

Comentário aos artigos de opinião online do American College of Cardiology:

**A NOBLE Trial and an Attempt to EXCEL: A Comparison of Two Randomized Trials of Unprotected LMT PCI vs. CABG**

**Mar 09, 2017, Expert Analysis, Vigneshwar Kasirajan, M.B.B.S., FACC**

**Revascularization of Left Main Disease: Do we EXCEL at Stenting? Or is it More NOBLE to Treat With Surgery? Mar 09, 2017, Expert Analysis, Michael Ragosta, M.D., FACC**

Luís Seca, Cardiologista de Intervenção do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

O tratamento da doença coronária com envolvimento do tronco comum tem sido objeto de intensa investigação nas últimas décadas. Com os avanços farmacológicos e a melhoria da tecnologia dos stent's, temos assistido a um número crescente de ensaios clínicos a comparar a intervenção coronária percutânea (ICP) com a técnica cirúrgica, o procedimento considerado *gold standard*.

No Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) de 2016 foram apresentados em simultâneo dois estudos de não inferioridade a comparar a ICP com a cirurgia de "bypass" aorto-coronário (CABG) na doença coronária do tronco comum, o estudo NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization) e o estudo EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization). Os resultados foram distintos e aparentemente contraditórios, o que gerou controvérsia na comunidade científica (Figura 1).

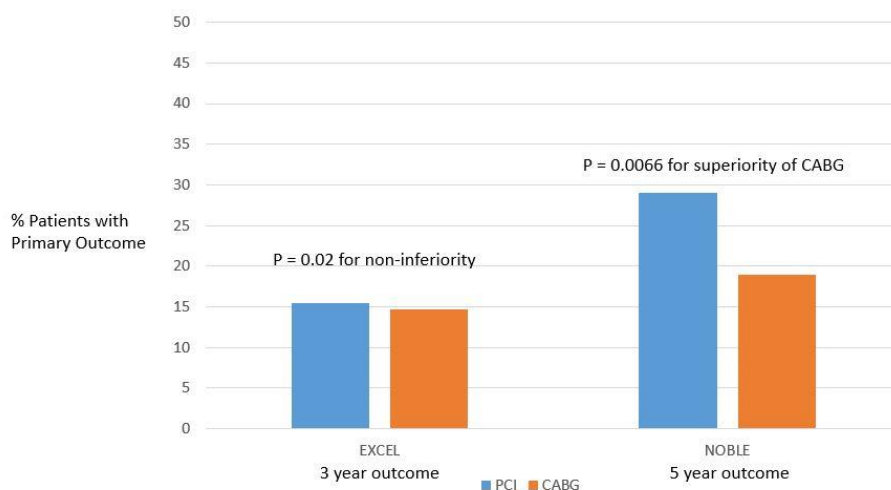


Figura 1 – Comparação dos *endpoint* primários do estudo NOBLE e estudo EXCEL

Kasirajan e Ragosta, nas suas análises online do American College of Cardiology (ACC), demonstram no entanto que os resultados poderão ser globalmente sobreponíveis entre si quando analisados de forma mais aprofundada.

O estudo EXCEL incluiu 1905 doentes com doença significativa do tronco comum passível de revascularização por ICP ou CABG e com score Syntax baixo ou intermédio (<32) , dos quais 948 foram tratados por ICP com stents de 2ª geração e 957 por CABG.<sup>1</sup> O *endpoint* primário combinado de morte por todas as causas, AVC ou EAM aos 3 anos foi de 15,4% do grupo da ICP e 14,7% do grupo da CABG, com a intervenção percutânea a atingir a não inferioridade (P=0,02). Os *endpoints* secundários, combinado aos 30 dias (4,9% para o grupo ICP e 7,9% para o grupo CABG) e combinado + revascularização do vaso alvo (TVR) aos 3 anos (23,1% no grupo ICP e 19,1% no grupo CABG), demonstraram mais uma vez não inferioridade para o grupo da ICP. A revascularização guiada por isquemia foi no entanto mais comum no grupo da ICP (12,6% no grupo ICP vs 7,5% no grupo CABG).

O estudo NOBLE randomizou 1201 doentes (598 no braço da ICP e 603 no CABG) com doença do tronco comum e até três lesões adicionais não complexas (definidas como oclusão total crónica, bifurcação com necessidade de 2 stents ou excessiva calcificação/tortuosidade).<sup>2</sup> O *endpoint* primário combinado de mortalidade por todas as causas, EAM não relacionado com o procedimento, AVC e necessidade de reintervenção aos 5 anos foi atingido em 29% no grupo da ICP e 19% no grupo da CABG, indicando superioridade estatística para o grupo cirúrgico (p=0,007). Relativamente aos *endpoints* individuais, a mortalidade por todas as causas não foi diferente, mas a percentagem de EAM, revascularização e AVC foi maior no grupo da intervenção percutânea.

Apesar de incluírem doentes com características basais semelhantes, os *endpoints* primários distintos poderão justificar as principais diferenças de resultados entre os dois estudos. Enquanto o estudo EXCEL considerou apenas morte, EAM e AVC aos 3 anos, o NOBLE incluiu adicionalmente a revascularização e um tempo de follow-up mais prolongado (5 anos). Se a necessidade de revascularização for adicionada ao *endpoint* principal do EXCEL, os resultados aproximam-se do NOBLE (Figura 2).

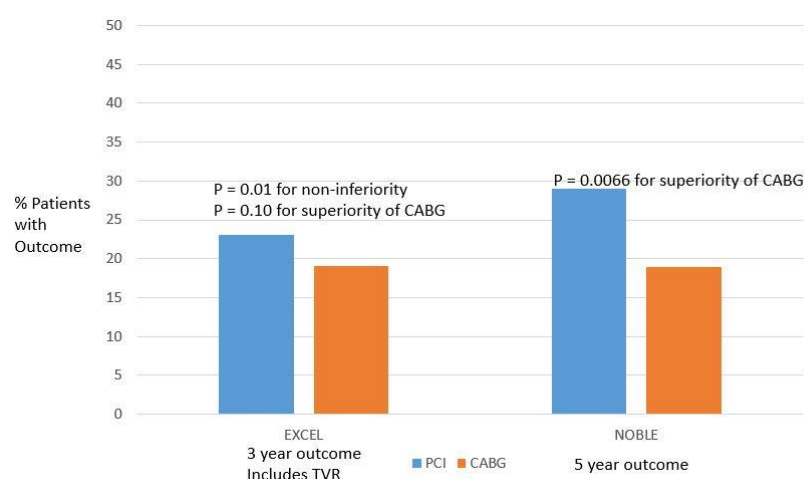


Figura 2 – Comparação dos *endpoint* primários do estudo NOBLE e estudo EXCEL, incluindo a taxa de revascularização repetida (TVR).

É provável ainda que a taxa de revascularização repetida aumente no grupo da

ICP entre os 3 e os 5 anos e por isso a percentagem de doentes que atingirá o *endpoint* combinado (incluindo a revascularização) seja igualmente semelhante ao do estudo NOBLE. Será necessário aguardarmos pelos resultados aos 5 anos do EXCEL para confirmar esta previsão.

De notar ainda a diferença no *endpoint* EAM entre os dois ensaios. No NOBEL só foi incluído o EAM não relacionado com o procedimento, enquanto no EXCEL também foi considerado o EAM periprocedimento, algo que ocorre mais frequentemente na CABG do que na ICP e com potencial impacto prognóstico.<sup>3</sup> Justifica-se desta forma uma menor taxa de eventos (menos EAM) no grupo cirúrgico do NOBLE quando comparado com o EXCEL.

A maior taxa de AVC no grupo da ICP do estudo NOBLE, que ocorreu após os 30 dias de randomização, carece de justificação biológica aparente e está em total discordância com a evidência científica prévia que demonstra, de forma consistente, uma maior taxa de AVC nos doentes revascularizados cirurgicamente.<sup>3</sup> O facto de tal ter ocorrido mais frequentemente após o primeiro ano e coincidente com a interrupção da dupla antigregação plaquetária (DAP) poderá levantar mais uma vez a questão do “timing” adequado da sua suspensão. Por outro lado, a taxa de trombose de stent no NOBLE foi quatro vezes superior à verificada no EXCEL e sobreponível à taxa de oclusão sintomática de exerto nos doentes cirúrgicos, algo que poderá estar relacionado com a utilização de stents farmacológicos com tecnologia de geração anterior.<sup>3</sup>

Em suma, os resultados díspares entre os estudos parecem resultar maioritariamente de diferenças nos desenhos e na definição dos *endpoints* combinados. A reduzida taxa de mortalidade em ambos os ensaios (cerca de 1%) e sem diferenças significativas entre as duas técnicas sugere que a ICP do tronco comum com doença adicional não complexa, à luz das técnicas atuais, poderá ser uma boa alternativa à cirurgia com um adequado perfil de segurança, ainda que à custa de um aumento potencial da taxa de reintervenção a longo prazo.

1 - Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2016;375:2223-35.

2 - Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52.

3 - Gersh Bernard J, Stone GW e Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease Do We Have the Evidence? *Circulation*. 2017;135:819-821