

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



abril 2024

Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.



Autor do Comentário a Artigo Científico:

Afonso Félix Oliveira

Cardiologista

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Hospital de Santa Cruz

Autores do Artigo Original:

Seung-Jung Park, Jung-Min Ahn, Do-Yoon Kang, Sung-Cheol Yun, Young-Keun Ahn, Won-Jang Kim, Chang-Wook Nam, Jin-Ok Jeong, In-Ho Chae, Hiroki Shiomi, Hsien-Li Kao, Joo-Yong Hahn, Sung-Ho Her, Bong-Ki Lee, Tae Hoon Ahn, Ki-Yuk Chang, Jei Keon Chae, David Smyth, Gary S. Mintz, Gregg W. Stone, Duk-Woo Park.

Localização do artigo (DOI): [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6)

Revista e data de publicação: The Lancet, abril, 2024

Introdução:

O estudo **The Preventive Coronary Intervention on Stenosis with Functionally Insignificant Vulnerable Plaque (PREVENT)** é um ensaio clínico aleatorizado, da iniciativa do investigador, multicêntrico, que pretende responder à pergunta:

- A angioplastia coronária (PCI) preventiva em lesões ateroscleróticas, não limitantes de fluxo, com características de “placa instável” (*vulnerable plaques*) é superior à terapêutica médica otimizada relativamente a *major adverse cardiovascular events*?

Este ensaio pretende confirmar a teoria, construída com base em avaliações pré-clínicas, estudos observacionais e ensaios aleatorizados de pequena dimensão, de que a angioplastia coronária preventiva promove a estabilização de placas instáveis reduzindo, dessa forma, os eventos cardiovasculares a longo prazo, quando comparando com terapêutica médica.

Ao longo deste comentário, irei assinalar as principais características do ensaio PREVENT, descrevendo também a minha opinião sobre o desenho, execução, resultados e implicação clínica.



População:

O ensaio PREVENT adotou um desenho bastante controlado, selecionando uma população com baixa carga de doença coronária, sobretudo no vaso alvo (excluídos doentes com PCI prévia no vaso alvo, duas lesões no vaso alvo, doentes com 2 ou 3 lesões alvo).

Os doentes eram incluídos após avaliação angiográfica (estenoses > 50%), lesões não limitantes de fluxo (FFR < 0.8) e demonstração de placa instável (IVUS, NIRS ou OCT).

Doentes com cirurgia CABG prévia ou características anatómicas de maior dificuldade para intervenção (tortuosidade, cálcio, bifurcações) foram também excluídos.

5627 doentes com lesões intermédias (>50%) foram avaliados por FFR. 3562 (63%) tiveram lesões com FFR > 0.8 e portanto não limitantes de fluxo. Destes, 1608 (45%) tiveram evidência de placas instáveis cumprindo os critérios de inclusão e de exclusão.

1608 doentes foram aleatorizados 1:1 (803:803) para PCI preventiva ou terapêutica médica otimizada. A aleatorização foi estratificada pela presença de Diabetes e pela presença de angioplastia concomitante num vaso diferente do intervencionado.

As características de base encontram-se bem distribuídas entre os grupos. A idade mediana é de 64 anos. Cerca de 75% dos doentes são do sexo masculino, 17% de fumadores, 65% de hipertensos. Apenas 6% tinham história prévia de enfarte e apenas 14% tinham angioplastia prévia. Fibrilhação auricular e doença renal crónica estavam presentes apenas em 1-2% dos doentes. Os doentes têm fração de ejeção preservada.

A apresentação clínica mais frequente foi síndrome coronário crónico em 85% dos doentes - angina estável ou isquemia silenciosa.

O IVUS foi utilizado em 95% das avaliações de placa instável na *baseline* e, por isso, os critérios mais frequentemente utilizados para esta classificação foram a área luminal mínima 4mm² e um *plaque burden* superior a 70%.

Os principais critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos de seguida.



Critérios de inclusão (necessário todos):

1. > 18 anos com consentimento assinado
2. Síndrome Coronária Crónica ou Síndrome Coronária Aguda
3. Lesões *non-culprit* com estenose > 50% por estimativa visual
4. Lesões não limitantes de fluxo por FFR > 0.80
5. Lesões com placa instável, *vulnerable plaque*, por imagem intravascular - IVUS, NIRS, OCT - cumprindo 2 de 4 critérios:
 1. A *minimal lumen area of less than 4.0 mm² by intravascular ultrasonography or optical coherence tomography*;
 2. A *plaque burden of more than 70% by intravascular ultrasonography*;
 3. A *lipid-rich plaque by near-infrared spectroscopy (defined as maximum lipid core burden index within any 4 mm pullback length*;
 4. A *thin-cap fibroatheroma detected by radiofrequency intravascular ultrasonography or optical coherence tomography (defined as a ≥10% confluent necrotic core with >30° abutting the lumen in three consecutive frames on radiofrequency intravascular ultrasonography or as a lipid plaque with arc >90° and fibrous cap thickness <65 μm on optical coherence tomography)*.

Critérios de exclusão:

Os principais critérios de exclusão foram:

1. *Previous coronary-artery bypass grafting*;
2. *Target-lesions previously stented*;
3. *Patients with three and more target lesions*;
4. *Two target lesions in the same coronary artery*;
5. *Heavily calcified or angulated lesions*;
6. *Bifurcation lesions requiring two-stent techniques*.

Intervenção:

A intervenção em estudo no ensaio PREVENT é a PCI preventiva de lesões não limitantes de fluxo com características de placa instável. Para responder à pergunta enunciada na introdução é muito importante que a PCI seja realizada de acordo com a melhor prática clínica. Assim, a PCI preventiva foi sempre guiada por imagem intracoronária de IVUS ou OCT.

A intervenção foi realizada de forma *open label*. No entanto, a adjudicação de eventos foi realizada de forma *blinded* para a intervenção realizada.



Quando foi desenhado e iniciado, o ensaio PREVENT assentava no *stent* absorvível ABSORB. A teoria propunha que após estabilização da placa e reabsorção da estrutura do *stent* a artéria se tornasse remodelada e estabilizada. O *stent* ABSORB foi comprovadamente associado a trombose tardia em ensaios de grande escala tendo sido retirado do mercado. Esta ocorrência levou, em parte, à estagnação do desenvolvimento de *stents* absorvíveis. Após estes eventos, o ensaio PREVENT alterou o *stent* utilizado para um *stent* farmacológico metálico - XIENCE.

Após a angioplastia os doentes foram submetidos a dupla anti-agregação durante 6 ou 12 meses de acordo com a indicação clínica.

Controlo:

O braço controlo é a terapêutica médica otimizada de acordo com as *guidelines* em vigor.

A terapêutica administrada ficou ao critério do investigador, reconhecendo-se a evolução das *guidelines* durante o período do ensaio. A utilização de estatina de alta intensidade foi recomendada.

A informação apresentada no artigo sobre a terapêutica utilizada no braço controlo é relativamente escassa, remetendo-se para o apêndice. É dito, no entanto, que a utilização de dupla anti-agregação foi, naturalmente, mais frequente no braço da angioplastia preventiva.

Seria interessante avaliar a utilização de anti-agregação simples neste braço, não sendo linear a indicação para esta terapêutica em doentes com síndrome coronário crónico na ausência de angioplastia prévia.

Endpoints, análise estatística e seguimento:

Endpoints e análise estatística

O *endpoint* primário é um *endpoint* composto de morte de causa cardíaca, enfarte do miocárdio pelo vaso alvo, revascularização do vaso alvo ou hospitalização de angina instável aos 2 anos de seguimento. A análise foi *intention-to-treat* para todos os *endpoints*.

Endpoints secundários foram os componentes do *endpoint* primário e, particularmente, um *endpoint* de carácter mais pragmático - mortalidade, enfarte agudo do miocárdio ou revascularização do miocárdio.

O ensaio tem um poder estatístico relativamente adequado para o *endpoint* primário, embora a taxa de eventos tenha sido bastante inferior à estimada pelos autores. Em contrapartida, o efeito observado foi significativamente superior ao estimado inicialmente. Contudo, a baixa taxa de eventos é um ponto vulnerável da análise, podendo introduzir maior risco de um resultado falso positivo. O poder estatístico para análises secundárias é limitado pelo tamanho da amostra e baixa taxa de eventos observada.



Os eventos foram adjudicados por um comité independente *blinded* para a intervenção de cada doente. Este ponto é importante num ensaio *open label* como o PREVENT.

Seguimento:

Os doentes foram seguidos clinicamente aos 1,6, 12 meses e depois anualmente.

No braço de angioplastia preventiva, 74 (9%) dos doentes fizeram crossover para o grupo controlo. No braço controlo, 12 (1%) dos doentes fizeram crossover para o grupo de angioplastia preventiva. Os motivos para o crossover foram “*patient or physician preference*”.

No braço de angioplastia preventiva, 23 (3%) dos doentes foram perdidos para *follow-up* ou retiraram consentimento. No braço controlo, 27 (3%) dos doentes foram perdidos para *follow-up* ou retiraram consentimento.

O seguimento foi concluído quando o último doente aleatorizado cumpriu o *follow-up* mínimo de 2 anos. O tempo mediano de seguimento foi de 4.3 anos no grupo de angioplastia preventiva e de 4.4 anos no grupo controlo. O tempo máximo de seguimento foi de 7.9 anos em ambos os grupos.

O colesterol LDL médio em ambos os grupos foi de 64 mg/dL (SD 21) em ambos os grupos durante o seguimento.

Resultados:

Os principais resultados a destacar do artigo são:

- Aos 2 anos, o **endpoint primário, um endpoint composto de morte de causa cardíaca, enfarte do miocárdio pelo vaso alvo, revascularização do vaso alvo ou hospitalização de angina instável**, ocorreu em três (0,4%) pacientes no grupo de intervenção coronária percutânea preventiva e em 27 (3,4%) pacientes no grupo controlo (diferença absoluta de -3,0 pontos percentuais [IC 95% -4,4 a -1,8]; p=0,0003).
- Analisando os componentes do **endpoint primário**, a taxa de eventos foi sempre inferior no grupo de angioplastia preventiva, embora o baixo número de eventos limite o poder estatístico de comparações.
- O **endpoint composto de morte por causas cardíacas ou enfarto do miocárdio do vaso-alvo** foi significativamente inferior, aos 2 anos, no grupo de PCI preventiva (dois [0,3%] pacientes vs onze [1,4%] pacientes; diferença absoluta de -1,1 pontos percentuais [IC 95% -2,0 a -0,2]).
- O **endpoint composto de morte por todas as causas, enfarte do miocárdio ou qualquer revascularização** também foi menor no grupo de intervenção coronária percutânea preventiva do que no grupo de terapia médica ótima. Aos 2 anos, o *endpoint* ocorreu em 24 doentes (3.0%) no grupo de PCI preventiva e em 41 doentes (5.2%) no grupo controlo (diferença absoluta -2.2 (-4.1 to -0.2)).

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



abril 2024

- Durante o seguimento, ocorreram duas trombozes de stent (0,2%) em lesões-alvo no grupo de PCI preventiva e três trombozes de stent em lesões não-alvo no grupo de terapia médica otimizada.
- Eventos de acidente vascular cerebral e hemorragia não diferiram entre os dois grupos. Quatro (<1%) dos 741 pacientes tiveram um total de cinco eventos adversos agudos relacionados com a PCI preventiva.
- A PCI preventiva foi realizada em 729 (91%) dos 803 pacientes alocados para PCI preventiva. Destes, foi utilizado o stent ABSORB em 237 (33%) e o stent XIENCE em 491 (67%).
- A análise de subgrupos, embora mostre algumas diferenças estatisticamente significativas, não é interpretável pelo baixo número de eventos.

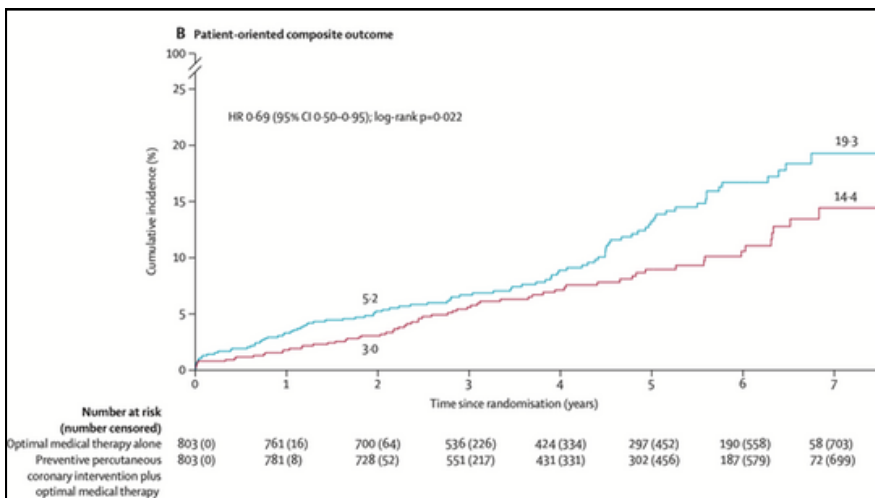
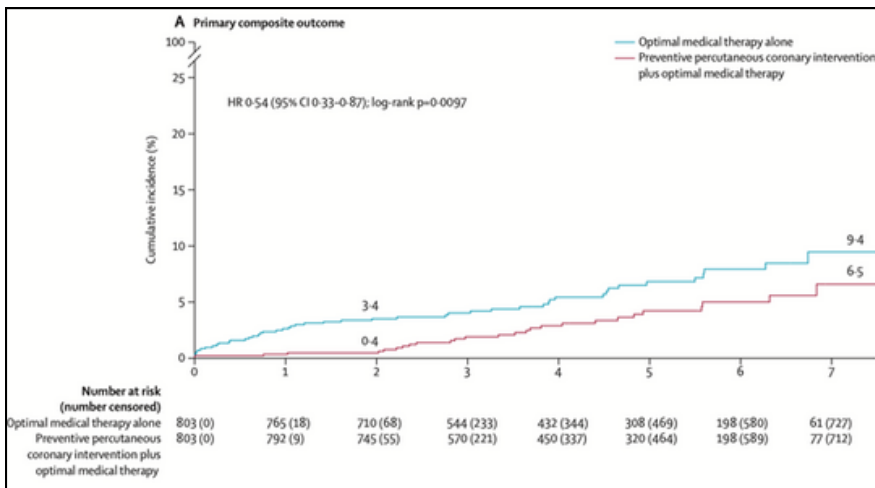


Figure 2: Time-to-event curves for the primary composite outcome and key secondary patient-oriented composite outcome
 (A) Cumulative incidence of the primary composite outcome of death from cardiac causes, target-vessel myocardial infarction, ischaemia-driven target-vessel revascularisation, or hospitalisation for unstable or progressive angina during the entire follow-up period. (B) Cumulative incidence of the secondary patient-oriented composite outcome of death from any cause, any myocardial infarction, or any repeat revascularisation. Event rates are noted at 2 years (the time of the primary endpoint) and at 7 years (maximum follow-up). HR=hazard ratio.

	Preventive percutaneous coronary intervention (n=865) plus optimal medical therapy (n=741)	Optimal medical therapy alone (n=865)
Patients without non-target-vessel preventive percutaneous coronary intervention*		
Total percutaneous coronary intervention time, min	29 (18-45)	0
Total amount of contrast media used, mL	150 (120-200)	0
Patients with non-target-vessel preventive percutaneous coronary intervention†		
Total percutaneous coronary intervention time, min	57 (40-73)	46 (25-65)
Total amount of contrast media used, mL	250 (200-300)	200 (150-250)
Any percutaneous coronary intervention-related acute adverse events		
Total	7 (<1%)	3 (<1%)
Acute stent or scaffold thrombosis	1 (<1%)	1 (<1%)
Distal dissection of at least type B	1 (<1%)	0
Side branch occlusion	3 (<1%)	2 (<1%)
Distal embolisation	1 (<1%)	0
Coronary perforation	1 (<1%)	0
Preventive percutaneous coronary intervention-related acute adverse events		
Total	4 (<1%)‡	0
Acute stent or scaffold thrombosis	1 (<1%)	0
Distal dissection of at least type B	1 (<1%)	0
Side branch occlusion	2 (<1%)	0
Distal embolisation	1 (<1%)	0
Coronary perforation	0	0

Data are median (IQR) or n (%). *Preventive percutaneous coronary intervention group n=461; optimal medical therapy group n=569. †Preventive percutaneous coronary intervention group n=280; optimal medical therapy group n=296. ‡One patient has two events.

Table 3: Procedural safety outcomes in the as-treated population



Discussão e implicação clínica:

O ensaio PREVENT deve ser analisado como um ensaio *proof-of-concept* em que foi avaliada a teoria de que a realização de angioplastia preventiva em lesões não limitantes de fluxo (>50% estenose e FFR >0.8), com características de placa instável por imagem intracoronária, permite a redução de eventos cardiovasculares major.

Neste sentido, é um ensaio muito controlado, incluindo uma população muito específica e características de lesões particulares. É importante termos isto em conta pois poderão existir desafios de generalização dos resultados para outros doentes e outro tipo de lesões, sendo também importante que estes resultados se possam confirmar no futuro em ensaios de maior dimensão. O desenho *open-label* deve ser visto também como uma importante limitação, embora os autores tenham introduzido medidas para limitar o seu impacto (adjudicação cega de eventos). O baixo número de eventos, em ambos os braços, é também um fator importante a ter em conta. O baixo número de eventos limita o poder estatístico e acarreta algum risco de estar perante um resultado falso positivo que carece de confirmação. O baixo número de eventos decorre da população selecionada e da excelência de cuidados em ambos os braços, mesmo que 30% das angioplastias tenham sido realizadas com *stent* ABSORB.

Apresentadas que estão as limitações, podemos focar-nos nas lições importantes a retirar deste ensaio clínico. O PREVENT é publicado pouco após os resultados do ORBITA-2. Estes dois ensaios *proof-of-concept* permitem-nos compreender melhor o impacto da angioplastia coronária. O ORBITA-2 consagra o papel da angioplastia no tratamento sintomático de isquemia do miocárdio, algo que havia sido recentemente questionado. Os resultados do PREVENT sugerem que a angioplastia preventiva de lesões não limitantes de fluxo com placa instável pode estabilizar localmente a lesão aterosclerótica, o que contribui para a diminuição de eventos cardiovasculares major. Estas observações surgem também no contexto da publicação de resultados a médio prazo do ensaio ISCHEMIA, onde se observa uma diminuição da taxa de enfarte espontâneo do miocárdio.

Em conclusão, o ensaio PREVENT é um estudo muito importante para a nossa compreensão do impacto da angioplastia coronária. Na minha opinião, não poderemos considerar os seus resultados definitivos sobretudo pelo baixo número de eventos. No entanto, existe um sinal significativo de que a angioplastia preventiva de lesões instáveis não limitantes de fluxo (>50% estenose e FFR >0.8) pode reduzir eventos clínicos importante além da terapêutica médica otimizada. O papel da imagem intracoronária sai também reforçado, quer no diagnóstico quer no apoio à angioplastia de excelência realizada neste ensaio.