

Revascularização Coronária em Síndrome Coronário Crónico: prática atual e análise de estudos de referência

Jorge Miguel Samico Gonçalves

M

2022



Revascularização Coronária em Síndrome Coronário Crónico: prática atual e análise de estudos de referência

Autor

Jorge Miguel Samico Gonçalves

jo-ca98@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

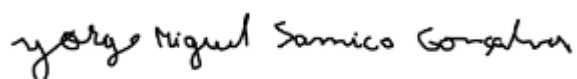
Orientação

Professor Doutor André Miguel Coimbra Luz

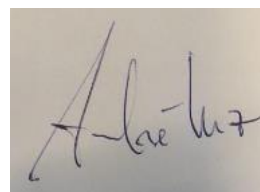
Médico Assistente Graduado Cardiologia - Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Porto, maio de 2022

Revascularização Coronária em Síndrome Coronário Crônico: prática atual e análise de estudos de referência



Autor | Jorge Miguel Samico Gonçalves



Orientador | Professor Doutor André Miguel Coimbra Luz

Porto, maio de 2022

Agradecimentos

Ao Professor Doutor André Luz por me ter guiado na escrita desta tese, pelo tempo disponibilizado e ajuda fornecida.

Ao meu pai, irmã, e também ao Pedro e aos seus pais por terem estado sempre ao meu lado, serem exemplos a seguir e a guiar-me no caminho certo no meu percurso académico e pessoal, e por me terem ajudado em tudo que eu precisasse ou não.

A todos os meus amigos pelos momentos únicos que partilhamos ao longo destes anos e por terem feito um período que é tão longo passar tão rapidamente, e que vai deixar imensas saudades.

À minha mãe, por ter sido tudo que eu algum dia quero ser.

RESUMO

Introdução e Objetivos: As doenças cardíacas são atualmente a principal causa de morte no mundo, e o Síndrome Coronário Crônico (SCC) é uma doença silenciosa, mas com um grande potencial nefasto nos seus pacientes. Para controlar e tratar esta doença, devem-se recorrer a mudanças de estilo de vida, terapêutica médica otimizada (TMO) e, caso necessário, revascularização cardíaca. O contexto correto no qual devemos utilizar métodos de revascularização cardíaca ainda não está claramente definido. Entre outros estudos de referência, o “ISCHEMIA” é um dos mais recentes e é atualmente visto pela maioria dos profissionais como o estudo a ser usado como a principal referência. No entanto, continua a haver críticas a serem feitas quanto à sua realização e à utilidade dos seus resultados no contexto clínico, assim como a sua influência verdadeira num contexto de prática clínica diária.

Este artigo de revisão irá ser composto por uma introdução teórica relacionada com o SCC, análise de estudos de referência passados, nomeadamente o “COURAGE”, “Fame2” e “ORBITA”, e ainda uma análise do estudo “ISCHEMIA”, criticando o seu método de realização, resultados e aplicabilidade destes na prática médica.

Métodos: Como fonte de informação foi usada a plataforma de pesquisa *PubMed*, tendo por base a pesquisa das palavras-chave “*Myocardial Revascularization*”, “*Chronic Coronary Syndrome*”, “*COURAGE trial*”, “*Fame2 trial*”, “*ORBITA trial*” e “*ISCHEMIA trial*”. A pesquisa foi restrita a artigos com publicação entre 2000 e 2022. Apenas artigos com informações relevantes acerca do tópico abordado nesta tese foram selecionados, assim como *guidelines* da *European Society of Cardiology* e da *American Heart Association*. Certos dados epidemiológicos foram recolhidos das páginas *web* da Associação Mundial de Saúde e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Conclusão: Mesmo após todos os estudos realizados, o melhor contexto para a aplicação de revascularização em pacientes com SCC permanece, em certos casos, em dúvida, e uma avaliação individual do paciente para fornecer um tratamento adequado, tendo em conta a sua qualidade de vida futura, é fundamental. A terapia médica otimizada continua a ser fulcral nos tratamentos destes pacientes, e a medida de maior importância para garantir o seu melhor tratamento possível.

Palavras-Chave: Myocardial Revascularization; Myocardial Ischemia; Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Artery Bypass; Medication Therapy Management; Early Medical Intervention; COURAGE trial; Fame2 trial; ORBITA trial; ISCHEMIA trial.

ABSTRACT

Background and Objectives: Cardiac diseases are currently the main cause for death worldwide, and Chronic Coronary Syndrome is a silent disease, but with great nefarious potential in its patients. In order to control and treat this disease, one should resort to lifestyle changes, optimized medical therapy and, if needed, cardiac revascularization.

The correct context in which we should resort to cardiac revascularization methods is not yet clearly defined. Amongst other major studies, "*ISCHEMIA*" is one of the most recent ones and is currently viewed by most professionals as the study to be used as reference. However, there is still criticism to be made regarding the way it was conducted and the utility of its results in a clinical context, and its true influence in a day-to-day clinical practice.

This revision article will be based around a theoretical introduction regarding chronic coronary syndrome, analysis of previous major studies, namely "*COURAGE*", "*Fame2*" and "*ORBITA*", and an analysis of the study "*ISCHEMIA*", criticizing its methods, results, as well as their applicability in medical practice.

Methods: For the source of information, the research platform *PubMed* was used, having as search parameters the keywords "*Myocardial Revascularization*", "*Chronic Coronary Syndrome*", "*COURAGE trial*", "*Fame2 trial*", "*ORBITA trial*" and "*ISCHEMIA trial*". The research was restricted to articles published between the year 2000 and 2022, only articles with relevant information for the subject of this thesis were selected, as well as guidelines from the *European Society of Cardiology* and *American Heart Association*. Certain epidemiologic data was also retrieved from the *webpage* of the *World Health Association* and *Portuguese Society of Cardiology*.

Conclusion: Even after all the studies that have been done, the best context for coronary revascularization to be used in patients with chronic coronary syndrome remains, in certain cases, not known, and an individual evaluation of the patient in order to provide an adequate treatment, while keeping in mind its future quality of life, is fundamental. Optimized medical therapy remains a cornerstone in these patients' treatment, and the main way to guarantee the best treatment possible.

Keywords: Myocardial Revascularization; Myocardial Ischemia; Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Artery Bypass; Medication Therapy Management; Early Medical Intervention; *COURAGE trial*; *Fame2 trial*; *ORBITA trial*; *ISCHEMIA trial*.

LISTA DE ABREVIATURAS

BAC: Bypass Aorto-Coronário

CCS: Canadian Cardiovascular Society

COURAGE: Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation

Fame2: Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2

FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

FFR: Fluxo Fracionado de Reserva

ECG: Eletrocardiografia

ICP: Intervenção Coronária Percutânea

ISCHEMIA: Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease

MeSH: Medical Subject Headings do Index Medicus

ORBITA: Percutaneous coronary intervention in stable angina

PPT: Probabilidade Pré-Teste

SYNTAX: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease

SCC: Síndrome Coronário Crônico

TAC: Tomografia Axial Computorizada

TMO: Terapêutica Médica Otimizada

ÍNDICE

Agradecimentos	i
RESUMO	ii
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS:	2
DISCUSSÃO	3
DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO	3
TRATAMENTO	7
ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA	7
TERAPÊUTICA MÉDICA	8
REVASCULARIZAÇÃO	10
Estudo “COURAGE”	12
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	13
Estudo “Fame2”	15
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	16
Estudo “ORBITA”	19
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
Estudo “ISCHEMIA”	22
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	24
CONCLUSÃO	26
BIBLIOGRAFIA.....	28

INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas sempre foram um problema central da saúde global, sendo atualmente a principal causa de morte mundial;¹ em Portugal estima-se que sejam responsáveis por um total de 29% dos óbitos anuais.² Dentro deste grupo diverso de pacientes com problemas cardíacos, estão incluídos os pacientes com SCC; no entanto estes pacientes encontram-se geralmente num estado estável com a sua doença controlada, logo não acabam por notar alterações no seu dia-a-dia.

O controlo desta doença passa normalmente pela otimização da terapêutica médica do paciente e, em certos casos, revascularização cardíaca. O recurso a estas técnicas de revascularização cardíaca tem-se tornado cada vez mais frequente na prática clínica, mas tem havido paralelamente uma preocupação crescente sobre a sua correta aplicação, podendo haver um risco de intervenção em pacientes que não precisariam desta, havendo assim um maior risco de complicações associadas sem que se obtenha um benefício claro no que concerne à sobrevivência.

Têm sido realizados uma série de estudos à volta deste tópico, tentando distinguir os casos em que se deve ou não intervir em pacientes com SCC. Destes estudos, alguns dos mais marcantes são o *“COURAGE - Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation”*³, *“FAME2 - Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2”*⁴ e *“ORBITA - Percutaneous coronary intervention in stable angina”*⁵, assim como o *“ISCHEMIA- Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease”*⁶. Este último é o mais recente, e tenta dar uma resposta definitiva e o mais completa possível quanto a esta questão. Mesmo tendo havido cada vez mais estudos sobre o tópico e tenham sido obtidos muitos avanços nesta área, permanecem dúvidas sobre qual o caminho correto a tomar em alguns casos, e muitos dos estudos usados como referência para estas decisões acabam também por ter algumas lacunas na sua realização, o que incentiva a uma análise mais detalhada e crítica das suas conclusões para evitar casos de má prática médica no tratamento futuro de pacientes com SCC.

MATERIAL E MÉTODOS:

Esta revisão foi realizada com recurso à plataforma de pesquisa PubMed utilizando os termos *MeSH* “Myocardial Revascularization” ; “Myocardial Ischemia”; “Coronary Artery Disease”; “Percutaneous Coronary Intervention”; “Coronary Artery Bypass”; “Medication Therapy Management”; “Early Medical Intervention”; e ainda os termos “COURAGE trial”; “Fame2 trial”; “ORBITA trial”; “ISCHEMIA trial” para encontrar artigos no âmbito do tema da revisão, restringindo a janela temporal entre 2000 e 2022 e à linguagem inglesa. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão bibliográfica, revisão sistemática, meta-análises, artigos de investigação e artigos de análise dos artigos “COURAGE”, “Fame2”, “ORBITA” e “ISCHEMIA”. Também foram acedidas *guidelines* da *European Society of Cardiology* e da *American Heart Association*. Certos dados epidemiológicos foram recolhidos das páginas *web* da Associação Mundial de Saúde e da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

DISCUSSÃO

Síndrome Coronário Crónico

O síndrome coronário crónico pode ser definido como uma diferença entre as exigências metabólicas do miocárdio e o seu fornecimento de oxigénio disponível, maioritariamente atribuída a aterosclerose arterial coronária.⁷ Embora os pacientes estejam normalmente estáveis, a doença é considerada crónica e progressiva, e pode tornar-se instável rapidamente devido a um evento ateroembólico causado por rutura ou erosão de placas.⁸

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

Pacientes com SCC podem apresentar-se com sintomas como angina, palpitações, dispneia ou desconforto maxilar após uma atividade de maior esforço físico ou stress emocional, mas estes normalmente são aliviados após repouso ou nitroglicerina⁷. Na avaliação de um paciente com SCC deve estar sempre presente um exame físico completo.⁹ Embora este se apresente normal na maioria das vezes, podem encontrar-se frequentemente sinais de doença arterial periférica (pulsos periféricos diminuídos ou ausentes, murmúrio carotídeo), dislipidemia (xantomas e xantelasmas) e insuficiência cardíaca (distensão venosa jugular, crepitações pulmonares, edema nas extremidades inferiores).¹⁰ Os meios complementares de diagnóstico iniciais envolvem análises bioquímicas (troponinas, perfil lipídico, hemograma completo, avaliação da função renal, marcadores da função tiroideia em caso de suspeita de perturbações tiroideias), Eletrocardiografia (ECG) em repouso e eventualmente em esforço (prova de esforço clássica), radiografia torácica (não tão útil para avaliar SCC, mas adequado para avaliar pacientes com problemas pulmonares concomitantes, e com suspeita de falência cardíaca) e Ecocardiograma. Exames de segunda linha e mais discriminativos (com recurso a imagem) como a ressonância magnética cardíaca, a cintigrafia de perfusão miocárdica e o ecocardiograma de exercício permitem a avaliação funcional e estratificação não invasiva, enquanto que a angio Tomografia Axial Computorizada (TAC) coronária e por fim a coronariografia invasiva permitem avaliar anatomicamente a árvore coronária. O score de cálcio coronário tem sido uma técnica de estratificação de risco muito utilizada, mesmo em assintomáticos, que permite estimar o risco de eventos coronários de acordo com a determinação do score de cálcio ajudando o clínico a aprofundar o controlo de fatores de risco vascular, ou a prosseguir para exames complementares funcionais ou anatómicos.^{9,11}

É necessário distinguir entre a presença de um caso de angina estável ou instável. Angina instável apresenta-se como uma de três formas: angina de repouso (angina que surge numa situação de repouso e mantém-se durante pelo menos 20 minutos); surgimento recente de angina,

nos últimos 2 meses, e que seja classificada como moderada ou severa; ou angina crescente (angina presente anteriormente, mas que tem vindo a aumentar em severidade e intensidade, e que surge cada vez mais facilmente).⁹ Casos de angina em que esta surgiu recentemente normalmente são considerados casos de angina instável até prova em contrário, mas se os primeiros episódios surgirem em situações de esforço pesado e melhoram após repouso, já podemos considerar mais facilmente a presença provável de angina estável. Em casos de angina instável de carácter ligeiro (recorrência rara, sem sinais de insuficiência cardíaca, ECG's normais e níveis de troponinas normais), estes pacientes são frequentemente tratados recorrendo inicialmente a estratégias conservadoras em vez de invasivas. Contudo, importa ressaltar que a fronteira delimitante entre um SCC e uma angina instável é muitas vezes esbatida, exigindo-se elevado grau de discernimento clínico. Será o caso de doentes com pouca atividade física, em que as características clínicas de agravamento de um SCC se aproximam da apresentação de um síndrome coronário agudo.⁹

A escolha do uso ou não de métodos de diagnóstico para determinar se um paciente tem ou não doença arterial coronária obstrutiva depende da Probabilidade Pré-Teste (PPT), sendo que o uso de meios de diagnóstico complementares é considerado mais eficiente quando esta PPT é intermédia. Esta PPT de doença arterial coronária obstrutiva vai depender de muitos fatores como a prevalência da doença na população em estudo e fatores individuais de cada paciente. Estudos recentes demonstraram que o cálculo da PPT baseado em idade, sexo e sintomas é aproximadamente $\frac{1}{3}$ da que foi prevista pelo modelo usado em *guidelines* anteriores, mostrando o quão sobrevalorizado este valor era anteriormente, o que levava a um maior número de resultados negativos em testes de diagnóstico invasivos e não-invasivos realizados nestes pacientes. Assim, prevê-se que adiar por rotina a realização de testes de diagnóstico em doentes cuja PPT < 15% será um bom critério para evitar procedimentos e custos desnecessários, podendo esta hipótese ser até considerada em casos específicos quando a PPT se localiza entre 5 e 15%.⁹

Em pacientes cujo diagnóstico de doença arterial coronária obstrutiva ainda não está concluído, podem ser realizados testes não-invasivos funcionais ou anatómicos. Os testes funcionais não-invasivos (ECG, ecocardiografia, ressonância magnética, alterações de perfusão detetadas por tomografia de emissão de positrões) estão associados a uma sensibilidade elevada para a deteção de estenoses coronárias limitantes de fluxo, quando comparados a testes funcionais e anatómicos invasivos (a coronariografia invasiva é a “pedra de toque” diagnóstica final). No entanto, é possível uma avaliação anatómica não-invasiva ao visualizar o lúmen e parede arterial coronária com um contraste intravenoso e realização de uma angio TAC coronária, que tem uma alta sensibilidade para a deteção das estenoses coronárias obstrutivas que também seriam detetadas por angiografia coronária invasiva. No entanto, estenoses que visualmente aparentam

ter valores entre 50 e 90% de redução de diâmetro muitas vezes não têm um efeito funcional tão significativo quanto isso (e em geral, a angio TAC sobrestima a gravidade das lesões observadas na angiografia coronária). Porém, em muito doentes, (geralmente nos mais idosos), a calcificação parietal coronária impede a visualização da árvore coronária contrastada, limitando a sua correta avaliação em termos de impedimento ao fluxo coronário. Nestes casos, o estudo funcional (por exemplo com recurso à cintigrafia ou ecocardiograma de exercício) ou anatómico (com recurso à coronariografia invasiva) podem ser solicitados pelo clínico assistente. Na presença de estenoses superiores a 90% observadas na angio TAC, geralmente parte-se para a coronariografia com o objetivo de confirmar a gravidade da lesão, estratificar invasivamente o risco (podendo inclusive proceder-se à interrogação da lesão suspeita com técnicas que afirmam a isquemia, por exemplo, através da Fluxo Fracionado de Reserva (FFR) e eventualmente revascularização coronária.⁸

Nos casos em que não há suspeita de isquemia mesmo após a realização de testes não-invasivos, não devem ser realizados testes invasivos adicionais, dado o elevado poder discriminativo que estes possuem (elevada “normalidade”, isto é, a probabilidade de um teste negativo prever a não ocorrência de um evento coronário agudo num horizonte de tempo razoável).⁸

Em pacientes cujo risco de doença arterial coronária é considerado baixo, com características que sugerem uma boa qualidade de imagem (um ritmo cardíaco irregular ou a presença de calcificação coronária diminuem a qualidade de imagem do teste) é preferida a utilização de angio TAC coronária. Esta deteta aterosclerose, mesmo num estadio ainda subclínico, e também consegue avaliar a funcionalidade de lesões obstrutivas com recurso a técnicas de FFR virtual.⁹

Em pacientes cujo risco de SCC é baixo (<5%), mas com um contexto clínico que sugere a existir doença coron-aria significativa, devem ser realizados outros testes de diagnóstico para diferentes causas de angina e para ajustar os seus fatores de risco cardiovasculares. Se o paciente tem eventos repetidos de angina, sem nenhum fator que os despolete, principalmente em repouso, deve ser considerado o diagnóstico de angina vasoespástica, e tratada apropriadamente.⁹

O recurso a testes invasivos de diagnóstico deve ser reservado a casos em que os testes não-invasivos foram inconclusivos e mantém-se uma forte suspeita da presença de SCC no paciente, ou até se a avaliação não-invasiva sugere um elevado risco de ocorrência de um evento cardiovascular. A angiografia coronária deve ser usada antes da estratificação de risco não-invasiva para a identificação de lesões potencialmente corrigíveis por revascularização em pacientes com uma probabilidade elevada de SCC, com sintomas que não respondem à terapêutica médica ou com angina presente após esforços mínimos, e cuja avaliação inicial indica um risco de ocorrência de evento cardiovascular elevado. Deve ainda ser complementada com avaliação funcional invasiva,

principalmente nos casos em que as estenoses coronárias têm dimensões entre 50 e 90% ou doença multivaso, devido às diferenças frequentes entre a severidade angiográfica e alterações hemodinâmicas das estenoses coronárias. O uso concomitante do valor de FFR com a angiografia coronária mostrou resultados promissores, alterando a estratégia de tratamento do paciente em 30-50% dos casos. Os riscos inerentes à técnica de angiografia coronária têm vindo a diminuir ao longo dos anos, mas não são negligenciáveis. Não se deve recorrer a angiografia coronária em pacientes que recusam procedimentos invasivos, querem evitar revascularização ou nos quais não está prevista uma melhoria de qualidade de vida após revascularização.⁹

Deve ser sempre considerada ainda a disponibilidade local para a realização de certos testes de diagnóstico, assim como a experiência dos profissionais presentes e as características do doente para realizar uma escolha correta no que diz respeito ao teste mais adequado ao paciente em questão.⁹

O risco de evento cardiovascular é descrito como o risco de mortalidade cardíaca anual, e é considerado alto se $>3\%$ ou baixo se $<1\%$. A avaliação do risco de ocorrência de um evento cardiovascular deve ser realizada em todos os pacientes com SCC confirmada ou com elevada suspeita de SCC. Esta avaliação vai ter um grande peso na atitude terapêutica a ter com o paciente, e assiste em identificar pacientes que beneficiariam mais após revascularização. Todos os pacientes devem ser avaliados através de uma avaliação clínica, avaliação da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) recorrendo a uma ecocardiografia em repouso, e na maioria dos casos, avaliação de isquemia e anatomia coronária recorrendo a métodos não-invasivos. Embora um ECG em esforço tenha utilidade limitada, achados como uma depressão do segmento ST em esforços baixos aliada a angina, dispneia, baixa capacidade de exercício, arritmias ou alterações da pressão sanguínea anómalas sugerem um elevado risco de mortalidade cardíaca, e o mesmo se observa em pacientes com angina típica e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo num padrão sugestivo de SCC.⁹

Em conclusão, a doutrina até agora vigente concebia que, na presença de um SCC com isquemia documentada mais ou menos extensa (estratificação não invasiva), existiria um risco acrescido de eventos cardíacos superiores ao esperado. Então, estes testes funcionariam como os “gatekeepers” do estudo invasivo, que serviria, em última análise, para confirmar a existência de doença coronária obstrutiva com ou sem significado funcional (estratificação invasiva). Como corolário deste raciocínio, a revascularização, se anatomicamente possível e bem-sucedida, permitiria resolver a isquemia e diminuir o risco de ocorrência de um evento coronário agudo e, no limite, diminuir a mortalidade cardiovascular.

TRATAMENTO

ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA

As alterações do estilo de vida que se podem incluir no dia-a-dia dos pacientes ajudam muito no tratamento e controlo das suas doenças, e o mesmo se aplica aos pacientes com SCC. Praticar um estilo de vida saudável e cuidado diminui o risco de eventos cardiovasculares subsequentes e mortalidade, e deve ser imposto em todos os pacientes para além da terapêutica farmacológica. Estas alterações passam por cessação tabágica, uma dieta saudável, prática de atividade física, um peso adequado, e ainda outros comportamentos compatíveis com uma “vida saudável”.⁹

Estes pacientes devem ser incentivados à cessação tabágica, o que reduz a mortalidade em 36%. A junção de abordagens comportamentais e farmacológicas (p.e. com terapias de substituição tabágica ou *bupropion*) é altamente recomendada já que aumenta a probabilidade de sucesso de uma cessação tabágica completa no paciente.⁹

Relativamente à dieta, esta tem uma grande influência no surgimento de SCC e na sua progressão, logo um controlo adequado da alimentação do doente irá ter efeitos significativos na sua doença ao diminuir a mortalidade e probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma dieta mediterrânea rica em fruta, vegetais, legumes, fibra, gorduras polissaturadas, frutos secos e peixe é recomendada. O consumo ligeiro a moderado de álcool (1 a 2 bebidas por dia) não aumenta o risco de mortalidade e eventos cardiovasculares, no entanto o consumo de álcool em excesso já é considerado prejudicial para a saúde do paciente.

Obesidade e excesso de peso já foram há muito tempo associados a um aumento no risco de doenças cardiovasculares e mortalidade e morbilidade cardiovasculares, assim como a uma esperança média de vida menor, quando comparada a um peso considerado normal ($20 < \text{Índice de Massa Corporal} < 25 \text{ kg/m}^2$). Um perímetro abdominal $<94\text{cm}$ nos homens e $<80\text{cm}$ nas mulheres é recomendado.⁹

A prática de atividade física é considerada fulcral nestes pacientes ao ter inúmeros benefícios no que toca aos fatores de risco cardiovasculares e fisiologia cardiovascular, pois vai melhorar a angina já que promove uma entrega de oxigénio mais eficiente ao miocárdio. Em doentes com SCC é recomendada a prática de 30 a 60 minutos de exercício físico aeróbio de intensidade moderada ou intensa, pelo menos 5 dias por semana. Mesmo que estes objetivos não sejam cumpridos totalmente, qualquer prática de exercício traz benefícios para o paciente, e este deve ser incentivado e apoiado a praticá-lo. Também deve ser educado quanto à maneira como agir caso surja angina durante estes períodos de exercício.⁹

Ainda há uma série de outros fatores que podem ser benéficos alterar na vida do doente. Pode-se recorrer a reabilitação cardíaca, mais frequentemente em pacientes pós enfarte de miocárdio ou revascularização. Fatores psicossociais também devem ser tidos em conta, já que estes pacientes têm um risco de perturbações de humor e ansiedade duas vezes maior do que a população sem doença cardíaca. Stress, depressão e ansiedade estão associados a prognósticos piores e aumentam a dificuldade de os pacientes aderirem às terapêuticas sugeridas pelos profissionais de saúde. A exposição a fatores ambientais nefastos como a poluição do ar também aumenta o risco de enfarte de miocárdio e de hospitalização e morte por falência cardíaca, acidentes cardiovasculares ou arritmias. Os pacientes com SCC devem evitar áreas com muito trânsito e poluição, e recorrer ao uso de filtros de ar ou máscaras em zonas poluídas. A atividade sexual num paciente com SCC não deve ser restringida, embora estes pacientes possam sofrer disfunção sexual. O ato sexual tem um consumo de energia considerado baixo a médio, e raramente está associado ao surgimento de um evento cardiovascular. A disfunção sexual pode ser causada por problemas vasculares, medicação do paciente ou fatores psicossociais, e os hábitos e vida sexual dos pacientes devem ser questionados pelos médicos. É ainda recomendada a vacinação contra *Influenza*, já que esta ajuda a prevenir enfartes do miocárdio, altera o prognóstico de falência cardíaca e diminui a mortalidade em pacientes com SCC que tenham mais de 65 anos.⁹

A aderência à terapêutica farmacológica e comportamental instituída pelo médico é um fator de elevada importância, e que muitas vezes acaba por falhar. De facto, uma proporção considerável de pacientes não adere completamente à terapêutica atribuída, e isto pode-se dever a uma série de fatores como crenças e nível de disciplina pessoais, polimedicação e complexidade do regime de tomas de medicamentos. Deve ser fornecido apoio e esclarecimento de qualquer dúvida que o paciente tenha nas consultas com o seu médico de família ou cardiologista para garantir uma aderência adequada e completa à terapêutica instituída.⁹

TERAPÊUTICA MÉDICA

Em pacientes com síndrome coronário crónico os objetivos terapêuticos passam pelo alívio dos sintomas e diminuição do risco de eventos cardíacos nefastos como enfarte do miocárdio ou morte, tentando garantir o maior número possível de anos de vida com qualidade para o paciente.^{8,9}

A terapêutica farmacológica administrada em pacientes com SCC tem como objetivos o alívio dos sintomas induzidos por esforço, como angina, e a prevenção de eventos cardiovasculares. Quando surge um episódio de angina, ou para prevenir o seu aparecimento, formulações rápidas

de nitroglicerina são normalmente eficazes e recomendadas, enquanto fármacos anti isquêmicos, farmacologia secundária e alterações do estilo de vida ajudam a prevenir o surgimento destes eventos a longo prazo e a atrasar a evolução da doença.⁹

O tratamento médico otimizado é definido como aquele que controla os sintomas e previne eventos cardíacos associados com SCC, mantendo o mínimo de efeitos adversos e garantindo a aderência do paciente. Este tratamento deve ser personalizado entre cada paciente, já que não há nenhum tratamento padronizado para cada caso de SCC.⁹

A introdução inicial de terapêutica farmacológica passa por um ou dois fármacos anti anginosos, associados a fármacos de prevenção de doença cardiovascular. A recomendação inicial consiste em bloqueadores beta adrenérgicos (o paciente deve atingir um ritmo cardíaco de 55 a 60 batimentos por minuto em repouso, geralmente) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio (melhoram sintomas e isquemia miocárdica, no entanto não afetam a mortalidade ou morbidade em pacientes com SCC) , mas vai depender sempre do estado clínico do paciente, da medicação atual que ele já toma, possíveis interações entre fármacos e efeitos secundários que o paciente está disposto a ter, e deve ainda ser reavaliada após 2 a 4 semanas.⁹

Também devem ser introduzidos fármacos dirigidos à prevenção de doenças cardiovasculares. A agregação e ativação de plaquetas é o que provoca a trombose coronária sintomática, logo o uso de fármacos anti plaquetários está recomendado nos pacientes com SCC. Assim, é recomendada a toma de aspirina (normalmente tem um efeito eficaz com doses >75mg/dia) ou, alternativamente, *clopidogrel*, por pacientes com SCC e com ritmo sinusal. Uma dupla terapêutica anti plaquetária com aspirina e um inibidor oral de P2Y₁₂ é a terapêutica *standard* em pacientes que tenham tido um enfarte do miocárdio ou submetidos a revascularização, e deve ser mantida por cerca de 6 a 12 meses, embora 1 a 3 meses também seja uma escolha válida caso o paciente tenha elevados riscos hemorrágicos. É fulcral manter um equilíbrio entre o aumento do risco hemorrágico e a prevenção aumentada de eventos atero trombóticos. É ainda recomendada a toma de um inibidor de bomba de prótons em pacientes sob monoterapia de aspirina, dupla terapia anti plaquetária ou terapia com um anticoagulante oral, e que tenham um alto risco de hemorragia gastrointestinal.⁹

Finalmente recomenda-se também a toma de estatinas em pacientes com SCC para controlo da dislipidemia, já que estes pacientes são considerados de muito alto risco para eventos cardiovasculares, independentemente dos seus valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL). A sua introdução revelou-se fulcral na diminuição de eventos cardíacos, e é a pedra basilar no tratamento de doentes que apresentem scores de cálcio elevados, mesmo assintomáticos.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores de angiotensina II ficam recomendados em pacientes com outras morbilidades relevantes

como hipertensão ou diabetes. Doentes com FEVE diminuída devem seguir as recomendações próprias do tratamento de insuficiência cardíaca.⁹

REVASCULARIZAÇÃO

O recurso a testes funcionais é fundamental para a avaliação de um paciente com SCC e potencialmente capaz de ser revascularizado. Como um ECG tem uma sensibilidade reduzida para a avaliação dos pacientes com angina, testes não-invasivos são recomendados como os primeiros testes a realizar. Para a avaliação de um paciente com estenoses intermédias, nos quais os testes não-invasivos não tiveram resultados conclusivos ou que tenham doença multivaso, é utilizado o cálculo da FFR derivada da pressão coronária. Outros testes invasivos (alguns não hiperémicos) têm sido cada vez mais utilizados nos laboratórios de hemodinâmica. Normalmente, é usado como valor de *cut-off* para decisão de realização de Intervenção Coronária Percutânea (ICP) um $FFR < 0,8$.⁸

A *Heart Team* é normalmente composta por cardiologistas, cirurgiões cardíacos e de intervenção, assim como anestesistas e outros especialistas, e tem como objetivo a decisão ponderada da necessidade de técnicas de revascularização, a sua eficácia, benefício e segurança a curto e longo prazo nos seus pacientes, fornecendo assim um processo de decisão equilibrado e multidisciplinar. Este aspeto multidisciplinar é importante para minimizar algum viés pessoal que os profissionais de saúde tenham, e garantir o melhor tratamento possível para o paciente.⁸

A escolha entre a realização de ICP ou Bypass Aorto-Coronário (BAC) depende das características anatómicas cardíacas do paciente e ainda de outros aspetos gerais, como por exemplo: a presença de diabetes, FEVE $< 35\%$, estenoses recorrentes em stents (reestenose), anatomia que diminua o risco de sucesso da realização de ICP ou lesões arteriais coronárias severamente calcificadas favorecem a escolha de BAC; enquanto que a observação de um estado geral frágil, mobilidade restrita, esperança de vida reduzida, sequelas de radiação torácica ou deformações severas do peito ou escoliose e leitos distais não favoráveis ao enxerto favorecem a escolha de ICP.⁸

Para avaliar a mortalidade cirúrgica prevista, são usados dois *scores* distintos; o “EuroSCORE I” e o “STS score”, que permitem estimar a mortalidade intra-operativa ou nos 30 dias seguintes. No entanto, não existe um valor de *cut-off* definido para estes *scores*, logo uma decisão individualizada no paciente terá sempre de ser feita pela equipa. Também têm uma série de limitações como diferenças nas definições médicas específicas usadas por cada um, ausência de variáveis importantes (como aspeto geral do doente), facilidade de cálculo num contexto urgente, falhas em refletir a totalidade das potenciais causas de mortalidade e morbilidade, e falta de

validação externa. Assim, eles devem ser usados como apenas mais uma ferramenta para a *Heart Team* considerar no seu processo de decisão, sempre com atenção ao estado global do paciente. O “*SYNTAX score*” é usado para avaliar a complexidade anatômica de lesões coronárias em pacientes com doença arterial coronária, embora também se tenha observado posteriormente que podia ser usado como um preditor independente de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares severos a longo-prazo em pacientes tratados com ICP ou BAC. No “*SYNTAX trial: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease*”,¹³ publicado em 2009, os pacientes inscritos tinham doença de tronco comum ou doença coronária multivaso não tratada, e foi determinado previamente que teriam um grau de revascularização coronária similar quer fosse realizado ICP ou BAC. Estes foram divididos em 2 grupos, um dos quais iria realizar ICP e o outro BAC. No final do estudo chegou-se à conclusão de que BAC traz mais benefícios em pacientes com doença mais complexa (nomeadamente com atingimento de segmentos proximais e severamente calcificados), comparativamente a ICP.¹³

A realização destas técnicas de revascularização continua a ter riscos sérios a considerar. Há um risco maior de enfarte nos casos de revascularização com BAC do que ICP, embora após 30 dias estes valores sejam similares, sendo o seu principal preditor de ocorrência a presença passada de um enfarte isquémico ou acidente isquémico transitório no paciente.¹³

No caso de BAC, o falhanço do enxerto pode dever-se a má qualidade do enxerto escolhido, erros técnicos na anastomose, fluxo baixo no vaso nativo, ou competição de fluxo com o vaso nativo. Pode ainda assistir-se à presença de isquemia tardia após BAC, devido a progressão da doença nos restantes vasos ou aparecimento da doença nos próprios enxertos. Isto pode levar a um enfarte do miocárdio com elevada mortalidade e aumento do risco para eventos cardiovasculares futuros. Em casos de falha pós-operatória precoce do enxerto, um ICP de emergência pode ser realizado para diminuir a extensão do enfarte, se tal for possível.¹³

No caso de ICP, a necessidade para cirurgia urgente pós revascularização é rara, e apenas necessária em pacientes com severas complicações que não podem ser corrigidas percutaneamente. A recorrência de isquemia ou sintomas depois da realização de ICP resulta de reestenose, revascularização inicial incompleta ou progressão da doença, e estes pacientes podem necessitar de realizar ICP de novo. A trombose do stent colocado também pode ocorrer, e embora seja muito rara, pode-se apresentar como um enfarte de miocárdio severo e deve ser corrigida imediatamente.^{8,13}

Estudo “COURAGE”

O “*COURAGE trial- Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*” foi um estudo publicado em 2007 e realizado entre 1999 e 2004, com o objetivo de perceber qual era a estratégia adequada para gerir pacientes com doença coronária crónica: seria o recurso a ICP benéfico, aliado a TMO, na abordagem inicial destes pacientes?³

Este estudo conta com as seguintes características:

- Estudo randomizado contendo 2287 pacientes, maioritariamente de sexo masculino e etnia caucasiana, com evidência objetiva de isquemia do miocárdio e doença arterial coronária significativa.
 - Critérios de inclusão mais relevantes: estenose >70% em pelo menos uma artéria coronária epicárdica proximal e evidência objetiva de isquemia do miocárdio ou pelo menos uma estenose coronária >80% e angina típica presente sem a necessidade de testes de stress.
 - Critérios de exclusão mais relevantes: angina persistente *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) classe IV, um resultado significativamente positivo num teste de stress, falência cardíaca refratária ou choque cardiogénico, FEVE<30%, revascularização coronária nos últimos 6 meses ou anatomia coronária não adequada à realização de ICP.
- 1149 pacientes foram atribuídos ao grupo de terapêutica médica aliada a ICP (grupo ICP); e 1138 pacientes foram atribuídos ao grupo de apenas terapêutica médica (grupo TMO).
- O *outcome* primário foi determinado como morte por qualquer causa e enfarte de miocárdio durante um período de *follow-up* de 2,5 a 7 anos.
 - Observou-se a ocorrência de 211 eventos primários no grupo ICP e 202 eventos primários no grupo TMO.
- *Crossover* de 32% dos pacientes do grupo TMO que acabaram por realizar um procedimento de revascularização (ICP ou BAC) ao fim de um *follow-up* de 4,6 anos (a previsão dos autores do estudo era de cerca de 5%). A taxa de pacientes do grupo ICP que voltou a realizar uma intervenção de revascularização foi de 21%.

Após a análise dos resultados, verificou-se que as taxas de ocorrência de eventos primários eram semelhantes em ambos os grupos (cerca de 18,7% após 4,6 anos), e na prática não havia diferenças no risco de morte, enfarte de miocárdio ou hospitalização por síndrome coronário agudo. Ambos os grupos tiveram melhorias significativas ao nível do alívio de angina; o grupo ICP

teve uma melhoria mais rápida, mas após um *follow-up* de 4,6 anos, os dois grupos já não tinham diferenças significativas neste aspeto.

Logo, foi concluído que o recurso a ICP numa abordagem inicial não diminuía o risco de morte, enfarte de miocárdio ou outros eventos cardiovasculares agudos, quando aliado a TMO.³

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Ao analisar os resultados deste estudo é necessário ter em conta que uma análise do estado individual do paciente é prioritária no que toca à toma de decisões relativas ao seu tratamento. Este estudo foi realizado num conjunto de pacientes cujas características anatómicas foram analisadas através de angiografia antes da sua randomização, algo que não é possível realizar num contexto clínico real, e vai acabar por excluir certas populações de alto risco, como pacientes com doença no tronco comum, e também foram excluídos pacientes com critérios clínicos que os colocariam num grupo de alto risco coronário, o que leva a um viés de seleção.¹⁴⁻¹⁶ A população determinada como adequada para o estudo representava apenas uma parte específica de todos os pacientes com doença coronária crónica, e assumir que não é necessária angiografia nestes pacientes é inadequado.¹⁵ Cerca de um terço (31-37%) dos pacientes escolhidos para participar no estudo apresentavam envolvimento da artéria coronária descendente anterior esquerda, muitos dos quais estavam pouco sintomáticos ou até assintomáticos, o que representa um grupo de risco relativamente baixo.¹⁵ Todos os pacientes no grupo ICP foram intervencionados com stents metálicos, visto que na altura da realização do estudo, stents farmacológicos (ou *drug eluting stents*), ainda não tinham sido implementados na prática médica regular, embora os autores do estudo refiram que análises e estudos prévios revelaram que não haveria diferença no risco de morte ou enfarte de miocárdio entre estes dois grupos.³ No entanto, o uso de stents farmacológicos diminui o risco de revascularização coronária adicional em cerca de 50% quando comparado ao uso de stents metálicos,¹⁷ o que reviria em baixa neste estudo a taxa de revascularização de novo de 20% assistida no grupo ICP. Também não se pode ignorar o número elevado da ocorrência de *crossover* do grupo TMO para o grupo ICP, o que pode ter influenciado a aproximação nos níveis de melhoria de angina dos dois grupos ao longo dos anos.^{15,16} A adesão e manutenção da TMO também foi superior ao que é esperado num contexto clínico real, visto que neste estudo os pacientes recebiam uma terapêutica personalizada de acordo com o seu caso e estavam a ser seguidos de perto por enfermeiras bem qualificadas, tendo também um acesso rápido a cateterização, caso necessário.¹⁶ No grupo ICP, 46 pacientes acabaram por nunca realizar ICP; por outro lado, este só foi realizado e considerado clinicamente bem sucedido em 89% dos pacientes, enquanto que com técnicas atuais este valor devia ser expectável em >95%; e ainda a perda de cerca de 9% destes

pacientes no período de *follow-up* levam a preocupações que neste estudo a qualidade da técnica de revascularização tenha sido inferior à usada num contexto real tendo em conta os *standards* atuais, enquanto a TMO foi realizada com resultados superiores ao expectável na prática real.¹⁵

Assim, embora os resultados do *COURAGE* tenham sido contestados por diversos profissionais, e as suas conclusões possam não ser aplicáveis a muitos pacientes com SCC, este estudo demonstrou o potencial da realização de TMO verdadeiramente eficaz no paciente e acabou por ser visto também como um exemplo a seguir nesta área de terapêutica.¹⁶

Estudo “Fame2”

O “*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*” foi um estudo publicado em 2012 e realizado entre 2010 e 2012, com o objetivo de entender se, em pacientes com SCC e com estenoses funcionalmente significativas, tomar a decisão quanto ao uso ou não de ICP de acordo com o valor observado de FFR, e aliado a TMO, seria mais benéfico do que o uso de apenas TMO.⁴

Este estudo conta com as seguintes características:

- Estudo randomizado composto por 1220 pacientes, atribuídos entre maio de 2010 e janeiro de 2012.
 - Critérios de inclusão mais relevantes: pacientes com angina CCS classe I, II ou III, que fossem candidatos para ICP com stents farmacológicos e que tinham avaliado angiograficamente a sua doença arterial coronária de um, dois ou três vasos, com pelo menos uma estenose com um mínimo de redução de diâmetro em 50% numa artéria de calibre de pelo menos 2,5 milímetros, e que nutrisse miocárdio viável.
 - Critérios de exclusão mais relevantes: pacientes cujo tratamento recomendado fosse BAC ou que já tivessem realizado BAC, pacientes com doença na artéria coronária esquerda e a necessitar de revascularização, FEVE<30%, contraindicações para terapia dupla antiplaquetária, hipertrofia do ventrículo esquerdo de grau severo, esperança média de vida inferior a 2 anos ou artérias coronárias tortuosas ou calcificadas a impossibilitar o cálculo de FFR.
- 888 pacientes tinham pelo menos uma estenose com $FFR < 0,8$ numa grande artéria epicárdica, dos quais 447 pacientes foram escolhidos para realizar ICP + TMO (grupo ICP) e 441 apenas realizaram TMO (grupo TMO).
 - 332 pacientes não tinham nenhuma estenose com $FFR < 0,8$; sendo assim incluídos no registo, mas apenas lhes foi atribuída TMO.
 - Grupos ICP e TMO tinham percentagens maiores de homens, pacientes com doença vascular periférica, pacientes com doença multivaso, mais lesões por paciente e mais lesões com estenose > 70% do que o grupo de registo.
- Um total de 1601 estenoses foram recomendadas para realização de ICP tendo em conta os achados angiográficos, enquanto apenas 1304 estenoses foram recomendadas tendo em conta o critério de $FFR < 0,80$.
- O *outcome* primário foi definido como a ocorrência de morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, ou hospitalização não planeada que resultasse em revascularização urgente durante os primeiros 2 anos.

- Grupo ICP contou com 19 ocorrências de *outcome* primário, grupo TMO teve 56 ocorrências, e grupo de registo contou com 5 ocorrências.
- O recrutamento de pacientes para o estudo teve de ser terminado em janeiro de 2012 já que o júri independente de monitorização e segurança aconselhou a suspensão precoce do ensaio por se encontrarem diferenças significativas nos resultados preliminares, questionando-se se seria ético continuar o ensaio e expor o grupo TMO a um risco de eventos elevado.
- A duração de *follow-up* média foi de cerca de 210 +- 124 dias entre os 3 grupos.

Após a análise dos resultados, verificou-se que a percentagem de pacientes com a ocorrência de um *outcome* primário foi significativamente menor no grupo ICP do que no grupo TMO (4,3% vs 12,7%), e pouca diferença entre os pacientes do grupo ICP e os do grupo de registo (4,3% vs 3,0%). Após uma extrapolação dos dados também se concluiu que estas diferenças entre o grupo ICP e o grupo TMO se tornariam maiores, caso se aumentasse o período de *follow-up*. O grupo ICP também apresentava uma percentagem de pacientes com angina classe CCS III-IV significativamente menor do que no grupo TMO. Adicionalmente, 25% dos pacientes nos quais ICP foi considerada tinham estenoses que, embora visíveis numa angiografia, não eram hemodinamicamente significativas após avaliação por FFR; nestes pacientes, o tratamento com apenas TMO foi associado a uma taxa de eventos primários muito baixa.⁴

Assim, foi concluído que em pacientes com SCC e pelo menos uma estenose com FFR<0,80, a escolha da realização de ICP com stents farmacológicos recorrendo ao critério do valor da FFR, e aliado a TMO, diminui as taxas de revascularização urgente, quando comparada ao uso de apenas TMO; e ainda que em pacientes com estenoses que não fossem funcionalmente significativas, o uso de apenas TMO obtinha resultados excelentes, independentemente da apresentação angiográfica das estenoses.⁴

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na apresentação do estudo, os próprios autores reconheceram que este continha algumas limitações: como terminou mais cedo que o esperado, o período de *follow-up* foi consideravelmente curto, principalmente para conseguir avaliar o surgimento de novo de estenoses no grupo ICP; embora o estudo tenha sido randomizado, os médicos que tratavam estes pacientes estavam cientes da presença de estenoses, o que pode ter influenciado a sua decisão; mesmo com valores de aderência à terapêutica altos, a TMO não incluía ajustes ao estilo de vida e redução de fatores de risco dos pacientes, como seria de esperar; e como o estudo requeria que

fossem seguidas as *guidelines* de tratamento atuais, o tratamento duplo anti-plaquetário foi usado apenas em pacientes que foram sujeitos a ICP.⁴ Outros estudos acabaram por continuar o processo de *follow-up* destes pacientes, particularmente num período de 3 e 5 anos, e acabaram por concluir que mesmo após algum tempo a taxa de ocorrência de *outcome* primário era menor no grupo ICP quando comparado ao grupo TMO, motivado principalmente pelas diferenças significativas nas taxas de revascularizações urgentes, e não tanto pelas taxas de morte ou enfarte de miocárdio, as quais se encontravam muito similares.^{18,19} Os níveis de angina eram inicialmente menores no grupo ICP, mantendo-se assim no *follow-up* aos 3 anos, no entanto os resultados após 5 anos mostravam que esta diferença entre os grupos desaparecia. Também se assistiu que, ao fim de 5 anos, a taxa de *crossover* do grupo TMO para o grupo ICP devido a revascularização era de 51%.¹⁹ Embora o estudo recomende a utilização de FFR como uma ferramenta diagnóstica e de critério para revascularização, o seu uso na prática clínica mantém-se em valores consideravelmente baixos. Isto deve-se provavelmente a problemas como custo financeiro e problemas relativos a seguros de saúde.²⁰ No entanto, observou-se que embora os custos financeiros médios fossem inicialmente maiores no grupo ICP (em média 9944\$) comparativamente ao grupo TMO (em média 4440\$), principalmente devido ao custo da realização do próprio procedimento de ICP, após 3 anos estes valores tornavam-se similares (grupo ICP - 16792\$ vs grupo TMO - 16737\$) devido ao aumento de custos no grupo TMO provocado pela realização de angiografia coronária e revascularização nestes pacientes posterior à fase inicial do estudo. O cálculo dos anos de vida ajustados pela qualidade também mostrou uma melhoria no grupo PCI, o que não se observou no grupo TMO.¹⁸ Logo, a relação custo-efetividade de comparação entre PCI aliada a TMO ou apenas TMO mostrou um benefício claro na escolha de realização de revascularização guiada por FFR nestes pacientes.¹⁸ Também foi apresentada a questão de que o estudo foi terminado mais cedo que o esperado, assim como uma falha em todos os centros de pacientes iniciais concordarem em continuar os períodos de *follow-up* para além do final do estudo (apenas 19 dos 29 centros iniciais concordaram), acabam por apresentar o problema de que nestes casos de terminação precoce de um estudo assiste-se a uma tendência para exagerar os resultados obtidos, principalmente com uma população relativamente pequena como à que assistimos.¹⁹ Adicionalmente, em estenoses que foram estimadas ter um diâmetro <50%, não foi realizada medição de FFR, mas uma porção significativa de estenoses com diâmetros entre 30 e 50% estão associadas a valores de FFR<0,8, logo é possível que algumas estenoses consideradas insignificantes na angiografia acabassem na verdade por ter impacto funcional hemodinâmico, tendo ficado por tratar.¹⁹

Desta forma, embora o FAME2 tenha demonstrado que o recurso a avaliação por FFR e o uso desta como critério para recorrer ou não a revascularização por ICP com stents farmacológicos em pacientes com doença coronária estável e estenoses angiograficamente significativas, aliado a

TMO, é útil para reduzir a taxa de *outcomes* primários, há o risco dos seus resultados terem sido exagerados pela brevidade do estudo e baixo número de participantes, assim como a aplicabilidade num contexto real de medição do valor de FFR em todos os pacientes. Na verdade, após 5 anos, o único benefício a que se assiste é na diminuição na taxa de revascularização urgente quando comparado ao grupo de apenas TMO e a uma diminuição mais acentuada nos primeiros 3 anos dos níveis de angina no paciente, visto que as taxas de ocorrência de morte e enfarte do miocárdio acabam por se encontrar em valores muito similares.^{19,21}

Estudo “ORBITA”

O “*Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial*” foi um estudo realizado entre 2013 e 2017 e publicado em 2017, que pretendia avaliar o peso do efeito placebo presente numa técnica invasiva como a realização de ICP. Os seus autores defendem que parte das melhorias experienciadas pelos pacientes e reportadas pelos profissionais depende também das expectativas que estes têm quando realizam uma técnica invasiva cujo principal objetivo é a melhoria sintomática de angina, e não se deve totalmente apenas ao impacto fisiológico da técnica realizada.⁵

Este estudo contou com as seguintes características:

- Estudo foi realizado em 5 centros, entre dezembro de 2013 e julho de 2017, e contou com 200 pacientes. Pacientes elegíveis já tinham realizado angiografia diagnóstica.
 - Critérios de Inclusão mais relevantes: entre 18-85 anos, com angina ou sintomas equivalentes e pelo menos uma estenose angiograficamente avaliada como significativa (>70%) em apenas um vaso, e apropriada para ICP farmacológico.
 - Critérios de exclusão mais relevantes: estenose >50% noutra vaso, síndrome coronário agudo, cirurgia prévia de BAC, doença coronária de tronco comum, contraindicação ao uso de stents farmacológicos, doença valvular severa, insuficiência ventricular esquerda severa, oclusão coronária crónica, hipertensão pulmonar moderada a severa ou esperança média de vida inferior a 2 anos.
- Na primeira fase, todos os pacientes foram sujeitos a 6 semanas de TMO. Após este período, realizaram uma série de avaliações (*Seattle Angina Questionnaire* e versão de 5 níveis do *EuroQoL 5 dimensions*, assim como medição de dados antropométricos, sinais vitais e realização de ECG) direcionadas principalmente à avaliação da sua condição cardíaca e também geral, e depois foram randomizados em 2 grupos: um grupo que iria realizar ICP, com 105 pacientes (grupo ICP), e outro no qual seria realizado um procedimento *sham*, com 95 pacientes (grupo Placebo). Após esta divisão começou a segunda fase, na qual 6 semanas após o procedimento os pacientes realizaram uma série de avaliações de *follow-up* iguais às da primeira fase para avaliar a sua evolução.
- O *outcome* primário foi definido como uma diferença na melhoria do tempo de realização de exercício entre os dois grupos.
 - Não houve diferenças considerativas entre os grupos, no final do estudo.
 - Também não houve diferença nas alterações dos níveis de angina avaliados entre os grupos, tanto na fase 1 como 2.

- Todas as fases foram realizadas sem conhecimento das equipas médicas nem dos pacientes quanto ao seu tratamento ou grupo ao qual pertenciam.

Assim, os autores do estudo concluíram que a realização de ICP não tem um efeito superior a um efeito placebo no que toca ao tempo de exercício que o paciente consegue realizar, mesmo em pacientes com sintomas isquémicos e estenose coronária severa tanto anatomicamente como funcionalmente. Também não foram encontradas melhorias noutros parâmetros como os questionários realizados pelos pacientes ou nos seus níveis de angina.

Logo, foi demonstrada a importância da realização de ensaios de comparação de técnicas consideradas *standard* com placebo, mesmo em técnicas invasivas, e que a melhoria experienciada pelos pacientes após realização de ICP é muito influenciada pelo efeito placebo experienciado pelo paciente.⁵

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os próprios autores do estudo reconheceram que a TMO foi intensiva relativamente à prática médica comum, com 1 a 3 consultas semanais por telefone entre o paciente e um cardiologista, algo que não pode ser replicado na prática médica convencional, com a intenção de obter o melhor tratamento anti-anginoso possível e reter desta forma o maior número de pacientes no estudo.^{5,21} Também referiram que foram excluídos pacientes com doença multivascular, sendo que estes provavelmente obteriam um maior benefício de uma intervenção com ICP, enquanto que o efeito placebo seria praticamente igual; assim, estes resultados não devem ser extrapolados para casos com SCC muito sintomático.²¹ Adicionalmente, qualquer ensaio que recorra a provas de exercício como um critério para *outcomes* poderá sofrer um viés pela experiência repetida dos pacientes à medida que se tornam mais experienciados a realizar esse exercício, no entanto, uma combinação de aleatoriedade entre os grupo e controlos com placebo deve distribuir este efeito igualmente entre os dois grupos, não afetando as suas conclusões.⁵ O estudo foi criticado por ter um número de pacientes relativamente baixo,²² no entanto, os autores responderam com o facto de que o estudo foi preparado de maneira a detetar alterações de tempo superiores a 30 segundos relativamente ao grupo placebo, e estatisticamente não eram necessários mais pacientes para ter uma resposta adequada e estatisticamente válida.⁵ Cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes não tinha evidência fisiológica de isquemia, logo seguindo as recomendações das *guidelines*, apenas deviam ter sido tratados farmacologicamente, nunca sendo sequer posta a hipótese de recorrer a ICP.²³ Um período *de follow-up* de 6 semanas também não é longo o suficiente para avaliar consequências a longo-

prazo como enfarte de miocárdio ou morte.²¹ Existem ainda outras críticas como a percentagem de pacientes que foi inicialmente considerada como adequada para fazer parte deste estudo (368 pacientes) representa uma percentagem mínima de 1,7% de todos os ICP's supostamente realizados nesses centros, logo estas conclusões também apenas se refletem numa porção pequena da população.²²

Embora o estudo *ORBITA* tenha sido elogiado por ser um estudo considerado *landmark* ao ser o primeiro a realizar procedimentos *sham* com ICP e pela sua atenção ao detalhe,²¹ na verdade não teve impacto na alteração da prática médica ou recomendações em *guidelines*. Os próprios autores reconhecem que intolerância aos fármacos ou mesmo as preferências do paciente podem acabar por favorecer o recurso a ICP.⁵ O seu impacto principal até pode ser mais direcionado para uma tentativa de mudança de pensamento dos profissionais, voltando a realçar a importância de terapêutica farmacológica adequada, o peso do efeito psicológico no bem-estar do paciente, (se o paciente e o seu médico acreditarem que o tratamento vai resultar, aumenta muito a probabilidade do seu sucesso- "*faith healing*"), e incentivar inovações na realização de novos estudos.²¹ Atualmente está em curso o *ORBITA2*, outro estudo similar que acabará o recrutamento de pacientes em novembro de 2022 e que tenta corrigir algumas das críticas colocadas: o período de *follow-up* foi aumentado para 12 semanas, e apenas pacientes com evidência objetiva de isquemia irão ser estudados.²⁴

Estudo “ISCHEMIA”

O “*Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease*” foi um estudo realizado entre 2012 e 2018 e publicado em 2020, que pretendia verificar se, em pacientes com SCC, os resultados práticos clínicos eram mais favoráveis em casos que recebiam ICP aliada a TMO, ou apenas TMO.⁶

Características do estudo:

- 5179 pacientes com isquemia moderada a severa separados em 2 grupos: no primeiro foi realizada uma estratégia invasiva inicial com angiografia e revascularização, assim como TMO (grupo Revascularização), enquanto no segundo grupo seria adotada uma abordagem mais conservadora e apenas se realizaria TMO (grupo TMO).
 - Critérios de inclusão mais relevantes: Pacientes com SCC e que demonstraram isquemia reversível moderada ou severa em testes imagiológicos, ou isquemia severa em provas de esforço sem testes imagiológicos (este último critério foi acrescentado após o início do estudo).
 - Critérios de exclusão mais relevantes: Taxa de filtração glomerular prevista <30ml/min ou doença renal em estadio terminal com recurso a diálise; doença valvular severa com grande probabilidade de necessitar de cirurgia durante o estudo; esperança média de vida inferior à duração do estudo; angina CCS classe III que surgiu recentemente, ou qualquer angina com um padrão de progressão rápida; angina CCS classe IV; pacientes com alto risco hemorrágico; realização prévia de BAC (exceto BAC há mais de 12 meses e cuja anatomia coronária tenha sido considerada adequada para PCI ou BAC recentemente) ; baixa satisfação relacionada com ou história de má aderência a terapêutica farmacológica; cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica não relacionada com isquemia; realização de PCI prévia; anatomia coronária imprópria para realização de PCI ou BAC; ocorrência de um síndrome coronário agudo nos últimos 2 meses; estenose>50% do tronco comum ; FEVE<35%; insuficiência cardíaca *New York Heart Association* classe III ou IV; ou angina descontrolada mesmo após doses máximas de terapêutica farmacológica.
- A terapêutica médica consistia em intervenções farmacológicas e prevenção secundária com alterações do estilo de vida, aplicadas de igual forma nos dois grupos.
- Definição de *outcome* primário como morte por causas cardiovasculares, enfarte de miocárdio, ou hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou paragem

cardíaca reanimada. O *outcome* secundário era definido como morte por causas cardiovasculares, enfarte de miocárdio ou qualidade de vida afetada por angina.

- Observou-se a ocorrência de 318 *outcomes* primários no grupo Revascularização e 352 *outcomes* primários no grupo TMO.
- Observaram-se 145 mortes no grupo Revascularização e 144 no grupo TMO.
- Resultados foram similares quanto aos *outcomes* secundários.
- O grupo Revascularização teve mais enfartes de miocárdio relacionados com o procedimento a que foram sujeitos, e menos enfartes não relacionados com o procedimento durante o *follow-up*, verificando-se assim uma diferença na taxa de eventos cardiovasculares num período precoce de *follow-up*.
- O grupo Revascularização teve mais eventos cardiovasculares numa fase inicial do estudo, e menos eventos a longo prazo, comparativamente com o grupo TMO.
- *Follow-up* médio de 3,2 anos.
- Nos pacientes do grupo Revascularização, 96% realizaram angiografia e 79% acabaram por realizar uma técnica de revascularização cardíaca (ICP ou BAC). No grupo TMO, 26% dos pacientes realizaram angiografia e 21% realizou uma técnica de revascularização, dos quais 19% realizou angiografia e 15% realizou revascularização antes da ocorrência de um *outcome* primário.
 - O número total de intervenções de revascularização foi de 5337 no grupo Revascularização e 1506 no grupo TMO.
- A qualidade de vida dos pacientes no que toca à frequência de angina não tinha valores significativamente diferentes entre os dois grupos.
 - No entanto, verificou-se que no casos em que os pacientes no início do estudo tinham angina múltiplas vezes por semana, a probabilidade de estar livre de angina era 3 vezes superior no grupo Revascularização quando comparado ao grupo TMO (45% vs 15%).

Assim, os autores do estudo concluíram que não foi encontrada uma relação entre uma abordagem inicial invasiva com angiografia, revascularização e TMO, e melhoria clínica após um tempo médio de 3,2 anos, quando comparada a uma abordagem inicial conservativa apenas com TMO. Após uma análise preliminar, também foi concluído que enfartes espontâneos provocam maior mortalidade que enfartes pós-procedimento, mas ainda é necessário um *follow-up* a longo prazo para avaliar melhor as implicações de provocar mais enfartes relacionados com procedimentos e menos enfartes não relacionados com procedimentos após uma estratégia invasiva.⁶

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os autores do estudo reconheceram algumas das suas limitações. São referidos o número diminuído de pacientes em relação ao previsto (de 8000 para 5179), taxas de ocorrência de eventos menores que o esperado e o período de *follow-up* não foi muito extenso. Os resultados também não são aplicáveis a um grupo grande de pacientes, como pacientes com síndrome coronário agudo recente, doença coronária com envolvimento do tronco comum, FEVE diminuída, insuficiência cardíaca de classe III ou IV, ou pacientes muito sintomáticos mesmo sendo tratados com terapêutica farmacológica em doses máximas. Cerca de 14% dos pacientes que passaram pelo processo de randomização foram excluídos do estudo por não terem um grau de isquemia alto o suficiente, mas uma análise posterior mostrou que a inclusão destes também não alteraria as conclusões do estudo.⁶ Um achado importante e que não é referido com muita importância é a observação de que uma abordagem inicial invasiva é mais eficaz a melhorar a qualidade de vida relativamente à angina, quando comparada com a abordagem conservadora.^{25,26} A população do estudo era de muito baixo risco, sendo que os critérios de inclusão até foram alargados para conter isquemia moderada a severa em prova de esforço sem necessitar de exames de imagem como forma de aumentar o risco dos pacientes, embora o uso deste critério para atingir esse objetivo seja questionável.²⁵ De facto, um estudo posterior demonstrou que de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do ISCHEMIA, cerca de 61% do número total de pacientes com SCC seriam impedidos de ingressar no estudo, logo não estão representados nos seus resultados. Também se observou que estes pacientes excluídos teriam piores *outcomes* a longo prazo se tratados com apenas TMO.²⁷ Observou-se ainda que cerca de 1 em cada 5 pacientes de cada grupo acabou por não receber o tratamento que lhe tinha sido atribuído no processo de randomização. Isto é mais razoável no grupo TMO, que pode acabar por necessitar de revascularização urgente, mas determinar que 21% das lesões do grupo de revascularização eram insignificantes ou não indicadas para tratamento cimenta ainda mais a ideia de que estes pacientes eram de muito baixo risco,²⁵ e também que os resultados obtidos devem ser mais criticados antes de serem aceites.²⁶ A decisão de determinar um *outcome* primário como enfarte de miocárdio pós-procedimento ou não relacionado ao procedimento também levanta questões, já que junta dois tipos diferentes de enfarte sob a mesma categoria quando há estudos que sugerem que enfartes pós-procedimentos têm um melhor prognóstico que os outros.²⁶ É preciso notar também que embora no grupo de revascularização tenha havido mais enfartes pós-procedimento numa fase inicial, esta tendência abrandou mais tarde, enquanto que a tendência de um maior número de enfartes não relacionados com procedimentos no grupo TMO continuou a aumentar até ao fim do período de *follow-up*, o que sugere a sua continuação a longo prazo e um aumento na diferença entre estes dois grupos,

favorecendo a escolha de uma abordagem invasiva após alguns anos.²⁵ Também não houve distinção na análise de resultados entre alguns subgrupos de alto risco como doença de 3 vasos, que poderiam ter diferenças de *outcome* relevantes. O grau de abertura da revascularização e diferenças entre tipos de revascularização também não foi avaliada, o que poderia também afetar os resultados caso esta não tenha tido qualidade similar à exigida pelos *standards* atuais.^{25,26} De qualquer maneira, o *ISCHEMIA* foi louvado por ter sido o maior estudo realizado até à data neste tópico, mostrando consistência nos resultados dos seus subgrupos e pelo seu uso de TMO e técnicas de revascularização contemporaneamente adequadas.^{26,28}

Na verdade, embora tenha sido o maior e mais completo estudo até à data, o *ISCHEMIA* veio mais uma vez fortalecer a ideia da importância de realizar TMO de forma prioritária e absoluta em todos os pacientes com SCC, já que sem garantir uma terapêutica médica adequada, os resultados obtidos vão ser sempre piores, mesmo realizando técnicas invasivas na melhor altura possível.²⁹ A abordagem adequada continua a ser personalizada ao paciente, adequando-a a cada caso, sendo que não há nenhuma abordagem universal que se mostre superior às outras. Após este estudo também surgiram dúvidas relacionadas com o método correto para avaliar SCC, sendo que o uso de TAC coronário mostrou-se como o melhor método para avaliar a presença de aterosclerose coronária e excluir doença de tronco comum, o que é mais útil para a escolha de um tratamento personalizado e adequado, do que apenas saber se o paciente tem isquemia ou não.²⁹ Foi sugerido um maior foco nos testes funcionais para o diagnóstico e avaliação da resposta hemodinâmica em vez de recorrer sempre a testes de imagem, como uma boa estratégia para a escolha de tratamento destes pacientes, no futuro.³⁰

CONCLUSÃO

O SCC continua a ser um problema num número crescente de indivíduos, e que ainda tem grandes impactos na qualidade de vida e mortalidade dos seus pacientes. Embora já se tenham desenvolvidos muitos avanços no seu tratamento e controlo, como em terapêuticas médicas cada vez mais eficazes e na criação e desenvolvimento de stents farmacológicos, ainda há um longo caminho a percorrer.

O recurso a revascularização é uma ferramenta fulcral no controlo de SCC, mas permanecem dúvidas quanto às situações adequadas onde a aplicar, ou até se acaba por ter consequências negativas no paciente, mesmo após a realização de inúmeros estudos sobre o tópico. Muitos destes estudos acabam também por ter algumas limitações importantes e que devem ser tidas em conta ao serem analisados, não se devem assumir as suas conclusões como verdades absolutas sem ter em conta o contexto sob o qual estas foram formadas. Assiste-se, de forma muito transversal, a uma limitação na validação externa.

Uma conclusão comum a praticamente todos estes estudos é a importância fundamental da terapêutica médica, sendo que uma aposta na sua otimização e manutenção é uma enorme mais-valia na vida do paciente. Também se verificou repetidamente que, pelo menos a médio prazo, a diferença entre revascularização aliada a TMO ou uso de apenas TMO em SCC estável é mínima, no que diz respeito ao risco de mortalidade, mas em pacientes com angina moderada a severa, recorrer a revascularização revela resultados mais promissores na melhoria da sua qualidade de vida além de parecer reduzir a taxa de enfarte do miocárdio e revascularização urgente. No estudo ISCHEMIA, o mais recente, a taxa de eventos foi assumida como não sendo estatisticamente diferente, muito alicerçada nas taxas de enfarte do miocárdio. Contudo, foi dado a mesma ponderação entre o evento coronário espontâneo e o peri-procedimento, assistindo-se ainda à divergência das curvas de sobrevida livre de eventos a partir dos 3 anos. E mais uma vez, a inclusão de doentes muito pouco sintomáticos ou mesmo assintomáticos e com FEVE preservada reduz a generalização destes resultados para uma população já de si com bom prognóstico em que a revascularização teria, à *priori*, um papel pouco relevante.

Outro fator muitas vezes esquecido, mas também importante, como demonstrado no *ORBITA*, é a importância da comunicação médico-paciente e uma transmissão objetiva e transparente dos tratamentos disponíveis e os prós e contras de cada um. O facto de se assistir a um efeito de placebo considerável numa intervenção com óbvias implicações fisiológicas mostra a importância da confiança do paciente no tratamento que está a realizar, o que deve motivar os profissionais de saúde a não se focar apenas na doença que estão a tratar, mas também na pessoa à sua frente.

A avançar para o futuro, seria uma boa aposta desenvolver mais os métodos de imagem e testes funcionais das artérias coronárias, já que o conhecimento destes fatores ajuda muito na decisão dos profissionais médicos sobre o melhor caminho a seguir, muito mais do que a observação objetiva do diâmetro de uma artéria estenosada. De facto, na maioria dos estudos realizados sobre este tópico, o recurso a angiografia coronária e/ou testes funcionais é tomada como garantida, o que não é refletido na prática médica do quotidiano. O desenvolvimento de meios mais baratos, mais fáceis de realizar e/ou menos invasivos mas que fornecem à mesma informações importantes seria uma grande ajuda e mais-valia nestes pacientes, e também para os profissionais responsáveis por eles.

Concluindo, o SCC vai continuar a ser uma doença com muitos fatores que influenciam o seu aparecimento e progressão, e não há nenhum modelo universal a aplicar em todos os pacientes que represente sempre os melhores resultados. Cada paciente e a sua doença devem ser tratados de forma individual e personalizada, sempre com o máximo de comunicação e confiança na relação médico-paciente e otimizando as ferramentas já disponíveis como terapêutica médica e revascularização, pondo sempre em primeiro lugar o bem-estar e qualidade de vida da pessoa.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization, Global health estimates: Leading causes of death; disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> ; Consultado pela última vez em 2022/04/20
2. Federação Portuguesa de Cardiologia; disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/dia-nacional-do-doente-coronario-2022/> ; Consultado pela última vez em 2022/05/22
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1503-1516.
4. de Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):991-1001.
5. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):31-40.
6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395-1407.
7. Katz D, Gavin MC. Stable Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):ITC17-ITC32.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477.
10. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med*. 1991;90(5):553-562.
11. Fihn S, Gardin J, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 126(25), 3097–3137.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165.
13. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):961-972.
14. Fernandez SF, Boden WE. Strategies in Stable Ischemic Heart Disease: Lessons from the COURAGE and BARI-2D Trials. *Current Atherosclerosis Reports*. 2010;12(6):423-431.
15. Prasad, A., Rihal, C. and Holmes, D.R., Jr (2008), The COURAGE trial in perspective. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.*, 72: 54-59.
16. Coylewright M, Blumenthal RS, Post W. Placing COURAGE in Context: Review of the Recent Literature on Managing Stable Coronary Artery Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(7):799-805.

17. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: A collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–94.
18. Fearon WF, Nishi T, de Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137(5):480-487.
19. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):250-259.
20. Heyndrickx GR, Tóth GG. The FAME Trials: Impact on Clinical Decision Making. *Interventional Cardiology Review*. 2016;11(2):116.
21. Lim GB. FFR-guided revascularization versus medical therapy—the debate goes on. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(11):612-612.
22. Rodriguez AE. The ORBITA trial: Why is it not the last nail for coronary angioplasty in stable angina patients? *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2019;20(1):80-81.
23. Morris PD, Warriner DR. PCI does not improve outcomes for patients with stable angina. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018;23(2):71-72.
24. The ORBITA trial: what it means to the Interventional Cardiologist. *Asian Pacific Society of Interventional Cardiology*. Jie Li Kua, Joshua P. Loh.. Disponível em: <https://www.apsic.net/%E2%80%9Corbita-trial-what-it-means-interventional-cardiologist%E2%80%9D-it-really-deal> ; Consultado pela última vez em 2022/06/02
25. Mavromatis K, Gershlick A. The Impact of the ISCHEMIA Trial on Clinical Practice: an Interventionist’s Perspective. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Published online July 29, 2021.
26. Tziakas D, Chalikias G, Triantis G, Dagre A. ISCHEMIA trial: Is there enough evidence to drive a change in clinical practice? A critical appraisal. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020;61(3):204-207.
27. Wasilewski J, Poloński L, Lekston A, et al. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center. *Trials*. 2015;16(1):411.
28. Lopez-Sendon J, Moreno R, Tamargo J. ISCHEMIA Trial: Key Questions and Answers. *European Cardiology Review*. 2021;16.
29. Hanson CA, Patel TR, Villines TC. The New Role of Cardiac Imaging Following the ISCHEMIA Trial. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2021;23(6):36.
30. Al-Lamee R, Jacobs AK. ISCHEMIA Trial. *Circulation*. 2020;142(6):517-519.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

