

Síndrome Coronariana Crônica: O que Esperar da Investigação e da Conduta após o ISCHEMIA?

Chronic Coronary Syndrome: What to Expect from Investigation and Management after ISCHEMIA?

Lucas Cronemberger Maia Mendes¹, Rafael Willain Lopes², Rodrigo Julio Cerci³, Simone Cristina Soares Brandão⁴

¹Hospital do Coração do Brasil / Rede D'Or - Brasília - DF Instituto Hospital de Base - Brasília - DF. ²Hospital do Coração - HCOR, São Paulo-SP. ³Quanta Diagnóstico por Imagem, Curitiba PR. ⁴Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE e Clínica Diagson, João Pessoa, PB.

Diversos ensaios clínicos têm questionado a melhor abordagem na Síndrome Coronariana Crônica (SCC). Talvez o maior exemplo tenha sido o estudo COURAGE (*Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease*) em pacientes estáveis com doença coronária obstrutiva documentada por angiografia invasiva, no qual o Tratamento Clínico Otimizado (TCO) associado ao procedimento de revascularização percutânea não foram melhores do que o TCO sozinho.¹ Na mesma linha, foi apresentado, no congresso da *American Heart Association* (AHA), em novembro de 2019, e ainda não publicado, o estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*), realizado em um perfil de pacientes com SCC de mais alto risco, se comparado ao COURAGE, selecionando aqueles com doença coronária obstrutiva e isquemia pelo menos moderada. Nele, a comparação de TCO apenas e TCO associado à revascularização não mostrou diferenças em termos de desfechos cardiovasculares maiores,² sugerindo que, na SCC, investir na melhora do perfil cardiometabólico parece ser o ponto-chave do tratamento.

O foco deste editorial é discutir o desenho e os resultados apresentados pelo ISCHEMIA até o momento, de maneira a contribuir para o debate. Antes de mais nada, é necessário lembrar a importância do conhecimento acumulado até aqui, que embasa diretrizes e não deve ser ignorado. Diante de um paciente com dor torácica crônica ou equivalente, o bom e velho raciocínio clínico nos ensina, há muitos anos, que devemos considerar inicialmente o diagnóstico e a estratificação do risco de Doença Arterial Coronariana (DAC), antes de determinar a conduta. A investigação pode ser iniciada pela identificação de aterosclerose coronária epicárdica (e, em caso de lesões moderadas a importantes, definir, por meio de métodos funcionais, se estes sintomas, de fato, são devidos às obstruções detectadas) ou por pesquisar primeiramente a presença de isquemia miocárdica significativa e saber na sequência se existe DAC obstrutiva ou não, e, em casos positivos, sua localização, carga aterosclerótica e gravidade. Ambas as informações interessam e contribuem

para o raciocínio clínico. Baseando-se na probabilidade pré-teste de DAC, a diretriz de SCC recém-lançada no congresso europeu de cardiologia de 2019 definiu a melhor estratégia para a avaliação inicial em cada caso – se avaliar primeiro a anatomia ou a presença de isquemia.³

O diagnóstico não invasivo da aterosclerose coronariana evoluiu muito nos últimos 10 anos, sendo facilitado pela grande acurácia da Angiotomografia de Coronárias (angio-TC) em relação à angiografia invasiva. Devido ao seu grande valor preditivo negativo, descartar DAC obstrutiva se tornou simples e seguro. Além disso, a detecção de aterosclerose discreta não obstrutiva já é capaz de repercutir na intensificação do tratamento medicamentoso, como demonstrado pelo estudo SCOT-HEART.⁴ Lesões entre 50% e 90%, por sua vez, não necessariamente têm repercussão funcional.³ Outra questão relevante é que o problema pode não estar restrito apenas nas artérias epicárdicas, abrangendo também a grande rede de capilares miocárdica. Não raro, a microcirculação tem se mostrado até mais importante do que a aterosclerose epicárdica para justificar a presença de sintomas por isquemia, uma vez que, em seu estado normal, conseguiria habitualmente suprir a demanda miocárdica, mesmo na presença de obstruções significativas nas artérias epicárdicas; já o inverso não é possível.⁵

Antes de esmiuçar os achados do estudo, é fundamental fazer ainda um parêntese para alertar que a intenção do ISCHEMIA não foi comparar qual seria a melhor estratégia inicial de investigação da SCC, se exame funcional ou angio-TC. Essa questão específica foi abordada em outros ensaios clínicos em pacientes sem DAC conhecida e com outro perfil de risco.^{4,6} O ISCHEMIA foi pensado para responder a seguinte pergunta: no cenário de um paciente portador de SCC, com isquemia miocárdica pelo menos moderada e obstrução coronária significativa ($\geq 50\%$ de obstrução luminal), ambas documentadas, existe realmente benefício em adicionar cateterismo e revascularização, quando possível, à TCO atual?⁷

Trata-se de estudo randomizado, não cego, que envolveu 320 centros e 37 países ao redor do mundo, e incluiu 5.179 pacientes com a premissa inicial de que houvesse isquemia moderada a importante, identificada por um exame funcional (lançando mão de cintilografia de perfusão miocárdica, ecocardiograma com estresse, teste ergométrico ou ressonância cardíaca), após o qual era realizada uma angio-TC para excluir pacientes com lesões obstrutivas epicárdicas não significativas ($< 50\%$ de obstrução luminal) ou com doença grave de Tronco de Coronária Esquerda (TCE). Os pacientes com este perfil de inclusão foram divididos em dois grupos: conservador, que seriam tratados apenas com TCO;

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Ensaio Clínico; Tratamento.

Correspondência: Lucas Cronemberger Maia Mendes •
SHLS 716 Bloco F Lote 6 - Asa Sul, Brasília - DF, 70390-700
E-mail: lucascmm@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/2318-8219.20200004

e o invasivo, que, além da TCO, de acordo com as diretrizes vigentes, seriam revascularizados, preferencialmente de maneira completa com angioplastia ou cirurgia, a depender da decisão caso a caso dos especialistas participantes.^{7,8}

Dos pacientes incluídos, 90% tinham angina; 75% da pesquisa de isquemia foi com exames de imagem e 25% com apenas teste ergométrico. Em caso de *clearance* de creatinina inferior a 60mL/minuto, evitou-se a angio-TC, por receio de nefropatia por contraste, mas, ainda assim, a maioria dos pacientes (73%) conseguiu realizar o exame. Os grupos foram analisados por intenção de tratar, acompanhamento médio de 3,3 anos, com mais de 99% de seguimento, e o desfecho primário escolhido foi o composto por morte cardiovascular, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca e parada cardíaca ressuscitada.^{2,7,8}

Ainda sobre os critérios de inclusão no estudo ISCHEMIA, a idade dos pacientes foi superior a 21 anos; isquemia moderada a importante foi definida como carga isquêmica superior a 10% na cintilografia de perfusão miocárdica; ecocardiograma de estresse evidenciando pelo menos três segmentos com hipocontratibilidade moderada a grave ou acinesia durante a fase de estresse; $\geq 12\%$ ou ≥ 3 segmentos com grave hipocontratibilidade ou acinesia na ressonância cardíaca; e teste ergométrico demonstrando infradesnívelamento do segmento ST no esforço $\geq 1,5$ mm em ≥ 2 derivações, ou $\geq 2,0$ mm em derivação única, em baixa carga (< 7 METs), e com angina. Além de rigor e clareza na definição do teste ergométrico, estes pacientes precisavam ter maior gravidade de lesão na angio-TC ($> 70\%$ de obstrução luminal) para serem incluídos, visando evitar o máximo possível os falsos-positivos. A inclusão de teste ergométrico foi importante, para aproximar o estudo da realidade de vários locais que ainda persistem com dificuldade de acesso a métodos de imagem mais sofisticados.^{7,8}

Os critérios de exclusão do ISCHEMIA foram: classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) III-IV; angina inaceitável, a despeito de TCO; Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$; Síndrome Coronária Aguda (SCA) nos últimos 2 meses; angioplastia ou Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM) nos últimos 12 meses. Pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/minuto ou em diálise foram realocados para um estudo auxiliar (ISCHEMIA CKD), e aqueles com isquemia detectada no exame funcional e sem lesões significativas na angio-TC foram para o estudo CIAO-ISCHEMIA.^{7,8}

Houve dificuldade no recrutamento de pacientes para o estudo, e a menor taxa de desfechos duros do que o previsto diminuiria o poder estatístico para menos de 60%. Isso fez com que mudanças fossem sugeridas por um painel independente em maio de 2017. Foram aprovadas a expansão do desfecho primário, inicialmente apenas morte e IAM; a redução do tamanho da amostra de 8.000 pacientes para os cerca de 5.000 randomizados, e o prolongamento do tempo de seguimento. Nesses moldes, foi obtido um poder estatístico $> 80\%$ de detectar redução relativa de 18,5% no desfecho primário, a favor do grupo invasivo.⁷ É importante ressaltar que a mudança de desfecho primário estava pré-especificada na descrição original do protocolo e, portanto, não comprometeu a análise dos resultados. Outro fato gerador de possíveis questionamentos é que 23% dos pacientes do grupo inicialmente proposto para TCO isolada precisaram de revascularização ao longo

do acompanhamento.² Do ponto de vista estatístico, não há preocupação com *crossover*, já que o objetivo da análise por “intenção de tratar” é justamente comparar estratégias iniciais e, assim, evitar uma série de vieses.

Os dois grupos do estudo (conservador e invasivo) tinham bastante semelhança em relação às características basais. Chama atenção a pequena proporção de mulheres, apenas 23% dos pacientes, e a alta prevalência de hipertensão (73%) e diabetes (42%); 33% tinham isquemia moderada, e 54% importante; quase metade dos pacientes incluídos era triarterial, com 87% acometendo a coronária descendente anterior (cerca de 47% localizada em terço proximal).² Trata-se de população de maior gravidade do que a de ensaios clínicos precedentes.

Outro ponto interessante foi o manejo dos fatores de risco: ao final do acompanhamento descrito, apesar de todo o rigor de um estudo controlado, 34% não estavam com estatina de alta potência; 30% não usavam Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA); 41% não atingiram a meta estabelecida de LDL colesterol < 70 mg/dL; 3% não usavam Ácido Acetilsalicílico (AAS) ou substituto; e, o mais impressionante, 59% não preenchiam critérios para “TCO de alto nível”, definido pelo alcance de todas as metas clínicas estabelecidas.² Isto mostra o quão difícil é colocar em prática o TCO.

Os exames de imagem funcional, por sua vez, foram realizados no início do estudo, em uma fase em que apenas 20% dos pacientes estavam otimizados quanto às metas terapêuticas para angina estável.² Seria interessante a obtenção de dados dos mesmos exames após implementação do tratamento (seja o grupo conservador, seja o grupo invasivo) para avaliar se houve redução importante de isquemia estresse-induzida e, mais ainda, se os pacientes que assim evoluíram tiveram menos desfecho do que aqueles que não o fizeram, de maneira análoga ao que foi observado no subestudo do COURAGE.⁹ Talvez esta análise nunca seja possível, visto que, na descrição do ISCHEMIA, a realização de testes de estresse para monitorização de SCC era desencorajada.⁸

Em relação aos resultados divulgados, não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho primário entre os grupos durante um *follow-up* médio de 3,3 anos: 15,5% no grupo conservador e 13,3% no invasivo (*Hazard Ratio* – HR: 0,93 - 0,80 a 1,08; $p = \text{NS}$). O mesmo ocorreu com os desfechos secundários, que incluíram a avaliação separada de cada um dos componentes do desfecho primário, e o acréscimo de acidente vascular encefálico em alguns cenários. Tanto as curvas do desfecho primário quanto as de certos desfechos secundários se cruzam ao redor dos 2 anos de acompanhamento, passando a haver suposta tendência de maior quantidade de desfechos no grupo tratado apenas com TCO.² O desfecho secundário analisado que encontrou diferença foi em relação ao controle de angina e à qualidade de vida, melhorados no grupo de estratégia invasiva, de maneira significativa e duradoura.¹⁰ Outro ponto que serve apenas como curiosidade é que, ao se analisar apenas IAM espontâneo, foi encontrada diferença significativa, sendo menor no grupo invasivo (HR = 0,67; 0,53 a 0,83; $p < 0,01$). Apesar disso, infartos periprocedimentos também acontecem no mundo real e devem ser levados em conta. Quando estes foram incluídos na subanálise (obviamente maiores no grupo tratamento invasivo), o resultado do desfecho IAM foi igual em ambos os grupos.²

Assim, até o momento, a mensagem principal do estudo ISCHEMIA é que, em pacientes com SCC e isquemia moderada a acentuada, de maneira geral adicionar revascularização à TCO não foi superior à TCO apenas, em termos de desfechos cardiovasculares maiores (morte, IAM, hospitalização por angina ou insuficiência cardíaca e parada cardíaca ressuscitada), e qualquer conclusão diferente está restrita ao campo especulativo.² Não se sabe se o efeito da revascularização pode se tornar importante no acompanhamento de mais longo prazo, a exemplo do que se observou em pacientes coronariopatas e com FEVE reduzida do estudo STICH.¹¹ No protocolo do ISCHEMIA, o tempo de seguimento foi pré-especificado, o Termo de Consentimento incluiu a possibilidade de contato por até 20 anos, e é possível que, nos próximos anos, tenhamos mais dados disponíveis.⁸

Como mensagens finais sobre o entendimento acerca da apresentação inicial dos resultados do estudo ISCHEMIA, temos que:

1. Propôs-se a confrontar diferentes estratégias de tratamento na SCC.
2. Não só reforça, como amplia o conceito advindo do COURAGE de valorizar o TCO: mesmo em pacientes com isquemia moderada a importante, o TCO pode ser ferramenta tão poderosa quanto as intervenções e deve ser considerada mais frequentemente como opção inicial também para estes pacientes, e não apenas naqueles com pouca ou nenhuma isquemia.
3. Saber a repercussão funcional foi o ponto de partida no estudo para estabelecer relação causal entre sintomas e lesões coronarianas obstrutivas observadas ou não posteriormente pela

angio-TC (14% não tinham doença obstrutiva maior que 50%).

4. Não foi questionada a importância de se conhecer a anatomia coronariana de pacientes com suspeita de SCC: presença, localização das lesões e seu grau de obstrução continuam sendo informações relevantes, lembrando que 5% dos pacientes foram excluídos do estudo pela presença de lesão de tronco.
5. Os resultados do estudo não se aplicam para pacientes com SCA.
6. Os resultados do estudo não se aplicam para pacientes com SCC, isquemia e FEVE <35%, ou com NYHA III-IV.
7. Os resultados do estudo não se aplicam para pacientes com SCC, isquemia e com lesão coronária epicárdica <50% ou com lesão de tronco.
8. Os resultados do estudo não se aplicam para pacientes com SCC, isquemia e sintomas limitantes a despeito de TCO.
9. É provável que impacte nas futuras diretrizes, diminuindo o grau de recomendação de tratamento invasivo em certos cenários de SCC, como, por exemplo, não mais indicando revascularização baseada apenas na informação do grau de isquemia;
10. A melhor abordagem para pacientes com suspeita de SCC é trazer o paciente para o centro da decisão, munido da maior quantidade de informações possíveis – dados clínicos, funcionais e anatômicos – e, a partir de então, decidir a melhor conduta.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
2. ISCHEMIA Study Results. Disponível em: <https://www.ischemiatrial.org/ischemia-study-results#slides>
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019 [cited 2019 Dec 13];ehz425. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/09/06/11/01/2019-esc-guidelines-for-chronic-coronary-syndromes>
4. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383-91.
5. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1639-53.
6. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
7. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018;201:124-35.
8. ISCHEMIA. The ISCHEMIA and ISCHEMIA-CKD Study Results are available! [Internet]. [cited 2019 Dec 13]. Available from: <https://www.ischemiatrial.org/sites/default/files/ischemiatrial/attachments/Protv2.pdf>
9. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al.; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
10. ISCHEMIA. ISCHEMIA-CKD [Internet]. [cited 2019 Dec 13]. Available from: https://www.ischemiatrial.org/system/files/attachments/ISCHEMIA-CKD%20QoL%20LBCT%20AHA%2019%20-%20Speratus_0.pdf
11. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al.; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.