

COMENTÁRIOS A ARTIGOS CIENTÍFICOS



Julho 2021

Autor: Ana Rita Francisco, Fellow de Cardiologia de Intervenção, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte

Comentário ao artigo: Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis

Localização do artigo (DOI): [10.1093/eurheartj/ehab246](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246)

Abstract:

The value of elective coronary revascularisation plus medical therapy over medical therapy alone in managing stable patients with coronary artery disease was evaluated in this meta-analysis. Twenty-five trials involving 19 806 patients were included. Randomisation to elective coronary revascularisation reduced cardiac mortality compared with medical therapy alone. The cardiac survival benefit after revascularisation improved with longer follow-up times and was associated with fewer spontaneous myocardial infarction.

Palavras-chave: síndrome coronário crónico; revascularização coronária; terapêutica médica.



Racional e Objetivo do estudo:

A designação de síndromes coronárias crônicas, substituindo a doença coronária estável, introduziu nos últimos anos o conceito de progressão da doença aterosclerótica coronária, passível de modificação através de alterações de estilo de vida, terapêutica farmacológica ou revascularização. A terapêutica médica otimizada faz parte integrante do tratamento de todos os doentes, mas o papel da revascularização (cirúrgica ou percutânea) na redução da mortalidade ou nos outcomes cardiovasculares continua a ser controverso.

Em 2014, a meta-análise de Windecker et al. reportou uma redução da morte e do enfarte agudo do miocárdico (EAM) apenas nos doentes submetidos a bypass aorto-coronário (CABG) ou naqueles submetidos a revascularização percutânea PTCA com a nova geração de stents revestidos. Os resultados do follow-up a 5 anos do estudo FAME-2 confirmaram uma redução significativa no braço invasivo do endpoint combinado de morte, EAM e revascularização urgente, para além do benefício previamente documentado na redução da sintomatologia e da necessidade de revascularização urgente. Contudo, no ISCHEMIA, o maior ensaio randomizado a comparar estas duas estratégias na doença coronária estável, não se demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no endpoint combinado (morte cardiovascular, EAM, hospitalização por angina instável e insuficiência cardíaca) num seguimento mediano de 3,2 anos. Contudo, aos 5 anos, a incidência cumulativa estimada do endpoint combinado foi de 16,4% para o braço invasivo versus 18,2% no tratamento médico, sugerindo um benefício potencial da revascularização. Para além deste ensaio não ter atingido poder estatístico para ser conclusivo no que diz respeito à morte cardiovascular, o papel dos EAM peri procedimento, de significado clínico incerto, podem ter diluído o benefício da estratégia invasiva.

Assim, a presente meta-análise foi conduzida de forma a avaliar o efeito na mortalidade cardíaca de uma estratégia de revascularização precoce versus terapêutica médica isolada nos doentes com doença coronária estável, utilizando os dados no follow-up mais longo disponíveis para cada estudo.



Metodologia:

Foi efetuada uma revisão de todos os estudos na doença coronária estável que compararam uma estratégia não invasiva (terapêutica médica isolada) e uma estratégia invasiva (revascularização precoce e terapêutica médica), entre janeiro de 1979 e novembro de 2020, com avaliação da taxa de eventos reportados no seguimento mais longo. Os estudos que englobavam apenas doentes após síndrome coronário agudo (SCA) tinham de incluir por protocolo um teste de isquemia prévio e ausência de sintomas ou de isquemia em repouso.

O endpoint primário pré-especificado foi a mortalidade cardiovascular e os endpoints secundários o EAM espontâneo e sua associação com a mortalidade cardiovascular. Outros endpoints avaliados foram a mortalidade global, o EAM e o acidente vascular cerebral (AVC). Foi efetuada uma análise de sensibilidade para o endpoint primário excluindo os ensaios que incluíram apenas doentes após SCA, com oclusões crônicas ou que tiveram uma percentagem de CABG superior a 30%. Foi também efetuada uma análise de influência excluindo um estudo de cada vez, e excluindo os ensaios que englobaram doentes nos primeiros dois meses após SCA.

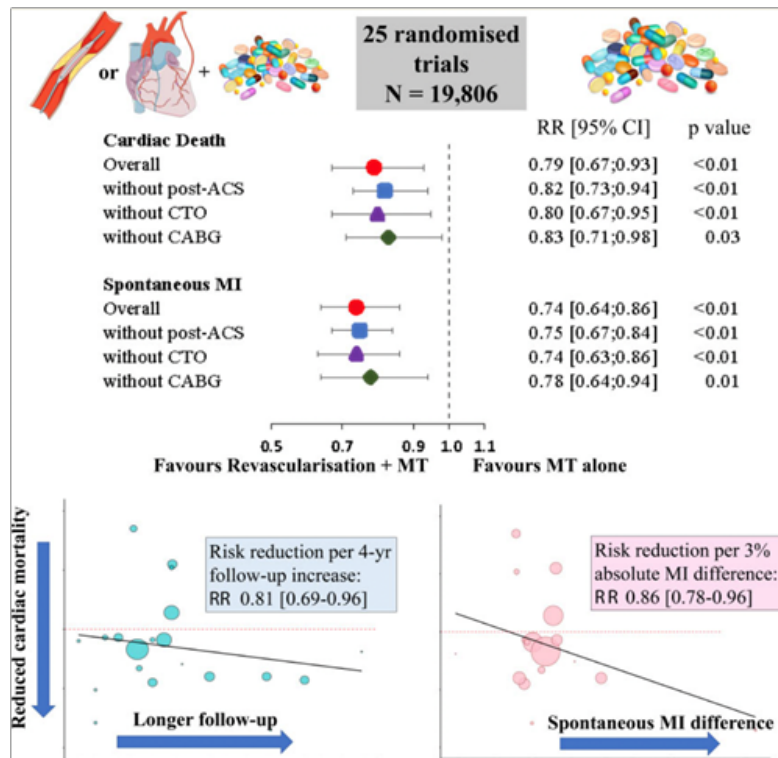
Foram avaliados por meta-regressão potenciais modificadores do efeito da revascularização incluindo o ano do ensaio, a diferença entre os braços de EAM espontâneo, a percentagem de doença multivaso, a percentagem de utilização de fármacos anti-trombóticos, estatinas, beta-bloqueantes, inibidores da enzima conversora da angiotensiva e bloqueadores dos receptores II da angiotensiva. Os dados foram analisados de acordo com o princípio de intention-to-treat utilizando a taxa de incidência [rate ratio (RR)] em vez do valor absoluto de forma a refletir a duração do ensaio. Os dados são apresentados em RR com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

COMENTÁRIOS A ARTIGOS CIENTÍFICOS



Resultados:

Foram incluídos nesta meta-análise 25 ensaios randomizados, num total de 19806 doentes: 10023 randomizados para revascularização precoce e 9783 para terapêutica médica isolada.



Comparativamente com a terapêutica médica isolada, a revascularização reduziu o risco de morte cardíaca [RR 0.79 (0.67–0.93), $P < 0.01$] e de EAM espontâneo [RR 0.74 (0.64–0.86), $P < 0.01$] (figura 1).

Por análise de meta-regressão, a redução de morte cardíaca no braço invasivo associou-se linearmente à duração do follow-up ($P=0,008$), à diferença de EAM espontâneo entre os dois braços ($P=0,01$) e à percentagem basal de doença multivaso ($P=0,004$). Foram efetuadas diversas análises de sensibilidade confirmando estes achados.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à mortalidade por qualquer causa e ao risco de AVC entre os dois grupos.

A estratégia invasiva precoce associou-se a uma redução de 24% nos EAM espontâneos, com impacto na sobrevivência. Em relação ao EAM peri-procedimento, não foi demonstrado associação com a taxa de morte cardíaca.



Discussão:

Os principais achados desta meta-análise foram: 1) a redução significativa da mortalidade cardíaca nos doentes randomizados para revascularização; 2) o benefício na sobrevivência aumentou progressivamente ao longo do tempo, com um incremento de 19% na redução do risco por cada 4 anos de follow-up; 3) verificou-se uma associação entre a redução da mortalidade cardíaca e a diferença entre os dois braços de EAM espontâneo.

Esta redução na mortalidade cardíaca foi dependente não apenas da revascularização, mas também da duração do seguimento, podendo refletir o benefício a longo prazo da revascularização em adição à terapêutica médica. Apesar da taxa global de EAM não ser diferente entre os dois grupos, a revascularização reduziu o risco de EAM espontâneo gradualmente ao longo do tempo, verificando-se ainda uma diluição temporal de eventuais complicações dos procedimentos invasivos – o que em seguimentos curtos pode mascarar o benefício da revascularização. Assim, as diferentes conclusões dos ensaios prévios poderão ser explicadas pela diferença no tempo de seguimento.

Estes achados são relevantes e úteis na interpretação dos resultados do ISCHEMIA, no qual, apesar de não se verificar uma redução estatisticamente significativa da mortalidade cardiovascular no final do follow-up (mediana de 3,2 anos), as curvas cruzam-se aos dois anos e continuam a divergir a favor da terapêutica invasiva.

Em termos de potenciais limitações, o facto de os autores não terem utilizado a morte global com endpoint primário tem sido criticado. Contudo, apesar de o ARC-2 considerar que este é o endpoint com menos viés, considera também que pode, para um procedimento concreto ou um device, ser menos específico que a morte cardiovascular.

Mais, dezassete dos 25 ensaios incluídos tiveram um crossover para o braço invasivo superior a 20% (atingindo valores de 66%), o que pode diluir o efeito da revascularização. Também o tipo e número de stents utilizados é bastante heterogéneo entre os estudos, dificultando a generalização dos resultados.

Apesar da presente meta-análise mostrar de forma consistente uma redução da morte cardíaca associada a uma estratégia invasiva precoce, incluiu ensaios publicados ao longo de mais de 4 décadas, englobando uma tremenda evolução quer na terapêutica médica quer nas técnicas de revascularização.



Desta forma, continuam a ser necessários ensaios contemporâneos (e idealmente com menor taxa de cross-over), com seguimento a longo prazo para confirmar o impacto da revascularização na mortalidade. Aguardamos ansiosamente pelos resultados do ISCHEMIA-EXTEND, que compara as duas estratégias a longo prazo – follow-up de aproximadamente 10 anos – e que trará evidência mais robusta no que diz respeito à mortalidade global.

Bibliografia

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
2. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;375:763-72.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2007; 356:1503–1516.
4. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:530-41.
5. Stephan Windecker, Stefan Stortecky, Giulio G Stefanini, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014 Jun 23;348:g3859.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250259.
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407.
8. David L. Brown and William E. Boden. Impact of revascularisation on outcomes in chronic coronary syndromes: a new metaanalysis with the same old biases? *European Heart Journal* (2021) 00, 1–4.
9. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 consensus document. *Euro Heart J* 2018;39:2192–2207.