

RESENHA MÉDICO-CIENTÍFICA COMPLETA

## COCAR Trial

### Colchicina perioperatória em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica

*Análise crítica, racional fisiopatológico, implicações clínicas e perspectivas*

#### Identificação institucional

- Luiz Antônio Raio Granja, MD, PhD
- Endocrinologia e Metabologia | InCor-FMUSP
- Data: 07/05/2026

*Nota de escopo: esta resenha é baseada no registro público NCT05726019/COCAR, na literatura sobre colchicina em doença coronária, no contexto de cirurgia cardíaca e nos dados disponíveis publicamente até a data de elaboração. A apresentação aceita para o ESC Congress 2026 deve ser interpretada como sinal de relevância científica, não como substituto da publicação completa revisada por pares.*

## 1. Sumário executivo

O COCAR Trial, acrônimo associado ao estudo “Colchicine in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Coronary Syndrome”, é um ensaio clínico randomizado, fase 2, conduzido no contexto do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo/InCor, com registro público NCT05726019. O estudo avalia se a colchicina perioperatória, administrada em baixa dose, pode reduzir complicações clínicas precoces em pacientes com síndrome coronariana aguda que evoluem com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica.

A pergunta central é de alto valor translacional: em pacientes com aterotrombose inflamada e agressão cirúrgica subsequente, a modulação farmacológica do eixo inflamatório seria capaz de reduzir síndrome pós-pericardiotomia, fibrilação atrial pós-operatória, lesão/infarto perioperatório e morbidade hospitalar?

A originalidade do COCAR está no recorte populacional. A colchicina já foi estudada em doença coronária crônica, pós-infarto e prevenção de síndrome pós-pericardiotomia, mas a combinação SCA + CABG/RM representa uma zona de evidência mais estreita, biologicamente plausível e clinicamente relevante.

### Mensagem central

- O estudo testa uma intervenção anti-inflamatória simples, oral, barata e potencialmente escalável em um momento de elevada ativação inflamatória e trombótica.
- O desenho de fase 2 favorece interpretação como prova de conceito, especialmente para desfechos compostos precoces.
- Resultados positivos poderiam justificar um estudo multicêntrico maior, com poder para eventos duros e segurança.
- Resultados neutros também seriam informativos, pois delimitariam o papel real da colchicina no perioperatório da cirurgia coronária.

## 2. Identificação do estudo

| Item                   | Descrição                                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                 | Colchicine in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Coronary Syndrome: an Open-label Randomized Trial |
| Acrônimo               | COCAR                                                                                                                           |
| Registro               | NCT05726019                                                                                                                     |
| Patrocinador           | University of São Paulo General Hospital / Hospital das Clínicas da USP                                                         |
| Centro                 | Heart Institute - University of São Paulo, São Paulo, Brasil                                                                    |
| Fase                   | Fase 2                                                                                                                          |
| Desenho                | Intervencional, randomizado, grupo paralelo, aberto; avaliação de desfechos clínicos conforme registro público                  |
| População-alvo         | Adultos com síndrome coronariana aguda e indicação de cirurgia de revascularização miocárdica                                   |
| Intervenção            | Colchicina 0,5 mg a cada 12 horas, iniciada em até 24 horas após randomização e mantida até 30 dias após a cirurgia             |
| Comparador             | Placebo ou cuidado comparativo conforme registro público disponível                                                             |
| Desfecho primário      | Composto de síndrome pós-pericardiotomia, fibrilação atrial pós-operatória e infarto perioperatório                             |
| Desfechos secundários  | Morte, IAM, AVC, reinternação, infecção, lesão miocárdica, tempo de internação e componentes isolados do composto               |
| Status público recente | Listagens públicas em 2026 descrevem o estudo como completo, com início em 2022 e conclusão primária em dezembro de 2025        |

## 3. Contexto clínico: por que estudar colchicina nesse cenário?

A cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com síndrome coronariana aguda representa um cenário de risco aumentado. Esses pacientes chegam ao centro cirúrgico com placa aterosclerótica instável, inflamação sistêmica, ativação plaquetária, lesão endotelial e risco trombótico aumentado. A

cirurgia, por sua vez, adiciona trauma tecidual, resposta inflamatória sistêmica, manipulação pericárdica, possível circulação extracorpórea e lesão miocárdica perioperatória.

Essa justaposição configura uma lógica de “duplo golpe”: primeiro, a inflamação aterotrombótica da SCA; depois, a inflamação cirúrgica e pericárdica da CABG/RM. O COCAR nasce exatamente dessa janela biológica, na qual um anti-inflamatório seletivo, de baixa dose e perfil farmacológico conhecido poderia ter valor preventivo.

Três complicações são particularmente coerentes com esse racional: síndrome pós-pericardiotomia, fibrilação atrial pós-operatória e infarto/lesão miocárdica perioperatória. Todas têm alguma relação, direta ou indireta, com inflamação, ativação imune inata, lesão tecidual e resposta reparativa.

## 4. Racional mecanístico da colchicina

A colchicina é um fármaco antigo, mas seu reposicionamento cardiovascular decorre da compreensão moderna da aterosclerose como doença inflamatória crônica, com episódios de instabilidade mediados por inflamação local, imunidade inata, neutrófilos, inflamassoma NLRP3 e citocinas pró-inflamatórias.

| Eixo                  | Relevância fisiopatológica                                                                                                                     |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Microtúbulos          | Inibe a polimerização de tubulina, interferindo em migração, adesão e degranulação de neutrófilos.                                             |
| Inflamassoma NLRP3    | Reduz ativação do eixo inflamassoma-caspase-1-IL-1 $\beta$ , com repercussão sobre IL-6 e PCR.                                                 |
| Neutrófilos/NETs      | Pode atenuar respostas neutrofílicas envolvidas em inflamação vascular, trombose e lesão tecidual.                                             |
| Pericárdio            | A ação anti-inflamatória é coerente com a prevenção de pericardite e síndrome pós-pericardiotomia.                                             |
| Átrio pós-operatório  | Inflamação e estresse oxidativo contribuem para substrato arritmico; a hipótese antiarrítmica é plausível, mas não definitivamente comprovada. |
| Placa aterosclerótica | Ao modular inflamação residual, pode reduzir eventos isquêmicos em pacientes coronariopatas selecionados.                                      |

## 5. Evidência prévia que sustenta o COCAR

### 5.1. Colchicina após infarto: COLCOT

O COLCOT avaliou colchicina 0,5 mg/dia em pacientes até 30 dias após infarto do miocárdio. O estudo demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores, sustentando o conceito de que a inflamação residual pós-IAM é alvo terapêutico clinicamente relevante. A magnitude do efeito foi particularmente influenciada por redução de acidente vascular cerebral e hospitalização urgente por angina com revascularização. O estudo consolidou a colchicina como candidato plausível para prevenção secundária pós-SCA, ainda que com necessidade de seleção cuidadosa de pacientes e vigilância de tolerabilidade.

### 5.2. Colchicina na doença coronária crônica: LoDoCo2

O LoDoCo2 testou colchicina 0,5 mg/dia em pacientes com doença coronária crônica e demonstrou redução do composto de morte cardiovascular, infarto espontâneo, AVC isquêmico ou revascularização coronária guiada por isquemia. Contudo, houve sinal de maior mortalidade não cardiovascular, achado que impõe prudência interpretativa e reforça a necessidade de avaliação de segurança em populações específicas.

### 5.3. Colchicina na síndrome pós-pericardiotomia: COPPS e COPPS-2

O COPPS mostrou redução da síndrome pós-pericardiotomia com colchicina iniciada no terceiro dia pós-operatório. Posteriormente, o COPPS-2 testou uso perioperatório, mostrando redução de síndrome pós-pericardiotomia, mas sem redução robusta de fibrilação atrial pós-operatória ou derrames, além de maior intolerância gastrointestinal. Esses dados são essenciais para o COCAR: sustentam o desfecho pericárdico, mas alertam para limites na prevenção de fibrilação atrial e para adesão/tolerabilidade no perioperatório.

| Estudo  | População                           | Intervenção               | Resultado-chave                                                                   | Lição para o COCAR                                                  |
|---------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| COLCOT  | Pós-infarto recente                 | Colchicina 0,5 mg/dia     | Redução de eventos cardiovasculares maiores                                       | Sustenta alvo inflamatório pós-SCA                                  |
| LoDoCo2 | Doença coronária crônica            | Colchicina 0,5 mg/dia     | Redução de eventos isquêmicos, com sinal de mortalidade não cardiovascular        | Mostra benefício potencial e necessidade de vigilância de segurança |
| COPPS   | Pós-cirurgia cardíaca               | Colchicina pós-operatória | Redução de síndrome pós-pericardiotomia                                           | Base direta para desfecho pericárdico                               |
| COPPS-2 | Perioperatório de cirurgia cardíaca | Colchicina perioperatória | Redução de síndrome pós-pericardiotomia, sem benefício claro em FA pós-operatória | Relevância direta e alerta para efeitos GI                          |

## 6. Desenho do COCAR: leitura metodológica

O COCAR é fase 2 e, portanto, deve ser lido como estudo de sinal clínico e plausibilidade, não como ensaio definitivo de mudança de diretriz. A randomização aumenta a validade interna. O desenho aberto, por outro lado, pode introduzir vieses de conduta, especialmente em desfechos que dependem de decisão clínica, investigação diagnóstica, suspensão de medicação ou intensidade de monitorização.

O início precoce da colchicina, ainda no ambiente de emergência e em até 24 horas após randomização, é metodologicamente coerente, pois busca atuar antes do pico inflamatório perioperatório. A manutenção por 30 dias após a cirurgia cobre o período crítico de síndrome pós-pericardiotomia, fibrilação atrial e lesão miocárdica precoce.

A dose de 0,5 mg a cada 12 horas é mais intensiva do que a posologia cardiovascular usual de 0,5 mg/dia em muitos estudos de prevenção secundária, mas aproxima-se de esquemas empregados em pericardite e no contexto perioperatório. Essa escolha aumenta plausibilidade biológica, mas também torna a tolerabilidade gastrointestinal e renal um ponto central.

## 7. Análise dos desfechos

| Desfecho                           | Comentário crítico                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome pós-pericardiotomia       | Desfecho mais diretamente relacionado ao mecanismo anti-inflamatório da colchicina e com suporte prévio dos estudos COPPS/COPPS-2.                                                                       |
| Fibrilação atrial pós-operatória   | Evento frequente e clinicamente importante, mas multifatorial; inflamação é apenas um dos mecanismos. Resultado positivo seria relevante; resultado neutro não invalidaria o racional anti-inflamatório. |
| Infarto/lesão perioperatória       | Desfecho complexo, dependente de técnica cirúrgica, fluxo de enxertos, instabilidade hemodinâmica, microembolização, demanda miocárdica e definição diagnóstica.                                         |
| Morte/IAM/AVC                      | Eventos duros importantes, mas provavelmente subdimensionados em fase 2 com cerca de 100 pacientes.                                                                                                      |
| Reinternação e tempo de internação | Desfechos pragmáticos e economicamente relevantes, porém vulneráveis a práticas institucionais locais.                                                                                                   |
| Infecção                           | Importante para segurança; imunomodulação não deve aumentar risco infeccioso clinicamente relevante.                                                                                                     |

## 8. Pontos fortes

### Fortalezas do estudo

- Pergunta clínica clara, situada em lacuna real da literatura.
- População de alto risco e alta relevância clínica: SCA com indicação de CABG/RM.
- Intervenção de baixo custo, oral, factível e potencialmente incorporável à prática.

- Momento terapêutico biologicamente oportuno: antes e após agressão cirúrgica.
- Desfecho composto alinhado ao mecanismo inflamatório e à morbidade pós-operatória.
- Condução nacional em centro universitário de alta complexidade, com potencial de impacto científico brasileiro internacional.

## 9. Limitações e pontos de cautela

### Limitações interpretativas

- Tamanho amostral compatível com fase 2, mas insuficiente para conclusões definitivas sobre morte, AVC, IAM ou eventos adversos raros.
- Desenho aberto pode influenciar decisões clínicas, diagnóstico de eventos e manutenção/suspensão da droga.
- Desfecho composto reúne eventos de fisiopatologia distinta; benefício em um componente pode dominar o resultado global.
- A dose de 0,5 mg de 12/12 h pode aumentar intolerância gastrointestinal, especialmente em pacientes no pós-operatório.
- Função renal, função hepática, polifarmácia e interações medicamentosas precisam ser rigorosamente consideradas.
- Validade externa pode ser limitada caso a amostra seja unicêntrica ou altamente selecionada.

Uma questão crítica é a interpretação do desfecho composto. Se o estudo for positivo por redução predominante de síndrome pós-pericardiotomia, isso terá significado clínico distinto de uma redução simultânea de fibrilação atrial, infarto perioperatório e tempo de internação. Portanto, a leitura final deverá valorizar os componentes individuais, os intervalos de confiança e a consistência biológica dos achados.

## 10. Segurança, contraindicações e monitorização

A colchicina tem janela terapêutica relativamente estreita em alguns contextos. Em cardiologia, doses baixas são geralmente bem toleradas, mas o perioperatório impõe riscos adicionais: náuseas, vômitos, diarreia, íleo, disfunção renal aguda, interação com macrolídeos, azólicos, ciclosporina, verapamil/diltiazem e inibidores fortes de CYP3A4/P-glicoproteína.

| Domínio                   | Relevância prática                                                                                              |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efeitos gastrointestinais | Diarreia, náuseas, dor abdominal; principal causa de suspensão em estudos perioperatórios.                      |
| Função renal              | Redução de depuração aumenta toxicidade; cautela em DRC e injúria renal aguda pós-operatória.                   |
| Função hepática           | Hepatopatia grave aumenta risco de acúmulo e interação medicamentosa.                                           |
| Hematológico/muscular     | Raros em baixa dose, mas atenção a citopenias, miopatia e interação com estatinas em pacientes suscetíveis.     |
| Interações                | Evitar associação com inibidores fortes de CYP3A4/P-gp quando houver risco de toxicidade.                       |
| Infecção                  | Monitorar sinais infecciosos, embora a dose cardiovascular seja imunomoduladora, não imunossupressora clássica. |

## 11. Impacto clínico potencial

Se o COCAR demonstrar benefício clinicamente consistente e segurança aceitável, poderá sustentar a hipótese de uma estratégia anti-inflamatória perioperatória dirigida ao paciente com SCA que necessita de revascularização cirúrgica. A maior aplicabilidade prática seria reduzir eventos comuns e onerosos, como síndrome pós-pericardiotomia, fibrilação atrial pós-operatória, tempo de internação e reinternações.

O impacto seria particularmente relevante em sistemas de saúde com restrições de recursos, pois a colchicina é barata, amplamente disponível e não exige tecnologia complexa. Contudo, a incorporação em protocolo assistencial exigiria confirmação em estudo maior, preferencialmente multicêntrico, duplo-cego, com adjudicação independente e poder adequado para segurança.

## 12. Como interpretar a apresentação no ESC Congress 2026

A aceitação de um abstract para o ESC Congress 2026 indica que o estudo tem relevância científica e interesse para a comunidade cardiovascular internacional. No entanto, a apresentação em congresso deve ser vista como etapa intermediária. A análise definitiva depende da visualização dos dados completos, metodologia estatística, definição operacional dos desfechos, curva temporal dos eventos, taxa de suspensão da colchicina, eventos adversos e publicação revisada por pares.

### Checklist para leitura do abstract/publicação

- Qual foi o tamanho final da amostra analisada e houve perdas?
- A análise foi por intenção de tratar, por protocolo ou ambas?
- O efeito do desfecho primário foi impulsionado por qual componente?
- Houve redução real de fibrilação atrial pós-operatória ou apenas de síndrome pós-pericardiotomia?
- Qual foi a taxa de diarreia, suspensão da droga e injúria renal aguda?
- Houve sinal de infecção, mortalidade não cardiovascular ou eventos adversos graves?
- Os intervalos de confiança são compatíveis com benefício robusto ou apenas sinal exploratório?
- Os resultados são aplicáveis a CABG isolada, cirurgia combinada ou apenas subgrupos específicos?

## 13. Síntese editorial

O COCAR Trial é um estudo brasileiro oportuno, biologicamente plausível e academicamente relevante. Ele dialoga com a transição da cardiologia moderna: da abordagem exclusivamente anatômica da obstrução coronária para uma visão integrada de aterotrombose, inflamação residual, imunidade inata e complicações perioperatórias.

Sua maior virtude é testar uma pergunta simples em uma população complexa: a colchicina, ao modular a inflamação, pode reduzir complicações cirúrgicas em pacientes com SCA submetidos à revascularização miocárdica? A resposta poderá refinar protocolos perioperatórios e abrir caminho para estudos maiores.

A prudência, entretanto, é indispensável. Fase 2, desenho aberto e amostra limitada significam que o COCAR deve ser interpretado como sinal de prova de conceito. Mesmo diante de resultado positivo, a recomendação ampla exigirá confirmação robusta. Mesmo diante de resultado neutro, o estudo permanecerá relevante por delimitar uma hipótese biologicamente atraente.

## 14. Conclusão prática

O COCAR Trial representa uma contribuição importante da cardiologia brasileira para a investigação da inflamação como alvo terapêutico no perioperatório da cirurgia coronária. O estudo é especialmente interessante porque concentra risco biológico, plausibilidade mecanística, simplicidade terapêutica e relevância pragmática. Seu valor final dependerá da consistência dos componentes do desfecho, da segurança gastrointestinal/renal e da capacidade de gerar hipótese para um ensaio maior e definitivo.

### Take-home message

- A colchicina é uma intervenção anti-inflamatória racional no cenário SCA + CABG/RM.
- O COCAR testa uma lacuna relevante: prevenção de complicações inflamatórias e perioperatórias em pacientes coronarianos agudos encaminhados à cirurgia.

- O desfecho mais biologicamente sólido é a síndrome pós-pericardiotomia; fibrilação atrial e infarto perioperatório exigem interpretação mais cautelosa.
- A tolerabilidade gastrointestinal e a segurança renal serão determinantes para aplicabilidade clínica.
- A aceitação no ESC 2026 reforça a relevância científica, mas a publicação completa será essencial para julgamento definitivo.

## 15. Referências selecionadas

- ClinicalTrials.gov/registro público via NCT05726019. Colchicine in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Coronary Syndrome: an Open-label Randomized Trial. Últimas listagens públicas consultadas em 2026.
- Tardif, J.-C., Kouz, S., Waters, D.D., Bertrand, O.F., Diaz, R., Maggioni, A.P., et al. (2019). Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 381, 2497-2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
- Nidorf, S.M., Fiolet, A.T.L., Mosterd, A., Eikelboom, J.W., Schut, A., Opstal, T.S.J., et al. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 383, 1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
- Imazio, M., Trinchero, R., Brucato, A., Rovere, M.E., Gandino, A., Cemin, R., et al. (2010). COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal*, 31(22), 2749-2754. doi:10.1093/eurheartj/ehq319.
- Imazio, M., Brucato, A., Ferrazzi, P., Pullara, A., Adler, Y., Barosi, A., et al. (2014). Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 312(10), 1016-1023. doi:10.1001/jama.2014.11026.
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., et al. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377, 1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Deftereos, S., Giannopoulos, G., Vrachatis, D.A., Angelidis, C., Giotaki, S.G., Gargalianos, P., et al. (2020). Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(6), e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
- American College of Cardiology. COLCOT, LoDoCo2 and COPPS-2 clinical trial summaries. Consultado para contextualização de desenho, resultados e implicações clínicas.

## Comentário Síntese conclusiva

“O COCAR Trial coloca a inflamação no centro do perioperatório da revascularização miocárdica em pacientes com síndrome coronariana aguda. O estudo é relevante porque combina plausibilidade mecanística, simplicidade terapêutica e uma população de risco. A questão decisiva será saber se a redução de eventos, caso observada, transcende a síndrome pós-pericardiotomia e alcança desfechos de maior impacto clínico, como fibrilação atrial, lesão miocárdica, reinternação e segurança global. Até a publicação integral, a leitura deve ser de entusiasmo crítico: um estudo brasileiro importante, potencialmente gerador de nova linha de investigação, mas ainda não definitivo para mudança de prática.”