina Amino Transferase, Peptídeo Natriurético tipo B (BNP), analisados imediatamente após a randomização e antes do início do tratamento com i-DPP4/placebo, e 30 dias após a randomização;
- g) tamanho do IAM avaliado pelo pico de CK-MB massa.

3.3.2 Analisar o objetivo primário do estudo nos seguintes subgrupos:

- a) obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) e não obesos;
- b) sexo masculino e feminino;
- c) idosos (≥ 65 anos) e não idosos;
- d) fumantes e não fumantes;
- e) tempo de diagnóstico de diabetes (de acordo com a mediana dos pacientes randomizados);
- f) glicemia basal $\geq 125 \text{ mg/dL}$ e $< 125 \text{ mg/dL}$;
- g) hemoglobina glicada (HbA1c) $\leq 9,0 \%$ e $> 9,0 \%$;
- h) tratamento realizado para o evento coronariano agudo: intervenção coronária percutânea, cirurgia de revascularização miocárdica ou tratamento clínico de acordo com dados do prontuário;
- i) uso de saxagliptina ou sitagliptina.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico unicêntrico, duplo-cego, randomizado, avaliando os efeitos do i-DPP4 na agregação plaquetária e outros biomarcadores. Todos os pacientes foram recrutados no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), e todos os pacientes elegíveis foram avaliados para randomização durante a internação por IAM. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram realizados os procedimentos e coletados testes laboratoriais especificados nos objetivos descritos acima (primeira visita ou *baseline*). Os pacientes foram randomizados para o uso de um i-DPP4 ou placebo de forma duplo-cega. Em relação ao i-DPP4, inicialmente foi utilizada saxagliptina, porém, durante o período de recrutamento, dados do estudo de desfecho cardiovascular com sitagliptina mostraram segurança em relação ao desfecho da internação por insuficiência cardíaca. Devido a isso, em novembro de 2017 foi feita uma emenda ao protocolo para mudança do medicamento de estudo, porém da mesma classe terapêutica (emenda n.º 2395.697, de 23/11/2017). Essa mudança foi feita após aprovação do Comitê de Ética Institucional e Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAPPesq-USP), sem abertura de dados ou qualquer alteração nos desfechos primários e de segurança.

4.2 Procedimentos do estudo

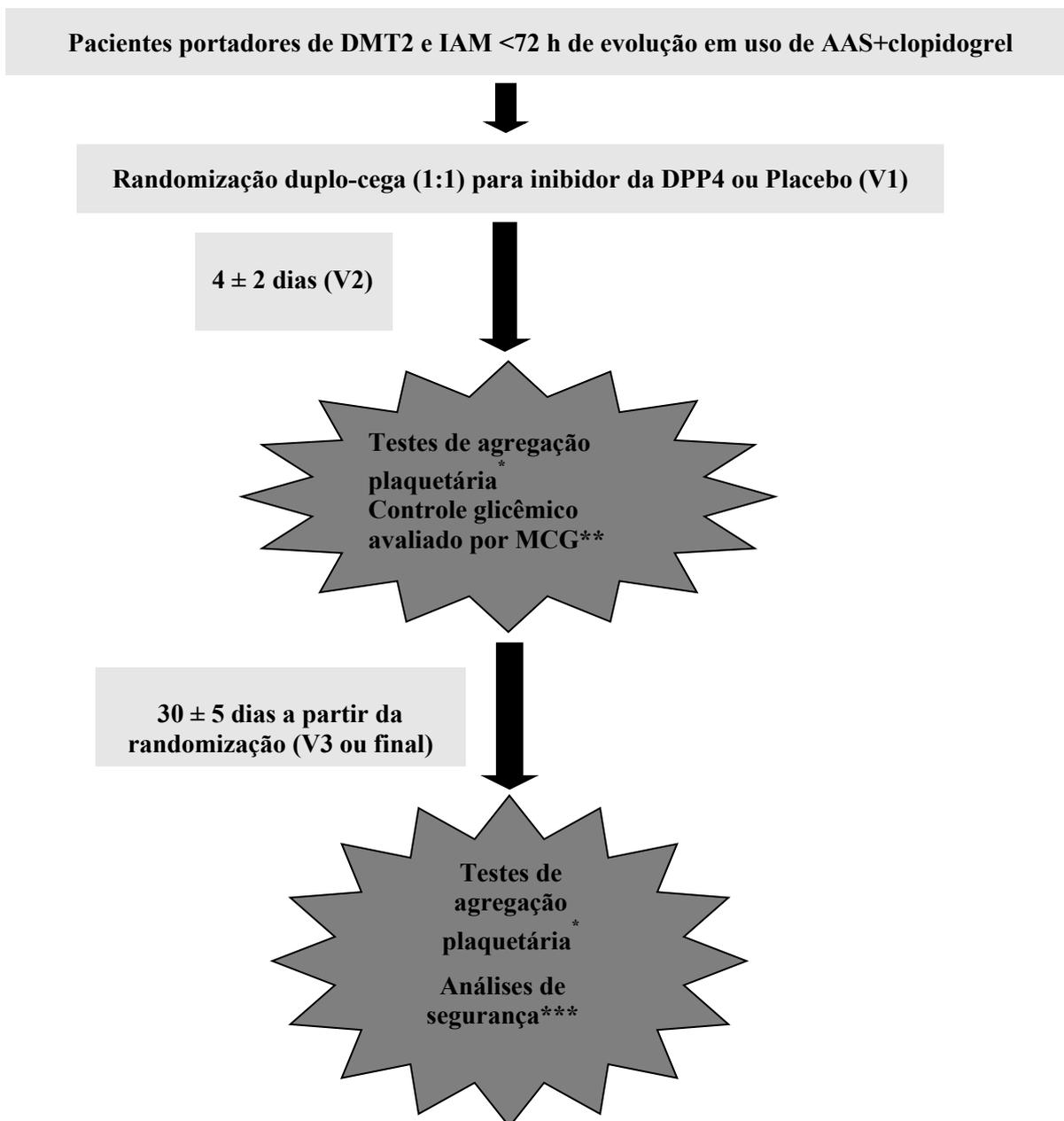
4.2.1 Inclusão, randomização e visitas subsequentes

Uma vez preenchidos os critérios de elegibilidade, o paciente era convidado a participar do estudo. Aceitando, era randomizado na proporção 1:1 para i-DPP4 ou placebo pelo programa Graphipad® com distribuição de frascos numerados contendo a medicação do estudo: saxagliptina 5 ou 2,5 mg ou sitagliptina 100 mg ou 50 mg, com placebo correspondente. Esse programa cria uma tabela de números randomizados que permite uma alocação balanceada, a qual foi realizada pela Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP. Ambas as doses de medicação ativa e placebo foram encapsuladas por terceiros sem contato com investigadores ou com os sujeitos de pesquisa. Essas cápsulas tinham a mesma cor, tamanho e formato. Além disso, o controle do número do frasco e medicação do estudo eram guardados em

envelopes lacrados e, somente abertos ao término do estudo para garantir o mascaramento .

A distribuição do frasco indicado para cada paciente, bem como a administração do medicamento era feita pelo investigador do estudo. Para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFG-e) ≤ 50 ml/min/1,73 m², a dose de saxagliptina utilizada foi de 2,5 mg e a dose de sitagliptina de 50 mg ou placebo equivalente 1x/dia. Em pacientes com TFG-e > 50 ml/min/1,73 m², foi utilizada a dose de 5 mg de saxagliptina ou 100 mg de sitagliptina ou placebo equivalente também 1x/dia, que era ingerida todos os dias no mesmo horário, com ou sem alimento. Após a randomização (primeira visita), os participantes foram avaliados após 4 ± 2 dias para análise do objetivo primário (segunda visita). Na alta hospitalar, os participantes recebiam uma quantidade suficiente da medicação de estudo que foi mantida até a avaliação final agendada para 30 ± 5 dias após a randomização (terceira visita ou visita final). O número do frasco, bem como a taxa de adesão, foi registrado no prontuário clínico do estudo. Avaliações clínicas foram realizadas na randomização, segunda e última visita. A Figura 2 resume o desenho de estudo.

Figura 2 – Desenho do estudo



*Agregabilidade plaquetária avaliada por VerifyNow aspirin® (desfecho primário aos 4 dias e secundário aos 30 dias); Multiplate aspirina e ADP® (desfechos secundários)

**MCG: monitoramento contínuo de glicemia

***Análises de segurança: BNP, testes de função pancreática e hepática

DMT2: diabetes tipo 2; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAPT: dupla antiagregação plaquetária
BNP: peptídeo natriurético tipo B

Visita 1 (V1: inclusão e randomização):

Avaliação dos critérios de elegibilidade.

Esclarecimentos e aplicação do TCLE.

Randomização.

Coleta de dados demográficos, história médica pregressa, fatores de risco cardiovascular, medicações prévias, dados sobre o evento-índice.

Coleta para testes de agregação plaquetária.

Coleta para testes laboratoriais pré-especificados.

Instalação do MCG.

Visita 2 (V2: 4±2 dias após a V1):

Anamnese e exame físico.

Avaliação de eventos adversos.

Revisão de medicações concomitantes e tratamento do evento-índice realizado.

Revisão do controle glicêmico.

Coleta para testes de agregação plaquetária.

Coleta para testes laboratoriais pré-especificados.

Retirada do MCG.

Fornecimento da medicação do estudo para alta hospitalar.

Orientações sobre mudanças de estilo de vida, ajuste de medicações anti-hiperglicêmicas e sobre consulta de retorno.

Visita final (V3: 30±5 dias após randomização):

Anamnese e exame físico.

Avaliação de eventos adversos.

Revisão de medicações concomitantes.

Coleta para testes de agregação plaquetária.

Coleta para testes laboratoriais pré-especificados.

Orientações sobre mudanças de estilo de vida e ajuste de medicações anti-hiperglicêmicas.

4.2.2 Controle glicêmico

Após os participantes elegíveis terem sido randomizados para receber medicação de estudo ou placebo, o controle glicêmico era realizado de acordo com o protocolo institucional utilizando o software *insulinaapp*.⁹⁷ Dentro dos cuidados da unidade de tratamento intensivo, eram realizadas aferições da GC antes do café, almoço, jantar e ceia durante o período de hospitalização. Para avaliação inicial, ambos os grupos de pacientes recebiam *bolus* correcional de insulina regular SC seguindo uma escala de acordo com o peso e fatores agravantes, para manter os valores da GC entre 70-180 mg/dL (Figura 3a). No seguimento, se a glicemia capilar se mantivesse acima do limite superior em dois dias consecutivos, o uso de insulina basal NPH poderia ser instituído com dose inicial de 0,2 U/kg (Figuras 3b e 3c). Todas as outras medicações anti-hiperglicêmicas de uso prévio foram interrompidas na internação hospitalar, com exceção da medicação do estudo. Adicionalmente, a GC também era medida se o paciente apresentasse sinais e/ou sintomas de hipoglicemia, e caso identificada era tratada seguindo um protocolo padrão (Figura 3d). Após a alta hospitalar, a realização das GC não era obrigatório para os pacientes.

Figura 3a – Controle glicêmico: avaliação inicial⁹⁷

Gerenciar Meus Pacientes

Tela inicial

Cadastrar novo paciente

Avaliação Inicial

Seguimento

Plano de Alta Hospitalar

UTI

Institucional

Aviso de Uso

Grupo de Estudo

Justificativa

Prescrição da Avaliação Inicial

Dieta Oral Jejum

Monitorização até a alta
(Reavaliar se paciente iniciar jejum)

1. Glicemia capilar antes das refeições (café, almoço e jantar) e às 22 horas

Insulinoterapia
(Reavaliar se paciente iniciar jejum)

1. Insulina Regular, antes do café, almoço e jantar, SC, conforme tabela de glicemia capilar:

ATENÇÃO: NÃO usar esta tabela: para corrigir glicemia às 22 horas OU caso o paciente entrar em jejum

Menor que 70:	Protocolo de Hipoglicemia
70 - 100:	3 UI
101 - 140:	4 UI
141 - 210:	5 UI
211 - 280:	6 UI
281 - 350:	7 UI

Créditos do autor

Figura 3b – Controle glicêmico: seguimento⁹⁷

Créditos do autor

Figura 3c – Controle glicêmico: seguimento com insulina basal⁹⁷

Créditos do autor

Figura 3d – Controle glicêmico: tratamento da hipoglicemia⁹⁷

Créditos do autor

4.3 População do estudo

O recrutamento dos participantes começou em fevereiro de 2017 e terminou em fevereiro de 2020. Todos os pacientes foram admitidos na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do InCor-FMUSP com diagnóstico de IAM, com inclusão e alocação para os grupos de tratamento realizada seguindo o fluxograma CONSORT.⁹⁸

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados específico da instituição com a utilização do sistema REDCap (Research Electronic Data Capture).⁹⁹

4.4 Critérios de elegibilidade

4.4.1 Critérios de inclusão

- 1) Homens e mulheres com idade ≥ 18 anos (mulheres tinham de ser pós-menopausadas ou esterilizadas cirurgicamente). O critério de inclusão para o sexo feminino é um critério de segurança, já que a medicação de estudo é contraindicada para mulheres em idade fértil.
- 2) Uso rotineiro de dupla antiagregação plaquetária com AAS e um antagonista do receptor de ADP, de acordo com as rotinas institucionais.
- 3) Diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus Tipo 2, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes vigentes na randomização e atualizados durante o estudo: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ ou glicemia ≥ 200 mg/dL no tempo 120 minutos durante o teste de tolerância à glicose.¹⁰⁰ Pacientes poderiam estar em uso crônico de qualquer classe terapêutica de anti-hiperglicêmicos (exceto as descritas nos critérios de exclusão).
- 4) Pacientes sem diagnóstico anterior de diabetes, mas com hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ na internação atual.
- 5) Infarto agudo do miocárdio, com ou sem supra desnível do segmento ST (IAMCSST/IAMSSSTT) de acordo com a Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio vigentes na randomização e atualizada durante o estudo, isto é infarto do miocárdio relacionado a ruptura, ulceração, erosão ou fissura de placa aterosclerótica que resulta em formação de trombo intraluminal em uma ou mais artérias coronárias.¹⁰¹ Pacientes devem ser incluídos com até 72 horas de evolução a partir do início dos sintomas ou alterações eletrocardiográficas associadas à alterações dinâmicas dos níveis de Troponina.
- 6) Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.4.2 Critérios de exclusão

- 1) Taxa de filtração glomerular estimada (TGF_e) < 30 ml/min, calculado pelo MDRD, ou transplantado renal.
- 2) Índice de massa corporal (IMC) ≥ 50 Kg/m².
- 3) Uso atual de corticoterapia ou nos 14 dias prévios à internação.

- 4) Classificação clínica de Killip > 2 por ocasião da randomização.
- 5) Choque séptico ou descompensação glicêmica grave que necessite o uso de insulina EV no momento da randomização.
- 6) Qualquer das condições cardiovasculares abaixo em até 12 semanas antes da hospitalização atual: IAM, ICC classe funcional NYHA > 2, intervenção coronária percutânea (ICP), cirurgia de revascularização miocárdica, AVC.
- 7) Uso de nutrição enteral ou parenteral por ocasião da randomização.
- 8) Utilização nos últimos 6 meses de análogos do receptor de GLP1 (exenatide, liraglutide, dulaglutide ou semaglutide) ou de inibidores da DPP4 (saxagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina ou sitagliptina).
- 9) Uso prévio dos seguintes inibidores da CYP P450 3A4 e 3A5 por ocasião da randomização: Cetoconazol, Itraconazol, Atazanavir, Claritromicina, Indinavir, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina.
- 10) Diagnóstico prévio de pancreatite de qualquer etiologia e a qualquer tempo.
- 11) Cirurgia bariátrica nos últimos 2 anos e/ou outras cirurgias gastrointestinais que induzam má-absorção crônica no mesmo período.
- 12) Discrasias sanguíneas ou qualquer transtorno que cause hemólise, previamente conhecidas.
- 13) Trombofilias ou trombocitose conhecida.
- 14) Hematócrito > 50% ou < 30%.
- 15) Qualquer condição médica que na opinião do investigador apresente risco significativo ao paciente ou interfira na interpretação dos dados de segurança e eficácia.
- 16) Participação em outro estudo clínico concomitante.

4.5 Casuística

Para o cálculo do tamanho amostral as seguintes premissas foram levadas em consideração:

- a) Agregabilidade de 504 ± 72 ARU (Unidades de Reação à Aspirina) no grupo controle; dados obtidos em estudo clínico do nosso grupo, em população similar ao grupo controle do presente estudo.⁶²
- b) Estimativa de diferença de 10% de redução no nível de agregabilidade plaquetária no grupo i-DPP4 (454 ± 72 ARU) em relação ao placebo.

c) Alfa bicaudal de 0,05 e poder estatístico de 80%.

Baseado nessas informações, o tamanho amostral foi calculado em 66 pacientes para análise adequada da meta principal, com um total de inclusão de 74 pacientes para compensar uma perda de seguimento estimada em 10%. Ao final foram incluídos 70 pacientes pois a perda observada foi menor do que a esperada (apenas 4 pacientes).

4.6 Análise estatística

Variáveis categóricas estão apresentadas como número (%) e comparadas por meio do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando indicado. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição Gaussiana ou não Gaussiana de acordo com o teste Shapiro-Wilks. Variáveis contínuas são apresentadas como médias \pm desvio padrão (SD) se distribuição normal (Gaussiana), ou como mediana e percentis (p^{25-75}) ou interquartis (IIQ) se distribuição não Gaussiana, e comparadas por meio do teste de Mann-Whitney (distribuição não Gaussiana) ou teste-t de Student (distribuição Gaussiana). Na avaliação da correlação entre diferentes variáveis com agregabilidade plaquetária foi realizado teste de correlação de Pearson com determinação do coeficiente de correlação de Pearson (r) ou o teste de correlação de Spearman com determinação do coeficiente de correlação de Spearman (r_s) quando indicado. Para análise das diferenças de comportamento da agregabilidade durante o seguimento entre os grupos (basal e até 30 dias) foi utilizado o teste de ANOVA para medidas repetidas. Adicionalmente, foram avaliadas as diferenças absolutas e relativas (delta percentual) entre os grupos, nos tempos pré-especificados (randomização ou *baseline*, 4 dias, 30 dias). As análises secundárias de subgrupos utilizaram o teste ANOVA para avaliação de eventuais diferenças entre cada grupo de interesse e o desfecho primário do estudo. Os resultados foram analisados utilizando o princípio de intenção de tratamento. Todos os testes foram bicaudais, e foram considerados estatisticamente significativos resultados com valor de p inferior a 0,05. Devido à natureza exploratória e mecanística do estudo, não foram realizados testes hierárquicos ou ajustes para multiplicidades. Para as análises, foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 26.

4.7 Descrição da metodologia aplicada nos testes laboratoriais

4.7.1 Coletas de sangue

Todas as coletas sanguíneas para as dosagens laboratoriais citadas nos objetivos do estudo foram realizadas de acordo com a seguinte rotina:

- a) punção venosa a vácuo em veia periférica, preferencialmente veia antecubital, com tempo de garroteamento inferior a 1 minuto, exceto para análise de agregabilidade onde não se executava garroteamento;
- b) preenchimento dos tubos até a marcação limite, que depois eram cuidadosamente invertidos cinco vezes para completa mistura com o anticoagulante;
- c) análises de agregabilidade plaquetária foram realizadas pelo próprio investigador entre 30 minutos e 3:30 horas após a coleta da amostra conforme recomendação dos fabricantes;
- d) as coletas de sangue para análises laboratoriais foram realizadas em tempos simultâneos com as coletas para agregabilidade plaquetária, independentemente do jejum, mas de acordo com os tempos pré-especificados para as análises dos objetivos primários e secundários.

4.7.2 Avaliação da agregação plaquetária

A avaliação da agregabilidade plaquetária foi feita por dois métodos diferentes, ambos *point-of-care*, utilizando sangue total: VerifyNow Aspirin[®] (Figura 4) para análise do objetivo primário e Multiplate[®] Aspirina e ADP para análises secundárias (Figura 5).¹⁰²⁻¹⁰⁴ O teste VerifyNow Aspirin[®] (Werfen, San Diego, CA, USA) é um teste funcional COX-1 específico para medir a agregabilidade plaquetária com base na detecção de luminosidade. A amostra de sangue foi coletada em tubos de 2,0 ml contendo citrato de sódio 3,2% (Vacutainer[®]) e transferida para recipientes com fibrinogênio e ácido araquidônico (AA), onde foi feita a análise da resposta à Aspirina[®]. À medida que ocorre a agregabilidade plaquetária, o sistema converte a luminosidade transmitida em Unidades de Reação de Aspirina (ARU). Quanto maior a agregação, maior o valor em ARU (Figura 6). No teste Multiplate[®] Aspirina e ADP (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça), a amostra de sangue é coletada em tubos de 3,0 ml contendo hirudina. A avaliação da agregabilidade é feita por impedância elétrica entre dois eletrodos imersos no sangue total 6 minutos após a adição do agonista. O

aumento da impedância correlaciona-se com a quantidade de agregados de plaquetas que são depositados nos eletrodos após a adição do agonista (Figura 7). Ácido araquidônico e ADP foram usados como agonistas para avaliar o efeito, respectivamente, da Aspirina® e do inibidor do receptor P₂Y₁₂. À medida que a reação ocorre, um gráfico de impedância elétrica é desenhado de acordo com o tempo de reação, de modo que a agregometria é avaliada pela área sob a curva (AUC ou AU*min), onde quanto maior o AUC, maior a agregabilidade para o reagente utilizado (Figura 8). Amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital em posição supina utilizando tubos de vácuo, com agulha 19G e sem estase ou traumas repetidos. Os testes de função plaquetária foram realizados entre 2 a 24 horas após a última ingestão de aspirina (antes da próxima administração do medicamento). Todos os testes foram realizados pelo investigador do estudo mantendo o cegamento da randomização.

Figura 4 – Sistema VerifyNow¹⁰³



Figura 5 – Sistema Multiplate¹⁰⁴



Figura 6 – Agregabilidade pelo Sistema VerifyNow¹⁰³

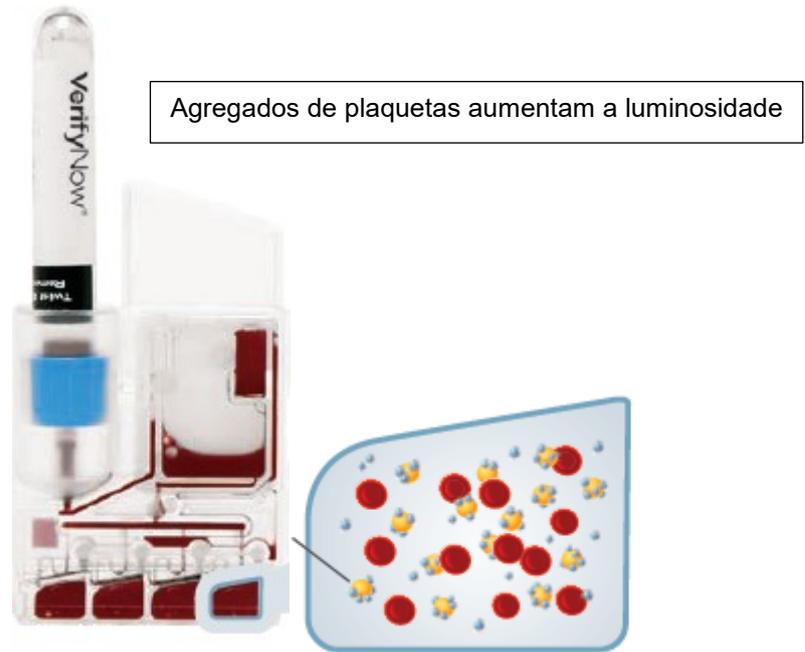


Figura 7: Agregabilidade pelo Sistema Multiplate¹⁰⁴

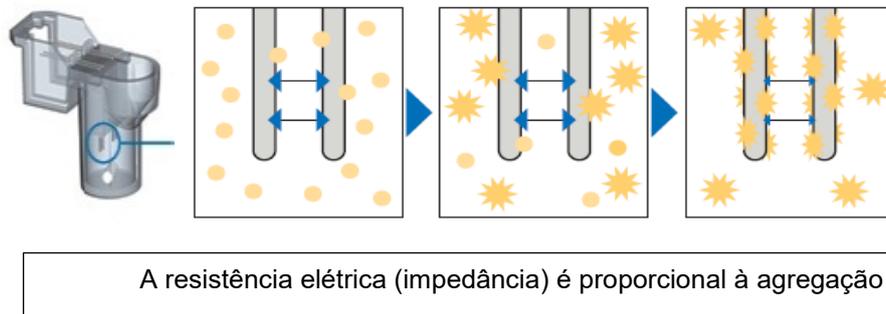
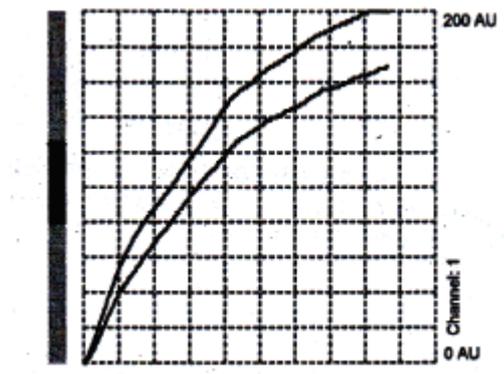


Figura 8: Exemplo de gráfico de agregabilidade pelo Sistema Multiplate¹⁰⁴



4.7.3 Outras análises laboratoriais

Plaquetas reticuladas: analisadas pelo Sysmex XN-2000, medida da fração de plaquetas com alta intensidade de fluorescência ou imatura (*IPF - immature platelet fraction*) no canal reticulócito/plaqueta por citometria de fluxo por meio de corante contendo polimetano e oxazine, o qual penetra na membrana celular e cora o RNA das plaquetas imaturas. As células marcadas passam por um cilindro de laser-diodo semiconductor que mede a dispersão (volume celular) e a intensidade da fluorescência (conteúdo de RNA). Valor normal 1.6 a 7.9%.

Volume plaquetário médio (VPM): A contagem por impedância é baseada na análise dimensional, na qual as plaquetas são identificadas por seu tamanho. As plaquetas sequencialmente passam uma após outra através de um orifício aberto; porém, ao passar pelo orifício, modificam uma corrente elétrica que resulta em um sinal. O número de pulsos é proporcional ao de células contadas. O tamanho do pulso elétrico é diretamente proporcional ao tamanho (volume) da célula, o que permite a discriminação específica do tipo de célula com o uso de circuitos *threshold*. O histograma plaquetário é uma curva em que cada plaqueta é classificada e distribuída de acordo com seu tamanho. O VPM é diretamente derivado da análise dessa curva, sendo obtido pela divisão do plaquetócrito (volume ocupado pelas plaquetas em relação a um determinado volume sanguíneo) pelo número de plaquetas. Valor normal 7.2-11.1fL.

Glicose: dosada por método enzimático automatizado, utilizando-se kit específico para o equipamento automatizado Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: 70-99 mg/dL.

Colesterol total: Dosado por método Colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit FlexR reagente cartridge, equipamento DimensionRXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valor de referência: < 200 mg/dL.

HDL Colesterol: Dosado por método Colorimétrico enzimático homogêneo, utilizando-se o kit FlexR reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valor de referência: ≥ 40 mg/dL.

LDL Colesterol: O LDL é estimado pela equação de Friedewald. Valores de referência: <100 mg/dL – Ótimo; 100-129 mg/dL – Desejável; 130-159 mg/dL – Limitrofe; 160-189 mg/dL – Alto; ≥190mg/dL – Muito alto.

Triglicérides: Dosado por método Colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit FlexR reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: <150 mg/dL – Ótimo; 150-199 mg/dL – Limitrofe; 200-499 mg/dL – Alto; >=500 mg/dL – Muito alto.

Teste da transferência de lipídeos da nanoemulsão artificial para a HDL: As amostras de plasma com EDTA em um volume de 200 µL são incubadas com 50 µL de nanoemulsão artificial em 3H-colesterilesteres e 14C-fosfolípidos ou com 14C-colesterol livre e 3H- triglicerídeos. Após 1h em agitação do banho a 37 °C, o reagente de precipitação que consiste em 250 µL da solução com 0,02% de sulfato de dextran (50.000 MW) e 0,3 mol/L de MgCl₂ que é adicionado à incubação, sendo então misturado por 30 segundos e centrifugado por 10 minutos (3000g). Finalmente, 250µL do sobrenadante são transferidos para frascos de contagem contendo 5µL de solução de cintilação (Packard BioScience, Groeningen, Holanda) e a radioatividade é medida com um analisador de cintilação líquida modelo TR 1600 Packard (Palo Alto, CA). A transferência do colesterol esterificado (EC) e não esterificado (NEC) para o HDL é medida *in vitro* pela incubação com emulsão lipídica radioativamente marcada com EC ou NEC. Os resultados de transferência radioativa da nanoemulsão para HDL são expressos como % da radioatividade total encontrada no sobrenadante contendo HDL.

Hemoglobina Glicada: Dosada por método Imunoturbidimétrico, certificado pelo NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*), utilizando-se o kit Flex reagente cartridge, equipamento Dimension RXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Valores de referência: 4,8 - 6,0%.

PCR ultrasensível (PCR-us): Determinada por meio de anticorpos monoclonais por imunonefelometria, desenvolvido para uso com o analisador automatizado para a determinação quantitativa de PCR-us no soro (Sistema Cardiophase hs-CRP, Siemens Healthcare Diagnostics Newark, USA). Valor de referência < 5 ,0 mg/L.

Peptídeo natriurético tipo B (BNP): A concentração plasmática de BNP é obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduiche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur (Siemens

Healthcare Diagnostics Newark, USA), sendo os resultados expressos em pg/mL. Valor de referência < 100 pg/mL.

Creatinina: Quantificada por método colorimétrico CREA, utilizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA). O método da creatinina emprega uma modificação da reação cinética de Jaffe. O intervalo de referência é de 0.8-1.3 mg/dL para homens e 0.6-1.0 mg/dL para mulheres.

Ureia: A determinação quantitativa da ureia é realizada por método enzimático. O ensaio é realizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), utilizando kit da mesma marca. O intervalo de referência para uréia é de 15 a 39 mg/dL.

Coagulograma: As amostras são coletadas em tubos de citrato de sódio a 3,8% e centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos. O teste é realizado por método coagulométrico em equipamento TcoagDestinyMax e kit específico (TcoagCLOT). O coagulograma consiste nos testes de Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina parcial ativado (TTPA) e Tempo de Trombina (TT). Os resultados do TP são expressos em segundos, atividade da protrombina e relação normatizada internacional (RNI). O cálculo do RNI é obtido através da divisão do TP do paciente pelo TP do controle normal, elevado ao ISI (Índice de Normatização Internacional). Os resultados de TTPA são expressos em segundos e relação (TTPA do paciente pelo TTPA do controle normal). E resultados de TT são avaliados em segundos.

Hemograma e plaquetas: Para o exame de Hemograma completo com contagem de plaquetas, a coleta é feita em tubo de EDTA (sangue total). O método utilizado é por contador eletrônico automatizado, ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), que utiliza reações químicas (colorimétrica) e citoquímicas.

A análise de todos os parâmetros é feita por laser (dispersão de luz), e para a análise diferencial de leucócitos, são usadas duas metodologias diferentes:

- Método de análise da peroxidase.
- Método basofilar ou basolobularidade.

CK-MB massa: A determinação quantitativa de CKMB – massa é obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche efetuado em dois locais com uso de tecnologia quimioluminométrica direta, a qual utiliza quantidades constantes de dois

anticorpos. Para isso, usamos o kit comercial ADVIA Centaur® CKMB (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Valor de referência < 4,4 ng/mL.

Amilase: A determinação quantitativa da amilase é realizada por método cinético colorimétrico automatizado. O ensaio é realizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), utilizando kit da mesma marca. O intervalo de referência para amilase é de 25 a 115 U/L.

Lipase: A determinação quantitativa da lipase é realizada pelo método LIPL colorimétrico no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), utilizando kit da mesma marca. O intervalo de referência para lipase é de 61 a 254 U/L.

TGO/AST (Aspartato Amino Transferase): A determinação quantitativa da TGO é realizada pelo método cinético automatizado. O ensaio é realizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), utilizando kit da mesma marca. O intervalo de referência para TGO é de 15 a 37 U/L.

TGP/ALT (Alanina Amino Transferase): A determinação quantitativa da TGP é realizada pelo método cinético automatizado. O ensaio é realizado no sistema de química clínica Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, USA), utilizando kit da mesma marca. O intervalo de referência para TGP é de 12 a 78 U/L.

4.7.4 Teste laboratorial remoto (TLR) da glicemia

A glicemia capilar foi avaliada utilizando-se o glicosímetro modelo Accu-Check Active® (Hoffmann-La Roche, Basel, Swiss), o qual utiliza a determinação fotométrica da glicose por meio da reação com a enzima glicose desidrogenase, sendo capaz de detectar valores de glicemia entre 10 e 600 mg/dL. Foram realizados testes pré-prandiais e calculado a média e o desvio padrão, ou mediana e IIQ se distribuição não-Gaussiana.

4.7.5 Monitorização contínua de glicose (MCG)

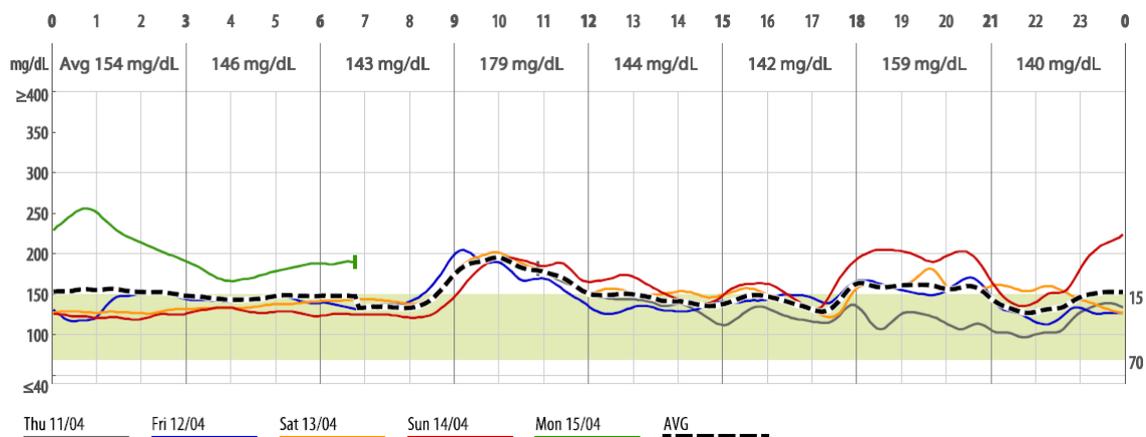
De acordo com a disponibilidade do equipamento, um subgrupo de pacientes foi submetido à avaliação da variabilidade glicêmica utilizando o gravador IPro-2® e o sensor Enlite® (Medtronic, Minneapolis MN, EUA), propiciando nesse subgrupo um monitoramento "cego" de glicemia durante pelo menos 48 horas após a

randomização.¹⁰⁵ Esse sistema consiste de um dispositivo de gravação conectado a um sensor implantado em tecido adiposo subcutâneo na região abdominal, onde a glicose intersticial é medida por um ensaio eletroquímico (288 medidas por dia). A cada dez segundos é feita uma medição de glicose, e a cada 5 minutos, um valor médio é registrado na memória do dispositivo (Figura 9). São necessárias ao menos quatro aferições diárias de glicemia capilar para calibração do aparelho de MCG. As métricas de glicose são então obtidas off-line na alta hospitalar, quando o dispositivo é removido e os dados transferidos para um computador que utiliza o software Care Link IPro[®]. Posteriormente, estes dados são apresentados em forma de gráficos e/ou tabelas para as análises pré-especificadas (média, desvio-padrão, MAGE, eventos hipoglicêmicos). (Figura 10).

Figura 9 – Gravador IPRO-2



Fonte: créditos do autor

Figura 10 – Exemplo de gráfico de MCG

Fonte: créditos do autor

4.8 Considerações éticas e utilização de recursos

Este protocolo é um estudo clínico de fase 3, unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foi registrado no Comitê de Ética Institucional e Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAPPesq-USP) sob número CAAE 35079514.8.0000.0068; SDC 4086/14/066, e aprovado pelo parecer 816.692 de 02/10/2014.

O estudo foi também registrado na plataforma clinicaltrials.gov em 3 de março de 2015 (NCT 02377388), e iniciou a inclusão de pacientes em 7 de fevereiro de 2017.

O protocolo foi modificado com emendas aprovadas pela CAPPesq-USP com os seguintes números de parecer: 2395.697 de 23/11/2017; 3849.131 de 19/02/2020 e 3906.081 de 09/03/2020. Todos os pacientes assinaram o TCLE, e nenhum procedimento foi realizado antes da assinatura do mesmo. Todos os métodos e procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes e regulamentos vigentes, seguindo a Declaração de Helsinque.

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2014/01021-4), e o fornecimento de equipamentos e materiais de consumo para análise de MCG foi feito pelo Laboratório Grupo Fleury (número de registro NP-066 POP M004C014001/PDI/C003). Ambas as fontes de financiamento não tiveram papel na concepção deste estudo ou durante sua execução, análise, interpretação de dados e publicação.

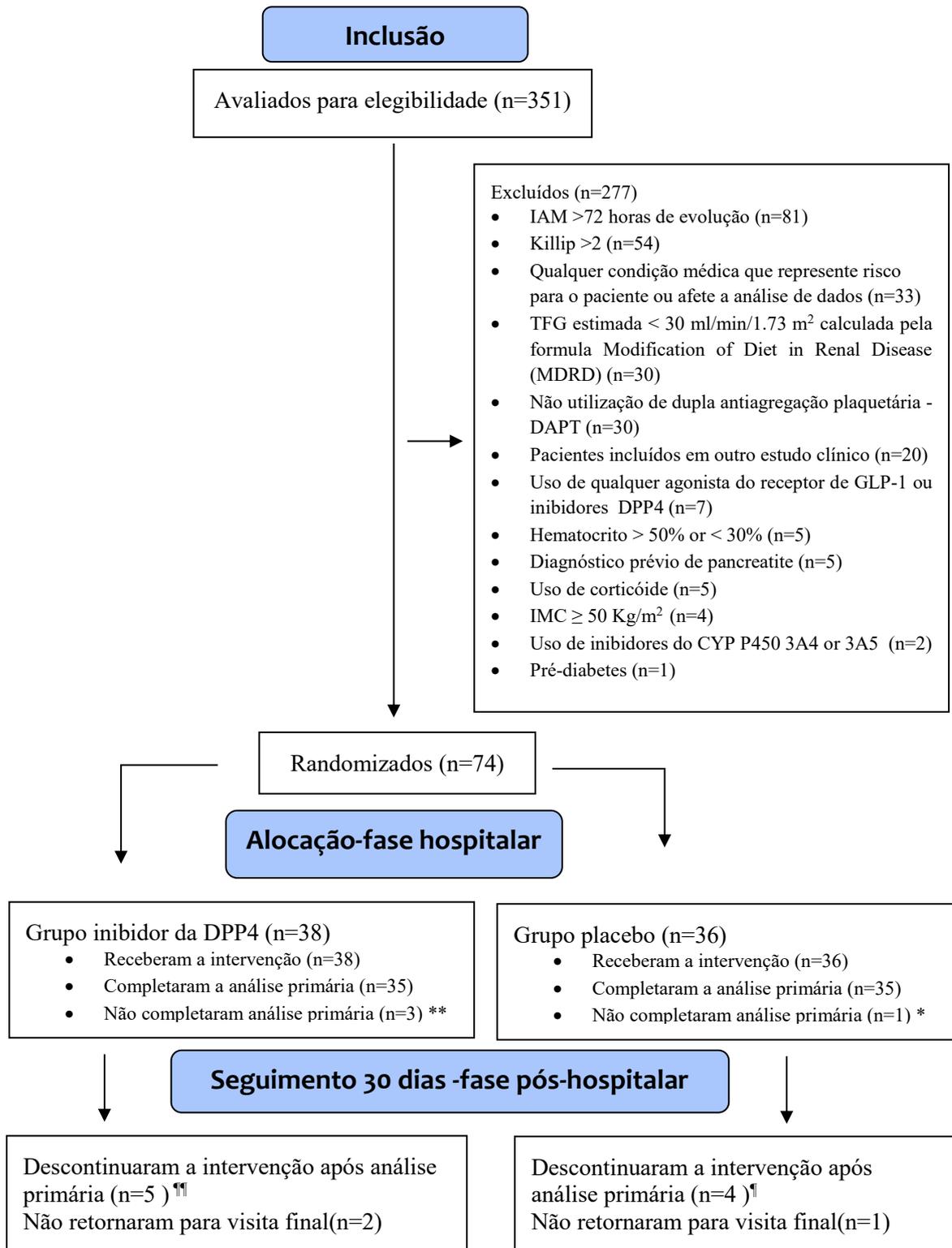
5. RESULTADOS

5.1.1 Fluxograma do estudo

Foram avaliados 351 pacientes admitidos na Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do InCor-FMUSP com diagnóstico de IAM com ou sem elevação do segmento ST e portadores de DM tipo 2. Destes, duzentos e setenta e sete pacientes não eram elegíveis para o protocolo, sendo que 81(29,2%) deles por tempo de início do IAM maior que 72 horas e 54(19,4%) por apresentação clínica em Killip III/IV. Setenta e quatro pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade e foram randomizados. Foram alocados 36 pacientes no grupo controle e 38 pacientes no grupo intervenção. Desse total, quatro pacientes não completaram a análise primária sendo um por retirada do TCLE e três por falhas no recrutamento, assim, considerou-se para as análises do objetivo principal do estudo os 70 pacientes que concluíram o seguimento intra-hospitalar (35 pacientes no grupo controle e 35 pacientes no grupo intervenção). No seguimento pós-hospitalar ocorreram três perdas, sendo um paciente no grupo placebo e dois pacientes no grupo intervenção. Em relação à análise do objetivo secundário na visita final, a mesma não foi realizada em dois pacientes (um de cada grupo) por motivos técnicos com o aparelho. Portanto, foram considerados para as análises secundárias (comportamento da agregabilidade plaquetária nos diferentes momentos de tempo), os 65 pacientes que concluíram o seguimento e realizaram todos os testes de agregabilidade plaquetária (33 pacientes no grupo controle e 32 pacientes no grupo intervenção).

O número de pacientes que interromperam precocemente a medicação do estudo, mas que retornaram na visita final foi o mesmo (2 por eventos adversos e um por retirada do TCLE em cada grupo). O fluxograma CONSORT, é retratado na Figura 11.

Figura 11 – Fluxograma de pacientes



Alocação (n): * falha no recrutamento

** retirada do TCLE (1); falha no recrutamento (2)

Perda de seguimento na Visita final:

01 óbito e 01 retirada do TCLE no grupo i-DPP4 (¶¶¶) e 1 paciente no grupo placebo por evento adverso leve (¶¶)

Descontinuação da intervenção na Visita final:

¶¶¶ eventos adversos (2); retirada do TCLE (1)

¶¶ eventos adversos (2); retirada do TCLE (1)

IMC: índice de massa corpórea

DAPT: dupla antiagregação plaquetária

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TFG-e: taxa de filtração glomerular estimada

5.1.2 Características demográficas da população do estudo

A média de idade dos pacientes incluídos foi de $62,6 \pm 8,9$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (45 pacientes, 64,3%); o fator de risco cardiovascular mais prevalente foi a hipertensão arterial em 59 pacientes (84,3%), seguido de dislipidemia em 31 pacientes (44,3%). Doença renal Crônica (definida como $\text{TFG-e} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) foi observada em 36 pacientes (51,4%), e destes pacientes, $\text{TFG-e} < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ foi encontrada em 22 pacientes (61,1%), sendo 11 pacientes em cada grupo. A mediana de tempo de diagnóstico do DMT2 foi de 9 anos (IQR 3,7-13,0) e a de hemoglobina glicada foi de 7,8% (IQR 6,8-9,2).

Todas as características basais eram balanceadas entre os grupos, exceto em relação à presença de insuficiência cardíaca (IC) e uso de diurético previamente à randomização. As características basais dos participantes do estudo estão detalhadas nas Tabelas 1 e 2.

O tipo de tratamento realizado para o IAM, bem como medicações coadjuvantes cardiovasculares utilizadas durante a internação hospitalar são detalhadas nas Tabelas 3 e 4. Observa-se que o grupo placebo teve, de forma significativa, maior utilização de ranitidina. O grupo placebo apresenta % significativamente maior de casos com uso deste medicamento quando comparado ao grupo i-DPP4. Não observamos diferença significativa entre os grupos nas demais medicações. No grupo i-DPP4, 15 (42,9%) pacientes utilizaram saxagliptina e 20 (57,1%) sitagliptina.

A Tabela 5 detalha as variáveis obtidas durante a evolução do projeto.

A Tabela 6 relaciona os resultados laboratoriais obtidos logo após a randomização. Como se observa, todas as variáveis estavam balanceadas entre os grupos, exceto em relação ao LDL-colesterol, colesterol não-HDL e Triglicérides.

Tabela 1 - Características basais da população

Variável	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Idade, anos (média±DP)	62,64 ± 8,86	61,77 ± 9,47	63,51 ± 8,25	0,415 ⁽¹⁾
Sexo masculino, n(%)	45 (64,3%)	21 (60,0%)	24 (68,6%)	0,454 ⁽²⁾
Caucasiano, n(%)	71 (87,1%)	29 (82,9%)	32 (91,4%)	0,477 ⁽³⁾
Peso (kg) (média±DP)	76,59 ± 14,57	78,17 ± 14,42	75,00 ± 14,76	0,367 ⁽¹⁾
IMC (kg/m ²) (média±DP)	28,02 ± 5,14	28,95 ± 6,08	27,10 ± 3,85	0,133 ⁽¹⁾
IAM com supra SST, n(%)	52 (74,3%)	24 (68,6%)	28 (80,0%)	0,274 ⁽²⁾
IAM Killip 1, n(%)	58 (82,8%)	29 (82,8%)	29 (82,8%)	1,00 ⁽³⁾
Delta de inclusão em horas (mediana, p ²⁵⁻⁷⁵)	56,50 (37,00; 68,00)	62,00 (36,00; 70,0)	55,00 (37,00; 65,00)	0,247 ⁽⁴⁾
Comorbidades				
Tabagismo atual, n(%)	22 (31,4%)	10 (28,6%)	12 (34,3%)	0,607 ⁽²⁾
HAS prévia, n(%)	59 (84,3%)	31 (88,6%)	28 (80,0%)	0,325 ⁽²⁾
Dislipidemia prévia, n(%)	31 (44,3%)	17 (48,6%)	14 (40,0%)	0,470 ⁽²⁾
IAM prévio, n(%)	21 (30,0%)	13 (37,1%)	8 (22,9%)	0,192 ⁽²⁾
AVC prévio, n(%)	3 (4,3%)	0 (0,0%)	3 (8,6%)	0,239 ⁽³⁾
IC prévia, n(%)	6 (8,6%)	6 (17,1%)	0 (0,0%)	0,025 ⁽³⁾
ICP prévia, n(%)	17 (24,3%)	11 (31,4%)	6 (17,1%)	0,163 ⁽²⁾
CRM prévia, n(%)	3 (4,3%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	0,239 ⁽³⁾
Doença arterial periférica, n(%)	3 (4,3%)	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1,000 ⁽³⁾
DM2 conhecido, n(%)	65 (92,9%)	33 (94,3%)	32 (91,4%)	1,000 ⁽³⁾
Tempo de diagnóstico do DM2, anos (mediana, p ²⁵⁻⁷⁵)	9,00 (4,00;13,00)	10,00(4,00;13,00)	5,00(3,00; 12,00)	0,579 ⁽⁴⁾

(1) Teste t de Student

(2) Teste do qui-quadrado

(3) Teste exato de Fisher

(4) Teste de Mann-Whitney

IMC = índice de massa corporal

IAM = infarto agudo do miocárdio

HAS = hipertensão arterial sistêmica

ICP = intervenção coronária percutânea

AVC = acidente vascular encefálico

IC = insuficiência cardíaca

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

DM2 = diabetes tipo 2

Tabela 2 - Medicções de uso prévio referidas no momento da randomiza o

	Amostra (n=70)	Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	p
Medica�es: n(%)				
Sulfonilur�ias	27 (38,6%)	17 (48,6%)	10 (28,6%)	0,086 ⁽¹⁾
Metformina	57 (81,4%)	28 (80,0%)	29 (82,9%)	0,759 ⁽¹⁾
i-SGLT2	4 (5,7%)	3 (8,6%)	1 (2,9%)	0,614 ⁽²⁾
TZD	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1,000 ⁽²⁾
Insulina basal	15 (21,4%)	6 (17,1%)	9 (25,7%)	0,382 ⁽¹⁾
BRA/ieca	44 (62,9%)	23 (65,7%)	21 (60,0%)	0,621 ⁽¹⁾
Estatinas	31 (44,9%)	17 (48,6%)	14 (41,2%)	0,537 ⁽¹⁾
AAS	24 (34,8%)	12 (34,3%)	12 (35,3%)	0,930 ⁽¹⁾
Beta-bloqueador	24 (34,8%)	15 (42,9%)	9 (26,5%)	0,153 ⁽¹⁾
Clopidogrel	6 (8,6%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0,673 ⁽¹⁾
Diurético	14 (20,0%)	11 (31,4%)	3 (8,6%)	0,017 ⁽¹⁾
Espironolactona	1 (1,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1,000 ⁽²⁾
Bloqueador de cálcio	14 (20,0%)	8 (22,9%)	6 (17,1%)	0,550 ⁽¹⁾
Fibrato	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1,000 ⁽²⁾

(1) Teste qui-quadrado

(2) Teste exato de Fisher

i-SGLT2 = inibidor do co-transportador de sódio-glicose tipo 2

TZD = pioglitazona

BRA = bloqueador do receptor de angiotensina

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

AAS =  cido acetil salicílico

Tabela 3 - Tratamento do IAM durante a hospitaliza o

	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Tratamento do IAM:n(%)				1,000 ⁽¹⁾
ICP isolada	37 (52,9%)	19 (54,2%)	18 (51,4%)	
Fibrinolítico isolado	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	
Clínico isolado	3 (4,2%)	1 (2,9%)	2 (5,7%)	
Combinado	28 (40,0%)	14 (40,0%)	14 (40,0%)	

(1) Teste exato de Fisher

IAM = infarto agudo do miocárdio ICP = interven o coronária percutânea

Combinado: ICP+fibrinolítico

Tabela 4 - Medicções utilizadas durante a hospitalizaço

	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Medicaço :n(%)				
IECA	55 (78,6%)	29 (82,9%)	26 (74,3%)	0,382 ⁽¹⁾
BRA	11 (15,7%)	5 (14,3%)	6 (17,1%)	0,743 ⁽¹⁾
Espironolactona	14 (20,0%)	7 (20,0%)	7 (20,0%)	1,000 ⁽¹⁾
Estatina	70 (100,0%)	35 (100,0%)	35 (100,0%)	-
Beta bloqueador	56 (80,0%)	28 (80,0%)	28 (80,0%)	1,000 ⁽¹⁾
Inib H ₂	50 (71,4%)	29 (82,9%)	21 (60,0%)	0,034 ⁽¹⁾
IBP	18 (25,7%)	6 (17,1%)	12 (34,3%)	0,101 ⁽¹⁾
HBPM	69 (98,6%)	34 (97,1%)	35 (100,0%)	1,000 ⁽²⁾
Nitrato	8 (11,4%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	1,000 ⁽²⁾
Bloqueador de cálcio	5 (7,1%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)	1,000 ⁽²⁾
Uso de inibidor GPIIb/IIIa,n(%)	6 (8,6%)	5 (14,3%)	1 (2,9%)	0,198 ⁽²⁾

(1) Teste qui-quadrado

(2) Teste exato de Fisher

Inib H₂ = inibidor do receptor H₂

IBP = inibidor de bomba de prótons

HBPM = heparina de baixo peso molecular

BRA = bloqueador do receptor de angiotensina

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

Tabela 5 - Variáveis obtidas durante a evoluço do projeto

	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Delta mediano de inclusão em horas (Q1; Q3)	56,50 (37,00; 68,00)	62,00 (36,00; 70,0)	55,00 (37,00; 65,00)	0,247 ⁽¹⁾
Delta Mediano Visita 1 e 2 (Q1; Q3) (dias)	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	0,764 ⁽¹⁾
Delta Mediano visita 1 e final (Q1; Q3)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	0,898 ⁽¹⁾
Tempo de internação mediano (Q1; Q3) (dias)	5,00 (4,00; 7,00)	5,00 (4,00; 7,00)	5,00 (4,00; 7,00)	0,886 ⁽¹⁾
Descontinuidade do tratamento	9 (12,9%)	4 (11,4%)	5 (14,3%)	1,000 ⁽²⁾
Tratamento do IAM entre V1-V2 (ICP em coronária não culpada)	7 (10,0%)	2 (5,7%)	5 (14,3%)	0,428 ⁽²⁾
FEVE(%) (média±DP)	50,29 ± 8,63	51,46 ± 8,99	49,11 ± 8,21	0,259 ⁽³⁾
Pico de CK-MB ng/mL(*)	104,92 ± 112,01	81,51 ± 4,15	128,32 ± 124,38	0,110 ⁽³⁾

(1) Teste de Mann-Whitney

(2) Teste exato de Fisher

(3) Teste t de Student

(*) variável analisada por transformação logarítmica

FEVE = fração de ejeção do VE
 CKMB = creatinafosfoquinase MB massa
 IAM = infarto agudo do miocárdio
 ICP = intervenção coronária percutânea
 V1 = visita 1
 V2 = visita 2

Tabela 6 - Exames laboratoriais obtidos na randomização

	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
HbA1c (%)	8,10 ± 1,61	7,99 ± 1,62	8,20 ± 1,62	0,586 ⁽¹⁾
Glicemia (mg/dL)	215,09 ± 86,15	205,11 ± 94,37	225,06 ± 77,14	0,337 ⁽¹⁾
Ureia(mg/dL)	41,27 ± 16,00	41,54 ± 15,32	41,00 ± 16,87	0,888 ⁽¹⁾
TFG-e (ml/min/1.73 m ²)	61,89 ± 18,67	61,06 ± 17,78	62,71 ± 19,74	0,713 ⁽¹⁾
Colesterol T(mg/dL)	175,94 ± 42,61	162,94 ± 39,38	188,94 ± 42,26	0,010 ⁽¹⁾
HDL-col(mg/dL)	41,33 ± 10,73	43,06 ± 11,06	39,60 ± 10,26	0,180 ⁽¹⁾
LDL-col(mg/dL)	104,54 ± 35,86	93,69 ± 32,48	115,40 ± 36,22	0,010 ⁽¹⁾
Col-não HDL(mg/dL)	134,61 ± 43,27	119,89 ± 37,24	149,34 ± 44,34	0,004 ⁽¹⁾
TGL(mg/dL)	157,10 ± 103,87	130,97 ± 63,37	183,23 ± 128,35	0,017 ⁽¹⁾
Transf. lipídes- ce p/ HDL(%)	2,90 ± 0,50	2,84 ± 0,44	2,96 ± 0,56	0,383 ⁽¹⁾
Transf. lipídes- col não est. (%)	3,17 ± 0,65	3,17 ± 0,60	3,16 ± 0,71	0,956 ⁽¹⁾
VPM(fl)	10,83 ± 0,80	10,93 ± 0,80	10,73 ± 0,80	0,286 ⁽¹⁾
FPI(%)	6,08 ± 3,03	6,28 ± 2,63	5,88 ± 3,42	0,590 ⁽¹⁾
Plaquetas(μL)	224,60 ± 53,12	221,80 ± 59,79	227,40 ± 46,22	0,663 ⁽¹⁾
TP(seg)	10,84 ± 3,73	11,57 ± 2,86	10,14 ± 4,33	0,111 ⁽¹⁾
TTPa(seg)	29,20	29,50	28,40	
(Q1;Q3)	(26,50; 32,45)	(27,30; 32,80)	(25,00; 32,20)	0,155 ⁽²⁾
Hb(g/dL)	13,38 ± 1,83	13,29 ± 1,82	13,47 ± 1,86	0,693 ⁽¹⁾
Ht(%)	39,31 ± 5,09	39,40 ± 5,11	39,23 ± 5,15	0,889 ⁽¹⁾
Leucócitos(μL)	9,72 ± 3,15	9,68 ± 3,37	9,76 ± 2,96	0,912 ⁽¹⁾
PCR-us (*) (mg/L)	39,91 ± 48,46	29,78 ± 42,95	50,04 ± 52,05	0,102 ⁽¹⁾
BNP(pg/mL)	168 (68; 291)	148 (58; 297)	176 (83; 291)	0,978 ⁽²⁾

(1) Teste t de Student

(2) Teste de Mann-Whitney

(*) variável analisada por meio de transformação logarítmica

HbA1c = Hemoglobina glicada

TFG-e (MDRD): taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*

Colesterol T= colesterol total

HDL-col = HDL- colesterol

LDL-col = LDL- colesterol

Col-não HDL = colesterol não-HDL

TGL = triglicérides

Transf. lípidos - ce p/ HDL = transferência de lípidos do colesterol esterificado para HDL

Transf. lípidos-col não est = transferência de lípidos do colesterol não-esterificado para HDL

VPM = volume plaquetário médio

FPI = fração de plaquetas imaturas

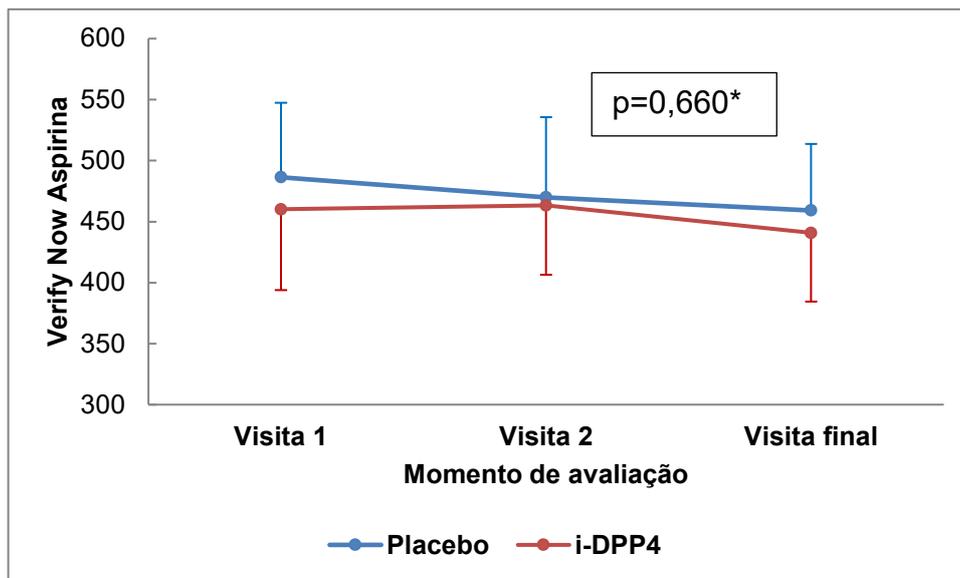
Plaquetas

TP = tempo de protrombina
 TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativado
 Hb= hemoglobina
 Ht = hematócrito
 PCR-us = proteína C reativa ultrasensível
 BNP= peptídeo natriurético tipo B

5.2 Agregabilidade plaquetária entre os grupos i-DPP4 e placebo pelo teste VerifyNow Aspirina® – objetivo primário (4 dias pós-randomização) e objetivo secundário principal (30 dias de seguimento).

Como se nota na figura 12, não houve diferenças significativas entre os grupos no seguimento de até 30 dias.

Figura 12 - Média e desvio-padrão da agregabilidade (em ARU) pelo VerifyNow Aspirina® segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.



* Teste de ANOVA

A Tabela 7 e Figura 13 mostram os deltas respectivos (visita 2 - visita 1, objetivo primário, e visita final - visita 1, objetivo secundário). Não houve diferenças significativas entre os grupos na análise de 4 dias (objetivo primário) ou na análise de 30 dias (objetivo secundário). Em modelos ajustados para variáveis que mostraram diferença significativa entre os grupos na randomização (colesterol total, LDL-col e TGL), também não observamos diferenças na agregabilidade plaquetária.

Tabela 7 – Delta dos valores de agregabilidade plaquetária (IIQ) pelo VerifyNow Aspirina® entre os momentos avaliados

Delta	Grupo		p*
	Placebo	i-DPP4	
	-14,00	8,00	0,518
^a Visita 2 – Visita 1	(-77,00; 52,00)	(-65,00; 63,00)	
	-16,00	1,50	0,555
^b Visita final – Visita 1	(-56,00; 18,00)	(-68,50; 36,50)	
	0,00	-13,00	0,48
Visita final – Visita 2	(-68,00; 35,00)	(-68,00; 19,50)	

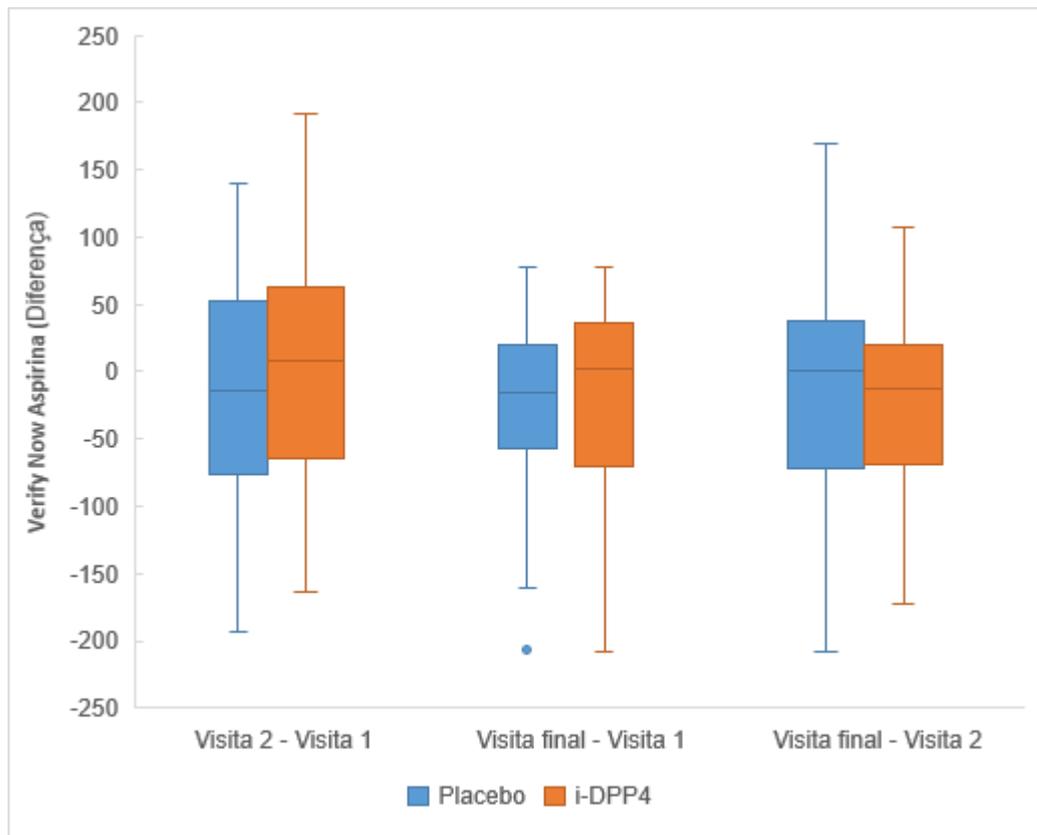
(*) Teste de Mann-Whitney

Diferenças = visita 2 – visita 1

a = objetivo primário

b = objetivo secundário

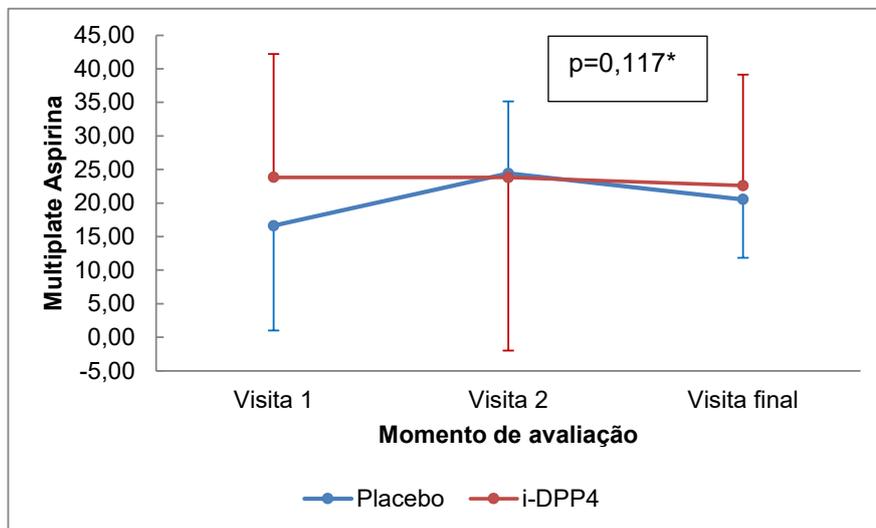
Figura 13 - Box-plot do delta na agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina®



5.3 Agregabilidade plaquetária entre os grupos i-DPP4 e placebo nos mesmos tempos do objetivo primário e aos 30 dias pelo teste Multiplate Aspirina® e Multiplate® ADP (objetivos secundários).

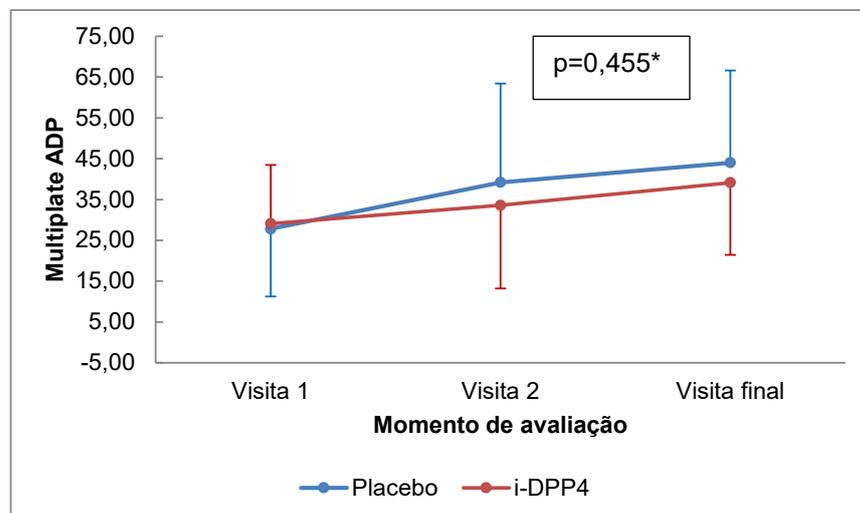
As Figuras 14 e 15 mostram o comportamento da agregabilidade plaquetária ao longo do tempo de seguimento avaliada pelo Multiplate® Aspirina e ADP. Como se observa, não houve diferença entre os grupos no acompanhamento de 30 dias.

Figura 14 - Média e desvio-padrão da agregabilidade (em AUC) pelo Multiplate Aspirina® segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.



* Teste de ANOVA

Figura 15 - Média e desvio-padrão da agregabilidade (em AUC) pelo Multiplate ADP® segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.



* Teste de ANOVA

Nas tabelas 8 e 9 e figura 16 e 17 são descritos os deltas obtidos para cada grupo nos acompanhamentos de 4 e 30 dias. Como se pode notar, houve ausência de diferenças significativas entre os grupos placebo e i-DPP4 em ambos os períodos de tempo analisados.

Tabela 8 – Delta dos valores de agregabilidade plaquetária (IIQ) pelo Multiplate Aspirina® entre os momentos avaliados

Delta	Grupo		p*
	Placebo	i-DPP4	
	10,00	-3,00	0,030
Visita 2 – Visita 1	(5,00; 16,00)	(-17,00; 12,00)	
	4,50	1,00	0,363
Visita final – Visita 1	(-1,00; 11,50)	(-12,00; 12,00)	
	-3,00	2,00	0,313
Visita final – Visita 2	(-10,00; 7,00)	(-6,00; 8,00)	

(*) Teste de Mann-Whitney

Figura 16 - Box-plot do delta na agregabilidade plaquetária pelo Multiplate Aspirina®

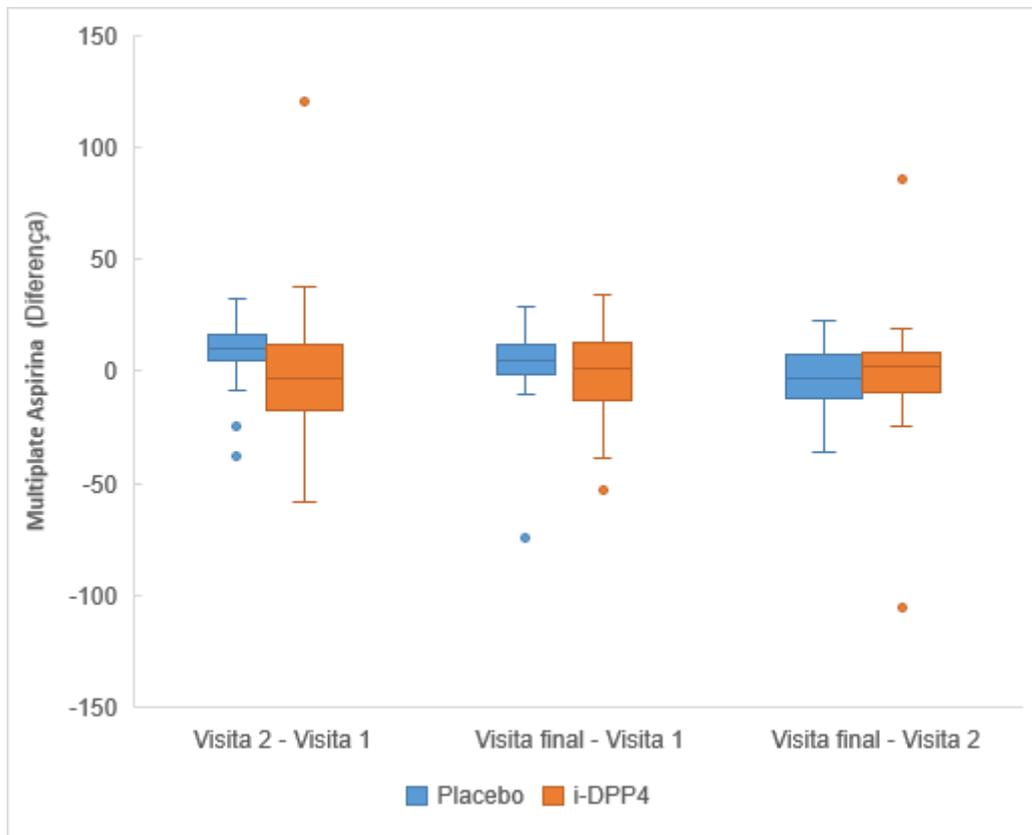
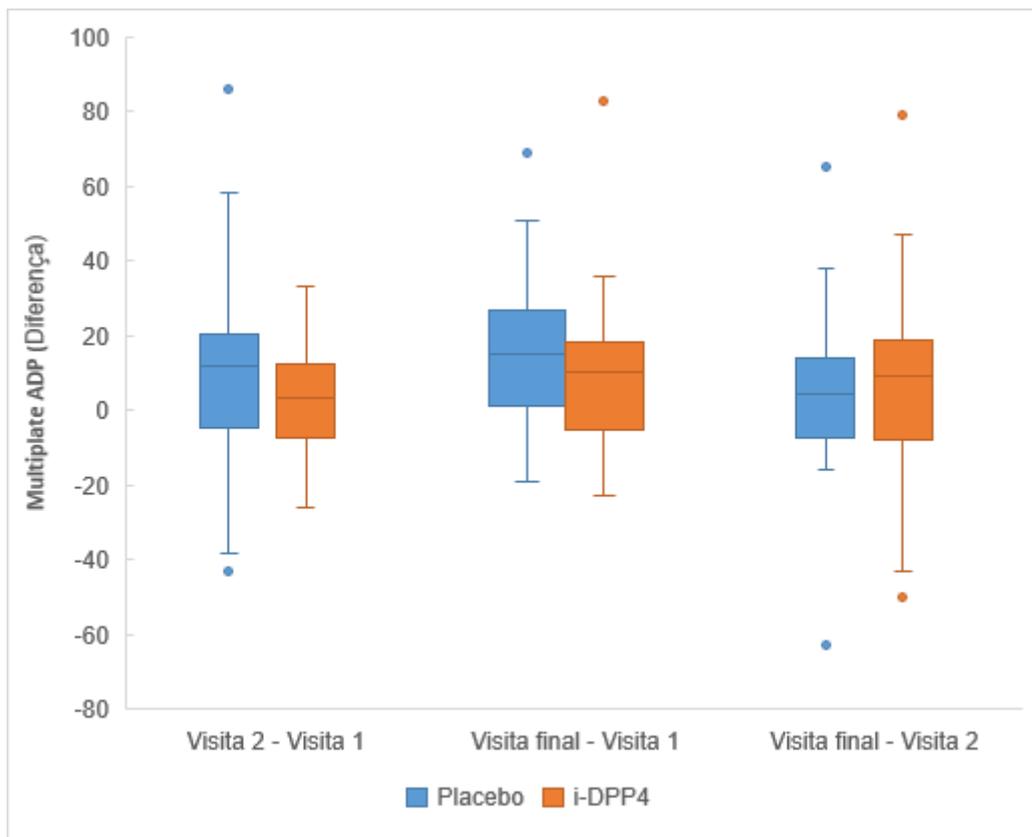


Tabela 9 - Delta dos valores de agregabilidade plaquetária(IIQ) pelo Multiplate ADP® entre os momentos avaliados

Delta	Grupo		p*
	Placebo	i-DPP4	
	12,00	3,50	0,275
Visita 2 – Visita 1	(0,00; 20,00)	(-7,00; 12,00)	
	15,00	10,00	0,150
Visita final – Visita 1	(1,00; 27,00)	(-3,00; 18,00)	
	4,50	9,00	0,546
Visita final – Visita 2	(-7,00; 13,00)	(-6,00; 18,00)	

(*) Teste de Mann-Whitney

Figura 17 - Box-plot do delta na agregabilidade plaquetária pelo Multiplate ADP®



5.4 Outros objetivos secundários

5.4.1 Comparar os grupos i-DPP4 e placebo em relação aos seguintes parâmetros:

Controle glicêmico a partir do início da terapêutica testada, avaliado pelo:

- Cálculo da média glicêmica (\pm DP) dos exames de glicemia capilar-GC (testes laboratoriais remotos) durante o período de internação (até 7 dias).
- Incidência de hipoglicemia (glicemia menor que 70 mg/dl) e hipoglicemia grave (glicemia menor que 40 mg/dl) durante a hospitalização.
- Dose total diária (DTD) de insulina de correção utilizada.
- Cálculo da MAGE (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*), obtidas por meio de monitorização contínua de glicose (MCG), realizada durante o período mínimo de 48 horas até 6 dias após o início do tratamento.

Na Tabela 10 são apresentadas a glicemia média medida por GC, incidência de eventos de hipoglicemia < 70 mg/dL e o uso de insulina durante o estudo. Não observamos diferenças significativas entre os grupos em relação às variáveis avaliadas. Não foram identificados eventos de hipoglicemia < 40 mg/dL.

Tabela 10 – Média de glicemia capilar e uso de insulina durante a hospitalização.

	Amostra (n=70)	Grupo		p
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Média de Glicemia Capilar*	181,81 \pm 46,35	179,03 \pm 44,75	184,59 \pm 48,39	0,619 ⁽¹⁾
Núm. episódios de hipoglicemia < 70,n(%)	4 (5,7%)	1 (2,9%)	3 (8,6%)	0,614 ⁽³⁾
Uso de insulina suplementar SC,n(%)	58 (82,9%)	27 (77,1%)	31 (88,6%)	0,205 ⁽²⁾
Dose de insulina suplementar SC (UI)(Mediana,IIQ)	16,00 (4,00; 26,00)	16,00 (0,00; 26,00)	18,00 (4,00; 34,00)	0,412 ⁽⁴⁾
Pac. c/uso de Insulina Basal, n(%)	17 (24,3%)	9 (25,7%)	8 (22,9%)	0,781 ⁽²⁾

(1) Teste t de Student

(2) Teste qui-quadrado

(3) Teste exato de Fisher

(4) Teste de Mann-Whitney

*(média \pm DP) em mg/dL

Para análise do controle glicêmico pelo MCG, foram utilizados 40 sensores, porém devido ao número de perdas maior que o esperado (4 pacientes que não completaram a meta primária, 4 com leituras < 48 horas e 5 com erros de leitura) vinte e sete pacientes foram incluídos nessa avaliação, sendo 12 no grupo i-DPP4 e 15 no grupo controle. Em relação ao controle glicêmico avaliado por MCG, também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às diversas

análises realizadas, conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 – Análise do controle glicêmico por monitoramento contínuo (MCG)

	Amostra (n=27)	Grupo		p
		Placebo (n=15)	i-DPP4 (n=12)	
Média mg/dL	162,74 ± 45,53	167,90 ± 45,00	156,30 ± 47,34	0,521 ⁽¹⁾
Mediana mg/dL	159,00 ± 46,73	164,53 ± 44,88	151,45 ± 50,30	0,492 ⁽¹⁾
CV, %	21,94 ± 7,79	20,65 ± 7,44	23,70 ± 8,25	0,333 ⁽¹⁾
% TIR > 180 mg/dL (Mediana, IIQ)	16,83 (2,63; 61,21)	34,89 (1,04; 62,41)	15,92 (4,72; 36,80)	0,856 ⁽²⁾
% TIR < 70 mg/dL (Mediana, IIQ)	0,00 (0,00; 0,77)	0,00 (0,00; 0,77)	0,00 (0,00; 1,36)	0,953 ⁽²⁾
MAGE, mg/dL (mediana, IIQ)	110,53 (64,38; 140,89)	101,57 (63,22; 133,63)	120,68 (84,89; 175,87)	0,421 ⁽²⁾

(1) Teste t de Student

(2) Teste de Mann-Whitney

MAGE = amplitude média das excursões glicêmicas

TIR = “time-in range” (tempo na meta)

CV = coeficiente de variação fornecido pelo aparelho de MCG

Comparando a média da glicemia dos 27 pacientes com MCG com a média por GC nos mesmos 27 pacientes, não se observam diferenças significativas entre os grupos. Na tabela 12 estão os valores descritivos.

Tabela 12 – Comparação das médias de glicemia obtidas por glicemia capilar(GC) e monitoramento contínuo de glicemia(MCG)

	Amostra (n=27)	Grupo		p
		Placebo (n=15)	i-DPP4 (n=12)	
MÉDIA GC	169,78 ± 50,04	174,86 ± 48,96	163,43 ± 52,80	0,566 ⁽¹⁾
MÉDIA MCG	162,74 ± 45,53	167,90 ± 45,00	156,30 ± 47,34	0,521 ⁽¹⁾

(1) Teste t de Student

*Valores expressos em mg/dL

Pelo coeficiente de correlação de Pearson observa-se correlação positiva e significativa entre a média aferida pelo MCG e a média medida por GC nos dois grupos avaliados (Placebo: $r=0,966$; $p<0,001$ e i-DDP4: $r=0,991$, $p<0,001$).

Em relação à glicemia plasmática, por Análise de Variância com medidas repetidas, observa-se que os grupos não apresentam diferença significativa de comportamento ($p=0,560$) ao longo do tempo de seguimento. Por outro lado, observa-

se diminuição significativa e semelhante entre os grupos no que se refere aos valores médios obtidos a partir da visita 2, quando comparados à visita 1. A Tabela 13 apresenta os valores descritivos da glicemia plasmática.

Tabela 13 - Média* da glicemia plasmática segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

Glicemia	Grupo	
	Placebo (n=34)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	208,62 ± 93,45	224,76 ± 79,02
Visita 2	183,85 ± 61,53	209,24 ± 85,77
Visita final	148,59 ± 62,59	152,88 ± 51,32
	p=0,560	

P<0,001
{
{
p=0,022

*Valores expressos em mg/dL

5.4.2 Comparar os grupos i-DPP4 e placebo em relação aos seguintes biomarcadores:

a) Níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), analisados nos mesmos intervalos do VerifyNow Aspirina®.

Na Tabela 14 pode ser observado que os grupos não apresentam diferenças significativas de comportamento em relação à PCR-us (p=0,098). No entanto, há diminuição significativa ao longo das avaliações para os dois grupos do estudo (p<0,001).

Tabela 14 - Média* da PCR-us segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

PCR-us*	Grupo	
	Placebo (n=34)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	29,79 ± 43,59	52,43 ± 52,68
Visita final	3,54 ± 3,89	4,10 ± 9,63
	p=0,098	

P<0,001
{

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica

Teste de Análise de Variância com medidas repetidas

* Valores expressos em mg/L

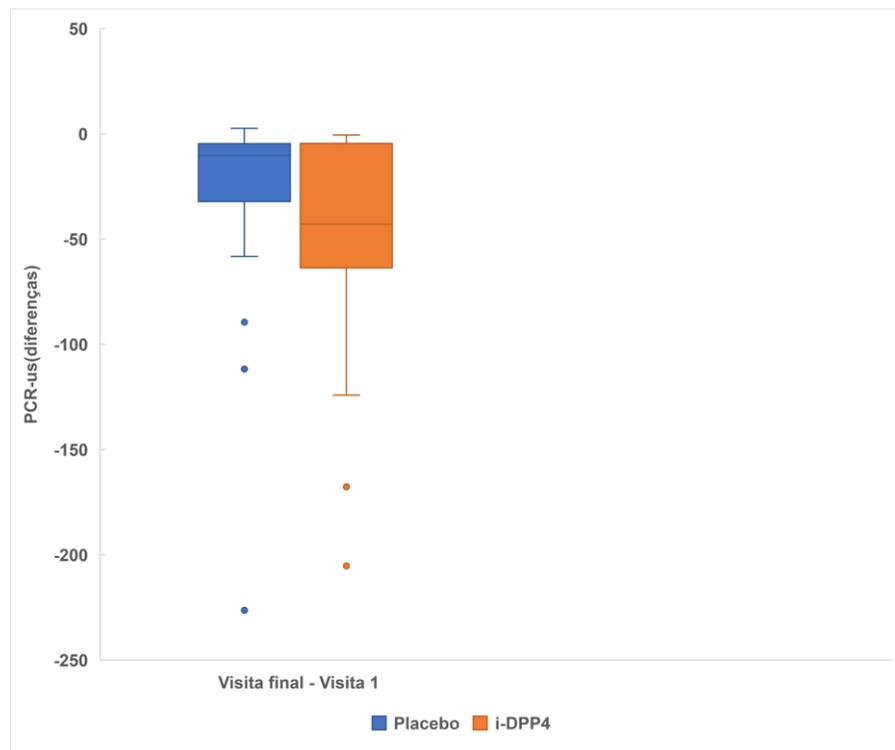
Quando se analisa os deltas da PCR-us obtidos na comparação entre os grupos (Tabela 15 e Figura 18), observa-se uma redução 4 vezes maior a favor do grupo i-DPP4 aos 30 dias (p=0,053). Excluindo-se os *outliers* (3 no grupo placebo e 2 no grupo i-DPP4, a diferença entre os grupos atinge significância estatística (p=0,020).

Tabela 15 – Delta dos valores da PCR-us(IIQ) entre os momentos avaliados

Delta	Grupo		
	Placebo	i-DPP4	p*
Visita final – Visita 1	-10,26 (-26,99; -4,70)	-42,88 (-63,60; -4,56)	0,053 §

(*) Teste de Mann-Whitney

§ Diferenças (delta) excluindo *outliers* p=0,020 (diferenças de – 8,62 (IIQ 16,69 – 4,64) no grupo placebo e de – 25,96 (IIQ 50,65-3,94) no grupo i-DPP4)

Figura 18 - Box-plot do delta da PCR-us entre os momentos avaliados.

b) Peptídeo Natriurético tipo B (BNP), Amilase, Lipase, Aspartato Amino Transferase(TGO) e Alanina Amino Transferase(TGP), analisados imediatamente após a randomização e antes do início do tratamento com i-IDPP4/placebo, e 30 dias após o início dos sintomas relacionados ao evento agudo.

b.1 - BNP: como se nota na tabela 16, não houve diferenças significativas entre os grupos quando comparados os valores iniciais em relação aos obtidos no final do seguimento ($p=0,526$). Por outro lado, os níveis médios de BNP diminuíram significativamente ao longo do tempo ($p=0,030$), de forma similar nos dois grupos.

Tabela 16 – Média do BNP segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

BNP*	Grupo	
	Placebo (n=34)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	194,12 ± 197,81	208,21 ± 172,26
Visita final	180,03 ± 161,11	179,58 ± 239,71
	$p=0,526$	

$p=0,030$

Análise de Variância com medidas repetidas

(*) variável analisada por meio de transformação logarítmica

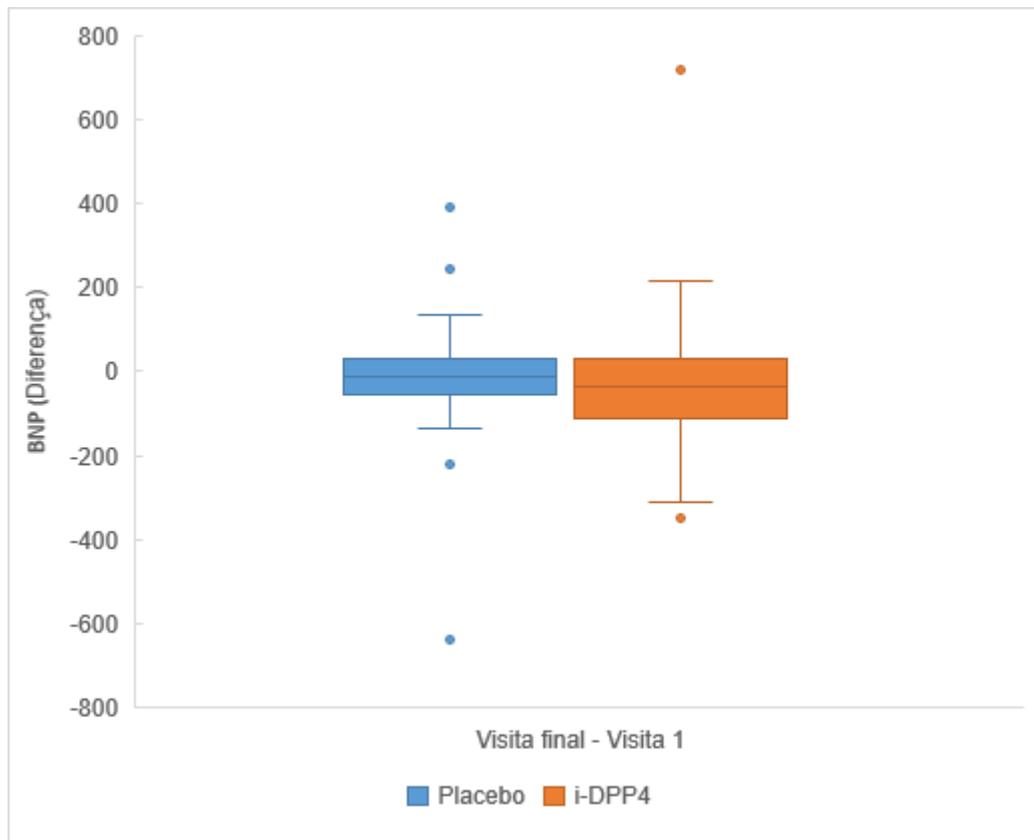
Valores expressos em pg/mL

A tabela 17 e Figura 19 demonstram os deltas de variação do BNP durante o seguimento. Não houve diferenças significativas entre os grupo, apesar de um decréscimo três vezes maior no grupo i-DPP4, em relação ao grupo placebo.

Tabela 17 – Delta dos valores do BNP entre os momentos avaliados

Δ BNP	Grupo		p^*
	Placebo	i-DPP4	
	-13,00	-36,00	0,147
Visita final – Visita 1	(-50,00; 27,00)	(-110,00; 15,00)	

(*) Teste de Mann-Whitney

Figura 19 - Box-plot do delta do BNP entre os momentos avaliados.

A tabela 18 mostra os valores de BNP obtidos de acordo com o i-DPP4 utilizado (saxagliptina ou sitagliptina). Como se nota, houve consistência dos resultados anteriormente demonstrados com ambos os medicamentos.

Tabela 18 - Média do BNP segundo os momentos de avaliação e o subgrupo de i-DPP4 utilizado no estudo.

BNP*	Grupo		
	Placebo (n=34)	Sitagliptina(n=19)	Saxagliptina (n=14)
Visita 1	194,12 ± 197,81	156,00 ± 144,33	279,07 ± 186,53
Visita final	180,03 ± 161,11	124,74 ± 81,66	254,00 ± 349,07
	p=0,548		

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica
Análise de Variância com medidas repetidas
Valores expressos em pg/mL

b.2 – Demais parâmetros de segurança pré-especificados nos objetivos secundários (função hepática e pancreática): em relação à lipase, não houve diferença significativa entre os grupos, notando-se aumento significativo e similar entre os grupos ao longo do seguimento (Tabela 19); em relação à amilase, tampouco se notou diferenças significativas entre os grupos, com aumento significativo e similar entre os grupos ao longo do seguimento (Tabela 20); em relação à TGO e TGP, não houve diferenças significativas entre os grupos, ocorrendo diminuição significativa e similar entre os grupos ao longo do seuimento para ambas as variáveis (Tabelas 21 e 22). Não ocorreu nenhum evento adverso de hepatite ou pancreatite durante o estudo.

Tabela 19 - Média da Lipase segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

Lipase*	Grupo	
	Placebo (n=34)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	142,47 ± 64,90	155,18 ± 111,20
Visita final	209,85 ± 106,57	211,05 ± 139,69
	p=0,564	

Análise de Variância com medidas repetidas

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica

Valores expressos em U/L

Tabela 20 - Média da Amilase segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

Amilase	Grupo	
	Placebo (n=34)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	56,35 ± 24,14	50,64 ± 19,53
Visita final	68,35 ± 23,10	70,30 ± 25,60
	p=0,110	

Análise de Variância com medidas repetidas

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica

Valores expressos em U/L

Tabela 21 - Média de TGO segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

TGO*	Grupo	
	Placebo (n=33)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	113,35 ± 150,07	149,09 ± 170,62
Visita final	24,06 ± 11,68	22,03 ± 8,56
	p=0,159	

Análise de Variância com medidas repetidas

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica

Valores expressos em U/L

Tabela 22 - Média de TGP segundo os momentos de avaliação e o grupo de estudo.

TGP*	Grupo	
	Placebo (n=33)	i-DPP4 (n=33)
Visita 1	48,91 ± 20,27	52,76 ± 39,56
Visita final	35,64 ± 26,53	34,94 ± 20,18

p=0,820

Análise de Variância com medidas repetidas

(*) Variável analisada por meio de transformação logarítmica

Valores expressos em U/L

c) Tamanho do IAM avaliado pelo pico de CK-MB massa: não foi observada diferença significativa entre os grupos, conforme já descrito na Tabela 5.

d) Incidência do desfecho composto de óbito cardiovascular, reinfarto, AVC, hospitalização por insuficiência cardíaca, angina instável ou revascularização miocárdica 30 dias após o início dos sintomas relacionados ao evento agudo: resultados apresentados na Tabela 23. Como se nota, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos analisados.

Tabela 23 - Incidência de desfecho composto segundo o grupo de estudo.

Variável	Amostra (n=70)	Grupo		P
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Desfecho composto	7 (10,0%)	3 (8,7%)	4 (11,4%)	1,000 ⁽¹⁾
IAM	1	0	1	
HIC	1	0	1	
AI	2	2	0	
Óbito	1	0	1	
CRM	2	1	1	

(1) Teste exato de Fisher

Desfecho composto:

IAM = infarto agudo do miocárdio

HIC = hospitalização por insuficiência cardíaca

AI = angina instável

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

5.4.3 Analisar o objetivo primário do estudo em subgrupos:

Foram realizadas análises pré-especificadas considerando-se os seguintes subgrupos: IMC < 30 ou ≥ 30 kg/m²; sexo masculino ou feminino; idade < 65 ou ≥ 65

anos; tabagismo atual ou não tabagismo; tempo de diagnóstico do diabetes ≤ 9 ou > 9 anos; glicemia na randomização <125 ou ≥ 125 mg/dL; HbA1c ≤ 9 ou $> 9\%$ e tratamento do IAM com intervenção coronário percutânea ou clínico. Não foi demonstrada diferença significativa entre a meta primária do estudo com nenhum dos subgrupos avaliados. A Tabela 24 apresenta os resultados.

Tabela 24: Média (desvio-padrão) da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina® nos grupos placebo e i-DPP4 nos diferentes subgrupos.

Subgrupo	Grupo	Visita 1	Visita 2	p
IMC < 30	Placebo (n=21)	493,05 (63,62)	464,57 (61,11)	0,581
	i-DPP4 (n=29)	472,14 (72,49)	457,10 (54,90)	
IMC ≥ 30	Placebo (n=14)	475,07 (52,34)	476,93 (69,80)	0,099
	i-DPP4 (n=6)	435,50 (34,70)	501,50 (38,57)	
Feminino	Placebo (n=14)	482,14 (66,18)	467,29 (64,42)	0,793
	i-DPP4 (n=11)	469,18 (68,24)	464,00 (52,52)	
Masculino	Placebo (n=21)	488,33 (55,68)	471,00 (65,28)	0,470
	i-DPP4 (n=24)	464,33 (70,12)	465,04 (56,74)	
Idade < 65	Placebo (n=22)	489,82 (59,40)	480,23 (69,18)	0,644
	i-DPP4 (n=22)	454,77 (61,87)	457,59 (59,13)	
Idade ≥ 65	Placebo (n=13)	479,15 (60,72)	451,38 (51,62)	0,529
	i-DPP4 (n=13)	484,62 (77,54)	476,77 (45,83)	
Não tabagista	Placebo (n=25)	479,36 (58,70)	476,08 (64,39)	0,967
	i-DPP4 (n=23)	461,96 (60,10)	459,70 (61,84)	
Tabagista	Placebo (n=10)	502,10 (60,43)	453,10 (63,25)	0,169
	i-DPP4 (n=12)	473,33 (84,92)	474,33 (37,94)	
Tempo de DM < 9	Placebo (n=18)	492,50 (55,76)	467,44 (72,36)	0,151
	i-DPP4 (n=16)	476,19 (75,31)	496,13 (43,88)	
Tempo de DM ≥ 9	Placebo (n=17)	478,82 (63,62)	471,71 (55,97)	0,656
	i-DPP4 (n=19)	457,16 (63,07)	438,26 (49,26)	
Glicemia < 125	Placebo (n=8)	478,25 (56,13)	523,88 (56,08)	-
	i-DPP4 (n=1)	-	-	
Glicemia ≥ 125	Placebo (n=27)	488,11 (60,96)	453,41 (57,73)	0,106
	i-DPP4 (n=34)	465,06 (69,42)	464,91 (55,49)	
HbA1c < 9	Placebo (n=9)	487,00 (67,60)	476,33 (71,79)	0,790
	i-DPP4 (n=10)	458,00 (62,45)	458,90 (71,25)	
HbA1c ≥ 9	Placebo (n=26)	485,46 (57,51)	467,15 (62,45)	0,485
	i-DPP4 (n=25)	469,00 (71,83)	467,04 (48,08)	
Tto IAM Intervenção	Placebo (n=34)	487,88 (58,87)	471,65 (63,69)	0,308
	i-DPP4 (n=33)	457,61 (61,36)	462,35 (55,31)	
Tto IAM Clínico	Placebo (n=1)	-	-	-
	i-DPP4 (n=2)	-	-	

(*) Análise de Variância com medidas repetidas.

Adicionalmente, analisamos o objetivo primário do estudo de acordo com o subgrupo de i-DPP4 utilizado. Como se observa na Tabela 25, não encontramos diferenças significativas no comportamento da agregabilidade plaquetária entre os grupos.

Tabela 25: Média da agregabilidade plaquetária pelo VerifyNow Aspirina® segundo os momentos de avaliação e o subgrupo de i-DPP4 utilizado no estudo.

	Momento	Grupo		
		Placebo (n=34)	Sitagliptina(n=19)	Saxagliptina (n=14)
p=0,885	Visita 1	486,45 ± 61,00	463,79 ± 65,59	454,77 ± 69,45
	Visita 2	469,94 ± 65,77	455,68 ± 49,36	474,38 ± 66,54
	Vista Final	459,27 ± 54,50	440,89 ± 46,04	440,54 ± 70,57
		p=0,802		

Análise de Variância com medidas repetidas
Valores expressos em ARU

5.5 Eventos Adversos

Na Tabela 26 estão apresentados os eventos adversos no estudo. Como se nota, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos adversos em geral, ou eventos adversos sérios observados aos 30 dias de seguimento. Eventos adversos sérios foram definidos como fatais ou potencialmente fatais, e dentre os eventos adversos não sérios o mais prevalente foi queixas gastrintestinais (38,2%), seguida de dispneia (14,7%).

Tabela 26 - Incidência de eventos adversos segundo o grupo de estudo.

Variável	Amostra (n=70)	Grupo		P
		Placebo (n=35)	i-DPP4 (n=35)	
Evento Adverso – global	34 (48,6%)	19 (54,3%)	15 (42,9%)	0,339 ⁽¹⁾
Evento adverso sérios	5 (7,1 %)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	1,000 ⁽²⁾
IAM	1	0	1	
HIC	1	0	1	
AI	2	2	0	
Óbito	1	0	1	

(1) teste qui-quadrado

(2) teste exato de Fisher

IAM = infarto agudo do miocárdio

HIC = hospitalização por insuficiência cardíaca

AI = angina instável

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que os inibidores da DPP4 não têm ação significativa sobre a agregabilidade plaquetária em pacientes diabéticos com infarto agudo do miocárdio em uso de dupla antiagregação plaquetária aos 4 dias pós-randomização (objetivo principal) ou aos 30 dias (objetivo secundário). Isso pode estar relacionado ao fato de que pacientes com coronariopatia aguda apresentam elevação da agregabilidade plaquetária mesmo em fases mais tardias do evento^{62,106} Importante salientar que análises de banco de dados com pacientes pós-ICP e implante de stent farmacológico, maior agregabilidade plaquetária em resposta à aspirina[®] não se associou a desfechos clínicos (IAM e trombose de stent); contrariamente, maior agregabilidade plaquetária em resposta ao clopidogrel se associou de forma significativa a eventos clínicos no seguimento de 30 dias e 2 anos.^{67,107,108}

Do que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou de forma prospectiva e randomizada o efeito do i-DPP4 na função plaquetária em uma população diabética na vigência de um infarto agudo do miocárdio.

No presente estudo, quando se avaliou a diferença absoluta (delta) da agregabilidade plaquetária, seja pelo VerifyNow Aspirina[®], seja pelo Multiplate Aspirina e ADP[®], não foram observadas diferenças entre os grupos. Tampouco foram observadas diferenças nas análises dos subgrupos pré-especificados. Em modelos ajustados para variáveis que mostraram diferença significativa entre os grupos na randomização (colesterol total, LDL-col e TGL), os resultados também não se modificaram. Finalmente não observamos correlação significativa entre o delta da agregabilidade do objetivo primário com a hemoglobina glicada ou com a média da glicemia. Os resultados encontrados não confirmam os achados do estudo de Gupta e col⁹⁶, que encontraram menor agregabilidade plaquetária em pacientes tratados com sitagliptina. Essas diferenças podem ser explicadas, ao menos parcialmente, pelas diferenças populacionais e metodológicas entre os estudos, em especial o fato daquele ser um estudo tipo caso-controle e incluir pacientes diabéticos sem doença cardiovascular que usaram sitagliptina por três meses. Além disso, não analisou a possível correlação entre níveis de GLP-1 e agregabilidade plaquetária. Cameron-Vendrig e col⁹⁵ em estudo *in vitro* e *ex vivo* identificou de maneira indireta o receptor

do GLP-1 em megacariócitos e plaquetas humanas, e demonstrou que a exenatide, um análogo do receptor do GLP1, tem efeito inibidor na agregabilidade plaquetária induzida por trombina e ADP. Em nosso estudo não foi dosado o GLP-1 sérico por dificuldades técnicas já descritas na literatura com ensaios de baixa especificidade e sensibilidade⁷⁵, bem como não foi medida a atividade da DPP4. Desse modo, pode-se hipotetizar que a ausência de efeito do i-DPP4 nas plaquetas, no presente estudo, estaria relacionado ao fato que o aumento farmacológico do GLP-1 pelo i-DPP4 não foi suficiente para reduzir a agregabilidade, ou o possível efeito pleiotrópico do i-DPP4 na plaqueta seja independente do GLP-1¹⁰⁹. Outras razões também poderiam explicar nossos resultados. Inicialmente, pelo perfil farmacocinético e farmacodinâmico do i-DPP4, 24 horas após a administração do inibidor, a atividade da DPP4 é reduzida em aproximadamente 70 a 80%, e esse efeito é mantido por semanas^{79,110}. É possível que o aumento da atividade da DPP4 encontrado em indivíduos diabéticos no cenário agudo, como em nosso estudo, tenha excedido a capacidade de inibição da medicação testada.

Em relação aos índices hematológicos, as plaquetas do paciente portador de diabetes têm maior reatividade mesmo em uso de agentes antiagregantes, e uma das causas seria ao maior *turnover* plaquetário⁴⁰⁻⁴⁵. O volume plaquetário médio (VPM) e a fração de plaquetas imaturas (FPI) são dois biomarcadores da atividade plaquetária e expressam de forma indireta o maior *turnover* celular. Essa maior renovação plaquetária aumenta o número de plaquetas não expostas ao efeito da aspirina[®] ou clopidogrel[®]. Este fato está em concordância com o observado em pacientes com doença arterial crônica e aguda¹¹¹⁻¹¹⁴. Porém, em nossa população exclusivamente de pacientes diabéticos, isso não foi observado em nenhum dos métodos testados. Esse achado está de acordo com Verdoia e col, que observaram em pacientes com diabetes em uso de dupla antiagregação plaquetária para SIMI ou pós ICP eletiva, que os níveis de FPI não se associaram a maior agregabilidade plaquetária⁴³.

A associação entre LDL-colesterol e agregabilidade plaquetária descrita na literatura¹¹⁵ também foi avaliada no presente estudo, não se observando em nenhum dos grupos de tratamento correlação entre o delta medido pelo VerifyNow Aspirina[®] com colesterol total e suas frações e triglicérides. A maior agregabilidade plaquetária e não resposta ao i-DPP4 poderia ser explicado pelos altos níveis de LDL oxidadas, porém, essa análise não foi realizada no presente estudo.

Outra variável que deve ser considerada para explicar a não resposta ao i-DPP4 é o peso e o índice de massa corporal. Apesar de não encontrarmos diferenças nas características basais, nossa população era composta de indivíduos com sobrepeso (peso médio 76,59 Kg e IMC médio 28,02 Kg/m²). Assim, a maior agregabilidade plaquetária encontrada em nosso estudo, isto é, as alterações farmacodinâmicas na resposta à aspirina[®] em pacientes obesos com SIMI, está em acordo com a literatura^{116,117}.

Especificamente em pacientes com IAM, Vivas e col⁵¹ demonstraram que o controle intensivo da glicemia (meta 80 a 120 mg/dL com uso de insulina endovenosa) em pacientes com IAM reduziu agregabilidade plaquetária avaliada pela via do P₂Y₁₂, ao contrário do demonstrado no presente estudo. Novamente as diferenças entre os estudos podem ser explicadas por diferenças metodológicas, já que todos os nossos pacientes eram diabéticos, a média glicêmica durante o seguimento foi 181,81 ± 46,35 mg/dL, o uso de insulina endovenosa na randomização era critério de exclusão, e a função plaquetária era avaliada após ICP, o que por si só aumenta a agregabilidade plaquetária.

6.1 Efeito do i-DPP4 sobre a glicemia

Ao final de nosso seguimento, não observamos diferenças significativas entre os grupos em relação ao controle glicêmico (expresso pela média da glicemia) avaliado por MCG bem como medida por GC. Também não encontramos diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de eventos de hipoglicemia <70 mg/dL aferida por GC, necessidade de uso de insulina basal ou de correção, e dose de insulina de correção utilizada durante o estudo. Em relação ao controle glicêmico avaliado por MCG, também não observamos diferenças significativas entre os grupos em relação às métricas de variabilidade glicêmica (*MAGE* e *CV*), assim como da porcentagem de tempo acima da meta de controle glicêmico (*TIR: time-in-range*). Apesar de não identificarmos eventos de hipoglicemia < 40 mg/dL nas aferições de GC, foram identificados pelo MCG dois eventos de hipoglicemia (< 54 mg/dL, noturnas e assintomáticas), ambas no grupo i-DPP4, sendo um deles em uso de insulina basal. Em estudo com população similar a nossa, Sampaio e col também demonstraram que o MCG é capaz de identificar hipoglicemias não detectadas pela GC em pacientes com IAM em uso de insulina¹¹⁸. Não encontramos correlação da média glicêmica com

os outros métodos de avaliação plaquetária, bem como não encontramos correlação com o delta entre as visitas 1 e 2 e a *MAGE*, talvez devido ao pequeno número de pacientes incluídos nessa análise. A observação de controle glicêmico similar entre os grupos de tratamento foi importante para nossa análise, pois desse modo um possível efeito do i-DPP4 sobre a agregabilidade plaquetária seria independente da glicemia. Diferentemente de publicações prévias⁹⁰⁻⁹⁴, o i-DPP4 no presente estudo foi testado no cenário de IAM, com rotinas institucionais para controle glicêmico bem estabelecidas. Se por um lado esses resultados são oriundos de análises exploratórias, já que o estudo foi desenhado para analisar o papel dos i-DPP4 sobre a agregabilidade plaquetária, por outro lado estão de acordo com dados de literatura em pacientes crônicos, nos quais tampouco se demonstrou impacto significativo do uso do iDPP4 sobre os níveis glicêmicos.^{86,87}

Em revisão sistemática de estudos com utilização do i-DPP4 em ambiente hospitalar, foi observado que o uso do i-DPP4 isoladamente ou associado à insulina basal alcança um controle glicêmico não-inferior quando comparado ao esquema de insulina *basal-bolus*.¹¹⁹ Devido ao perfil de segurança sugerido pelos nossos resultados, o i-DPP4 poderia ser usado nas fases iniciais do IAM em associação com insulina, podendo substituir a utilização do esquema padrão de insulina *basal-bolus*, desse modo simplificando o manejo da hiperglicemia também para esse perfil de pacientes hospitalizados.

6.2 Efeito do i-DPP4 sobre inflamação

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), uma proteína da fase aguda secretada pelo fígado com comprovado valor prognóstico, foi o marcador inflamatório escolhido no presente estudo^{120,121}. Apesar das diferenças entre os grupos não terem atingido significância estatística, nota-se diminuições numericamente e consistentemente maiores da PCR-us no grupo i-DPP4 nos tempos analisados, com valores de *p* próximos à significância entre visita 1 e final ($p=0,053$). Adicionalmente, excluindo-se os *outliers* a diferença entre os grupos mostra valor de $p=0,02$.

Na vigência de um IAM, o tratamento com reperfusão é capaz de limitar a área de necrose, porém não interrompe a resposta inflamatória. Para avaliar se medicamentos com ações anti-inflamatórias teriam efeitos cardiovasculares, estudos testaram o uso de inibidores de interleucinas IL-1 β e IL-6 em pacientes com doença

coronária crônica e aguda respectivamente. Ao final os autores demonstraram reduções significativas da PCR, redução de eventos cardiovasculares e da progressão da obstrução microvascular.^{122,123}

Portanto, nosso estudo sugere um efeito anti-inflamatório do i-DPP4 com potenciais benefícios, já que a inflamação não é apenas um marcador de gravidade e desfechos, mas também um fator de risco nesses pacientes.¹²⁴⁻¹³⁴

6.3 Efeito do i-DPP4 sobre o BNP

O presente estudo mostrou resultados neutros do iDPP4 em relação ao BNP, notando-se diminuições significativas desse biomarcador durante o tempo de seguimento em ambos os grupos de forma similar.

O uso do i-DPP4 em indivíduos diabéticos com DCV mostrou resultados conflitantes no desfecho função ventricular e risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em estudos prospectivos. A saxagliptina foi associada a significativo aumento do risco relativo (27%) de hospitalização por IC e a alogliptina apresentou risco 19% maior, porém não significativo.^{87,135} Em contraste, sitagliptina e linagliptina não foram associadas a aumento no risco desse desfecho, e vildagliptina em pacientes com IC prévia apresentou efeito neutro na fração de ejeção ventricular.^{88,136,137} Se tais achados são um efeito de classe ou exclusivo de algumas moléculas, se as diferenças nas características basais das populações estudadas podem ter influenciado, ou se podem ter sido causados por artefatos estatísticos ainda é controverso.¹³⁸ Porém, é bem conhecida a associação entre DM e IC, agravada pelo ambiente metabólico e comorbidades com por exemplo doença arterial coronária.²⁶

O BNP_{1,32} é um peptídeo produzido nos ventrículos a partir do pró-BNP_{1,108} em resposta ao aumento de distensibilidade das câmaras cardíacas, e liberado para a circulação em quantidades equimolares com o NT-pró BNP_{1,76} esse último com maior vida média. Ambos os peptídeos são utilizados como biomarcadores prognósticos da IC crônica, aguda e no IAM.¹³⁹ Nossos resultados de diminuição significativa do BNP ao longo do tempo de forma similar entre os grupos iDPP4 e placebo vão de encontro ao demonstrado por Jarolim e col.¹⁴⁰ Avaliando diabéticos tipo 2 randomizados para alogliptina ou placebo entre 15 a 90 dias após um evento de coronariopatia aguda, aos 6 meses de seguimento esses autores também encontraram diminuições

significativas nos valores de NT-pró BNP e do BNP de forma similar entre os grupos analisados.

O não aumento do BNP em relação ao placebo observado em nossos pacientes pode sugerir um perfil de segurança salutar dessa classe em pacientes com coronariopatia aguda.

6.4 Efeito do i-DPP4 sobre demais parâmetros de segurança

Além da já demonstrada segurança no controle glicêmico sem aumento da incidência de eventos de hipoglicemia, bem como ausência de diferença no comportamento dos valores de BNP entre os grupos, outros biomarcadores de segurança também foram avaliados. A função hepática medida pelos valores de TGO e TGP, e a função pancreática pelos valores de amilase e lipase, demonstraram um perfil de segurança do i-DPP4 similar ao placebo na população estudada. Além disso, não observamos nenhum caso de pancreatite em nossa casuística, o que corrobora o observado por Dicembrini e col em meta-análise de estudos randomizados (incluindo estudos de desfechos cardiovasculares)¹⁴¹.

6.5 Limitações

Em primeiro lugar, os tempos escolhidos para análise (4 e 30 dias) podem ter influenciado os resultados, já que com tempos mais longos de seguimento eventualmente os efeitos do i-DPP4 sobre a agregabilidade plaquetária poderiam ser mais evidentes. Em segundo lugar, a agregabilidade plaquetária foi avaliada apenas pelas vias do ácido araquidônico e do ADP, deixando de analisar outras vias como trombina e GP II_b / III_a, por exemplo, apesar de que as vias escolhidas em nosso estudo representam os efeitos de dois anti-plaquetários mais utilizados no tratamento do IAM, notadamente aspirina e inibidores do receptor P₂Y₁₂. Finalmente, conforme descrito em metodologia, houve a decisão de mudança do i-DPP4 durante o desenvolvimento do estudo (emenda n.º 2395.697, de 23/11/2017); entretanto, análises do efeito isolado de cada um dos iDPP4 testados sobre a agregabilidade plaquetária não mostrou diferença significativa entre ambos.

7. CONCLUSÕES

Em pacientes portadores de DM 2 e infarto agudo do miocárdio, o uso do inibidor da DPP4 em comparação ao placebo tem efeito neutro na agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico ou ADP.

Metas secundárias pré-especificadas sugerem efeito neutro dos i-DPP4 sobre o BNP, e benefício em relação aos níveis de PCR-us.

8. REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th. edition 2019. Brussels, Belgium. Disponível em [http:// www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Acesso em 01/11/2020.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407–18.
3. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular Disease Brussels, Belgium IDF 2016. Disponível em: [http:// www.idf.org/cvd](http://www.idf.org/cvd). Acesso em 01/11/2020.
4. Lettino M, Andell P, Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, Bardaji A et al. PIRAEUS group. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 1;3(4):198-213.
5. Goodman SG, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM et al. Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE 2) Investigators. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009; 58(2):193-201.e1-5.
6. Nicolau JC, Brieger D, Owen R, Furtado RHM, Goodman SG, Cohen M et al. Diabetes association with self-reported health, resource utilization, and prognosis post-myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2020; 43:1352-1361.
7. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(4):466-470.e1.
8. Winzap P, Davies A, Klingenberg R, Obeid S, Roffi M, Mach F et al. Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short - and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;31;18(1):142.
9. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:171-179.
10. Eitel I, Hintze S, de Waha S, Fuernau G, Lurz P, Desch S, et al. Prognostic impact of hyperglycemia in nondiabetic and diabetic patients with ST- elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(6):708-18.

11. Hao Y, Lu Q, Li T, Yang G, Hu P, Ma A. Admission hyperglycemia and adverse outcomes in diabetic and non-diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 5;17(1):6.
12. Savonitto S, Morici N, Cavallini C, Antonicelli R, Petronio AS, Murena E et al. One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1297–303.
13. Dong X, Cai R, Sun J, Huang R, Wang P, Sun H et al. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(5).
14. Nicolau JC, Serrano CV, Giraldez RR, Baracioli LM, Moreira HG, Lima FG et al. In patients with acute myocardial infarction, the impact of hyperglycemia as a risk factor for mortality is not homogeneous across age-groups. *Diabetes Care.* 2012; 35(1):150-152.
15. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KH, Machado MN, Ramires JA. Baseline Glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2007; 21(5):294-9.
16. Nicolau JC, Lima FG, Franken M, Serrano CV, Giraldez RR, Baracioli LM et al. The prognostic value of diabetes and of acute hyperglycemia is different during the in-hospital and chronic phases after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 Suppl:14.
17. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones P, Fiske S et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction-defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008; 117:1018–27.
18. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013; 36(4):1026–32
19. Zheng J, Cheng J, Zhang Q, Qi C, Wang T, Xiao X. Association Between Glycosylated Hemoglobin Level and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(19):e3696.
20. Marenzi G, Cosentino N, Milazzo V, De Metrio M, Cecere M, Mosca S et al. Prognostic value of the acute-to-chronic glycemic ratio at admission in acute myocardial infarction: a prospective study. *Diabetes Care.* 2018;41:847-53.
21. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Massoudi FA, Wang Y, Havranek E et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute

myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005; 111:3078–86.

22. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman J, Weaver WD et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006; 27:1289–97.

23. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The Time is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016; 39(2):179-86.

24. D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 Suppl 1:126-132.

25. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation*. 2002; 106:2760-3.

26. Wang CL, Hess C, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus-mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016; 133:2459-502

27. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 27;15(1):123.

28. Bain RJ, Fox JP, Jagger J, Davies MK, Littler WA, Murray RG. Serum cortisol levels predict infarct size and patient mortality. *Int J Cardiol*. 1992; 37(2):145-50.

29. Heusch G. Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation*. 1990; 81(1):1-13.

30. Lympelopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2013; 113(6):739-53.

31. Moura FA, Cintra R, Carvalho LSF, Santos SN, Modolo R, Munhoz DB et al. Adverse outcome has a U-shaped relation with acute phase change in insulin sensitivity after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 2018; 254:16-22.

32. Xu XR, Carrim N, Neves M, McKeown T, Stratton T, Coelho RM et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thrombosis Journal*. 2016; 14(supp)1:29.

33. Paven E, Dillinger JG, Bal Dit Sollier C, Vidal-Trecan T, Berge N, Dautry R et al. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020; 46(5):370-376.

34. Russo I, Penna C, Musso T, Popara J, Alloatti G, Cavalot F et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;

16(1):71.

35. Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(3):166-179.
36. Heemskerk JW, Matheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(1):2-16.
37. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016; 134(10):e123-55.
38. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260.
39. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jul;117(1):181-264.
40. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015; 9:412-24.
41. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011; 123:798-813.
42. Droppa M, Tschernow D, Muller K, Tavlaki E, Karathanos A, Stimpfle F et al. Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE). *PLoS One*. 2015; 10(3):e0121620.
43. Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, Rolla R, Barbieri L, Schaffer A et al. Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(2):245-53.
44. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, Vignini A, Salvolini E, Ravaglia F et al. Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):2180-4.
45. Assert R, Scherk G, Bumbure A, Pirags V, Schatz H, Pfeiffer AF. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*. 2001; 44(2):188-95.

46. Kumbhani DJ, Marso SP, Alvarez CA, McGuire DK. State-of-the-Art: Hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2015; 9:4.
47. Santilli F, Simeone P, Liani R, Davi G. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015; 120:28-39.
48. Piccolo R, Franzone A, Koskinas KC, Räber L, Pilgrim T, Valgimigli M et al. Effect of Diabetes Mellitus on Frequency of Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2016; 118(3):345-52.
49. Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J.* 2009; 158(5):784.e1-6.
50. Mangiacapra F, Peace AJ, Wijns W, Barbato E. Lack of correlation between platelet reactivity and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus patients treated with aspirin and clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32(1):54-8.
51. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle-Pascual A et al. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study ("Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). *Heart.* 2011; 97(10):803-9.
52. Stone E. An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire *Phil Trans.* 1763; 53:195-200.
53. Craven L. Experiences with aspirin (Acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J.* 1953; 75:38-44.
54. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329):71-86.
55. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management-Standards of medical care in diabetes ,2021; 44:suppl 1:S125-150.
56. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1):30-47.
57. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011; 4(2):180-7.

58. Russo I, Viretto M, Barale C, Mattiello L, Doronzo G, Pagliarino A et al. High glucose inhibits the aspirin-induced activation of the nitric oxide/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway and does not affect the aspirin-induced inhibition of thromboxane synthesis in human platelets. *Diabetes*. 2012; 61(11):2913-21.
59. Bell DS. Aspirin in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. *Postgrad Med*. 2016; 128(2):180-90.
60. Patrono C, Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6):613-615.
61. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6):603-612.
62. Dracoulakis MDA, Gurbel P, Cattaneo M, Martins HS, Nicolau JC, Kalil Filho R. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(3):357-363.
63. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2012; 164(4):600-606.e1.
64. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med (Berl)*. 2005; 83(2):148-58.
65. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009; 32(4):531-40.
66. Marcucci R, Paniccchia R, Antonucci E, Gori AM, Fedi S, Giglioli C et al. Usefulness of aspirin resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in predicting one-year major adverse coronary events. *Am J Cardiol*. 2006; 98(9):1156-9.
67. Stuckey TD, Kirtane AJ, Brodie BR, Witzenbichler B, Litherland C, Weisz G et al. ADAPT-DES Investigators. Impact of Aspirin and Clopidogrel Hyporesponsiveness in Patients Treated with Drug-Eluting Stents: 2-Year Results of a Prospective, Multicenter Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(16):1607-1617.
68. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):309-17.
69. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450

2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 6;56(2):134-43.

70. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, Lokhnygina Y, Neely B, Corbalán R et al; TRILOGY ACS investigators. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):683-694.e3.

71. Sanidas EA, Brener SJ, Maehara A, Généreux P, Witzenbichler B, El-Omar M et al. Outcomes in diabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction: results from the INFUSE-AMI study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 83(5):704-10.

72. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.

73. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.

74. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017; 136(9):849-70.

75. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017; 127:4217-27.

76. Bauer PV, Duca FA. Targeting the gastrointestinal tract to treat type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2016; Sep; 230(3):R95-R113.

77. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. *Front Immunol*. 2015; 6:386.

78. Duan L, Rao X, Xia C, Rajagopalan S, Zhong J. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):76.

79. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(1):7-18.

80. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol*. 2019; 10:389.

81. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis*. 2013; 227(2):349-54.

82. Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kuribayashi N, et al.

Collaborators on the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE) Trial. Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(3):455-64.

83. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K et al. PROLOGUE Study Investigators. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016; 13(6):e1002051.

84. Zhong J, Maiseyeu A, Davis SN, Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ Res*. 2015; 116(8):1491-504.

85. Liu H, Guo L, Xing J, Li P, Sang H, Hu X et al. The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2020; 875:173037.

86. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):232-42.

87. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1317-26.

88. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(2):126-35.

89. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014; 130(18):1579-88.

90. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in noncritically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017; 5:e000394.

91. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan K, Anzola I, Gomez P et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; Vol: 5, Issue: 2, 125-133.

92. Brenner C, Adrion C, Grabmaier U, Theisen D, Ziegler FV, Leber A et al. Sitagliptin plus granulocyte-colony stimulating factor in patients suffering from acute

myocardial infarction: A double-blinded randomized placebo-controlled trial of efficacy and safety (SITAGRAMI trial) *Int. J. Cardiol.* 2016; 205:23-30.

93. Kuramitsu S, Miyauchi K, Yokoi H, Suwa S, Nishizaki Y, Yokoyama T et al. Effect of sitagliptin on plaque changes in coronary artery following acute coronary syndrome in diabetic patients: The ESPECIAL-ACS study. *J Cardiol.* 2017; 69(1):369-376.

94. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M et al. Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(4):837-843.

95. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Activation Attenuates Platelet Aggregation and Thrombosis. *Diabetes.* 2016; 65(6):1714-23.

96. Gupta AK, Verma AK, Kaila S, Singh SK, Kumar N. Sitagliptin: antiplatelet effect in diabetes and healthy volunteers. *Platelets.* 2012; 23(8):565-570.

97. Toyoshima MT, de Souza AB, Admoni SN, Cukier P, Lottemberg AS, Latronico AC et al. New digital tool to facilitate subcutaneous insulin therapy orders: an inpatient insulin dose calculator. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:114.

98. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 1(2):100-107.

99. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)- a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009; 42(2):377-381.

100. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*, 2020; 43 (suppl 1):S14-31.

101. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Baz J, Morrow D et al. The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) /American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2018; 138:e-618-e-651.

102. Grove EL, Hvas AM, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB, Mortensen J et al. A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2010; 103(6):1245-53.

103. VerifyNow reference guide. Disponível em www.werfen.com/uk/en/verifynow-system. Acesso em 09-02-2021

104. Multiplate analyzer reference guide -Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça 2013.
105. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetes instability. *Diabetes*.1970; 19:644-655.
106. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(3):634-9.
107. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC et al. ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013; 382(9892):614-23.
108. Chau KH, Kirtane AJ, Easterwood RM, Redfors B, Zhang Z, Witzenbichler B et al. Stent Thrombosis Risk Over Time on the Basis of Clinical Presentation and Platelet Reactivity: Analysis From ADAPT-DES. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; S1936-8798(20)32394-3.
109. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A et al. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9):3333-41.
110. Zhou Y, Guo Z, Yan W, Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin - An anti-diabetes medicine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018; 45(7):628-635.
111. Huang HL, Chen CH, Kung CT, Li YC, Sung PH, You HL et al. Clinical utility of mean platelet volume and immature platelet fraction in acute coronary syndrome. *Biomed J*. 2019; 42(2):107-115.
112. Faber J, Hvas AM, Kristensen SD, Grove EL, Adelborg K. Immature Platelets and Risk of Cardiovascular Events among Patients with Ischemic Heart Disease: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1055/s-0040-1721386. Epub ahead of print.
113. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, Larsen SB, Kristensen SD. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(1):185-91.
114. Kim YG, Suh JW, Yoon CH, Oh IY, Cho YS, Youn TJ et al. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(5):445-53.
115. Gasecka A, Rogula S, Szarpak Ł, Filipiak KJ. LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life*. 2021; 11(1):39.

116. Rocca B, Fox KA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018; 39(19):1672-1686f.
117. Furtado RHM, Giugliano RP, Dalcoquio TF, Arantes FBB, Barbosa CJDG, Genestreti PRR et al. Increased bodyweight and inadequate response to aspirin in individuals with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 48(2):217-224.
118. Sampaio CR, Franco DR, Goldberg DJ, Baptista J, Eliaschewitz FG. Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(2):117-24.
119. Rabizadeh S, Tavakoli Ardakani MA, Mouodi M, Bitaraf M, Shab-Bidar S, Esteghamati A et al. DPP4 Inhibitors in the Management of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Ther*. 2020 ;37(9):3660-3675
120. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020 Aug 14;41(31):2952-2961.
121. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, Ridker PM. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):113-131.
122. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
123. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1845-1855.
124. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1):33.
125. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2071-2081.
126. Lucci C, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M et al. Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute

myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1):183.

127. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A et al. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9):3333-41.

128. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2014; 63(9):1141-8

129. Hu Y, Liu H, Simpson RW, Dear AE. GLP-1-dependent and independent effects and molecular mechanisms of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor in vascular endothelial cells. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(3):2273-9.

130. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Anti-inflammatory potentials of incretin-based therapies used in the management of diabetes. *Life Sci.* 2020 Jan 15;241:117152

131. Centurión OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016 Mar; 17(2):119-28.

132. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020 Apr 24; 126(9):1260-1280

133. Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010 Jul; 15(4):331-41.

134. De Almeida Salles T, Zogbi C, de Lima TM, de Godoi Carneiro C, Garcez AT, Barbeiro HV, Antonio EL, Dos Santos L, da Costa Pereira A, Tucci PJ, de Paula Faria D, Soriano FG, Girardi AC. The contributions of dipeptidyl peptidase IV to inflammation in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Jun 1; 310(11):H1760-72.

135. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369(14):1327-35.

136. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322(12):1155–66.

137. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(1):8-17.

138. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016; 374(12):1145-54.
139. Pesaro AE, Katz M, Caixeta A, Makdisse MR, Correia AG, Pereira C t al. Prognostic value of serial brain natriuretic Peptide measurements in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2015; 131(2):116-21.
140. Jarolim P, White WB, Cannon CP, Gao Q, Morrow DA. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(7):1510-1515.
141. Dicembrini I, Montereggi C, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jan;159:107981.