

# COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



dezembro 2023

## A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina – ORBITA-2



### Autor do Comentário a Artigo Científico:

José Luís Martins, MD

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Autores do Artigo Original:

C.A. Rajkumar, .J. Foley, F. Ahmed-Jushuf, A.N. Nowbar, F.A. Simader, J.R. Davies, P.D. O’Kane, P. Haworth, H. Routledge, T. Kotecha, R. Gamma, G. Clesham, R. Williams, J. Din, S.S. Nijjer, N. Curzen, N. Ruparelia, M. Sinha, J.N. Dingu, S. Ganesanathan, R. Khamis, L. Mughal, T. Kinnaird, R. Petraco, J.C. Spratt, S. Sen, J. Sehmi, D.J. Collier, A. Sohaib, T.R. Keeble, G.D. Cole, J.P. Howard, D.P. Francis, M.J. Shun-Shin, and R.K. Al-Lamee

Localização do artigo (DOI): [10.1056/NEJMoa2310610](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610)

Data da publicação: dezembro de 2023

### Objetivo dos investigadores:

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da intervenção coronária percutânea (ICP) em comparação com um procedimento placebo simulado (*sham procedure*) para alívio da angina em doentes com angina estável que estavam sem medicação antianginosa.



## Mensagem-chave:

O ORBITA-2 mostrou que em doentes com doença coronária epicárdica estável e evidência de isquemia, a angioplastia esteve associada a melhoria dos sintomas de angina e aumentou o tempo de exercício quando comparada com um procedimento placebo.

## Desenho do Estudo e População:

- Doentes com angina estável foram randomizados de forma 1:1 para ICP (n = 151) ou procedimento placebo (n = 150). À data da inclusão, os doentes interrompiam os fármacos antianginosos.
- Para o grupo ICP, foi obrigatória a revascularização completa angiográfica e fisiológica dos vasos-alvo, sendo que a imagem intravascular foi incentivada.
- Em doentes com doença coronária multivaso, todos os vasos foram tratados durante o procedimento *index*.
- Os doentes do grupo placebo permaneceram sedados, sem qualquer intervenção adicional, pelo menos 15 minutos após a randomização.
  - Total *screened*: 923
  - Total de incluídos: 301
  - Tempo de seguimento: 12 semanas
  - Idade média dos doentes: 64 anos
  - Percentagem de mulheres: 21%

## Critérios de Inclusão:

- Candidatos a intervenção coronária percutânea com doença coronária grave documentada em Angio-TC ou coronariografia invasiva.
- Isquemia documentada de forma não invasiva ou avaliação coronária por fisiologia invasiva.

## Critérios de Exclusão:

- Idade < 18 e > 85 anos
- Síndrome coronário agudo recente
- Antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica (CABG)
- Doença do tronco comum
- Doença valvular grave ou disfunção ventricular grave
- Contra-indicação para terapêutica anti-trombótica
- Esperança média de vida < 2 anos

## Características do Estudo:

- % de doentes com FEVE normal: 96%
- *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*: I (4%); II (58%); III (39%)
- Tempo médio de duração da angina: 8 meses
- Vaso envolvido: Descendente anterior (55%); Coronária direita (22%); Circunflexa (9%)
- *Fractional flow reserve* médio (FFR):0.63; *Instantaneous wave free ratio* médio (iFR):0.78

## Endpoints:

End Point	PCI (N = 151)		Placebo (N = 150)		Odds Ratio or Difference (95% CI)†
	value	no. of patients with data	value	no. of patients with data	
Primary end point: angina symptom score — mean score‡	2.9	151	5.6	150	2.21 (1.41 to 3.47)§
Mean daily angina episodes — no.	0.3	151	0.7	150	3.44 (2.00 to 5.91)
Mean daily antianginal medication use — units¶	0.2	151	0.3	150	1.21 (0.70 to 2.10)
Secondary end points					
Mean treadmill exercise time — sec	700.9	123	641.4	112	59.5 (16.0 to 103.0)
CCS class — mean	0.9	147	1.7	146	3.76 (2.43 to 5.82)
End points assessed with the use of the SAQ					
Frequency of angina	80.6	146	66.2	145	14.4 (9.5 to 19.4)
Physical limitation	82.7	139	73.9	144	8.8 (4.7 to 12.9)
Angina stability	61.8	145	55.3	145	6.5 (0.5 to 12.5)
Quality of life	62.8	145	51.6	145	11.2 (6.2 to 16.1)
Freedom from angina	40	146	15	145	3.69 (2.10 to 6.46)
EQ-5D-5L descriptive system — mean score**	0.82	145	0.73	144	0.09 (0.05 to 0.13)
EQ-VAS — mean score**	73.1	146	66.9	143	6.2 (2.4 to 10.0)
Stress echocardiography score — mean score††	0.79	119	1.95	111	-1.17 (-1.56 to -0.78)

- **Endpoint primário** (score de melhoria dos sintomas de angina): 2.9 (PCI) vs. 5.6 (Placebo), OR 2.21 (1.41-3.47), p<0.001
- **Principais endpoints secundários**: tempo médio exercício (prova esforço): 700.9s vs. 641.4s  
Classe CCS: 0.9 vs. 1.7



## Comentário aos Principais Resultados:

- A discussão sobre o papel da angioplastia coronária na doença estável tem sido tema de constante debate entre a comunidade científica, incentivada nos últimos anos após os resultados do ORBITA em 2017 sugerirem um efeito placebo da angioplastia coronária percutânea. No ORBITA, não foi observada diferença no aumento do tempo de exercício, na frequência de angina ou na qualidade de vida entre indivíduos com doença coronária estável epicárdica de um vaso, submetidos a angioplastia coronária *versus* indivíduos submetidos a um procedimento *placebo*.
- Dois anos após o ORBITA, os investigadores do ISCHEMIA demonstraram também que uma estratégia invasiva de revascularização (percutânea ou cirúrgica) não reduzia o risco de eventos clínicos graves em comparação com uma estratégia conservadora farmacológica.
- Acompanhando esses resultados as recomendações Europeias e Americanas, apontam tanto a terapêutica médica como a revascularização (percutânea ou cirúrgica) como armas válidas no tratamento da doença estável em doentes sintomáticos. A terapêutica médica otimizada é considerada a abordagem de primeira linha (indicação de classe I), ficando a intervenção coronária percutânea reservada para os doentes com falência da terapêutica médica otimizada (também uma indicação de classe I).
- Uma das explicações apontadas para o resultado surpreendente do ORBITA foi a de uma abordagem guiada por estas recomendações. Isto, porque, em média os indivíduos incluídos estavam com três anti-anginosos após terminarem a fase de otimização médica, consideravelmente mais do que o observado na prática clínica diária. Aqueles que permaneceram sintomáticos, apesar da terapêutica anti-anginosa, provavelmente foram aqueles em que a angioplastia foi menos eficaz, pois os doentes efetivamente selecionados poderiam ter uma variedade de outras razões para a dor torácica.
- Neste contexto, a chave da diferença entre os dois estudos foi de que no ORBITA-2 os doentes suspenderam a medicação anti-anginosa duas semanas antes da randomização, permitindo, assim, isolar o efeito do tratamento da angioplastia. Destaca-se, no entanto, que fármacos como as estatinas e anti-trombóticos foram sempre mantidos ao longo do estudo.
- A população alvo mais abrangente (doença coronária multivaso), o tempo de seguimento consideravelmente maior (12 em vez de 6 semanas) e o *endpoint* primário diferente (*score* de sintomas de angina *versus* o tempo de exercício no ORBITA) são outras importantes diferenças a ter em consideração quando comparados os dois estudos.



## Comentário aos Principais Resultados:

- Um outro dado não publicado, mas muito interessante de salientar, foi feito em jeito de comentário por Rasha Al-Lamee, investigadora principal do ORBITA 2. Segundo a investigadora a decisão pelo *endpoint* primário foi elaborado após discussão com vários médicos, mas sobretudo com doentes. De facto, o que parece ser o mais relevante para os doentes reside “na quantidade” de medicamentos tomados, destacando-se como fator mais importante do que os sintomas de angina. A maioria dos doentes preferia ser um pouco mais sintomáticos se para isso tivesse de tomar menos medicamentos em detrimento de ter menos sintomas à custa de mais medicação. Para muitos, os efeitos colaterais são um grande problema, principalmente a fadiga, as tonturas, as cefaleias ou a disfunção erétil.
- Este estudo veio comprovar o que diariamente observamos na prática clínica – a angioplastia tem impacto na isquemia e não é meramente um efeito *placebo*. Salienta-se, no entanto, que apesar dos resultados positivos do ensaio, um número ainda considerável de doentes (~60%) manteve-se sintomático, apesar da resolução epicárdica da isquemia e que, por outro lado, houve doentes com resolução da angina, apesar do procedimento *placebo*. Estes mecanismos vão com certeza merecer atenção nos próximos anos, em eventuais estudos direcionados.
- O ORBITA 2 engloba assim o tipo de doentes que nos chegam à sala de hemodinâmica na vida real, uma vez que a maioria dos doentes é, neste momento, submetido a revascularização coronária com poucos ou mesmo nenhum fármaco anti-anginoso.
- Assim, em conclusão, tendo por base a discussão médico-doente, temos agora evidência de duas estratégias que devem ser encaradas como complementares e não competitivas na abordagem do doente com doença coronária estável obstrutiva, cada uma com seus próprios benefícios, riscos e custos associados.



## Referências Bibliográficas:

1. Ganesanathan S, Rajkumar CA, Foley M, et al. Cardiopulmonary exercise testing and efficacy of percutaneous coronary intervention: a substudy of the ORBITA trial. Eur Heart J 2022;May 26:[Epub ahead of print].
2. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al., on behalf of the ORBITA-2 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. N Engl J Med 2023;389:2319-30
3. Editorial: White HD. Changing the Orbit Around Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. N Engl J Med 2023;389:2387-8.
4. Redfors B, Stone GW, Alexander JH, et al. Outcomes According to Coronary Revascularization Modality in the ISCHEMIA Trial. J Am Coll Cardiol 2023;Nov 11:[Epub ahead of print].